

ダーブロック錠 1mg、同錠 2mg、 同錠 4mg、同錠 6mgに関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はグラクソ・スミスクライン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1. 起原又は発見の経緯

ダプロデュスタットは、本邦及び海外で GlaxoSmithKline 社が経口製剤の腎性貧血治療薬として開発中の低分子化合物であり、通常の酸素分圧下で低酸素誘導因子（HIF）プロリン水酸化酵素（PHD）を阻害する、新しい作用機序を有する薬剤である。ダプロデュスタットは、エリスロポエチン（EPO）産生細胞において HIF- α を安定化させ、その結果として内因性 EPO を増加させる。HIF 経路の活性化は、トランスフェリン／トランスフェリン受容体／フェロポーチン等の鉄代謝に関与する遺伝子の発現も増強させる[Thompson, 2012; Gupta, 2017]。

腎性貧血は、慢性腎臓病（CKD）における代表的な合併症の一つであり、EPO 及びヘモグロビン（Hgb）値の低下、更に、循環血中の赤血球数の減少により特徴づけられる。CKD 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, 2016]において、腎性貧血は、腎臓において Hgb の低下に見合った十分量の EPO が産生されないことによって引き起こされる貧血であり、貧血の主因が腎障害以外に求められないものと述べられている（2.5.1.2.）。

腎性貧血治療には、経口又は静脈注射による鉄補充、赤血球造血刺激因子製剤（ESA 注射剤）及び輸血が用いられる。腎性貧血は十分量の EPO が産生されないことによって引き起こされる貧血であるため、治療には、赤血球造血を促進する ESA 注射剤を使用し、必要に応じて鉄補充療法を行うことがガイドラインで推奨されている[日本透析医学会, 2016]。しかしながら、これらの治療方法には、大きな限界があることが指摘されており（2.5.1.3.及び2.5.6.1.）、腎性貧血において、安全かつ有効に使用可能な経口投与による代替治療法のアンメットニーズはあると考えられた。これらの状況に基づき、ダプロデュスタットは、腎性貧血を有する成人の保存期慢性腎臓病（ND）患者、血液透析（HD）患者及び腹膜透析（PD）患者を対象に、1日1回経口投与の腎性貧血治療薬として開発された。

1.5.2. 開発の経緯

1.5.2.1. 本邦における開発の経緯

ダプロデュスタットの薬物動態、薬力学、安全性を検討するため、2011年に日本人及び白人の健康成人に対する第Ⅰ相試験（PHI115385試験）を実施した。その後、2013年より腎性貧血を有する CKD 患者を対象に国内第Ⅱ相試験（PHI116099試験）を実施するとともに国際共同第Ⅱ相試験（PHI113633、PHI113747試験）に参加し、第Ⅲ相試験で検討するダプロデュスタットの用法・用量を検討した。その後、2016年より日本人腎性貧血患者に対するダプロデュスタットの有効性及び安全性について検証するため、国内第Ⅲ相試験（204716、201754、201753試験）を実施した。

ダプロデュスタットの腎性貧血を適応とする本承認申請では、上記の試験の他に海外で実施された第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験を含む計 25 試験にて臨床データパッケージを構成した（表 2.5.1-3 及び表 2.5.1-4）。ダプロデュスタットは、腎性貧血を有する HD 患者、ND 患者及び

PD 患者のいずれにおいても有効であり、多くの被験者で Hgb 値が目標範囲内に到達・維持された。忍容性は概ね良好であり、有害事象のプロファイルは ESA 注射剤と同様であった。また、ダプロデュスタットは、生理的変動内の血漿中 EPO 濃度で、Hgb 値を目標範囲内に到達・維持させた。これらの試験成績より、ダプロデュスタットは、腎性貧血治療薬として現在使用されている ESA 注射剤に代わる新たな腎性貧血治療の選択肢となり得ると考えられ、今般、承認申請を行うこととした。

ダプロデュスタットの本邦での臨床試験は全て完了しており、海外では 40 カ国以上で第 III 相試験を含む臨床試験を実施中である。2020 年 5 月時点で、承認申請を行った国はない。

1.5.2.2. 規制当局による助言の概略

ダプロデュスタットの本邦における開発戦略に関して助言を得るため、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との対面助言を実施した。対面助言における主な助言内容は 2.5.1.4.2. に記載することとし、本項では助言内容とそれに基づく開発計画の概略を記載する。なお、これらの対面助言、医薬品 相談及び医薬品 相談の議事録を 1.13.2. に添付する。

1.5.2.2.1. 医薬品 相談（ 年 月 日実施）

、及び について相談し、（ ） 及び（ ） について。一方、 により 及び であるため、 することが との助言を得た。これを受けて、 することとした。

1.5.2.2.2. 医薬品 相談（ 年 月 日実施）

・、 、 等について相談した。 については以下の助言を得た。

- ・ には となる。
- ・ 、 及び することについて、。
- ・ （ ）を について。 （ ）及び（ ）は、 することは 考えるが、 するための こと。また、 に関して、 し、 こと、及び （ ）は、 ことは との助言を得た。

上記の助言を受け、[] [] [] [] [] ([] []) を []
[] し、[] についても [] の上、[] [] []
[] することとした。

1.5.2.2.3. 医薬品相談（ 年 月 日実施）

[illegible]

本対面助言では、[] [] [] され、かつ []
[]、 []
と考えるが、 [] であるかは、 [] []
[] する []。したがって、 [] []
[] との助言を得た。

1.5.2.2.4. 医薬品■相談 (■, ■年■月■日実施)

()で()
) ()されたことから、()
及び()を()をし、
及びすること、
()すること、
するため()すること、及び()について相談し、
()の助言を得た。

1.5.2.2.5. 医薬品 相談 (年 月 日実施)

「[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]」において [redacted]
[redacted]ため、[redacted]について相談した。本対面助言では、[redacted]
[redacted] [redacted]及び [redacted] [redacted]
[redacted]、[redacted]において、[redacted] [redacted]及び [redacted] [redacted]
[redacted]する [redacted]との助言を得た。

これを受けて、()において、
 することとした。

1.5.2.2.6. 医薬品 相談（ 年 月 日実施）

こと、
 ことから、ダプロデュースタットの
 及び について し、 旨の助言を得た。

試験項目／試験番号		国内	海外
品質に関する試験			○
非臨床試験	薬理		○
	ADME		○
	毒性	反復投与毒性試験	○
		遺伝毒性試験	○
		がん原性試験	○
		生殖発生毒性試験	○
		局所刺激性試験	○
		その他の毒性試験	○
第Ⅰ相試験	PHI114703 試験		○
	PHX111427 試験		○
	PHI112842 試験		○
	PHI112843 試験		○
	PHI115385 試験		○
	200942 試験		○
	PHI115573 試験		○
	200229 試験		○
	PHI113634 試験		○
	200232 試験		○
	200231 試験		○
	PHI113635 試験		○
	PHI116008 試験		○
	207727 試験	○	
第Ⅱ相試験	PHI116099 試験		○
	PHI113633 試験		○
	PHI113747 試験		○
	PHI112844 試験		○
	PHI116581 試験		○
	PHI116582 試験		○
	PHI114837 試験		○
	204836 試験		○
第Ⅲ相試験	204716 試験		○
	201754 試験		○
	201753 試験		○

図 1.5-1 開発の経緯図

参考文献

Gupta N, Wish JB. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients With CKD. Am J Kidney Dis. 2017 Jun;69(6):815-26.

Thompson JW, Bruick RK. Protein degradation and iron homeostasis. Biochim Biophys Acta. 2012;1823(9):1484-90.

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」 2015 年版. 透析会誌. 2016;49(2):89-158.

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

ダプロデュスタットは、外国において 2020 年 5 月現在、承認申請されていない。ダプロデュスタットの外国における開発状況を [1.5.3.](#)に示す。

また本項では、以下の資料を添付した。

1.6.1. 企業中核データシート（COMPANY CORE DATASHEET）の原文

GLOBAL DATASHEET

Daprodustat

1.7. 同種同効品一覧表

同種同効品として、エベレンゾ錠（ロキサデュスタット）、ネスブ注射液プラシリンジ〔ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）〕及びミルセラ注シリンジ〔エポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）〕をダーブロック錠（ダプロデュスタット）と対比して表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販 売 名	ダーブロック錠 1 mg ダーブロック錠 2 mg ダーブロック錠 4 mg ダーブロック錠 6 mg	エベレンゾ錠 20 mg エベレンゾ錠 50 mg エベレンゾ錠 100 mg	ネスプ注射液 5 µg プラシリンジ ネスプ注射液 10 µg プラシリンジ ネスプ注射液 15 µg プラシリンジ ネスプ注射液 20 µg プラシリンジ ネスプ注射液 30 µg プラシリンジ ネスプ注射液 40 µg プラシリンジ ネスプ注射液 60 µg プラシリンジ ネスプ注射液 120 µg プラシリンジ ネスプ注射液 180 µg プラシリンジ	ミルセラ注シリンジ 12.5 µg ミルセラ注シリンジ 25 µg ミルセラ注シリンジ 50 µg ミルセラ注シリンジ 75 µg ミルセラ注シリンジ 100 µg ミルセラ注シリンジ 150 µg ミルセラ注シリンジ 200 µg ミルセラ注シリンジ 250 µg
一 般 名	ダプロデュスタット	ロキサデュスタット	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）
会 社 名	グラクソ・スミスクライン株式会社	アステラス製薬株式会社	協和キリン株式会社	中外製薬株式会社
効能又は効果	腎性貧血	透析施行中の腎性貧血	腎性貧血 骨髄異形成症候群に伴う貧血	腎性貧血
添付文書改訂日	—	2019 年 11 月	2019 年 7 月	2020 年 1 月

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

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

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

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100mg
Evrenzo® Tablets 20mg・50mg・100mg

日本標準商品分類番号
873999

	錠20mg	錠50mg
承認番号	30100AMX00239	30100AMX00240
販売開始	2019年11月	

	錠100mg
承認番号	30100AMX00241
販売開始	2019年11月

貯法：室温保存
有効期間：4年

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]

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

	有効成分（1錠中）	添加剤
エベレンゾ錠20mg	ロキサデュスタット20mg	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50mg	ロキサデュスタット50mg	
エベレンゾ錠100mg	ロキサデュスタット100mg	

3.2 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
エベレンゾ錠20mg	フィルムコーティング錠	淡黄赤色				★602
			直径	厚さ	重量	
			約5.6mm	約3.0mm	約0.09g	
エベレンゾ錠50mg	フィルムコーティング錠	淡黄赤色				★605
			直径	厚さ	重量	
			約8.1mm	約3.7mm	約0.21g	
エベレンゾ錠100mg	フィルムコーティング錠	淡黄赤色				★610
			直径	厚さ	重量	
			長径：約13.1mm 短径：約7.0mm	約5.0mm	約0.42g	

4. 効能又は効果

透析施行中の腎性貧血

5. 効能又は効果に関連する注意

投与開始の目安は、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10g/dL未満、腹膜透析患者ではヘモグロビン濃度で11g/dL未満とする。

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。

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 (μg/週)	エポエチンベータベゴル (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

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（2.0g/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				
	10.5g/dL未満	10.5g/dL以上11.5g/dL以下	11.5g/dL超12.5g/dL以下	12.5g/dLを超える	
-1.0g/dL未満	1段階増量	1段階増量	変更なし		休薬し、Hb値が11.0g/dL未満になった時点から1段階減量して再開
-1.0g/dL以上1.0g/dL以下	1段階増量	変更なし	1段階減量		
1.0g/dL超2.0g/dL以下	変更なし	1段階減量	1段階減量		
2.0g/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)	20mg	40mg	50mg	70mg	100mg	120mg	150mg	200mg

(注) 1回投与量は3.0mg/kgを超えないものとする。また、200mgを超える場合は、50mg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時間以上間隔がある場合は、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。

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2.0g/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、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^{1)～3)}。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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100mg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Cmax及びAUCinfが上昇した⁴⁾。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]

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⁵⁾⁶⁾。[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⁵⁾⁶⁾。

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。

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^{7)～9)}。[16.4、16.7.1参照]

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AUCinfが低下した ¹⁰⁾ 。
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AUCinfが低下した ¹⁰⁾ 。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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AUCinfが上昇した ¹¹⁾¹²⁾ 。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上昇した。 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AUCinfが上昇した ¹³⁾ 。 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AUCinfが上昇した ¹⁴⁾ 。 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。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血拴塞栓症（3.4%）

脳梗塞（0.7%）、急性心筋梗塞（0.2%）、シャント閉塞（1.6%）等の血拴塞栓症があらわれることがある。[1.参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満
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	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	CK増加	ALT増加
代謝及び栄養障害		低アルブミン血症	高カリウム血症、高リン酸塩血症、鉄欠乏、食欲減退
神経系障害			浮動性めまい
精神障害			不眠症

	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満
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

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^{15)～18)}。

13. 過量投与

13.1 症状

本剤を健康成人に5 mg/kg（510mg）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。

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。

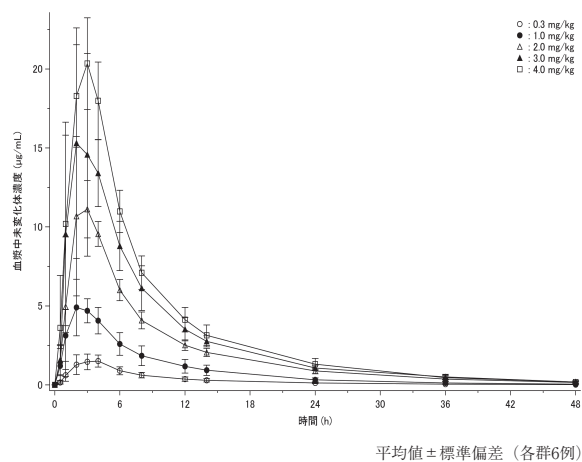
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

(1) 単回投与

健康成人男性（30例）に本剤0.3～4.0mg/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¹⁹⁾。



本剤単回投与時の平均血漿中未変化体濃度の推移

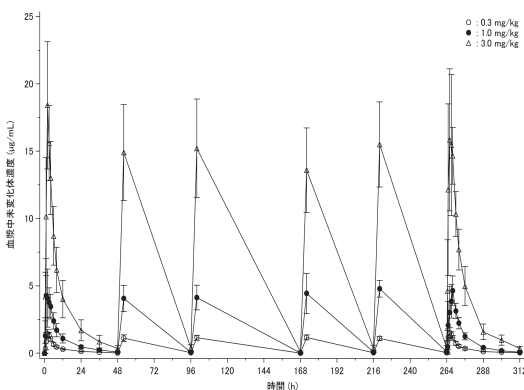
健康成人における単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	例数	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (h)	AUCinf ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	t _{1/2} (h)
0.3mg/kg	6	1.9±0.3	3.0(2.0-4.0)	13.8±3.4	8.3±0.9
1.0mg/kg	6	5.4±1.0	2.0(2.0-3.0)	43.6±11.9	8.4±2.3
2.0mg/kg	6	12.9±2.3	2.0(1.0-4.0)	99.7±13.3	9.3±2.1
3.0mg/kg	6	18.9±3.5	2.0(2.0-4.0)	139.3±18.9	9.0±1.9
4.0mg/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、Tmaxは中央値（範囲）

(2) 反復投与

健康成人男性（21例）に本剤0.3～3.0mg/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¹⁹⁾。



平均値±標準偏差（各群7例）

本剤反復投与時の平均血漿中未変化体濃度の推移

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	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (h)	AUC ₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	t _{1/2} (h)
0.3mg/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
1.0mg/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
3.0mg/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、Tmaxは中央値（範囲）

16.1.2 血液透析患者

血液透析患者（12例）に本剤1.0mg/kg又は2.0mg/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、透析の影響はわずかであった²⁰⁾。

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	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (h)	AUC ₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	t _{1/2} (h)
1.0mg/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
2.0mg/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、Tmaxは中央値（範囲）

16.1.3 腹膜透析患者

母集団薬物動態解析の結果、腹膜透析患者と血液透析患者の薬物動態に明確な差はみられなかった²¹⁾。

16.2 吸収

本剤を空腹時に経口投与したとき、おおむね投与2時間後にCmaxに到達する。

健康成人男性（16例）に本剤100mgを食後に単回経口投与したときのCmax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、AUCinfへの影響はわずかであった²²⁾。

16.3 分布

血漿蛋白結合率が非常に高く（約99%）、主にアルブミンと結合した²³⁾（*in vitro*試験）。

16.4 代謝

健康成人男性（6例）に200mg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、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、4-O-β-グルクロン酸抱合体、4-O-β-グルコース抱合体が認められ、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²⁴⁾（外国人データ）。ロキサデュスタットの水酸化代謝は主にCYP2C8が寄与し、4-O-β-グルクロン酸抱合体代謝は主にUGT1A9が寄与する⁷⁾⁸⁾（*in vitro*試験）。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人男性（16例）に本剤100mg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²²⁾。

健康成人男性（6例）に200mg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²⁵⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

本剤100mgを重度の腎機能障害患者（eGFR<30mL/min/1.73m²）9例に単回投与した際のAUCinf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。Cmaxの平均値には明確な差はみられなかった²⁶⁾（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

本剤100mg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Cmax及びAUCinf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⁴⁾（外国人データ）。[9.3.1参照]

16.6.3 高齢者

高齢健康被験者（65歳以上）24例に本剤50～200mgを単回投与した際のCmax及びAUCinf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²⁷⁾（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験

ロキサデュスタットはCYP2C8、UGT1A9、BCRP、OATP1B1、OAT1及びOAT3の基質であり、CYP2C8（K_i値16.0μM）、BCRP（IC₅₀値3.05μM）及びOATP1B1（IC₅₀値2.59μM）に対して阻害作用を有する^{7)~9)28)}。[10.参照]

16.7.2 本剤の薬物動態に及ぼす併用薬の影響

(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AUCinf及びCmax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Cmax及びAUCinfの低下は軽減された¹⁰⁾（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AUCinfは12%低下し、Cmaxは影響を受けなかった²⁹⁾。[10.2参照]

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%信頼区間) (リン吸着薬併用投与時/ロキサデュスット単独投与時)	
					Cmax	AUCinf
セベラマ ー炭酸塩	2400mg 1日3回 投与	200mg 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)
			同時投与	24	0.48 (0.43,0.54)	0.54 (0.49,0.58)
酢酸カル シウム	1900mg 1日3回 投与	200mg 単回 投与	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)
			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)

(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³⁰⁾³¹⁾。
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¹³⁾¹⁴⁾（外国人データ）。「10.2参照」

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%信頼区間) (相互作用薬併用投与時/単独投与時)	
				Cmax	AUCinf
ゲムフィロジル (国内未承認) (CYP2C8及び OATP1B1阻害剤)	600mg 1日2回 投与	100mg 単回投与	18	1.37 (1.29,1.46)	2.35 (2.15,2.56)
プロベネド (UGT、OAT1 及びOAT3阻害剤)	500mg 1日2回 投与		18	1.38 (1.22,1.56)	2.25 (2.14,2.37)

16.7.3 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

(1) 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AUCinf及びCmax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AUCinf及びCmaxは上昇した¹¹⁾¹²⁾（外国人データ）。
「10.2参照」

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%信頼区間) (本剤併用投与時/単独投与時)	
					Cmax	AUCinf
シンバ スタチン	シンバ スタチンを 40mg 単回投与	200mg 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)
			同時投与	28	2.76 (2.34,3.24)	1.85 (1.54,2.23)
シンバ スタチン アシド体 (代謝物)	シンバ スタチン アシド体 (代謝物)	200mg 隔日 投与	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)
			同時投与	28	4.47 (3.86,5.18)	2.93 (2.63,3.25)
			同時投与	24	1.34 (1.11,1.63)	1.96 (1.71,2.26)

(2) その他の薬剤

本剤200mgとの併用によって、ププロピオン（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150mg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^{32)~34)}（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相比較試験（血液透析、赤血球造血刺激因子製剤（ESA：erythropoiesis stimulating agents）からの切替え）

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）を対象に、前治療のESAの用量に応じて本剤70mg又は100mgから開始し、Hb値に応じて用量を20～300mgの間で調整し、週3回24週間経口投与した。また、実薬対照としてダルベポエチンアルファを設定した。その結果、投与18週から24週の平均Hb値のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤投与群で-0.04g/dL、ダルベポエチンアルファ投与群で-0.03g/dLであり、本剤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¹⁵⁾。

副作用発現頻度は、本剤投与群で22.0%（33/150例）、主な副作用は、高血圧3.3%（5/150例）、嘔吐、網膜出血、低アルブミン血症各2.0%（3/150例）であった。

17.1.2 国内長期投与試験（血液透析、ESAからの切替え）

血液透析施行中の腎性貧血患者163例を対象に、前治療のESAの用量に応じて本剤70mg又は100mgから開始し、Hb値に応じて用量を20～300mgの間で調整し、週3回52週間経口投与した。その結果、投与46週から52週の目標Hb値維持率（平均Hb値が10.0g/dL以上12.0g/dL以下であった患者割合）は71.2%（116/163例）であった¹⁶⁾。

副作用発現頻度は、27.6%（45/163例）であった。主な副作用は、嘔吐3.1%（5/163例）、腹部不快感、シャント閉塞各2.5%（4/163例）であった。

17.1.3 国内一般臨床試験（血液透析、ESA未治療）

ESA未治療の血液透析施行中の腎性貧血患者75例を対象に、本剤50mg又は70mgから開始し、Hb値に応じて用量を20～300mgの間で調整し、週3回24週間経口投与した。その結果、投与終了時までの累積奏効率（Hb値が10.0g/dL以上を達成、かつベースラインよりHb値が1.0g/dL以上上昇した患者割合）は、本剤50mg開始群で86.5%（32/37例）、本剤70mg開始群で89.2%（33/37例）であった¹⁷⁾。

副作用発現頻度は、21.3%（16/75例）であった。主な副作用は、シャント閉塞、リパーゼ増加各2.7%（2/75例）であった。

17.1.4 国内一般臨床試験（腹膜透析）

腹膜透析施行中の腎性貧血患者56例（ESA未治療の患者13例、ESAからの切替え患者43例）を対象に、ESA未治療の患者には本剤50mg又は70mgを、ESAからの切替え患者には前治療のESAの用量に応じて本剤70mg又は100mgから開始し、Hb値に応じて用量を20～300mgの間で調整し、週3回24週間経口投与した。その結果、投与18週から24週の目標Hb値維持率（平均Hb値が10.0g/dL以上12.0g/dL以下であった患者割合）は、ESA未治療の本剤50mg開始群で83.3%（5/6例）、ESA未治療の本剤70mg開始群で100.0%（7/7例）、ESAからの切替え患者で74.4%（32/43例）であった¹⁸⁾。

副作用発現頻度は、37.5%（21/56例）であった。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。

18. 薬効薬理

18.1 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³⁵⁾。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、エリスロポエチンが増加することにより、赤血球形成が促進されると考えられる。

18.2 HIF-PH阻害作用及びエリスロポエチン産生作用

ロキサデュスタットは、*in vitro*においてHIF-PHであるプロリン水酸化酵素ドメイン (PHD) 1、PHD2、及びPHD3を阻害した³⁵⁾。また、ヒト肝細胞培養系においてHIF-2 α 蛋白の蓄積を誘導し、エリスロポエチン産生を増加させた³⁶⁾。

18.3 貧血改善作用

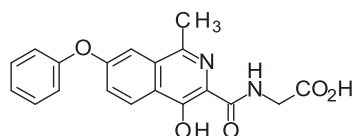
ロキサデュスタットは、ラット貧血モデルにおいて、ヘモグロビンやヘマトクリットを増加させた^{37)~39)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ロキサデュスタット (Roxadustat)

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

構造式：



分子式：C₁₉H₁₆N₂O₅

分子量：352.34

性状：ロキサデュスタットは白色～黄色の結晶又は粉末である。水にほとんど溶けず、エタノール (99.5) に溶けにくい。

21. 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。

22. 包装

〈エベレンゾ錠20mg〉

30錠 (3錠×10)

〈エベレンゾ錠50mg〉

30錠 (3錠×10)

〈エベレンゾ錠100mg〉

30錠 (3錠×10)

23. 主要文献

- 1) Besarab, A. et al. : N. Engl. J. Med. 1998 ; 339 : 584-590 [R-08167]
- 2) Singh, A.K. et al. : N. Engl. J. Med. 2006 ; 355 : 2085-2098 [R-08168]
- 3) Pfeffer, M.A. et al. : N. Engl. J. Med. 2009 ; 361 : 2019-2032 [R-08169]
- 4) 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 CTD 2.7.6.13) (DIR190035)
- 5) 社内報告書：ラット・生殖発生毒性試験 (2019年9月20日承認 CTD 2.6.6.6.3.1) (DIR190040)
- 6) 社内報告書：ラット・乳母哺育試験 (2019年9月20日承認 CTD 2.6.6.6.3.2) (DIR190041)
- 7) 社内報告書：CYP同定・薬物動態試験 (2019年9月20日承認 CTD 2.7.2.2.1.2.7) (DIR190044)
- 8) 社内報告書：UGT同定・薬物動態試験 (2019年9月20日承認 CTD 2.7.2.2.1.2.8) (DIR190045)
- 9) 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 CTD 2.7.2.2.1.4.3) (DIR190049)

- 10) 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 CTD 2.7.6.18) (DIR190054)
- 11) 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 CTD 2.7.6.22) (DIR190052)
- 12) 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 CTD 2.7.6.23) (DIR190053)
- 13) 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 CTD 2.7.6.21) (DIR190027)
- 14) 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 CTD 2.7.6.16) (DIR190026)
- 15) 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 CTD 2.7.6.28) (DIR190007)
- 16) 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 CTD 2.7.6.34) (DIR190008)
- 17) 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 CTD 2.7.6.33) (DIR190006)
- 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 CTD 2.7.6.32) (DIR190009)
- 19) 社内報告書：健康成人・薬物動態試験 (2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.4) (DIR190010)
- 20) 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 CTD 2.7.6.9) (DIR190022)
- 21) 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 CTD 2.7.2.2.7.2) (DIR190034)
- 22) 社内報告書：健康成人・食事の影響試験 (2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.1) (DIR190023)
- 23) 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 CTD 2.7.2.2.1.1.1) (DIR190042)
- 24) 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 CTD 2.7.2.2.1.2.5) (DIR190043)
- 25) 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 CTD 2.7.6.8) (DIR190036)
- 26) 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 CTD 2.7.6.12) (DIR190021)
- 27) 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 CTD 2.7.6.11) (DIR190051)
- 28) 社内報告書：CYP阻害・薬物動態試験 (2019年9月20日承認 CTD 2.7.2.2.1.3.1) (DIR190046)
- 29) 社内報告書：健康成人・薬物相互作用試験 (炭酸ラントラン) (2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.15) (DIR190055)
- 30) 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 CTD 2.7.6.19) (DIR190024)
- 31) 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 CTD 2.7.6.14) (DIR190025)
- 32) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験 (ブプロピオン) (2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.20) (DIR190028)
- 33) 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 CTD 2.7.6.17) (DIR190029)
- 34) 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 CTD 2.7.6.25) (DIR190030)
- 35) 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 CTD 2.6.2.2.1) (DIR190013)
- 36) 社内報告書：ヒト肝細胞・薬理作用 (2019年9月20日承認 CTD 2.6.2.2.2) (DIR190014)

- 37) 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 CTD 2.6.2.2.6.1）（DIR190018）
- 38) 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 CTD 2.6.2.2.6.2）（DIR190019）
- 39) 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 CTD 2.6.2.2.7）（DIR190020）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
フリーダイヤル 0120-189-371

* 25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、令和2年11月末日までは、1回14日分を超える投薬は認められていない。

26. 製造販売業者等

26.1 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

26.2 提携



FibroGen Inc.

※※2019年7月改訂(製造販売元社名変更、他)〈第8版〉

※2019年4月改訂(再審査結果、他)

日本標準商品分類番号
8 7 3 9 9 9

貯法
凍結を避け、遮光下 2～8℃に保存
使用期限
包装に表示の期限内に 使用すること
注意事項
取扱い上の注意の項参照

持続型赤血球造血刺激因子製剤

生物由来製品
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

ネスブ®注射液 5μg プラシリンジ
ネスブ®注射液 10μg プラシリンジ
ネスブ®注射液 15μg プラシリンジ
ネスブ®注射液 20μg プラシリンジ
ネスブ®注射液 30μg プラシリンジ
ネスブ®注射液 40μg プラシリンジ
ネスブ®注射液 60μg プラシリンジ
ネスブ®注射液 120μg プラシリンジ
ネスブ®注射液 180μg プラシリンジ

NESP®INJECTION PLASTIC SYRINGE

ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)製剤

	5 μg
承認番号	22500AMX01803
薬価収載	2013年11月
販売開始	2014年1月
※再審査結果	2019年3月
効能追加	2014年12月
国際誕生	2001年5月

	10 μg	15 μg	20 μg	30 μg
承認番号	22400 AMX00921	22400 AMX00922	22400 AMX00923	22400 AMX00924
薬価収載	2012年11月			
販売開始	2012年12月			
※再審査結果	2019年3月			
効能追加	2014年12月			
国際誕生	2001年5月			

	40 μg	60 μg	120 μg	180 μg
承認番号	22400 AMX00925	22400 AMX00926	22400 AMX00927	22400 AMX00928
薬価収載	2012年11月			
販売開始	2012年12月			
※再審査結果	2019年3月			
効能追加	2014年12月			
国際誕生	2001年5月			



【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はエリスロポエチン製剤に過敏症の患者

【組 成 ・ 性 状】

1 シリンジ (0.5mL) 中に、それぞれ下記の成分を含有する。

販売名	成分名・分量				pH	浸透圧比	性状
	有効成分		添加物				
ネスブ注射液 5 μg プラシリンジ	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)	5 μg	ポリソルベート80 L-メチオニン リン酸二水素ナトリウム水和物 等張化剤 pH調節剤	0.025 mg 0.075 mg 1.19 mg	6.0～6.4	約 1 (生理食塩液対比)	本品は無色澄明の液である。
ネスブ注射液 10 μg プラシリンジ		10 μg					
ネスブ注射液 15 μg プラシリンジ		15 μg					
ネスブ注射液 20 μg プラシリンジ		20 μg					
ネスブ注射液 30 μg プラシリンジ		30 μg					
ネスブ注射液 40 μg プラシリンジ		40 μg					
ネスブ注射液 60 μg プラシリンジ		60 μg					
ネスブ注射液 120 μg プラシリンジ		120 μg					
ネスブ注射液 180 μg プラシリンジ		180 μg					

本剤の有効成分ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で生産される。

【効 能 ・ 効 果】

腎性貧血
骨髄異形成症候群に伴う貧血

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】

1. IPSS[®] によるリスク分類の中間-2リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。

2. 臨床試験の対象となった患者における血清中エリスロポエチン濃度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に適応患者の選択を行うこと。

注) International prognostic scoring system (国際予後スコアリングシステム)

【用法・用量】

【腎性貧血】

<血液透析患者>

・初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週1回20 μ gを静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週1回0.33 μ g/kg（最高20 μ g）を静脈内投与する。

・エリスロポエチン（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）等）製剤からの切替え初回用量
成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週1回15～60 μ gを静脈内投与する。

・維持用量

成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週1回15～60 μ gを静脈内投与する。週1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、2週に1回投与に変更し、2週に1回30～120 μ gを静脈内投与することができる。

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週1回5～60 μ gを静脈内投与する。週1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、2週に1回投与に変更し、2週に1回10～120 μ gを静脈内投与することができる。

なお、いずれの場合も貧血症の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回180 μ gとする。

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>

・初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回30 μ gを皮下又は静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回0.5 μ g/kg（最高30 μ g）を皮下又は静脈内投与する。

・エリスロポエチン（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）等）製剤からの切替え初回用量
成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回30～120 μ gを皮下又は静脈内投与する。
小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回10～60 μ gを皮下又は静脈内投与する。

・維持用量

成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回30～120 μ gを皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回60～180 μ gを皮下又は静脈内投与することができる。

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回5～120 μ gを皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回10～180 μ gを皮下又は静脈内投与することができる。

なお、いずれの場合も貧血症の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回180 μ gとする。

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】

通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週1回240 μ gを皮下投与する。なお、貧血症の程度、年齢等により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

【腎性貧血】

貧血改善効果の目標値は学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

1. 小児の初回用量¹⁾

<血液透析患者>

通常、小児には下表を参考に、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週1回5～20 μ gを静脈内投与する。

体重	本剤投与量
30kg未満	5 μ g
30kg以上40kg未満	10 μ g
40kg以上60kg未満	15 μ g
60kg以上	20 μ g

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>

通常、小児には下表を参考に、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回5～30 μ gを皮下又は静脈内投与する。

体重	本剤投与量
20kg未満	5 μ g
20kg以上30kg未満	10 μ g
30kg以上40kg未満	15 μ g
40kg以上60kg未満	20 μ g
60kg以上	30 μ g

2. 切替え初回用量

下表を参考に、切替え前のエリスロポエチン製剤投与量から本剤の投与量及び投与頻度を決定し、切り替えること。
なお、小児に対して1回3 μ g/kgを超えて投与する場合、慎重に投与すること（小児に対して1回3 μ g/kgを超える使用経験はない）。

(1) エリスロポエチン製剤が週2回あるいは週3回投与されている患者

切替え前1週間のエリスロポエチン製剤投与量を合計し、下表を参考に本剤の初回用量を決定し、週1回から投与を開始する。

(2) エリスロポエチン製剤が週1回あるいは2週に1回投与されている患者

切替え前2週間のエリスロポエチン製剤投与量を合計し、下表を参考に本剤の初回用量を決定し、2週に1回から投与を開始する。

切替え前1週間あるいは2週間のエリスロポエチン製剤投与量の合計 （小児は切替え前2週間）	本剤投与量	
	成人	小児
3,000 IU未満	15 μ g	10 μ g
3,000 IU		15 μ g
4,500 IU	20 μ g	20 μ g
6,000 IU	30 μ g	30 μ g
9,000 IU	40 μ g	40 μ g
12,000 IU	60 μ g	60 μ g

※ 3. 投与量調整

投与初期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値に適度な上昇がみられなかった場合や、維持投与期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が2週連続して目標範囲から逸脱した場合など、用量調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。なお、増量する場合には原則として1段階ずつ行うこと。

また、小児に対して1回3 μ g/kgを超えて投与する場合、慎重に投与すること。

成人(皮下投与時)の投与量調整表

段階	本剤投与量
1	15 μ g
2	30 μ g
3	60 μ g
4	90 μ g
5	120 μ g
6	180 μ g

成人(静脈内投与時)及び小児(皮下又は静脈内投与時)の投与量調整表

段階	本剤投与量
1	5 μ g
2	10 μ g
3	15 μ g
4	20 μ g
5	30 μ g
6	40 μ g
7	50 μ g
8	60 μ g
9	80 μ g
10	100 μ g
11	120 μ g
12	140 μ g
13	160 μ g
14	180 μ g

4. 投与間隔変更時

- (1) 本剤の投与間隔を変更する際には、投与間隔を延長する前のヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を十分に観察し、同一の投与量でヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が安定した推移を示していることを確認した上で、週1回から2週に1回あるいは2週に1回から4週に1回に変更すること。変更後にはヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を確認し、適宜調整を行うこと。
- (2) 1回あたり180 μ gを投与してもヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標範囲に達しない場合には、投与量を1/2とし、投与頻度を2週に1回から週1回あるいは4週に1回から2週に1回に変更すること。

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 必要以上の造血作用(ヘモグロビン濃度で11g/dL超を目安とする)を認めた場合等、減量が必要な場合には、その時点での投与量の半量を目安に減量すること。その後、ヘモグロビン濃度が低下し増量が必要となった場合(ヘモグロビン濃度で9g/dL未満を目安とする)には、その時点での投与量の倍量を目安に増量すること。ただし、最高投与量は、1回240 μ gとする。
3. 本剤を投与しても、十分な貧血改善効果が認められない場合、又は病勢の進行が認められた場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。なお、本剤投与開始後16週時点を目安として、本剤の投与継続の可否を検討すること(「臨床成績」の項参照)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞等の患者、又はその既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者[エリスロポエチン製剤において血液粘度が上昇するとの報告があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがあるので観察を十分に行うこと]
- (2) 高血圧症の患者[本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれるおそれがあるので観察を十分に行うこと]
- (3) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (4) アレルギー素因のある患者

2. 重要な基本的注意

【腎性貧血】

- (1) 本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定すること。なお、投与初期における投与対象は、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10g/dL(ヘマトクリット値で30%)未満を目安とし、活動性の高い比較的若年の血液透析患者、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11g/dL(ヘマトクリット値で33%)未満を目安とする。
- (2) 本剤の投与に際しては、腎性貧血であることを確認し他の貧血症(失血性貧血、汎血球減少症等)には投与しないこと。
- (3) ショック等の反応を予測するため十分な問診をすること。投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与開始から投与終了後まで、患者を安静な状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量を静脈内あるいは皮内に注入し、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。
- (4) 腎性貧血の治療におけるヘモグロビン濃度に関連して、以下の臨床試験成績が報告されている。本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的に観察し、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にして、必要以上の造血作用(血液透析患者においてはヘモグロビン濃度で12g/dL超あるいはヘマトクリット値で36%超を目安とする)があらわれないように十分注意すること。
- 1) 心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者において、目標ヘモグロビン濃度を14g/dL(ヘマトクリット値42%)に維持した群では、10g/dL(ヘマトクリット値30%)前後に維持した群に比べて死亡率が高い傾向が示されたとの報告がある²⁾。
- 2) 保存期慢性腎臓病患者における腎性貧血に対する赤血球造血刺激因子製剤による治療について、目標ヘモグロビン濃度を13.5g/dLに設定した患者では、11.3g/dLに設定した患者に比較して、有意に死亡及び心血管系障害の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある³⁾。
- 3) 2型糖尿病で腎性貧血を合併している保存期慢性腎臓病患者において、目標ヘモグロビン濃度を13.0g/dLに設定して赤血球造血刺激因子製剤が投与された患者とプラセボが投与された患者(ヘモグロビン濃度が9.0g/dLを下回った場合に赤血球造血刺激因子製剤を投与)を比較したところ、赤血球造血刺激因子製剤群ではプラセボ群に比較して有意に脳卒中の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある⁴⁾。
- (5) 本剤投与開始時及び用量変更時には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標範囲に到達しない場合は、週1回から2週に1回程度ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を確認すること。必要以上の造血作用を認めた場合は、休薬等の適切な処置をとること。
- (6) 本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症が報告されているので、血圧、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等の推移に十分注意しながら投与すること。特に、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値は徐々に上昇させるよう注意すること。また、本剤は持続型製剤であり、エリスロポエチン製剤と比較して造血作用が長時間持続する。臨床試験において投与中止後もヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の低下に時間を要する症例が認められていることから、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が回復するまで観察を十分に行うこと。
- (7) 本剤投与により抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがあるので、本剤の使用中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合等は同疾患を疑い、赤芽球癆と診断された場合には本剤の投与を中止すること。また、エリスロポエチン製剤への切替えは避け、適切な処置を行うこと。
- (8) 本剤投与により高カリウム血症を認める場合があるので、食事管理を適切に行うこと。
- (9) 本剤の効果発現には鉄の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。

- (10) 血液透析患者においては、本剤投与によりシャントの閉塞や血液透析装置内の残血を認める場合があるので、シャントや血液透析装置内の血流量には十分注意すること。このような場合にはシャントの再造設、抗凝固剤の増量等の適切な処置をとること。
- (11) 保存期慢性腎臓病患者に対し本剤を用いる場合には次の事項を考慮すること。
- 1) 保存期慢性腎臓病患者においては水分の調節が困難であるので、水分量と電解質の収支及び腎機能並びに血圧等の観察を十分行うこと。
 - 2) 慢性腎臓病の進展に伴い、本剤の貧血改善効果が減弱する可能性があるため、本剤投与中は血清クレアチニン濃度やクレアチニンクリアランス等の経過を適宜観察し、増量あるいは投与中止等の適切な処置をとること。

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】

- (1) 本剤は、血液疾患の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。
- (2) 本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定し、輸血の回避、輸血依存からの離脱又は輸血量の減少を目的に使用すること。
- (3) ショック等の反応を予測するため十分な問診をすること。投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与開始から投与終了後まで、患者を安静な状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量を皮内に注入し、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。
- (4) 本剤投与中はヘモグロビン濃度を定期的に観察し、必要以上の造血作用(ヘモグロビン濃度で11g/dL超を目安とする)があらわれないように十分注意すること(「臨床成績」の項参照)。
- (5) 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するまでは週1回程度ヘモグロビン濃度を確認すること。必要以上の造血作用を認めた場合は、休薬等の適切な処置をとること。
- (6) 本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症が報告されているので、血圧、ヘモグロビン濃度等の推移に十分注意しながら投与すること。
- (7) 本剤投与により抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがあるので、本剤の使用中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合等は同疾患を疑い、赤芽球癆と診断された場合には本剤の投与を中止すること。
- (8) 本剤の効果発現には鉄の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。

3. 副作用

【腎性貧血】

<成人>

国内臨床試験において、1,462例中472例(32.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は血圧上昇248例(17.0%)、シャント血栓・閉塞44例(3.0%)、頭痛29例(2.0%)、倦怠感20例(1.4%)であった。

[ネスブ注射液承認時]

透析患者を対象とした特定使用成績調査において、4,173例中508例(12.2%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、血圧上昇347例(8.3%)、シャント血栓・閉塞52例(1.2%)、脳梗塞15例(0.4%)であった。

[静脈内投与再審査終了時]

保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者を対象とした特定使用成績調査において、5,679例中395例(7.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。うち、保存期慢性腎臓病患者では5,547例中394例(7.1%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、血圧上昇75例(1.4%)、腎機能の低下(BUN、クレアチニンの上昇等)32例(0.6%)、脳梗塞24例(0.4%)であった。腹膜透析患者では132例中1例(0.8%)に胸部不快感の副作用が認められた。

[皮下投与再審査終了時]

<小児>

国内臨床試験において、31例に副作用(臨床検査値異常を含む)は認められなかった。

[小児用法追加承認時]

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】

骨髄異形成症候群患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、安全性解析対象例52例(日本人31例を含む)中18例(34.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な副作用は下痢2例(3.8%)、血中アルカリホスファターゼ増加2例(3.8%)、高尿酸血症2例(3.8%)、葉酸欠乏2例(3.8%)、頭痛2例(3.8%)、高血圧2例(3.8%)であった。

[効能追加承認時]

(1) 重大な副作用

- 1) 脳梗塞(0.8%) 脳梗塞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。
- 2) 脳出血(0.1%) 脳出血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。
- 3) 肝機能障害、黄疸(0.1%) ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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。
- 4) 高血圧性脳症(0.1%未満^{注1)}) 高血圧性脳症があらわれることがあるので、血圧等の推移に十分注意しながら投与すること。
- 5) ショック、アナフィラキシー(頻度不明^{注2)}) ショック、アナフィラキシー(蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 赤芽球癆(頻度不明^{注2)}) 抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがあるので、その場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 心筋梗塞、肺梗塞(0.1%未満^{注1)}) 心筋梗塞、肺梗塞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。

発現頻度は承認時の臨床試験に基づく。

注1) 特定使用成績調査における発現頻度

注2) 自発報告のため頻度不明

(2) その他の副作用

下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	副作用頻度 (%)		
	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満又は頻度不明
循環器	血圧上昇(16.2%)	不整脈	狭心症・心筋虚血、透析時低血圧、動悸、閉塞性動脈硬化症
皮膚		掻痒症、発疹	
肝臓	肝機能異常(AI-P上昇、 γ -GTP上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇)		胆嚢ポリープ
代謝			血清カリウム上昇、尿酸上昇、貯蔵鉄減少、血中リン上昇、食欲減退、二次性副甲状腺機能亢進症

	副作用頻度 (%)		
	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満又は頻度不明
血液		好酸球増多、血小板減少	リンパ球減少、白血球減少、白血球増多
腎臓・泌尿器		腎機能の低下(BUN、クレアチニンの上昇等)	血尿
消化器			腹痛、嘔気・嘔吐、胃炎、十二指腸炎
感覚器	頭痛、倦怠感		めまい、不眠症、味覚異常、感音性難聴
眼			硝子体出血、結膜炎
その他	シャント血栓・閉塞、LDH上昇		透析回路内残血、筋骨格痛、シャント部疼痛、発熱、胸部不快感、浮腫、止血不良、糖尿病性壊疽、熱感・ほてり感 ^{注1)}

発現頻度は承認時の臨床試験に基づく。

注1) 自発報告のため頻度不明

4. 高齢者への投与

本剤の投与に際しては血圧及びヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値等を頻回に測定し、投与量又は投与回数を適宜調節すること[一般に高齢者では生理機能が低下しており、また高血圧症等の循環器系疾患を合併することが多い]。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット及びウサギ)で胎児・出生児の発育の遅延が報告されている]。
- (2) 授乳中の患者には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている]。

※ 6. 小児等への投与

【腎性貧血】

低出生体重児、新生児、乳児、2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

【骨髓異形成症候群に伴う貧血】

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

7. 適用上の注意

- (1) 投与時：本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。
- (2) 本剤を使用する際は、チップキャップを外し、必要に応じて適当な注射針等を取り付け投与すること。
- (3) 使用後の残液は確実に廃棄すること。

8. その他の注意

- (1) がん化学療法又は放射線療法による貧血患者^{注)}に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより生存期間の短縮が認められたとの報告がある^{5), 6)}。
- (2) 放射線療法による貧血患者^{注)}に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより、腫瘍進展又は局所再発のリスクが増加したとの報告がある^{6), 7)}。
- (3) プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者^{注)}に比べて赤血球造血刺激因子製剤の治療を受けた患者で血栓塞栓症の発現頻度が高いことが臨床試験にて示されたとの報告がある⁸⁾。
- (4) がん化学療法又は放射線療法を受けていないがんに伴う貧血患者^{注)}に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験で、プラセボを投与した患者に比べて死亡率が高いことが示されたとの報告がある⁹⁾。

注) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

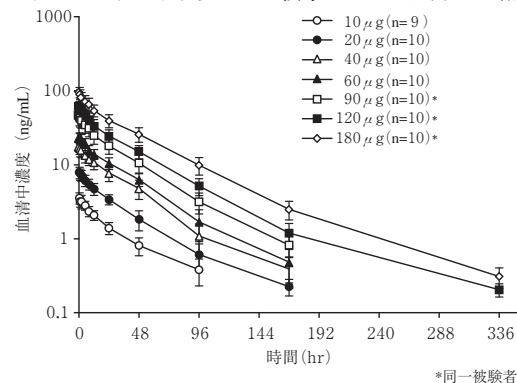
【薬物動態】

1. 慢性腎臓病(成人)

(1) 単回投与

1) 静脈内投与^{10), 11)}

血液透析患者に本剤10~180 μ gを単回静脈内投与した際の血清中濃度は、投与量にほぼ比例して高くなり、その推移は二相性の消失を示した。薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUCは投与量にほぼ比例して増加した。



血液透析患者に単回静脈内投与後の血清中濃度推移
(平均値±標準偏差)

単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

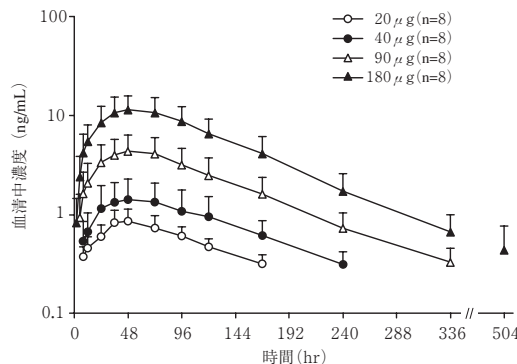
投与量 (μ g)	被験者数	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng $\cdot$ hr/mL)	CL (mL/hr)	V_{ss} (mL)
10	9	38.59 $\pm$ 18.48	125.2 $\pm$ 39.3	87.49 $\pm$ 28.32	3970 $\pm$ 826
20	10	34.54 $\pm$ 6.42	268.2 $\pm$ 56.8	77.21 $\pm$ 14.15	3330 $\pm$ 593
40	10	32.11 $\pm$ 5.44	602.8 $\pm$ 159	70.13 $\pm$ 16.50	2851 $\pm$ 476
60	10	32.58 $\pm$ 5.33	817.6 $\pm$ 133.3	75.17 $\pm$ 12.28	3184 $\pm$ 592
90	10*	45.37 $\pm$ 13.23	1465.9 $\pm$ 335.4	64.07 $\pm$ 13.22	2947 $\pm$ 623
120	10*	48.67 $\pm$ 10.02	2075.2 $\pm$ 419.9	59.85 $\pm$ 11.33	2962 $\pm$ 560
180	10*	47.02 $\pm$ 6.31	3540.9 $\pm$ 694.2	52.69 $\pm$ 10.83	2785 $\pm$ 545

*同一被験者

平均値±標準偏差

2) 皮下投与¹²⁾

保存期慢性腎臓病患者に本剤20~180 μ gを単回皮下投与した際の血清中濃度は、投与量にほぼ比例して上昇した。薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUCは投与量にほぼ比例して増加した。



保存期慢性腎臓病患者に単回皮下投与後の血清中濃度推移
(平均値±標準偏差)

単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (μ g)	被験者数	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng $\cdot$ hr/mL)
20	8	95.61 $\pm$ 31.13	0.882 $\pm$ 0.276	45.0 $\pm$ 5.5	137.7 $\pm$ 41.3
40	8	98.28 $\pm$ 26.86	1.521 $\pm$ 0.866	52.5 $\pm$ 16.9	247.2 $\pm$ 104.9
90	8	77.09 $\pm$ 34.30	4.356 $\pm$ 1.964	46.5 $\pm$ 4.2	651.6 $\pm$ 262.6
180	8	82.82 $\pm$ 16.27	11.641 $\pm$ 4.657	52.5 $\pm$ 18.1	1675.4 $\pm$ 668.0

平均値±標準偏差

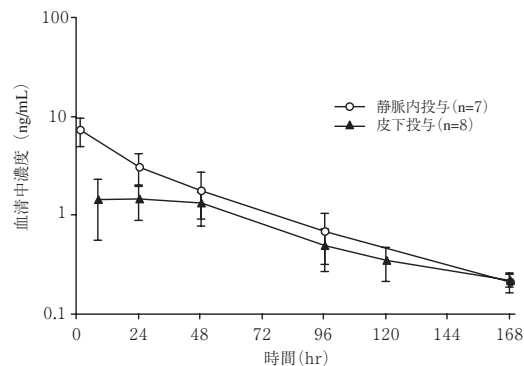
(2) 反復投与^{11), 13)}

血液透析患者に本剤10～60 μ gを28週間反復静脈内投与した結果、最終投与時の薬物動態は初回投与時に比べ変化は認められなかった。透析施行中の腎性貧血患者及び保存期慢性腎臓病患者に本剤10～180 μ gを反復静脈内投与した際の血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった。腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者に本剤15～180 μ gを反復皮下投与した際の血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった。

2. 慢性腎臓病(小児)

(1) 単回投与¹⁴⁾

血液透析及び腹膜透析患児に体重別に本剤5～20 μ gを単回静脈内投与、腹膜透析及び保存期慢性腎臓病患児に体重別に本剤5～20 μ gを単回皮下投与した際の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



慢性腎臓病患児に単回静脈内又は皮下投与後の血清中濃度推移(平均値±標準偏差)

単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

被験者数	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	CL (mL/hr/kg)	V _{ss} (mL/kg)
7	26.25±9.14	263.7±118.2	1.77±0.74	50.7±9.3

平均値±標準偏差

単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

被験者数	t _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
8	46.73±19.74	1.704±0.755	24.47±19.72	141.1±33.4

平均値±標準偏差

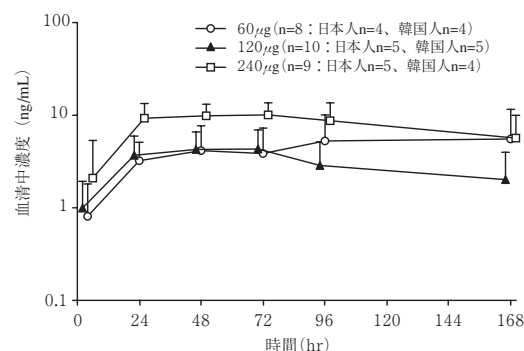
(2) 反復投与¹⁾

慢性腎臓病患児に本剤5～180 μ gを24週反復静脈内又は皮下投与した際の血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった。

3. 骨髄異形成症候群¹⁵⁾

(1) 単回投与(日本人及び韓国人)

骨髄異形成症候群患者に本剤60～240 μ gを16週間反復皮下投与した際の初回投与時の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。C_{max}及びAUC_{0-t}は投与量に比例した増加を示さなかった。



骨髄異形成症候群患者に初回皮下投与後の血清中濃度推移(平均値±標準偏差)

初回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (μ g)	被験者数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-t} (ng・hr/mL)
60	8 ¹⁾	7.044±5.149	82.84±58.18	712.7±515.9
120	10 ²⁾	5.061±2.271	73.36±52.87	483.8±301.2
240	9 ³⁾	11.730±4.116	60.84±27.42	1309.8±543.3

1) 日本人n=4, 韓国人n=4

2) 日本人n=5, 韓国人n=5

3) 日本人n=5, 韓国人n=4

平均値±標準偏差

(2) 反復投与(日本人及び韓国人)

骨髄異形成症候群患者に本剤60～240 μ gを16週間反復皮下投与した際の血清中トラフ濃度に用量比例性は認められず、いずれの群においても投与期間を通じて顕著な変動は認められなかった。

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験(血液透析患者)¹⁶⁾

血液透析患者121例(本剤61例、エポエチン アルファ60例)を対象に、本剤又はエポエチン アルファを28週間静脈内投与し、同等性を検証した。その結果、有効性評価症例において、本剤の週1回投与はエポエチン アルファの週2回～3回投与と同等の効果を有することが示された。

2. 長期投与試験(血液透析患者)¹⁷⁾

血液透析患者513例を対象として、本剤を週1回～2週に1回10～120 μ gの用量範囲で適宜増減し長期静脈内投与した。その結果、いずれの投与頻度においても投与期間中のヘモグロビン濃度は11.0g/dL前後を推移した。

3. 同等性試験(保存期慢性腎臓病患者)¹⁸⁾

保存期慢性腎臓病の腎性貧血患者100例(本剤及びエポエチン アルファ各50例)を対象に、本剤又はエポエチン アルファを26～28週間皮下投与し、同等性を検証した。その結果、有効性評価症例において、本剤の2週に1回又は4週に1回皮下投与はエポエチン アルファの週1回又は2週に1回皮下投与と同等の効果を有することが示された。

4. 長期投与試験(保存期慢性腎臓病患者)¹⁹⁾

保存期慢性腎臓病の腎性貧血患者161例を対象に、本剤を2週に1回又は4週に1回46～48週間皮下投与した。投与量は、60、90、120又は180 μ gで適宜増減した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、14週以降はほぼ12.0g/dLで推移した。

5. 一般臨床試験(腹膜透析患者)²⁰⁾

腹膜透析患者146例を対象に、本剤を2週に1回又は4週に1回26～28週間皮下投与又は静脈内投与した。投与量は、30、60、90、120又は180 μ gで適宜増減した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、14週以降はほぼ12.0g/dLで推移した。

6. 一般臨床試験(小児慢性腎臓病患者)¹⁾

小児慢性腎臓病患者31例を対象に、本剤を5～180 μ gの範囲内で適宜調整し、保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者では2週に1回又は4週に1回、24週間皮下投与又は静脈内投与、血液透析患者では週1回又は2週に1回、24週間静脈内投与した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、8週以降はほぼ12.0g/dLで推移した。

7. 国際共同臨床試験(骨髄異形成症候群患者)¹⁵⁾

IPSSによるリスク分類の低リスク又は中間-1リスクに分類され、血清中エリスロポエチン濃度が500mIU(国際単位)/mL以下を示す輸血依存^{注1)}の骨髄異形成症候群患者52例(日本人31例)を対象に本剤60、120又は240 μ gを週1回、48週間^{注2)}皮下投与し、本剤投与開始後16週時点の有効性を評価した^{注3)}。その結果、有効性評価症例50例のうち、60 μ g群の17例中11例(64.7%)、120 μ g群の18例中8例(44.4%)、240 μ g群の15例中10例(66.7%)に赤血球メジャー反応^{注4)}又は赤血球マイナー反応^{注5)}が認められた。

注1) 過去112日間で、輸血(ヘモグロビン濃度が9.0g/dLを超えて実施された輸血を除く)していない最長期間が56日未満

- 注2) 240 μ g群において、本剤投与開始後16週時点で有効性が認められなかった場合は投与中止、その他の投与群においては投与量を増量
- 注3) 目標ヘモグロビン濃度は、血液製剤の使用指針(改定版)(厚生労働省医薬食品局血液対策課、2005年)を参考に10.0g/dLと設定し、9.0～11.0g/dLを維持することを目的に、11.0g/dLを超えた場合には休薬
- 注4) 本剤投与期間中に、連続56日間以上にわたり、赤血球輸血を必要とせず、当該期間の最高ヘモグロビン濃度が本剤投与開始時ヘモグロビン濃度に比べて1.0g/dL以上増加
- 注5) 本剤投与期間中の連続56日間の輸血量が本剤投与開始前56日間に比べて50%以上減少

【薬 効 薬 理】

本剤は赤芽球系前駆細胞に直接作用し、造血効果を発揮する^{21), 22)}。

1. 造血作用

本剤を正常マウス及びラットに静脈内投与した場合、エポエチン アルファと比較してより持続的な赤血球造血作用(ヘモグロビン濃度及び網赤血球数の増加)が認められた。また、腎性貧血モデルラットにおいて、本剤の静脈内及び皮下投与により顕著な貧血改善が認められた。部分腎摘ラットにおいて、本剤は、エポエチン アルファより少ない投与頻度で同等の貧血改善効果を示した。

2. 作用機序

本剤は、エリスロポエチン受容体に結合し、ヒト骨髓造血前駆細胞に対して後期赤芽球系前駆細胞(CFU-E)及び前期赤芽球系前駆細胞(BFU-E)由来のコロニー形成を濃度依存的に促進させた(*in vitro*)。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)

Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination)

本 質：ヒト肝細胞由来のエリスロポエチンの5箇所のアミノ酸残基を変更するように変異させたcDNAをチャイニーズハムスター卵巣細胞に導入し産生させた165個のアミノ酸残基(C₈₀₀H₁₃₀₀N₂₂₈O₂₄₄S₅；分子量：18,176.59)からなる糖タンパク質(分子量：約36,000)

【取 扱 い 上 の 注 意】

1. プランジャーロッドの無理な操作はしないこと。またバックストップは、投与終了後まで外さないこと。
2. できるだけ使用直前までピロー包装からシリンジを取り出さないこと。
3. シリンジ先端部のフィルム・チップキャップが外れている、またはシリンジの破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

【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。

【 包 装 】

ネスブ注射液5 μ gブラシリンジ	10シリンジ
ネスブ注射液10 μ gブラシリンジ	10シリンジ
ネスブ注射液15 μ gブラシリンジ	10シリンジ
ネスブ注射液20 μ gブラシリンジ	10シリンジ
ネスブ注射液30 μ gブラシリンジ	1シリンジ、10シリンジ
ネスブ注射液40 μ gブラシリンジ	1シリンジ、10シリンジ
ネスブ注射液60 μ gブラシリンジ	1シリンジ
ネスブ注射液120 μ gブラシリンジ	1シリンジ
ネスブ注射液180 μ gブラシリンジ	1シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉	〈文献請求 No.〉
1) Hattori M. et al. : Clin. Exp. Nephrol. 18, 634 (2014)	024-110
2) Besarab A. et al. : N. Engl. J. Med. 339, 584 (1998)	018-935

3) Singh A.K. et al. : N. Engl. J. Med. 355, 2085 (2006)	017-955
4) Pfeffer M. A. et al. : N. Engl. J. Med. 361, 2019 (2009)	018-936
5) Leyland-Jones B. et al. : J. Clin. Oncol. 23, 5960 (2005)	018-988
6) Henke M. et al. : Lancet 362, 1255 (2003)	017-953
7) Overgaard J. et al. : J. Clin. Oncol. 27, 15s (2009)	018-989
8) Luksemburg H. et al. : FDA Briefing Document, ODAC May 4 (2004)	017-924
9) Smith R.E. Jr. et al. : J. Clin. Oncol. 26, 1040 (2008)	017-930
10) 菅 朗ほか：腎と透析 63, 625 (2007)	018-050
11) Uematsu T. et al. : Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther. 38, 331 (2007)	017-949
12) 飯野 靖彦ほか：腎と透析 68, 111 (2010)	018-937
13) 社内資料：本剤反復投与による薬物動態の検討	
14) Uemura O. et al. : Clin. Exp. Nephrol. 18, 932 (2014)	024-597
15) 社内資料：骨髓異形成症候群患者を対象とした用量反応試験	
16) 保利 敬ほか：腎と透析 62, 679 (2007)	017-964
17) Akizawa T. et al. : Ther. Apher. Dial. 11, 220 (2007)	017-972
18) 林 晃正ほか：腎と透析 68, 931 (2010)	019-096
19) Akizawa T. et al. : Ther. Apher. Dial. 15, 431 (2011)	020-320
20) 社内資料：腹膜透析患者を対象とした本剤の効果(第Ⅲ相)	
21) 永野 伸郎ほか：腎と透析 60, 1039 (2006)	018-048
22) 社内資料：腎性貧血モデルラットにおける本剤及びエポエチン アルファ単回皮下投与時の貧血改善効果	

※※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

協和キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

電話 0120-850-150

受付時間 9:00～17:30 (土・日・祝日及び弊社休日を除く)

※※ 製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

IG

貯 法：2～8℃ 保存

有効期間：24箇月

持続型赤血球造血刺激因子製剤

エポエチン ベータ ペゴル(遺伝子組換え) 注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注1)}ミルセラ[®] 注シリンジ12.5 μ gミルセラ[®] 注シリンジ25 μ gミルセラ[®] 注シリンジ50 μ gミルセラ[®] 注シリンジ75 μ gミルセラ[®] 注シリンジ100 μ gミルセラ[®] 注シリンジ150 μ gミルセラ[®] 注シリンジ200 μ gミルセラ[®] 注シリンジ250 μ gMIRCERA[®] Syringes for Injection

日本標準商品分類番号

873999

	シリンジ12.5 μ g	シリンジ25 μ g
承認番号	23000AMX00442	22300AMX00543
販売開始	2018年6月	2011年7月

	シリンジ50 μ g	シリンジ75 μ g
承認番号	22300AMX00544	22300AMX00546
販売開始	2011年7月	2011年7月

	シリンジ100 μ g	シリンジ150 μ g
承認番号	22300AMX00545	22300AMX00553
販売開始	2011年7月	2011年7月

	シリンジ200 μ g	シリンジ250 μ g
承認番号	22300AMX00527	22300AMX00528
販売開始	2011年7月	2011年7月



ロシュグループ

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はエリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤に過敏症の患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ミルセラ注シリンジ12.5 μ g	ミルセラ注シリンジ25 μ g	ミルセラ注シリンジ50 μ g	ミルセラ注シリンジ75 μ g
有効成分	1シリンジ(0.3mL)中 エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) ^{注1)} 12.5 μ g	1シリンジ(0.3mL)中 エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) ^{注1)} 25 μ g	1シリンジ(0.3mL)中 エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) ^{注1)} 50 μ g	1シリンジ(0.3mL)中 エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) ^{注1)} 75 μ g
添加剤	1シリンジ(0.3mL)中 L-メチオニン 0.447mg 無水硫酸ナトリウム 1.704mg ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール 0.030mg D-マンニトール 9.000mg リン酸二水素ナトリウム一水和物 0.414mg 25%塩酸 ^{注2)} 適量 水酸化ナトリウム ^{注2)} 適量			

販売名	ミルセラ注シリンジ100 μ g	ミルセラ注シリンジ150 μ g	ミルセラ注シリンジ200 μ g	ミルセラ注シリンジ250 μ g
有効成分	1シリンジ(0.3mL)中 エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) ^{注1)} 100 μ g	1シリンジ(0.3mL)中 エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) ^{注1)} 150 μ g	1シリンジ(0.3mL)中 エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) ^{注1)} 200 μ g	1シリンジ(0.3mL)中 エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) ^{注1)} 250 μ g
添加剤	1シリンジ(0.3mL)中 L-メチオニン 0.447mg 無水硫酸ナトリウム 1.704mg ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール 0.030mg D-マンニトール 9.000mg リン酸二水素ナトリウム一水和物 0.414mg 25%塩酸 ^{注2)} 適量 水酸化ナトリウム ^{注2)} 適量			

注1) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2) 必要に応じて添加

3.2 製剤の性状

販売名	ミルセラ注シリンジ12.5μg	ミルセラ注シリンジ25μg	ミルセラ注シリンジ50μg	ミルセラ注シリンジ75μg
剤形	注射剤(ガラスシリンジに液剤を充填したキット製剤)			
性状	無色～微黄色の澄明な液			
pH	6.0～6.4			
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)			

販売名	ミルセラ注シリンジ100μg	ミルセラ注シリンジ150μg	ミルセラ注シリンジ200μg	ミルセラ注シリンジ250μg
剤形	注射剤(ガラスシリンジに液剤を充填したキット製剤)			
性状	無色～微黄色の澄明な液			
pH	6.0～6.4			
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)			

4. 効能又は効果

腎性貧血

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる腎性貧血患者に限定すること。なお、投与開始の目安は、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10g/dL(ヘマトクリット値で30%)未満、活動性の高い比較的若年の血液透析患者、保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者ではヘモグロビン濃度で11g/dL(ヘマトクリット値で33%)未満とする。

5.2 本剤の投与に際しては、腎性貧血であることを確認し、他の貧血症(失血性貧血、汎血球減少症等)には投与しないこと。

6. 用法及び用量

〈血液透析患者〉

6.1 初回用量

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル(遺伝子組換え)として、1回50μgを2週に1回静脈内投与する。

6.2 エリスロポエチン(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)等)製剤からの切替え初回用量

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル(遺伝子組換え)として、1回100μg又は150μgを4週に1回静脈内投与する。

6.3 維持用量

貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル(遺伝子組換え)として、1回25～250μgを4週に1回静脈内投与する。

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回250μgとする。

〈腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者〉

6.4 初回用量

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル(遺伝子組換え)として、1回25μgを2週に1回皮下又は静脈内投与する。

6.5 エリスロポエチン(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)等)製剤からの切替え初回用量

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル(遺伝子組換え)として、1回100μg又は150μgを4週に1回皮下又は静脈内投与する。

6.6 維持用量

貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル(遺伝子組換え)として、1回25～250μgを4週に1回皮下又は静脈内投与する。

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回250μgとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

貧血改善効果の目標値は学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

7.1 切替え初回用量

エリスロポエチン製剤から本剤に切替える場合には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移が安定していることを確認した上で、週あたりのエリスロポエチン製剤の投与量が4500IU未満の患者には本剤100μg、4500IU以上の患者には本剤150μgを4

週に1回皮下又は静脈内投与する。なお、国内臨床試験において、ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)製剤からの切替え初回用量については検討されていない。

7.2 投与量調整

投与初期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値に適度な上昇がみられなかった場合や維持投与期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を目標範囲内に維持することが困難な場合など、用量調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。本剤は持続型の製剤であり、造血効果が長時間持続するため、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を十分に観察し、目標値を逸脱する前に増減量を考慮し、超えた場合には減量・休薬すること。なお、増量する場合には原則として1段階ずつ行うこと。

段階	1	2	3	4	5	6	7
本剤投与量	25μg	50μg	75μg	100μg	150μg	200μg	250μg

7.3 投与間隔変更時

7.3.1 目標とする貧血改善効果が得られたら、本剤の投与間隔を延長することができる。その場合には、投与間隔を延長する前のヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を十分に観察し、同一の投与量でヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移が安定していることを確認した上で、1回の投与量を2倍にし、2週に1回から4週に1回に変更すること。変更後には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を確認し、適宜用量の調整を行うこと。

7.3.2 4週に1回の投与間隔でヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標範囲に維持できない場合には、1回の投与量を1/2にし、2週に1回の投与間隔に変更することができる。変更後には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を確認し、適宜用量の調整を行うこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 ショック等の反応を予測するため十分な問診をすること。投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与開始から投与終了後まで、患者を安静な状態に保たせ十分な観察を行うこと。特に投与開始直後は注意深く観察すること。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量を静脈内あるいは皮内に注入し、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。[9.1.3、9.1.4、11.1.4参照]

8.2 腎性貧血の治療におけるヘモグロビン濃度に関連して、以下の臨床試験成績が報告されている。本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的に観察し、学会のガイドライン等、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。

8.2.1 心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者において、目標ヘモグロビン濃度を14g/dL(ヘマトクリット値42%)に維持した群では、10g/dL(ヘマトクリット値30%)前後に維持した群に比べて死亡率が高い傾向が示されたとの報告がある¹⁾(外国人データ)。

8.2.2 保存期慢性腎臓病患者における腎性貧血に対する赤血球造血刺激因子製剤による治療について、目標ヘモグロビン濃度を13.5g/dLに設定した患者では、11.3g/dLに設定した患者に比較して、有意

に死亡及び心血管系障害の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある²⁾(外国人データ)。

8.2.3 2型糖尿病で腎性貧血を合併している保存期慢性腎臓病患者において、目標ヘモグロビン濃度を13.0g/dLに設定して赤血球造血刺激因子製剤が投与された患者とプラセボが投与された患者(ヘモグロビン濃度が9.0g/dLを下回った場合に赤血球造血刺激因子製剤を投与)を比較したところ、赤血球造血刺激因子製剤群ではプラセボ群に比較して有意に脳卒中の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある³⁾(外国人データ)。

8.3 本剤投与開始時及び用量変更時には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標に到達し、安定するまではヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を確認すること。必要以上の造血を認めた場合は、減量又は休薬するなど適切な処置をとること。

8.4 本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれることがあるので、血圧、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等の推移に十分注意しながら投与すること。特に、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値は徐々に上昇させるよう注意すること。本剤は持続型製剤であり、エリスロポエチン製剤と比較して造血作用が長時間持続する。臨床試験において投与中止後もヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の低下に時間を要する症例が認められていることから、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が回復するまで観察を十分に行うこと。[9.1.2、11.1.3参照]

8.5 血液透析患者に対し本剤を用いる場合には、本剤投与によりシャントの閉塞や血液透析装置内の残血を認める場合があるので、シャントや血液透析装置内の血流量には十分注意すること。このような場合にはシャントの再造設、抗凝固剤の増量等の適切な処置をとること。

8.6 保存期慢性腎臓病患者に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。

8.6.1 保存期慢性腎臓病患者においては水分の調整が困難であるので、水分量と電解質の収支及び腎機能並びに血圧等の観察を十分行うこと。

8.6.2 慢性腎不全の進展に伴い、本剤の貧血改善効果が減弱する可能性があるため、本剤投与中は血清クレアチニン濃度、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値等の経過を適宜観察し、増量又は投与中止等の適切な処置をとること。

8.7 本剤投与により高カリウム血症を認める場合があるので、食事管理を適切に行うこと。

8.8 本剤の効果発現には鉄の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。

8.9 抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがあるので、本剤の投与中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合等は同疾患を疑うこと。[11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞等の患者、又はそれらの既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者
血液粘稠度が上昇するとの報告があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある。[11.1.2、11.1.6参照]

9.1.2 高血圧症の患者

本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれることがある。[8.4、11.1.3参照]

9.1.3 薬物過敏症の既往歴のある患者

[8.1、11.1.4参照]

9.1.4 アレルギー素因のある患者

[8.1、11.1.4参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトでの乳汁移行に関するデータはない。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

血圧及びヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値等の推移に十分注意し、投与量又は投与回数を適宜調節すること。一般に高齢者では生理機能が低下しており、また高血圧症等の循環器系疾患を合併することが多い。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 脳出血(0.2%)

11.1.2 心筋梗塞(0.2%)

[9.1.1参照]

11.1.3 高血圧性脳症(0.2%)

[8.4、9.1.2参照]

11.1.4 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

ショック、アナフィラキシー(蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等)を起こすことがある。[8.1、9.1.3、9.1.4参照]

11.1.5 赤芽球癆(頻度不明)

抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがある。赤芽球癆と診断された場合には本剤の投与を中止すること。また、エリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤への切替えは避け、適切な処置を行うこと。[8.9参照]

11.1.6 肺梗塞、脳梗塞(いずれも頻度不明)

[9.1.1参照]

11.1.7 肝機能障害(頻度不明)

AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害が報告されている。

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満
循環器	血圧上昇(7.6%)		心房細動、心室性期外収縮
皮膚		湿疹	
消化器		悪心・嘔吐、下痢、胃炎	結腸ポリープ
血液	好酸球数増加		血小板数減少
腎臓			腎機能障害の増悪
筋・骨格		関節痛	背部痛
精神神経系			めまい
その他	シャント閉塞・狭窄	透析回路内残血	胸部不快感、血中カリウム増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 がん化学療法又は放射線療法による貧血患者³⁾に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより生存期間の短縮が認められたとの報告がある^{4),5)}(外国人データ)。

15.1.2 放射線療法による貧血患者³⁾に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより、腫瘍進展又は局所再発のリスクが増加したとの報告がある^{5),6)}(外国人データ)。

15.1.3 プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者³⁾に比べて赤血球造血刺激因子製剤の治療を受けた患者で血栓塞栓症の発現頻度が高いことが臨床試験にて示されたとの報告がある⁷⁾(外国人データ)。

15.1.4 がん化学療法又は放射線療法を受けていないがんに伴う貧血患者³⁾に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験において、プラセボを投与した患者に比べて死亡率が高いことが示されたとの報告がある⁸⁾(外国人データ)。

注)これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

16. 薬物動態

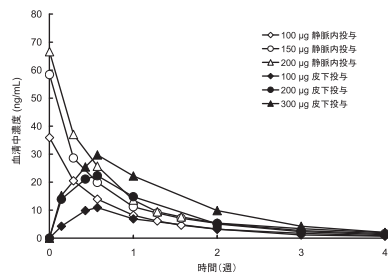
16.1 血中濃度

〈透析患者〉

16.1.1 単回投与

血液透析患者を対象に本剤100～200 μ gを静脈内投与した結果、 $t_{1/2}$ は168～217時間(平均値)であり、 AUC_{inf} は用量に比例して増加した。また、腹膜透析患者を対象に本剤100～300 μ g^{注1)}を皮下投与した時の $t_{1/2}$ は140～154時間であり、 AUC_{inf} 及び C_{max} は用量に比例して増加した⁹⁾。

単回投与時の血中濃度推移 (平均値)



単回投与時の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

投与経路	用量 (µg)	N	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	CL (CL/F) (mL/h)	$V_{d,ss}$ (V _z /F) (mL)
静脈内	100	9	168±50.0	4520±1260	—	—	23.8±6.99	4570±1450
	150	9	197±29.8	6940±1750	—	—	22.8±5.40	4970±1640
	200	8	217±96.1	8450±2730	—	—	25.7±7.67	5200±1320
皮下	100	9	146±35.9	2850±1020	11.2±4.93	81.5±11.8	40.5±19.2	8300±3860
	200	9	154±23.4 ^{注2)}	5800±1660 ^{注2)}	22.9±7.19	86.2±22.3	36.4±8.00 ^{注2)}	8030±2080 ^{注2)}
	300 ^{注1)}	9	140±23.3	8480±1860	30.8±7.82	101±35.6	37.2±9.59	7400±1880

注1) 本剤の承認用量は1回25～250 μ gである。

注2) N=8

16.1.2 反復投与

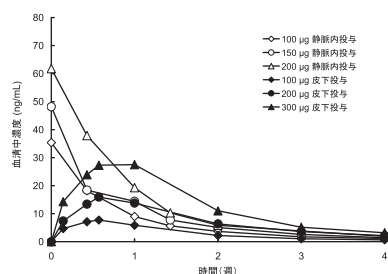
血液透析患者56例を対象に本剤12.5～75 μ g^{注1)}を2週間隔で3回静脈内投与した結果、初回投与時と反復投与時の薬物動態に差は認められず、いずれの用量においても血中濃度は4週後に定常状態に達した⁹⁾。また、本剤25～300 μ g^{注1)}を4週間隔で静脈内投与した長期投与試験では、試験期間(48週間)を通じて血中濃度は定常状態に維持されていた¹⁰⁾。

〈保存期慢性腎臓病患者〉

16.1.3 単回投与

保存期慢性腎臓病患者に本剤100～200 μ gを静脈内投与した結果、 $t_{1/2}$ は175～200時間であり、 AUC_{inf} は用量に比例して増加した。また、本剤100～300 μ g^{注1)}を皮下投与した時の $t_{1/2}$ は171～208時間であり、 AUC_{inf} 及び C_{max} は用量に比例して増加した¹¹⁾。

単回投与時の血中濃度推移 (平均値)



単回投与時の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

投与経路	用量 (µg)	N	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	CL (CL/F) (mL/h)	$V_{d,ss}$ (V _z /F) (mL)
静脈内	100	8	199±50.6	5040±1440	—	—	21.3±5.83	4250±1030
	150	8	175±50.4	6380±2150	—	—	26.1±9.12	5490±1830
	200	8	200±26.8	9630±1850	—	—	21.3±3.56	4260±794
皮下	100	8	171±65.1 ^{注3)}	2180±702 ^{注3)}	8.28±3.34	94.4±34.0	49.9±15.6 ^{注3)}	11300±2480 ^{注3)}
	200	9	208±40.2	5560±730	16.5±4.45	126±44.7	36.5±4.76	11100±2880
	300 ^{注1)}	8	175±49.4	9480±2530	30.0±6.55	124±30.8	33.6±8.44	8070±1590

注3) N=7

16.1.4 反復投与

保存期慢性腎臓病患者25例を対象に本剤12.5～50 μ g^{注1)}を2週間隔で3回静脈内投与した結果、初回投与時と反復投与時の薬物動態に差は認められず、いずれの用量においても血中濃度は4週後に定常状態に達した¹¹⁾。また、本剤12～300 μ g^{注1)}を4週間隔で静脈内又は皮下投与した長期投与試験では、試験期間(48～50週間)を通じて血中濃度は定常状態に維持されていた¹²⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝障害患者における薬物動態

健康成人及び肝障害患者それぞれ12例を対象に本剤200 μ gを単回静脈内投与した時の AUC_{inf} は、それぞれ7087±2224ng·h/mL及び6874±2947ng·h/mL(平均値±標準偏差)であり、肝障害による薬物動態への影響は認められなかった¹³⁾(外国人データ)。

17. 臨床成績

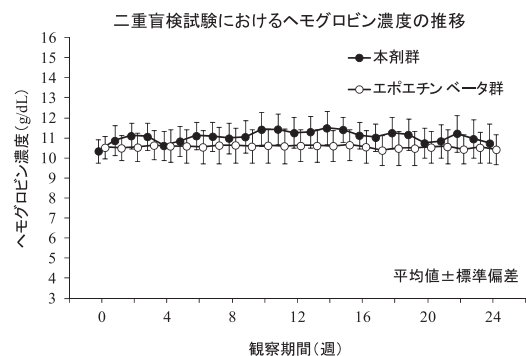
17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈血液透析(静脈内投与)〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

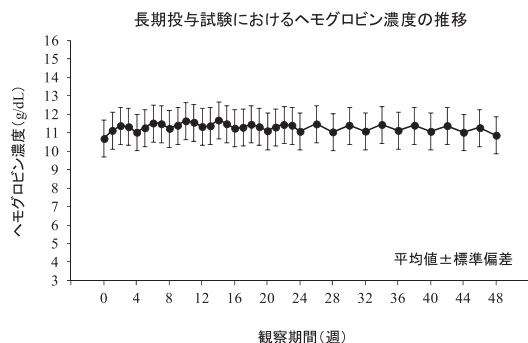
(1) 血液透析患者126例(本剤63例、エポエチン ベータ63例)を対象に週あたりのrHuEPO製剤が4500IU未満の場合は本剤100 μ gを4週に1回、週あたりのrHuEPO製剤が4500IU以上の場合は本剤150 μ g4週に1回に切り替え、切替え8週後以降は本剤の投与量を50 μ gから250 μ gの範囲で増減した二重盲検比較試験を実施した結果、ベースラインヘモグロビン濃度^{注1)}からの評価期間(投与16～24週後)のヘモグロビン濃度の変化量は本剤群0.46±0.74g/dL(平均値±標準偏差)、エポエチン ベータ群0.00±0.63g/dLであった。各投与群のヘモグロビン濃度変化量の平均値の差の95%信頼区間は0.166～0.747g/dLであり、本剤はエポエチン ベータと同等の貧血改善維持効果を有することが示された¹⁴⁾。本剤投与群での安全性評価対象例63例のうち6例(9.5%)で副作用が認められた。主な副作用は、高血圧2例(3.2%)であった。

注1) 登録前8週間と登録後～投与開始日の週最初の透析前ヘモグロビン濃度の平均値



(2) 血液透析患者156例を対象に4週に1回の頻度で本剤の静脈内投与(rHuEPO製剤の週あたりの投与量が4500IU未満及び4500IU以上の場合でそれぞれ本剤100 μ g及び150 μ g)に切り替えた後、目標Hb濃度である10.0g/dL以上12.0g/dL以下に維持するよう本剤を25 μ gから400 μ g^{注2)}の範囲で適宜増減した長期投与試験(48週間投与)を実施した結果、ヘモグロビン濃度は11g/dL前後を推移した¹⁵⁾。安全性評価対象例156例のうち45例(28.8%)で副作用が認められた。主な副作用は、高血圧15例(9.6%)、医療機器内血栓3例(1.9%)、血小板減少及び嘔吐各2例(1.3%)であった。

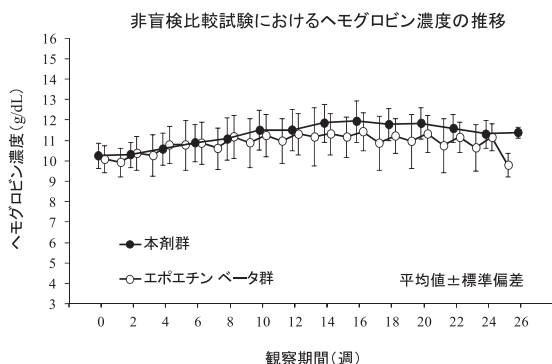
注2) 本剤の承認用量は1回25～250 μ gである。



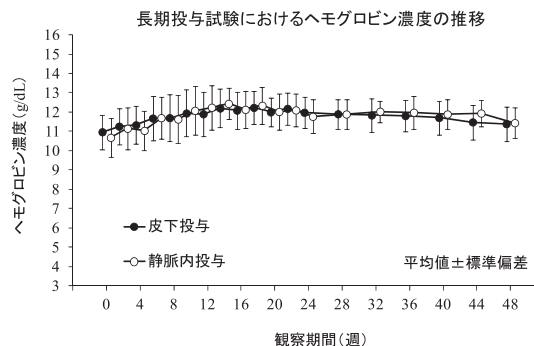
〈保存期慢性腎臓病(静脈内又は皮下投与)〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

(1) 保存期慢性腎臓病患者88例(本剤45例、エポエチン ベータ43例)を対象に本剤群は25 μ g、エポエチン ベータ群は6000IUで投与開始し、初期投与期はHb濃度11.0g/dL以上に到達するように、維持投与期は12.0g/dLを維持するよう本剤を25 μ gから400 μ g^{注2)}の範囲で適宜増減した非盲検比較試験(皮下投与)を実施した結果、目標ヘモグロビン濃度12.0g/dLと本剤の評価期間(8週間)における平均ヘモグロビン濃度の差は-0.44g/dL(95%信頼区間: -0.65～-0.23g/dL)であり目標としたヘモグロビン濃度に維持されることが示された。また、評価期間(8週間)における平均ヘモグロビン濃度は本剤群11.64 $\pm$ 0.59g/dL、エポエチン ベータ群11.17 $\pm$ 0.76g/dLと、両群の差は0.47g/dL(95%信頼区間: 0.17～0.78g/dL)でありエポエチン ベータに対して劣っていないことが示された¹⁶⁾。本剤投与群での安全性評価対象例45例のうち2例(4.4%)で副作用が認められた。副作用は、高血圧及び胸部不快感がいずれも1例(2.2%)であった。



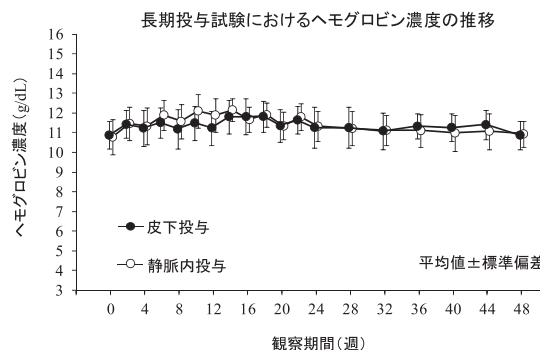
(2) 保存期慢性腎臓病患者101例を対象に本剤の静脈内投与又は皮下投与へ切り替えた後(rHuEPO製剤が4500IU/週未満の患者には本剤100 μ gを、4500IU/週以上の患者には150 μ gを、4週に1回の投与頻度で8週間投与)、4週に1回の投与頻度で25 μ gから400 μ g^{注2)}の範囲内で適宜増減した長期投与試験(48週間投与)を実施した結果、いずれの投与経路においてもヘモグロビン濃度は12g/dL前後を推移した¹⁷⁾。安全性評価対象例101例のうち21例(20.8%)で副作用が認められた。主な副作用は、高血圧6例(5.9%)、シャント閉塞3例(3.0%)、血圧上昇2例(2.0%)であった。



〈腹膜透析(静脈内又は皮下投与)〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

腹膜透析患者63例を対象に、4週に1回の頻度で本剤の静脈内投与又は皮下投与(rHuEPO製剤の週あたりの投与量が4500IU未満及び4500IU以上の場合でそれぞれ本剤100 μ g及び150 μ g)に切り替えた後、目標Hb濃度である10.0g/dL以上12.0g/dL以下に維持するよう本剤を25 μ gから250 μ gの範囲で適宜増減した長期投与試験(48週間投与)を実施した結果、いずれの投与経路においてもヘモグロビン濃度は11～12g/dL前後を推移した¹⁸⁾。安全性評価対象例63例のうち7例(11.1%)で副作用が認められた。主な副作用は、高血圧2例(3.2%)であった。



18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 本剤はエリスロポエチン受容体への結合を介して骨髓中の赤芽球系造血前駆細胞に作用し、赤血球への分化と増殖を促進するものと考えられている。

18.1.2 ヒト骨髓及び臍帯血由来CD34陽性細胞を本剤存在下で液体培養(*in vitro*)したところ、赤血球系細胞が用量依存的に増加した¹⁹⁾。

18.2 赤血球増加作用

18.2.1 正常マウスに本剤を単回投与したところ、網状赤血球比率、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の用量依存的な増加が認められた²⁰⁾。

18.2.2 正常マウス及び正常ラットに本剤をそれぞれ3週間及び1週間に1回の頻度で反復投与したところ、いずれも持続的な赤血球数の増加が認められた²¹⁾⁻²³⁾。

18.2.3 腎性貧血モデル動物である5/6腎摘ラットに本剤を1週間に1回の頻度で反復投与したところ、赤血球数の用量依存的な増加が認められた²⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: エポエチン ベータ ペゴル(遺伝子組換え)

(Epoetin Beta Pegol(Genetical Recombination))(JAN)

本 質: エポエチン ベータ ペゴルはチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生されたエポエチン ベータ(遺伝子組換え)^{注)}のPEG化糖タンパク質(分子量: 約60000)であり、直鎖メトキシポリエチレングリコール(分子量: 約30000)1分子がエポエチン ベータの1アミノ酸残基(主な結合位置: Ala1、Lys45又はLys52)にアミド結合している。

注)165個のアミノ酸残基(分子式及び分子量: C₈₀₉H₁₃₀₁N₂₂₉O₂₄₀S₅; 18235.70)からなる糖タンパク質(分子量: 約30000)

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

〈ミルセラ注シリンジ12.5μg〉

0.3mL×1シリンジ

〈ミルセラ注シリンジ25μg〉

0.3mL×1シリンジ

0.3mL×10シリンジ

〈ミルセラ注シリンジ50μg〉

0.3mL×1シリンジ

0.3mL×10シリンジ

〈ミルセラ注シリンジ75μg〉

0.3mL×1シリンジ

0.3mL×10シリンジ

〈ミルセラ注シリンジ100μg〉

0.3mL×1シリンジ

0.3mL×10シリンジ

〈ミルセラ注シリンジ150μg〉

0.3mL×1シリンジ

0.3mL×10シリンジ

〈ミルセラ注シリンジ200μg〉

0.3mL×1シリンジ

〈ミルセラ注シリンジ250μg〉

0.3mL×1シリンジ

23. 主要文献

- 1) Besarab A, et al. N Engl J Med. 1998;339(9):584-90.
- 2) Singh AK, et al. N Engl J Med. 2006;355(20):2085-98.
- 3) Pfeffer MA, et al. N Engl J Med. 2009;361(21):2019-32.
- 4) Leyland-Jones B, et al. J Clin Oncol. 2005;23(25):5960-72.
- 5) Henke M, et al. Lancet. 2003;362(9392):1255-60.
- 6) Overgaard J, et al. J Clin Oncol. 2009;27(15s):302s.
- 7) Luksenburg, H. et al. FDA Briefing Document. ODAC. 2004
- 8) Smith RE Jr, et al. J Clin Oncol. 2008;26(7):1040-50.
- 9) 林晃正, 他. 薬理と治療. 2010;38(12):1175-90.
- 10) 北岡建樹, 他. 臨牀透析. 2011;27(4):485-97.
- 11) 成瀬友彦, 他. 薬理と治療. 2010;38(12):1159-74.
- 12) 保利敬, 他. 薬理と治療. 2011;39(suppl.1):S43-54.
- 13) Viera K, et al. Curr Med Res Opin. 2008;24:1943-50.
- 14) 水口隆, 他. 臨牀透析. 2011;27(6):723-36.
- 15) 鶴田良成, 他. 薬理と治療. 2011;39(Suppl.1):S31-42.
- 16) 椿原美治, 他. 腎と透析. 2011;70(6):953-63.
- 17) 湯澤由紀夫, 他. 薬理と治療. 2011;39(Suppl.1):S55-68.
- 18) 平松信, 他. 薬理と治療. 2011;39(Suppl.1):S69-78.
- 19) ヒト骨髓及び臍帯血由来CD34陽性細胞に対する赤血球系細胞への分化・増殖誘導活性(2011年4月22日承認、申請資料概要2.6.2.2.1(1))
- 20) マウスにおける赤血球造血活性(単回投与)(2011年4月22日承認、申請資料概要2.6.2.2.2(1))
- 21) マウスにおける赤血球造血活性(反復皮下投与)(2011年4月22日承認、申請資料概要2.6.2.2.2(2))
- 22) ラットにおける赤血球造血活性(反復静脈内投与)(2011年4月22日承認、申請資料概要2.6.2.2.3(1))
- 23) ラットにおける赤血球造血活性(反復皮下投与)(2011年4月22日承認、申請資料概要2.6.2.2.3(2))
- 24) 5/6腎摘ラットにおける赤血球造血活性(反復皮下投与)(2011年4月22日承認、申請資料概要2.6.2.2.3)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



ロシュグループ

中外製薬株式会社

東京都中央区日本橋室町2-1-1

® F. ホフマン・ラ・ロシュ社 (スイス) 登録商標

1.8. 添付文書（案）

* 添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

年 月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

873999

貯 法： 室温保存
有効期間： 30 ヶ月

HIF-PH 阻害薬

ダプロデュスタット錠

ダーブロック錠 1mg

ダーブロック錠 2mg

ダーブロック錠 4mg

ダーブロック錠 6mg

DUVROQ Tablets

規制区分：

劇薬、

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

	1mg	2mg	4mg	6mg
承認番号				
販売開始	年 月			

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。[9. 1. 1、11. 1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ダーブロッ ク錠 1mg	ダーブロッ ク錠 2mg	ダーブロッ ク錠 4mg	ダーブロッ ク錠 6mg
有効成分	1錠中 ダプロデュ スタット 1mg	1錠中 ダプロデュ スタット 2mg	1錠中 ダプロデュ スタット 4mg	1錠中 ダプロデュ スタット 6mg
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール400、黒酸化鉄 ^{注)} 、黄色三二酸化鉄 ^{注)} 、三二酸化鉄 ^{注)}			

注) 1mg 錠、2mg 錠及び 6mg 錠に添加

3.2 製剤の性状

販売名	ダーブロッ ク錠 1mg	ダーブロッ ク錠 2mg	ダーブロッ ク錠 4mg	ダーブロッ ク錠 6mg
剤形・性状	灰色の フィルムコー ティング錠	黄色の フィルムコー ティング錠	白色の フィルムコー ティング錠	帯赤白色の フィルムコー ティング錠
識別 コード	GS KF	GS V7	GS 13	GS IM
表				
(直径)	7.1mm	7.1mm	7.1mm	9.1mm
裏				
側面				
(厚さ)	3.8mm	3.8mm	3.8mm	4.7mm
質量	155mg	155mg	155mg	308mg

4. 効能又は効果

腎性貧血

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の本剤投与開始の目安は、保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者ではヘモグロビン濃度で 11g/dL 未満、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で 10g/dL 未満とする。

6. 用法及び用量

6.1 保存期慢性腎臓病患者

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人にはダプロデュスタットとして1回2mg又は4mgを開始用量とし、1日1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日1回24mgまでとする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人にはダプロデュスタットとして1回4mgを開始用量とし、1日1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日1回24mgまでとする。

6.2 透析患者

通常、成人にはダプロデュスタットとして1回4mgを開始用量とし、1日1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日1回24mgまでとする。

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で未治療の保存期慢性腎臓病患者の開始用量

投与開始時のヘモグロビン濃度に応じて、以下の用量で投与を開始すること。

ヘモグロビン濃度	本剤開始用量（1日1回）
9.0g/dL未満	4mg
9.0g/dL以上	2mg

7.2 投与量調節

投与量調節が必要な場合には、下表を参考に1段階ずつ増量又は減量を行うこと。

また、休薬した場合には、休薬前より少なくとも1段階低い用量で投与を再開すること。なお、用量調節を行った場合には、少なくとも4週間は同一用量を維持することとするが、ヘモグロビン濃度が急激に（4週以内に2.0g/dLを超える）上昇した場合には、速やかに減量又は休薬すること。[8.3 参照]

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
本剤投与量	1mg	2mg	4mg	6mg	8mg	12mg	18mg	24mg

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与開始後は、ヘモグロビン濃度が目標範囲で安定するまでは、2週に1回程度ヘモグロビン濃度を確認すること。

8.2 本剤投与中は、ヘモグロビン濃度等を4週に1回程度確認し、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^{1)～3)}。

8.3 ヘモグロビン濃度が4週以内に2.0g/dLを超える等、急激に上昇した場合は速やかに減量または休薬する等、適切な処置を行うこと。[7.2 参照]

8.4 血液透析患者及び腹膜透析患者において、赤血球造血刺激因子製剤の投与量が高い患者では、本剤への切替え後にヘモグロビン濃度が低下する傾向が認められていることから、本剤への切替えの必要性を十分検討すること。本剤へ切り替えた場合は、切替え後のヘモグロビン濃度の低下に注意すること。

8.5 本剤投与により血圧が上昇するおそれがあるので、血圧の推移に十分注意しながら投与すること。[9.1.2、11.2 参照]

8.6 造血には鉄が必要であることから、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。[1.、11.1 参照]

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。[8.5、11.2 参照]

9.1.3 悪性腫瘍を合併する患者

本剤投与により血管新生が亢進する可能性があることから、悪性腫瘍が増悪するおそれがある。

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

本剤投与により血管新生が亢進する可能性があることから、網膜出血があらわれるおそれがある。[11.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

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6mgを軽度及び中等度の肝機能低下者（Child-Pugh分類A及びB）に単回投与した時、本剤のC_{max}及びAUC_{0-∞}が上昇した。重度の肝機能低下者（Child-Pugh分類：C）を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2 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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は胎児に移行する可能性がある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットの授乳期に本剤を経口投与した時、生後10日の出生児血漿中に本剤が認められたことから、本剤は乳汁に移行する可能性がある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP2C8により代謝される。[16.4 参照]

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
CYP2C8 阻害剤 クロピドグレル トリメトプリム 等 [16.4、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（国内未承認）と併用したところ、本剤の血中濃度が上昇した。クロピドグレル等のCYP2C8 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する。
リファンピシン [16.4、16.7.3 参照]	本剤の作用が減弱するおそれがあるため、併用する場合	リファンピシンのCYP2C8 誘導作用により、本剤の血中濃

	は、患者の状態を慎重に観察すること。	度が低下する可能性がある。
--	--------------------	---------------

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。

11.1 重大な副作用

血栓塞栓症（0.8%）

脳梗塞（0.3%）、肺塞栓症（0.3%）、網膜静脈閉塞（0.3%）、深部静脈血栓症（0.3%）、バスキュラーアクセス血栓症（シャント閉塞等）（頻度不明）等の血栓塞栓症があらわれることがある。

[1.、9.1.1 参照]

11.2 その他の副作用

	1%未満
眼	網膜出血
過敏症	過敏症（発疹、皮膚炎、蕁麻疹）
循環器	高血圧

13. 過量投与

13.1 症状

本剤 500mg^注）を単回投与した時に、頭痛や胃腸障害（悪心、腹痛等）が認められた。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。

注）本剤の承認された最高用量は、1日1回24mgである。

13.2 処置

本剤の減量・休薬等の適切な処置を行うこと。本剤は高い蛋白結合率を有するため、血液透析により除去できる可能性は低い。

[16.3.2 参照]

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

(1) 単回投与

健康成人（12 例）に本剤 4mg を空腹時又は食後に単回経口投与した時のダプロデュスタットの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは図 1 及び表 1 のとおりであった。

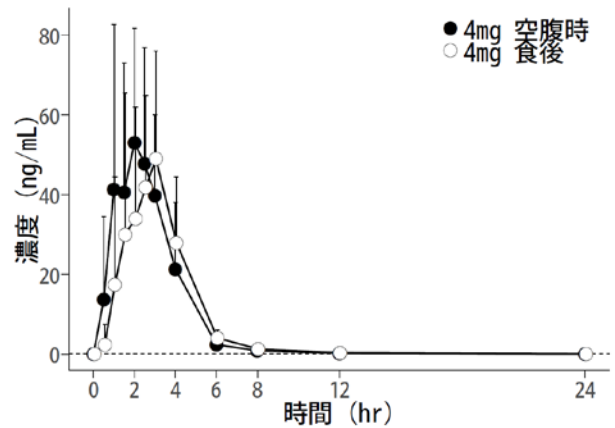


図 1 健康成人に本剤 4mg 単回経口投与時の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差、12 例）

表 1 健康成人に本剤 4mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC _{0-∞} (hr·ng/mL)	t _{1/2} (hr)
空腹時	76.2 (63.3, 91.7)	1.75 (1.00, 4.00)	156.5 (138.7, 176.7)	3.24 (3.08, 3.41)
食後	67.8 (57.4, 80.2)	2.75 (1.00, 3.00)	143.1 (127.8, 160.3)	3.22 (3.02, 3.42)

12 例、幾何平均値（95%信頼区間）

tmax のみ中央値（範囲）

また、健康成人に本剤 10～100mg^注）を単回経口投与した時のダプロデュスタットの薬物動態は、概ね線形であった⁴⁾。

(2) 反復投与

健康成人（4 例）に本剤 15～100mg^注）を 1 日 1 回反復経口投与した時の 14 日目のダプロデュスタットの薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった（外国人データ）。

表 2 健康成人に本剤反復経口投与時の薬物動態パラメータ

用量	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (hr·ng/mL)
15mg	198 (176, 220)	1.00 (1.00, 3.00)	384 (311, 460)
50mg	462 (272, 684)	1.25 (1.00, 2.50)	1020 (531, 1596)
75mg	1061 (571, 1623)	1.26 (1.02, 4.00)	2754 (1938, 3652)
100mg	856 (752, 964)	3.25 (1.00, 4.00)	2592 (2107, 3108)

4 例、幾何平均値（95%信頼区間）、tmax のみ中央値（範囲）

また、本剤 1 日 1 回の反復経口投与によりダプロデュスタットの薬物動態は変化しなかった（外国人データ）。[16.2.1 参照]

16.1.2 腎性貧血を有する慢性腎臓病患者

国内Ⅲ相試験において、腎性貧血を有する慢性腎臓病患者に本剤 1～24mg を経口投与した時、投与後 1～4 時間に最高血漿中濃度に達した。腎性貧血を有する慢性腎臓病患者における曝露量（母集団薬物動態解析による推定値）は表 3 のとおりであった。

表3 国内第Ⅲ相試験における腎性貧血を有する慢性腎臓病患者の
用量標準化した曝露量（母集団薬物動態解析による推定値）

	用量 (mg)	デー タ数	AUC (hr・ng/mL/mg)	Cmax (ng/mL/mg)
保存期 慢性腎臓病 患者	1-24	270	38.7 (37.0, 40.4)	12.5 (11.9, 13.2)
血液透析 患者	1-18	297	42.3 (40.3, 44.3)	11.1 (10.3, 12.1)
腹膜透析 患者	1-18	99	26.6 (24.6, 28.6)	8.09 (7.45, 8.79)

幾何平均値（95%信頼区間）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人に本剤 4mg を慢性腎臓病の食事療法基準食の食後に経口投与した時、AUC_{0-∞}及びCmax は、空腹時投与に比べてそれぞれ9及び11%減少した。[16.1.1 参照]

16.2.2 生物学的利用率

本剤 6mg 経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティは65%であった（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

ダプロデュスタットの液剤静脈内投与^注後の分布容積は14.3Lであった（外国人データ）。

16.3.2 血漿蛋白結合率

*In vitro*での本剤（0.2～10μg/mL）のヒト血漿蛋白結合率は約99%であり、主にアルブミンと結合した。[13.2 参照]

16.4 代謝

*In vitro*において、本剤は主にCYP2C8で代謝され、CYP3A4でもわずかに代謝される。

健康成人にダプロデュスタット放射標識体静脈内^注又は経口投与後の血漿中循環総放射能の約40%がダプロデュスタットであり、残りの60%は代謝物であった（外国人データ）。[10.、10.2、16.7.2 参照]

16.5 排泄

ダプロデュスタット放射標識体経口投与後、放射能の大部分は糞中に排泄され（73.6%）、薬物関連物質の腎排泄（21.4%）は副次的な消失経路であった（外国人データ）。
本剤経口投与後のダプロデュスタットの平均尿中排泄率は、投与量の0.05%未満であった（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

中等度～重度の腎機能低下者（中等度：eGFR 30～59mL/分/1.73m²、重度：eGFR 15～29mL/分/1.73m²）に本剤 50mg 又は 150mg^注を単回経口投与した時のダプロデュスタットのAUC_{0-∞}は腎機能正常者（eGFR 90mL/分/1.73m²以上）と概ね同様であった（外国人データ）。また、本剤 5mg を反復経口投与した時の主要代謝物のAUCは、腎機能正常者に比べて、腎機能低下者（eGFR ≤59mL/分/1.73m²、血液透析患者を含む）で約2～6倍増加した（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

本剤 6mg を軽度及び中等度の肝機能低下者（Child-pugh 分類：A及びB）に単回経口投与した時、ダプロデュスタットのCmax はそれぞれ1.01倍及び1.98倍、AUC_{0-∞}はそれぞれ1.46倍及び2.00倍増加した。また、主要代謝物のCmax はそれぞれ1.34～1.79倍及び1.04～1.28倍、AUC_{0-∞}はそれぞれ1.46～1.94倍及び1.31～1.65倍増加した（外国人データ）。[9.3 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*

*In vitro*において、本剤はCYP2C8を阻害した。また、本剤はBCRPの基質であり、OATP1B1及び1B3を阻害した。

16.7.2 CYP2C8 阻害剤

(1)健康成人に強いCYP2C8阻害作用を有するゲムフィブロジル（600mg、1日2回）投与後の定常状態時に、本剤 100mg^注を単回経口併用投与した時、ダプロデュスタットのAUC_{0-∞}及びCmax は18.6及び3.9倍増加した（外国人データ）。
(2)健康成人に本剤 25mg^注とCYP2C8阻害作用を有するトリメトプリム（200mg、1日2回）を経口併用投与した時、ダプロデュスタットのAUC_{0-∞}及びCmax は1.48及び1.28倍増加した（外国人データ）。

臨床試験において、クロピドグレルを併用投与していた腎性貧血を有する慢性腎臓病患者のダプロデュスタットのAUC_{0-∞}は、クロピドグレル非併用例に比べて1.75～2.65倍であった（母集団薬物動態解析）が、クロピドグレル併用例と非併用例で投与4週時のヘモグロビン変化量の分布は重なっており、クロピドグレルの併用有無による投与初期のヘモグロビン変化への影響はみられなかった。[10.2、16.4 参照]

16.7.3 CYP2C8 誘導剤

本剤とCYP2C8誘導剤の相互作用を評価した試験の成績は得られていない。[10.2 参照]

16.7.4 その他の薬剤

健康成人に本剤 25 又は 100mg^注をピオグリタゾン（CYP2C8 基質）15mg 及びロスバスタチン（OATP1B1/1B3 基質）10mg と経口併用投与した時、ダプロデュスタットはピオグリタゾン又はロスバスタチンの曝露量に影響を及ぼさなかった（外国人データ）。
経口鉄剤及びリン吸着剤は本剤の薬物動態に対して影響を与えなかった。

注）本剤の承認された用法は1日1回経口投与であり、最高用量は1日1回24mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（201753 試験）

(1)腎性貧血を有する保存期慢性腎臓病患者 299 例（安全性解析対象集団：本剤 149 例、エポエチンペーパペゴル 150 例、有効性解析対象集団：本剤 108 例、エポエチンペーパペゴル 109 例）を対象に、赤血球造血刺激因子製剤（以下、ESA）を使用していない患者には、ベースラインのヘモグロビン濃度に応じて本剤 2mg 又は 4mg、ESA を使用中の患者には本剤 4mg から開始し、ヘモグロビン濃度が目標範囲内（11.0～13.0g/dL）に到達・維持するようヘモ

グロビン濃度に応じて用量を1～24mgの間で調整し、1日1回52週間経口投与した。また、実薬対照としてエポエチンベータペゴルを設定した。

その結果、有効性主要評価期間（投与40～52週）における平均ヘモグロビン濃度において、群間差の推定値（本剤群－エポエチンベータペゴル群）の95%信頼区間の下限は事前に設定した非劣性マージン（-1.0g/dL）を上回ったことから、本剤のエポエチンベータペゴルに対する非劣性が示された。

表1 有効性主要評価期間（投与40～52週）における平均ヘモグロビン濃度（g/dL）（保存期慢性腎臓病患者、ITT集団）

	本剤 (108例)	エポエチンベータ ペゴル (109例)
平均値 [95%信頼区間]	11.97 [11.84, 12.09]	11.86 [11.74, 11.99]
群間差 [95%信頼区間]	0.10 [-0.07, 0.28]	

平均ヘモグロビン濃度の解析には、投与群、ベースラインのヘモグロビン濃度、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインのヘモグロビン濃度と時点の交互作用を含んだ反復測定混合効果モデルを用いた。

表2 有効性主要評価期間（投与40～52週）における平均ヘモグロビン濃度（g/dL）：前治療としての赤血球造血刺激因子製剤使用の有無別（保存期慢性腎臓病患者、ITT集団）

	赤血球造血刺激因子製剤 非使用者		赤血球造血刺激因子製剤 使用者	
	本剤 (50例)	エポエチン ベータペゴル (50例)	本剤 (58例)	エポエチン ベータペゴル (59例)
平均値 [95%信頼 区間]	11.90 [11.75, 12.04]	11.66 [11.50, 11.83]	12.00 [11.82, 12.19]	12.01 [11.84, 12.19]

平均ヘモグロビン濃度の解析には、投与群、ベースラインのヘモグロビン濃度、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインのヘモグロビン濃度と時点の交互作用を含んだ反復測定混合効果モデルを用いた。

治療期間中の副作用発現頻度は6%（9/149例）であり、その内訳はヘモグロビン増加、血圧上昇、好酸球数増加、高血圧、腹部膨満、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、網膜出血及び脳梗塞がそれぞれ1%未満（1/149例）であった。

(2)腎性貧血を有する腹膜透析患者56例（ESA非使用者3例、ESA使用者53例、安全性解析対象集団：56例、有効性解析対象集団：55例）を対象に、本剤4mgから開始し、ヘモグロビン濃度が目標範囲内（11.0～13.0g/dL）に到達・維持するようヘモグロビン濃度に応じて用量を1～24mgの間で調整し、1日1回52週間経口投与した。

その結果、有効性主要評価期間（投与40～52週）の平均ヘモグロビン濃度は12.09g/dL（95%信頼区間：11.96～12.21g/dL）であり、目標範囲内（11.0～13.0g/dL）であった。

治療期間中の副作用発現頻度は14%（8/56例）であり、その内訳は悪心4%（2/56例）、下痢、咳嗽、肺塞栓症、肺高血圧症、網膜出血、肝機能異常、ヘモグロビン減少、掻痒様皮膚炎及び深部静脈血栓症がそれぞれ2%（1/56例）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（201754試験）

ESAを使用中の腎性貧血を有する血液透析患者271例（安全性解析対象集団：本剤136例、ダルベポエチンアルファ135例、有効性解析対象集団：本剤133例、ダルベポエチンアルファ134例）を対象に、本剤4mgより開始し、ヘモグロビン濃度が目標範囲内（10.0～12.0g/dL）を維持するようヘモグロビン濃度に応じて用量を1～24mgの間で調整し、1日1回52週間経口投与した。また、実薬対照としてダルベポエチンアルファを設定した。

その結果、有効性主要評価期間（投与40～52週）における平均ヘモグロビン濃度において、群間差の推定値（本剤群－ダルベポエチンアルファ群）の95%信頼区間の下限は事前に設定した非劣性マージン（-1.0g/dL）を上回ったことから、本剤のダルベポエチンアルファに対する非劣性が示された。

表3 有効性主要評価期間（投与40～52週）における平均ヘモグロビン濃度（g/dL）（血液透析患者、ITT集団）

	本剤 (133例)	ダルベポエチン アルファ (134例)
平均値 [95%信頼区間]	10.89 [10.77, 11.01]	10.83 [10.71, 10.95]
群間差 [95%信頼区間]	0.06 [-0.11, 0.23]	

平均ヘモグロビン濃度の解析には、投与群、ベースラインのヘモグロビン濃度、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインのヘモグロビン濃度と時点の交互作用を含んだ反復測定混合効果モデルを用いた。

治療期間中の副作用発現頻度は6%（8/136例）であり、その内訳は前房隅角血管新生、網膜出血、黄斑浮腫、網膜静脈閉塞、異常感、異物感、好酸球数増加、貧血、腹部不快感、嘔吐、食欲減退及び高血圧がそれぞれ1%未満（1/136例）であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（204716試験）

ESAを使用していない腎性貧血を有する血液透析患者28例（安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団：28例）を対象に、本剤4mgから開始し、ヘモグロビン濃度が目標範囲内（10.0～12.0g/dL）に到達・維持するようヘモグロビン濃度に応じて用量を1～24mgの間で調整し、1日1回24週間経口投与した。その結果、投与4週時のベースラインからの平均ヘモグロビン濃度の変化量は0.79g/dLであった。投与24週時の平均ヘモグロビン濃度は11.12g/dLであり、目標範囲内（10.0～12.0g/dL）であった。

治療期間中の副作用発現頻度は7%（2/28例）であり、その内訳は血中コレステロール減少及び紅斑がそれぞれ4%（1/28例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ダプロデュスタットはHIFプロリン水酸化酵素（PHD1～PHD3）を阻害することにより、転写因子であるHIF α を安定化させる⁵⁾。その結果、HIF応答性であるエリスロポエチン遺伝子の転写を促進させることによって赤血球産生を誘導すると考えられる。

18.2 造血作用

ダプロデュスタットは正常マウスへの単回経口投与により、血漿中エリスロポエチン濃度を一過性に上昇させた。また、正常マウスへの反復経口投与により、ヘモグロビン濃度、赤血球数及び網状赤血球数を上昇させた⁵⁾。

18.3 鉄代謝に対する作用

国内試験において腎性貧血を有する保存期慢性腎臓病患者、血液透析患者、及び腹膜透析患者に本剤を52週間経口投与した時、フェリチン及びトランスフェリン飽和度（TSAT）が低下し、総鉄結合能（TIBC）が上昇した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

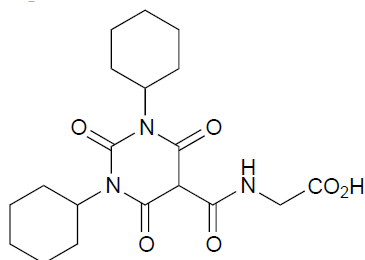
一般的名称：ダプロデュスタット（Daprodustat）

化学名：N-[(1,3-Dicyclohexylhexahydro-2,4,6-trioxypyrimidin-5-yl)carbonyl]glycine

分子式：C₁₉H₂₇N₃O₆

分子量：393.43

化学構造式：



性状：白色の粉末である。

融点：約244℃

21. 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。

22. 包装

〈ダーブロック錠 1mg〉

100錠[10錠（PTP）×10]、90錠[ボトル、バラ]

〈ダーブロック錠 2mg〉

100錠[10錠（PTP）×10]、90錠[ボトル、バラ]

〈ダーブロック錠 4mg〉

100錠[10錠（PTP）×10]、90錠[ボトル、バラ]

〈ダーブロック錠 6mg〉

100錠[10錠（PTP）×10]、90錠[ボトル、バラ]

23. 主要文献

- 1) Besarab A, et al. : N Engl J Med. 1998 ; 339 : 584-590
- 2) Singh AK, et al. : N Engl J Med. 2006 ; 355 : 2085-2098

- 3) Pfeffer MA, et al. : N Engl J Med. 2009 ; 361 : 2019-2032
- 4) Hara K, et al. : Drug Metab and Pharmacokinet. 2015 ; 30 : 410-418
- 5) Ariazi JL, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2017 ; 363 : 336-347

24. 文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-9-2

電話 0120-850-150

受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日及び弊社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

<http://jp.gsk.com>

26.2 販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町 1-9-2

1.8.2. 効能又は効果とその設定根拠

1.8.2.1. 効能又は効果とその設定根拠

<効能又は効果>

腎性貧血

<設定根拠>

ダプロデュスタットは低酸素誘導因子（HIF）プロリン水酸化酵素（PHD）を阻害することによって赤血球生成を刺激する新しいクラスの腎性貧血治療薬であり、経口製剤として開発された。腎性貧血を有する保存期慢性腎臓病（ND）患者、腹膜透析（PD）患者、及び血液透析（HD）患者に対するダプロデュスタット 1 日 1 回経口投与はより簡便な腎性貧血治療薬として、新たに腎性貧血治療を開始する際、又は赤血球造血刺激因子製剤〔ESA 注射剤：エリスロポエチン製剤、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）製剤、エポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）製剤〕からの切替え治療を考慮する際のいずれにおいても、選択肢の一つとなると考えられる。

腎性貧血とは、腎臓においてヘモグロビン（Hgb）値の低下に見合った十分量のエリスロポエチン（EPO）が産生されないことによって引き起こされる貧血であり、貧血の主因が腎障害以外に求められないものである[日本透析医学会, 2016]。腎性貧血は慢性腎臓病

（CKD）重症度分類のステージ 3b 以前から発現し、ステージが進行するに従い発現頻度が増加し、ステージ 5 では最終的に大半の患者が腎性貧血を併発することが知られている [Akizawa, 2011]。そのためダプロデュスタットの使用患者層と想定される CKD 患者の中で腎性貧血を有する CKD ステージ 3、4 及び 5 の ND 患者、並びに透析治療に移行している PD 及び HD 患者を対象として、ESA 非使用患者に対する貧血改善効果、ESA 使用患者に対する切替え維持効果を検討する目的で臨床試験を実施した。その結果、ダプロデュスタットの有効性が確認され、また、安全性に対する懸念も示されなかったことから、ダプロデュスタットの効能又は効果を「腎性貧血」とすることは妥当であると考えた。

以下に腎性貧血を有する ND、PD 及び HD 患者を対象としたダプロデュスタット 1 日 1 回投与の効果を検証した臨床試験結果の詳細を示す。

腎性貧血を有する ND 患者及び PD 患者に対する国内第 III 相試験（201753 試験）では、ダプロデュスタットの使用患者層と想定される「ESA 注射剤を使用しておらず腎性貧血治療を新たに開始する患者（ESA 非使用患者）」及び「使用中の ESA 注射剤から切り替えて腎性貧血治療を継続する患者（ESA 使用患者）」を対象として実施した。その結果、ND 患者全体で投与 40～52 週時の Hgb 平均値（11.97 g/dL）は「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン（以下、ガイドライン）」[日本透析医学会, 2016]を参考に設定した目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）で維持され、対照薬であるエポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）製剤（11.86 g/dL）に対するダプロデュスタットの非劣性が検証された。投与 40～52 週時の Hgb 平均値が目標範囲内であった被験者割合はダプロデュスタットとエポエチン ベ

ータ ペゴル（遺伝子組換え）製剤で共に 92%であった。非対照で評価した PD 患者においても同様に、投与 40～52 週時の Hgb 平均値（12.09 g/dL）は目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）に維持され、投与 40～52 週時の Hgb 平均値は殆どの被験者（95%、post-hoc 解析）において目標範囲内であった。また、ND 患者及び PD 患者のそれぞれの全体集団に加えて、ESA 非使用患者／ESA 使用患者別、並びに ESA 使用患者のうち投与開始時点で Hgb 値が目標範囲内に達していた患者／達していなかった患者別のいずれの部分集団においても、ダプロデュスタット投与により大部分の被験者の Hgb 値が目標範囲内に到達・維持することが確認された。更に、ND 患者、PD 患者いずれにおいてもダプロデュスタットの安全性に懸念は認められなかった。

腎性貧血を有する HD 患者に対する 2 つの国内第 III 相試験では、ダプロデュスタットの使用患者層と想定される「ESA 非使用患者」（204716 試験）及び「ESA 使用患者」（201754 試験）を対象として実施した。その結果、ESA 非使用患者（204716 試験）における投与 4 週時の Hgb 平均値はベースラインから 0.79 g/dL 上昇し、投与後の Hgb 平均値は投与 8 週時（10.76 g/dL）にガイドラインを参考に設定した目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に到達したのち、投与 24 週時（11.12 g/dL）まで目標範囲内で推移した。Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合は、投与 8 週時以降約 60～80%で推移した。全体集団に加えて、透析導入期（透析期間が 12 週間未満）／維持透析期（透析期間が 12 週間以上）の患者別の部分集団解析においても、両集団共にダプロデュスタットの投与により Hgb 平均値は上昇し、その後の用量調節により目標範囲に到達・維持された。また、ESA 使用患者（201754 試験）では投与 40～52 週時の Hgb 平均値（10.89 g/dL）は目標範囲内で維持され、対照薬であるダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）製剤（10.83 g/dL）に対するダプロデュスタットの非劣性が検証された。ダプロデュスタット群の殆どの被験者（88%）において投与 40～52 週時の Hgb 平均値は目標範囲内であり、その被験者割合はダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）製剤（90%）と同程度であった。更に、ESA 非使用患者、使用患者のいずれにおいてもダプロデュスタットの安全性に懸念は認められなかった。

1.8.2.2. 効能又は効果に関連する注意とその設定根拠

<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の本剤投与開始の目安は、保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析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。

<設定根拠>

ダプロデュスタットの投与開始及び目標とする Hgb 濃度は、日本透析医学会より公表される腎性貧血治療のガイドライン[日本透析医学会, 2016]等の最新情報を参考にすることが適切と考え設定した。

参考文献

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」2015年版. 透析会誌 2016;49(2):89-158.

Akizawa T, Makino H, Matsuo S, et al. Management of anemia in chronic kidney disease patients: baseline findings from Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study. Clin Exp Nephrol. 2011;15:248-57.

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」2015年版. 透析会誌 2016;49(2):89-158.

1.8.3. 用法及び用量とその設定根拠

1.8.3.1. 用法及び用量とその設定根拠

ND 患者、HD 患者及び PD 患者別に、ダプロデュスタットの開始用量、既存の ESA 注射剤からの切替え開始用量（切替え開始用量）、Hgb 値を目標範囲内に到達／維持するための用量を設定した。これらの用法及び用量（案）とその設定根拠を、3 つの国内第 III 相試験の試験成績に基づいて以下に説明する。

なお、ダプロデュスタットの投与 4 週時以降の投与方法は 3 試験共通であり、Hgb 値を参考に 4 週に 1 回の頻度で用量を適宜増減する用量調節アルゴリズムに従い、ダプロデュスタットを 1～24 mg の範囲（合計 8 種類の用量段階：1、2、4、6、8、12、18、24 mg）で 1 日 1 回投与した。

1.8.3.1.1. 保存期慢性腎臓病（ND）患者

1.8.3.1.1.1. 開始用量

<用法・用量>

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人にはダプロデュスタットとして 1 回 2 mg 又は 4 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。

<設定根拠>

国内第 III 相試験（201753 試験）において、ESA 非使用の ND 患者 50 例にベースラインの Hgb 値が 9.0～<11.0 g/dL の場合のダプロデュスタットの開始用量を 2 mg とし、ベースラインの Hgb 値が 8.0～<9.0 g/dL の場合のダプロデュスタットの開始用量を 4 mg とし、1 日 1 回 4 週間投与した結果、以下の結果が得られた。

- 投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの平均変化量は+0.76 g/dL であった。
- 投与 4 週時にベースラインから 2.0 g/dL 超の急激な Hgb 上昇を示した被験者は、2%（1 例、4 mg）であった。
- 開始用量（2 mg 又は 4 mg）別の投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの平均変化量（post-hoc 解析）は、開始用量が 2 mg の被験者（44 例）で+0.71 g/dL、開始用量が 4 mg（6 例）の被験者で+1.13 g/dL であった。

ベースラインの Hgb 値が極度に低い患者では、その貧血状態を早期に改善することがより重要となる。今回、ベースラインの Hgb 値が 9.0 g/dL 未満である被験者に対して、開始用量として 4 mg を投与した結果、投与 4 週時に開始用量 2 mg 投与例よりも速やかな Hgb 上昇が得られ、投与 12 週時には Hgb 平均値は目標範囲内に達し、大部分の被験者が目標範囲に達することができた（post-hoc 解析）。これらのことから、ベースラインの Hgb 値別に異なる開始用量を設定することは意義があり、適切であると考えられた。

以上から、ESA 非使用の ND 患者に対するダプロデュスタットの開始用量として、Hgb 値が 9.0 g/dL 以上の場合 1 日 1 回 2 mg、Hgb 値が 9.0 g/dL 未満の場合 1 日 1 回 4 mg を選択することは適切であると考えられた。

1.8.3.1.1.2. 切替え開始用量

<用法・用量>

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人にはダプロデュスタットとして 1 回 4 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。

<設定根拠>

国内第 III 相試験（201753 試験）において、ESA 使用の ND 患者 58 例に、前治療の ESA 注射剤から切り替えて、ダプロデュスタット 4 mg を 1 日 1 回 4 週間投与した結果、以下の結果が得られた。

- ダプロデュスタットへの切替え後、投与 4 週時の Hgb 平均値に臨床的に意義のある変動は見られなかった（+0.22 g/dL）。また、大部分の被験者（68%）は、投与 4 週時のベースラインからの Hgb 変化量が ± 1.0 g/dL の範囲内であった。
- ベースラインの Hgb 値が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）であった被験者（32 例）、及び目標範囲下限値未満であった被験者（26 例）のいずれの部分集団においても、切替え後、投与 4 週時の Hgb 平均値に臨床的に意義のある変動は見られなかった（目標範囲内であった被験者：+0.16 g/dL、目標範囲下限値より低かった被験者：+0.29 g/dL）。ベースラインの Hgb 値が目標範囲内であった被験者では、大部分（72%）は投与 4 週時の Hgb 変化量が ± 1.0 g/dL の範囲内であった。ベースラインの Hgb 値が目標範囲内下限値より低かった被験者においても、大部分（64%）は投与 4 週時の Hgb 変化量が ± 1.0 g/dL の範囲内であった。
- 投与 4 週時にベースラインから 2.0 g/dL 超の急激な Hgb 上昇を示した被験者は 2%（1 例）であった。

以上から、ESA 使用の ND 患者に対するダプロデュスタットの切替え開始用量として、1 日 1 回 4 mg を選択することは適切であると考えられた。

1.8.3.1.1.3. Hgb 値を目標範囲内に到達／維持するための用量

<用法・用量>

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 日 1 回 24 mg までとする。

<設定根拠>

国内第 III 相試験（201753 試験）において、ESA 非使用の ND 患者 50 例に投与 4～52 週においてダプロデュスタット 1～24 mg の範囲で用量調節を行った結果、以下の結果が得られた。

- Hgb 平均値は投与 8 週時に目標範囲内に到達し、投与 52 週時まで目標範囲内で推移した。開始用量別（2 mg 又は 4 mg）にみると（post-hoc 解析）、Hgb 平均値は、それぞれ投与 8 週時及び 12 週時まで目標範囲に達し、投与 52 週時まで目標範囲内で推移した。
- Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合は、投与 12 週時には 76%に達し、投与 52 週時まで約 80～90%で推移した。開始用量別（2 mg 又は 4 mg）にみると（post-hoc 解析）、それぞれ投与 12 週時には大部分の被験者（77%、67%）が目標範囲に達し、その割合は投与 52 週時まで概ね維持された。
- Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでの時間の中央値（25%、75%点）は、57.0 日（32.0、85.0 日）であった。開始用量別（2 mg 又は 4 mg）にみると（post-hoc 解析）、開始用量 2 mg の被験者で 57.0 日（29.0、85.0 日）、開始用量 4 mg の被験者で 85.0 日（84.0、88.0 日）であった。
- 投与 4 週時以降、4 週毎の用量調節により、投与量は 0～24 mg の範囲に分布し、最終投与時（投与中止を含む）の投与量（以下、最終投与量）が 12 mg 以下であった被験者が大部分を占めた。
 - 最終投与量の中央値（25%、75%点）は 4.0 mg（2.0、6.0 mg）であった。
 - 最終投与量が 0～12 mg であった被験者は 98%（49 例）と大部分を占め、18 mg 以上であった被験者は 1 例（18 mg）のみであった。18 mg 以上を最終投与量として使用した 1 例では、有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）の Hgb 平均値は目標範囲内に維持された。本被験者では有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）の 3 回の用量調節の全てにおいて 18 mg が処方された。

国内第 III 相試験（201753 試験）において、ESA 使用の ND 患者 58 例に、投与 4～52 週においてダプロデュスタットを用量調節アルゴリズムに従い 1～24 mg の範囲で 1 日 1 回投与した結果、以下の結果が得られた。

- Hgb 平均値は、治療期間を通して目標範囲内を推移した。Hgb 平均値はベースラインから投与 16 週時まで緩やかに上昇したのち、投与 52 週時まで安定して推移した。ベースラインの Hgb 値が目標範囲下限値より低かった集団／目標範囲内であった集団別に解析した結果、ベースラインの Hgb 値が目標範囲下限値より低かった集団では投与 16 週時に目標範囲に達し、その後投与 52 週時まで目標範囲内で推移した。また、ベースラインの Hgb 値が目標範囲内であった集団ではベースラインから投与 52 週時まで目標範囲内で推移した。
- Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合はベースライン時で 48%であった。投与 12 週時には 71%の被験者が目標範囲内に到達し、それ以降投与 52 週時まで約 70～90%で推移した。

- 投与4週時以降、4週毎の用量調節により、投与量は0～24 mgの範囲に分布し、最終投与量が12 mg以下であった被験者が大部分を占めた。
 - 最終投与量の中央値（25%、75%点）は4.0 mg（4.0、8.0 mg）であった。
 - 最終投与量が0～12 mgであった被験者は88%（51例）と大部分を占め、18 mg以上であった被験者は12%（7例）にみられた。18 mg以上を最終投与量として使用した7例のうち、4例（7%）は有効性主要評価期間（投与40～52週時）のHgb平均値は目標範囲内に維持された。その中で4例全例が有効性主要評価期間中（投与40～52週時）における3回の用量調節で2回以上18 mgもしくは24 mgが処方された。
- 前治療のESA注射剤の投与量が高用量の集団（4500 IU/週以上）では一部にダプロデュスタットとして18 mg以上の高用量（18 mg、24 mg）を最終投与量として必要とする被験者がみられたものの、前治療のESA注射剤の投与量を問わず、ダプロデュスタットの投与により、Hgb平均値は目標範囲内に維持された。
- 前治療のESA注射剤の種類を問わず、ダプロデュスタットの投与により、Hgb平均値は目標範囲内に維持された。前治療のESA注射剤がエポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）製剤の集団では、一部にダプロデュスタットとして18 mg以上の高用量を最終投与量として必要とする被験者（6例）がみられたものの、6例中5例が投与前のESA注射剤の投与量が高用量（4500 IU/週以上）であり、エポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）製剤の集団でダプロデュスタットの高用量を最終投与量とした被験者の割合が高かったのは、投与前のESA注射剤の投与量が影響していると考えられた。

以上から、ESA非使用及び使用中のND患者に対して、合計8種類の用量段階（1、2、4、6、8、12、18、24 mg）にてHgb値を参考に用量を4週に1回の頻度で適宜増減することで、Hgb値を目標範囲内に到達・維持させることは可能であった。大部分の被験者では12 mgまでの投与量であったが、一部のND患者（特にESA使用者）ではHgb値を目標範囲内に到達・維持するために18 mg又は24 mgが必要であると考えられた。

1.8.3.1.2. 血液透析（HD）患者

1.8.3.1.2.1. 開始用量

<用法・用量>

通常、成人にはダプロデュスタットとして1回4 mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。

<設定根拠>

国内第III相試験（204716試験）において、ESA非使用のHD患者28例にダプロデュスタットの開始用量4 mgを1日1回4週間投与した結果、以下の結果が得られた。

- 投与4週時のHgb値のベースラインからの平均変化量は+0.79 g/dLであった。

- 投与 4 週時にベースラインから 2.0 g/dL 超の急激な Hgb 値上昇を示した被験者は認められなかった。
- 透析導入の被験者及び維持透析の被験者の投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの平均変化量は、それぞれ+0.85 g/dL、+0.75 g/dL であった。

以上から、ESA 非使用の HD 患者に対するダプロデュスタットの開始用量として、1 日 1 回 4 mg を選択することは適切であると考えられた。

1.8.3.1.2.2. 切替え開始用量

<用法・用量>

通常、成人にはダプロデュスタットとして 1 回 4 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。

<設定根拠>

国内第 III 相試験（201754 試験）において、ESA 使用中の HD 患者 133 例に、前治療の ESA 注射剤から切り替えて、ダプロデュスタット 4 mg を 1 日 1 回 4 週間投与した結果、以下の結果が得られた。

- Hgb 平均値はベースライン時に 10.94 g/dL [ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）製剤群で 10.82 g/dL] であり、投与 4 週時に 10.52 g/dL とベースラインからやや低下したものの、目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）であった。また、大部分の被験者（75%）は、投与 4 週時のベースラインからの Hgb 変化量が ± 1.0 g/dL の範囲内であった。
- 投与 4 週時における Hgb 値のベースラインからの平均変化量が、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）製剤群では 0.08 g/dL であったのに対し、-0.42 g/dL と低下傾向を示したことについては、投与 4 週時の Hgb 平均値は目標範囲内であること、ベースラインからの変化量（-0.42 g/dL）は 201754 試験にて非劣性マージンとして設定した -1.0 g/dL より小さかったことから、臨床的に意義のある低下ではないと考えられた。また、その後の用量調節により、投与 20 週時までに Hgb 平均値はベースラインに戻り、Hgb 低下と関連する有害事象（めまいや疲労感等）は投与 20 週時までに認められていないことから、臨床的に問題となる変動ではないと考えられた。
- 投与 4 週時に Hgb 値が 1.0 g/dL 超低下した被験者が 28 例（21%）にみられた。これらの被験者について用量調節アルゴリズムに従い 4 mg を維持した被験者と 6 mg に増量した被験者別に投与 52 週時までの Hgb 平均値の推移をみると（post-hoc 解析）、投与 4 週時に 4 mg を維持した被験者では投与 16 週時まで Hgb 値の低下が持続したのに対し、6 mg に増量した被験者では投与 8 週時には Hgb 値の低下は止まりその後上昇が認められた。この結果から、ESA からダプロデュスタットへの切替え後に Hgb 値の低下傾向がみられる場合には、一段階増量することで Hgb 値をより適切に管理できる可能性が示唆された。

- 投与4週時にベースラインからの2.0 g/dL超の急激なHgb上昇を示した被験者は認められなかった。

以上から、ESA使用のHD患者に対するダプロデュスタットの切替え開始用量として、1日1回4mgは許容されるものと考えられた。

1.8.3.1.2.3. Hgb値を目標範囲内に到達／維持するための用量

<用法・用量>

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日1回24mgまでとする。

<設定根拠>

国内第III相試験（204716試験）において、ESA非使用のHD患者28例に、投与4～24週においてダプロデュスタットを用量調節アルゴリズムに従い1～24mgの範囲で1日1回投与した結果、以下の結果が得られた。

- Hgb平均値は投与8週時に目標範囲内に到達し、投与24週時まで目標範囲内で推移した。
- Hgb値が目標範囲内にあった被験者割合は、投与8週時に大多数の被験者（71%）でHgb値が目標範囲内に達し、その割合は約60～80%で投与24週時まで維持された。
- Hgb値が目標範囲下限に到達するまでの時間の中央値（25%、75%点）は57.0日（29.0、57.0日）であった。
- 投与4週時以降、4週毎の用量調節により、投与量は0～18mgの範囲に分布し、最終投与時の投与量が12mg以下であった被験者が大部分を占めた。
 - 最終投与量の中央値（25%、75%点）は4.0mg（2.0、6.0mg）であった。
 - 最終投与量が0～12mgであった被験者は96%（27例）と大部分を占め、18mg以上であった被験者は1例（18mg）のみであった。18mgを最終投与量とした1例では、治療期間を通じてHgb値が目標範囲下限未滿を推移した。

国内第III相試験（201754試験）において、ESA使用のHD患者133例に、投与4～52週において、ダプロデュスタットを用量調節アルゴリズムに従い1～24mgの範囲で1日1回投与した結果、以下の結果が得られた。

- Hgb平均値は、治療期間を通して目標範囲内で推移した。Hgb平均値はベースラインから投与4週時にやや低下したが、投与20週時にベースラインレベルに戻り、投与52週時まで安定して目標範囲内で推移した。
- Hgb値が目標範囲内にあった被験者割合は、ベースライン時の79%から投与4～16週時に65%付近に減少したものの、投与20週時に82%とベースラインレベルに戻り、投与52週時まで約75～85%で推移した。

- 投与4週時以降、4週毎の用量調節により、投与量は0～24 mgの範囲に分布し、最終投与量が12 mg以下であった被験者が大部分を占めた。
 - 最終投与量の中央値（25%、75%点）は6.0 mg（4.0、8.0 mg）であった。
 - 最終投与量が0～12 mgであった被験者は93%（124例）と大部分を占め、18 mg以上であった被験者は7%（9例）であった。18 mg以上を最終投与量として使用した9例のうち、5例（4%）は有効性主要評価期間中（投与40～52週時）のHgb平均値は目標範囲内に維持された。その中で5例全例が有効性主要評価期間中（投与40～52週時）における3回の用量調節で2回以上18 mgもしくは24 mgが処方された。
- 前治療のESA注射剤の投与量が高用量（6000 IU/週以上）の集団では一部に高用量（18 mg、24 mg）を最終投与量とする被験者がみられたものの、前治療のESA注射剤の投与量を問わず、ダプロデュスタットの投与によりHgb平均値は目標範囲内に維持された。
- 前治療のESA注射剤の種類を問わず、ダプロデュスタットの投与により、Hgb平均値は目標範囲内に維持された。ダプロデュスタットの最終投与量について、前治療のESA注射剤の種類で違いはみられなかった。

以上から、ESA非使用及び使用のHD患者に対して、合計8種類の用量段階（1、2、4、6、8、12、18、24 mg）にてHgb値を参考に用量を4週に1回の頻度で適宜増減することで、Hgb値を目標範囲内に到達・維持させることは可能であった。大部分の被験者では12 mgまでの投与量であったが、一部のHD患者（特にESA使用者）ではHgb値を目標範囲内に到達・維持するために18 mg又は24 mgが必要であると考えられた。

1.8.3.1.3. 腹膜透析（PD）患者

1.8.3.1.3.1. 開始用量

<用法・用量>

通常、成人にはダプロデュスタットとして1回4 mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。

<設定根拠>

国内第III相試験（201753試験）において、ESA非使用のPD患者3例にダプロデュスタットの開始用量4 mgを1日1回4週間投与した結果、投与4週時において、ベースラインからのHgb値の変化量はそれぞれ+0.2 g/dL、+0.9 g/dL、+2.0 g/dLであった。投与4週時にベースラインから2.0 g/dL超の急激なHgb上昇を示した被験者はみられなかった。

以上から、ESA非使用のPD患者に対するダプロデュスタットの開始用量として1日1回4 mgを選択することが支持された。

1.8.3.1.3.2. 切替え開始用量

<用法・用量>

通常、成人にはダプロデュスタットとして1回4 mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。

<設定根拠>

国内第III相試験（201753試験）において、ESA使用中のPD患者52例に、前治療のESA注射剤から切り替えて、ダプロデュスタット4 mgを1日1回4週間投与した結果、以下の結果が得られた。

- ダプロデュスタットへの切替え後、投与4週時のHgb平均値に臨床的に意義のある変動は見られなかった（-0.15 g/dL）。また、大部分の被験者（75%）は、投与4週時のHgb変化量が ± 1.0 g/dLの範囲内であった。
- ベースラインのHgb値が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）であった被験者（28例）、及び目標範囲下限値より低かった被験者（24例）のいずれの部分集団においても、切替え後、投与4週時のHgb平均値に臨床的に意義のあるHgb平均値の変動はみられなかった（目標範囲内であった被験者：-0.27 g/dL、目標範囲下限値より低かった被験者：0.00 g/dL）。ベースラインのHgb値が目標範囲内であった被験者では、大半の被験者（71%）で投与4週時のHgb変化量が ± 1.0 g/dLの範囲内であった。ベースラインのHgb値が目標範囲内下限値より低かった被験者においても、大半の被験者（79%）は投与4週時のHgb変化量が ± 1.0 g/dLの範囲内であった。
- 投与4週時にベースラインから2.0 g/dL超の急激なHgb上昇を示した被験者の割合は2%（1例）であった。

以上から、ESA使用のPD患者に対するダプロデュスタットの切替え開始用量として、1日1回4 mgは適切であると考えられた。

1.8.3.1.3.3. Hgb値を目標範囲内に到達／維持するための用量

<用法・用量>

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日1回24 mgまでとする。

＜設定根拠＞

国内第 III 相試験（201753 試験）において、ESA 非使用の PD 患者 3 例に、投与 4～52 週においてダプロデュスタットを用量調節アルゴリズムに従い 1～24 mg の範囲で 1 日 1 回投与した結果、以下の結果が得られた。

- 全 3 例が投与 12 週時までに Hgb 値が目標範囲内に到達した。その後、うち 2 例は投与 52 週時まで治験薬を投与完了し、1 例が投与 32 週時に目標範囲上限を超えた点を除き、Hgb 値は投与 52 週時まで目標範囲内で推移した。残る 1 例も目標範囲内で推移したが、有害事象の発現により投与 36 週来院後に治験薬投与を中止した。
- Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでの時間は、それぞれ 29 日、57 日、84 日であった。
- 治療期間中の投与量は 4～12 mg であった。

国内第 III 相試験（201753 試験）において、ESA 使用の PD 患者 52 例に、投与 4～52 週においてダプロデュスタットを用量調節アルゴリズムに従い 1～24 mg の範囲で 1 日 1 回投与した結果、以下の結果が得られた。

- Hgb 平均値は、投与 12 週時に目標範囲内に達したのち、投与 52 週時まで目標範囲内に維持された。ベースラインの Hgb 値が目標範囲下限値より低かった集団／目標範囲内であった集団別に解析した結果、ベースラインの Hgb 値が目標範囲下限値より低かった集団では投与 12 週時に目標範囲に達し、その後投与 52 週時まで目標範囲内で推移した。また、ベースラインの Hgb 値が目標範囲内であった集団ではベースラインから投与 52 週時まで目標範囲内で推移した。
- Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合はベースライン時で 54% であった。投与 20 週時には 74% の被験者が目標範囲内に達し、それ以降投与 52 週時まで約 70～90% で推移した。
- 投与 4 週時以降、4 週毎の用量調節により、投与量は 0～24 mg の範囲に分布し、最終投与量が 12 mg 以下であった被験者が大部分を占めた。
 - 最終投与量の中央値（25%、75%点）は 6.0 mg（3.0、8.0 mg）であった。
 - 最終投与量が 0～12 mg であった被験者は 83%（43 例）と大部分を占め、18 mg 以上であった被験者は 17%（9 例）にみられた。18 mg 以上を最終投与量とした 9 例のうち、7 例（13%）は有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）の Hgb 平均値は目標範囲内に維持された。その中で 4 例（8%）が有効性主要評価期間中（投与 40～52 週時）における 3 回の用量調節で 2 回以上 18 mg もしくは 24 mg が処方された。
- 前治療の ESA 注射剤が高用量の集団（4500 IU/週以上）では一部にダプロデュスタットとして 18 mg 以上の高用量（18 mg、24 mg）を最終投与量として必要とする被験者がみられたものの、前治療の ESA 注射剤の投与量を問わず、ダプロデュスタットの投与により、Hgb 平均値は目標範囲内に到達・維持された。
- 前治療の ESA 注射剤の種類を問わず、ダプロデュスタットの投与により、Hgb 平均値は目標範囲内に到達・維持された。前治療の ESA 注射剤がエポエチン ベータ

ペゴル（遺伝子組換え）製剤の集団では、一部にダプロデュスタットとして 18 mg 以上を最終投与量として必要とする被験者（9 例）がみられたものの、9 例中 7 例が前治療の ESA 注射剤の投与量が高用量（4500 IU/週以上）であり、エポエチンベータ ペゴル（遺伝子組換え）製剤の集団でダプロデュスタットの高用量を最終投与量とした被験者の割合が高かったのは、投与前の ESA 注射剤の投与量が影響していると考えられた。

以上から、ESA 非使用及び使用の PD 患者に対して、合計 8 種類の用量段階（1、2、4、6、8、12、18、24 mg）にて Hgb 値を参考に用量を 4 週間に 1 回の頻度で適宜増減することで、Hgb 値を目標範囲内に到達・維持させることは可能であることが示された。大部分の被験者では 12 mg までの投与量であったが、一部の PD 患者（特に ESA 使用者）では Hgb 値を目標範囲内に到達・維持するために 18 mg 又は 24 mg が必要であると考えられた。

1.8.3.1.3.4. 腹膜透析（PD）、血液透析（HD）及び保存期慢性腎臓病（ND）患者の集団間での薬物動態、薬力学〔網状赤血球／赤血球数比、赤血球数、エリスロポエチン（EPO）濃度、ヘモグロビン（Hgb）値〕の結果の比較

薬物動態、薬力学（網状赤血球／赤血球比、赤血球数、EPO 濃度、Hgb 値）の結果から、ND、HD 及び PD 患者の集団間に明らかな差異は認められなかった。

- 3 つの国内第 III 相試験（ESA 使用及び非使用の ND 患者及び PD 患者を対象とした 201753 試験、ESA 非使用の HD 患者を対象とした 204716 試験及び ESA 使用の HD 患者を対象とした 201754 試験）において 3 集団（ND、HD、PD 患者）の薬物動態プロファイルは ND 及び HD 患者に比べ、PD 患者では曝露量が約 30%低い傾向が認められたが、いずれの集団でも用量依存的な曝露量の増加が見られており、各集団間に用量の変更が必要となる明確な薬物動態の差異は認められなかった。
- 3 つの国内第 III 相試験において 3 集団（ND、HD、PD 患者）のうち網状赤血球／赤血球比及び赤血球数を比較したところ、ESA 非使用の HD 患者の網状赤血球／赤血球比及び ESA 使用の HD 患者の赤血球数を除き、いずれの集団も造血傾向、すなわちベースラインから網状赤血球／赤血球比及び赤血球数の増加が認められた。
- 母集団薬物動態／EPO 解析の結果、患者集団間（ND、HD、PD 患者）で EPO の反応特性に差がみられたが、この結果は臨床的に意義のある差ではなく、ダプロデュスタットの Hgb への効果に影響を及ぼさないと考えられた。
- 3 つの国内第 III 相試験での ESA 使用の ND、HD、PD 患者の有効性については、1) Hgb 値の推移は、投与初期ではベースライン値や目標範囲内への到達を目指した Hgb 変化の違いから Hgb 値の推移は異なるものの、投与 28 週時以降は目標範囲内で一定となっていること、2) Hgb 値の目標範囲の到達率は約 70～90%と一貫していること、3) 最終投与量は 4.0～6.0 mg（中央値）を中心に、概ね 2.0～8.0 mg の範囲（25%点～75%点）で大部分の被験者が治療されていたことが確認された。

以上から、PD 患者に対しては、PD 患者を対象とした第 III 相試験（201753 試験）で実際に使用した用法・用量を基に、ND 患者や HD 患者の有効性や用法・用量を参考にして、開始用量 4 mg、切替え開始用量 4 mg、最大投与量 24 mg とすることは妥当であると考えられた。

1.8.3.2. 用法及び用量に関連する注意及びその設定根拠

用法及び用量に関連する注意として設定した項目に関する設定根拠を以下に示す。

1.8.3.2.1. 保存期慢性腎臓病患者の開始用量

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の保存期慢性腎臓病患者の開始用量
投与開始時のヘモグロビン濃度に応じて、以下の用量で投与を開始すること。

ヘモグロビン濃度	本剤開始用量（1 日 1 回）
9.0 g/dL 未満	4 mg
9.0 g/dL 以上	2 mg

<設定根拠>

保存期慢性腎臓病（ND）患者の開始用量の項（1.8.3.1.1.1.）参照

1.8.3.2.2. 投与量調節

投与量調節が必要な場合には、下表を参考に 1 段階ずつ増量又は減量を行うこと。
また、休薬した場合には、休薬前より少なくとも 1 段階低い用量で投与を再開すること。なお、用量調節を行った場合には、少なくとも 4 週間は同一用量を維持することとするが、ヘモグロビン濃度が急激に（4 週以内に 2.0 g/dL を超える）上昇した場合には、速やかに減量又は休薬すること。

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
本剤投与量	1mg	2mg	4mg	6mg	8mg	12mg	18mg	24mg

<設定根拠>

HD 患者に対する第 III 相試験（201754、204716 試験）、及び ND 患者及び PD 患者に対する第 III 相試験（201753 試験）では主に 4 週間に 1 回の頻度で Hgb 濃度を測定し、合計 8 種類の用量段階（1、2、4、6、8、12、18、24 mg）を用いて、Hgb 値や Hgb 変化量に基づき、4 週毎に 1 段階ずつの用量増減を行った。

ESA 使用・非使用の ND、HD 及び PD 患者で、投与 4 週時に 2.0 g/dL 超の Hgb 上昇を示した被験者は非常に限られており、更にいずれの被験者も休薬・減量することで Hgb 値は速やかに低下を示すと共に、血栓塞栓系の有害事象等もみられなかったことから、Hgb が急激に上昇した場合には減量又は休薬することで、適切に Hgb 濃度上昇を管理することが可能であると考えられた。

更に投与開始 4 週時以降、4 週間に 1 回の頻度で Hgb 濃度を測定し、合計 8 種類の用量段階（1、2、4、6、8、12、18、24 mg）を用いて、Hgb 値や Hgb 変化量に基づき、4 週毎に 1 段階ずつの用量増減を行った結果、ESA 使用・非使用の ND、HD 及び PD 患者のいずれの集団も Hgb 値は目標範囲内に到達・維持され、安全性に問題は認められなかった。以上のことから、投与開始 4 週以降、用量調節時は 4 週間毎を目安に Hgb 濃度測定を実施し、Hgb 値や Hgb 変化量に基づき、必要な場合には 8 段階の用量を用いて原則 4 週毎に 1 段階ずつ用量調節を行うことは妥当と考えられた。

1.8.3.2.3. 食事に関する規定

食事の影響試験よりダプロデュスタットの曝露量は食事の影響を受けなかったこと、及び第 III 相試験では本剤の用法に食事に関する規定は設けず実施したことから、申請用法でも食事に関する規定は不要と考えた。

1.8.4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）の設定にあたっては、本剤の企業中核データシート（CCDS）、腎性貧血を効能・効果として有する赤血球造血刺激因子製剤（ネスブ注射液ブラシリンジ、ミルセラ注シリンジ）及び他の HIF-PH 阻害薬（エベレンゾ錠）の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠						
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。[9.1.1、11.1 参照]	1. 本剤の作用機序より、血栓塞栓症が発現する可能性があるため、他の HIF-PH 阻害薬と同様に、注意喚起を促すため警告を設定した。						
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2. 医薬品の一般的注意事項として記載した。						
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の本剤投与開始の目安は、保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者ではヘモグロビン濃度で 11g/dL 未満、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で 10g/dL 未満とする。	5. 本剤の治療対象を適切に選択するため設定した。						
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で未治療の保存期慢性腎臓病患者の開始用量 投与開始時のヘモグロビン濃度に応じて、以下の用量で投与を開始すること。 <table border="1" data-bbox="254 1520 1027 1663"> <tr> <th>ヘモグロビン濃度</th><th>本剤開始用量（1日1回）</th></tr> <tr> <td>9.0g/dL 未満</td><td>4mg</td></tr> <tr> <td>9.0g/dL 以上</td><td>2mg</td></tr> </table>	ヘモグロビン濃度	本剤開始用量（1日1回）	9.0g/dL 未満	4mg	9.0g/dL 以上	2mg	7.1 本剤の国内第 III 相試験の試験成績に基づいて設定した。
ヘモグロビン濃度	本剤開始用量（1日1回）						
9.0g/dL 未満	4mg						
9.0g/dL 以上	2mg						
7.2 投与量調節 投与量調節が必要な場合には、下表を参考に 1 段階ずつ増量又は減量を行うこと。 また、休薬した場合には、休薬前より少なくとも 1 段階低い用量	7.2 本剤の国内第 III 相試験の試験成績に基づいて設定した。						

使用上の注意（案）	設定根拠																		
で投与を再開すること。なお、用量調節を行った場合には、少なくとも4週間は同一用量を維持することとするが、ヘモグロビン濃度が急激に（4週以内に2.0g/dLを超える）上昇した場合には、速やかに減量又は休薬すること。[8.3 参照] <table><tr><td>段階</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td></tr><tr><td>本剤投与量</td><td>1mg</td><td>2mg</td><td>4mg</td><td>6mg</td><td>8mg</td><td>12mg</td><td>18mg</td><td>24mg</td></tr></table>	段階	1	2	3	4	5	6	7	8	本剤投与量	1mg	2mg	4mg	6mg	8mg	12mg	18mg	24mg	
段階	1	2	3	4	5	6	7	8											
本剤投与量	1mg	2mg	4mg	6mg	8mg	12mg	18mg	24mg											
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤投与開始後は、ヘモグロビン濃度が目標範囲で安定するまでは、2週に1回程度ヘモグロビン濃度を確認すること。 8.2 本剤投与中は、ヘモグロビン濃度等を4週に1回程度確認し、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^{1)~3)}。 8.3 ヘモグロビン濃度が4週以内に2.0g/dLを超える等、急激に上昇した場合は速やかに減量または休薬する等、適切な処置を行うこと。[7.2 参照] 8.4 血液透析患者及び腹膜透析患者において、赤血球造血刺激因子製剤の投与量が高い患者では、本剤への切替え後にヘモグロビン濃度が低下する傾向が認められていることから、本剤への切替えの必要性を十分検討すること。本剤へ切り替えた場合は、切替え後のヘモグロビン濃度の低下に注意すること。 8.5 本剤投与により血圧が上昇するおそれがあるので、血圧の推移に十分注意しながら投与すること。[9.1.2、11.2 参照]	8.1~8.3 本剤の臨床試験において、過度の赤血球生成に続発した血栓症等の発現が認められたことから、注意喚起を促すため設定した。 8.4 本剤の国内第III相試験において、血液透析患者及び腹膜透析患者で前治療のESAの投与量が高い患者では、本剤への切替え後にヘモグロビン濃度が低下する傾向が認められたことから、このような患者でのヘモグロビン濃度低下に関する注意喚起を促すため設定した。 8.5 本剤の国内第III相試験において、高血圧及び血圧上昇の有害事象は本剤群及び対照群の両群で同程度であったことか																		

使用上の注意（案）	設定根拠
8.6 造血には鉄が必要であることから、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。	ら、血圧上昇に関する注意喚起を促すため設定した。 8.6 本剤の国内第 III 相試験において、学会より公表されているガイドラインに沿って、鉄補充療法を実施することを試験実施計画書にて推奨しており、本剤が薬効を発現するためには十分な鉄の存在が必要であると考えられることから設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 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。[1.、11.1 参照] 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。[8.5、11.2 参照] 9.1.3 悪性腫瘍を合併する患者 本剤投与により血管新生が亢進する可能性があることから、悪性腫瘍が増悪するおそれがある。	9.1 9.1.1 本剤の作用機序より、血栓塞栓症が発現する可能性があるため、他の HIF-PH 阻害薬と同様に、注意喚起を促すため設定した。 9.1.2 血圧上昇は ESA による副作用として知られており、本剤も血圧を上昇させる作用を有する可能性があることから注意喚起を促すため設定した。 9.1.3 本剤の作用機序より、悪性腫瘍が増悪する可能性があるため、注意喚起を促すため設定し

使用上の注意（案）	設定根拠
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 本剤投与により血管新生が亢進する可能性があることから、網膜出血があらわれるおそれがある。[11.2 参照] 9.3 肝機能障害患者 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 6mg を軽度及び中等度の肝機能低下者（Child-Pugh 分類 A 及び B）に単回投与した時、本剤の C_{max} 及び AUC_{0-∞} が上昇した。重度の肝機能低下者（Child-Pugh 分類：C）を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2 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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は胎児に移行する可能性がある。 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットの授乳期に本剤を経口投与した時、生後 10 日の出生児血漿中に本剤が認められたことから、本剤は乳汁に移行する可能性がある。	た。 9.1.4 本剤の作用機序より、網膜出血があらわれる可能性があるため、注意喚起を促すため設定した。 9.3 本剤は主に肝代謝によって排泄され、肝機能低下者を対象とした本剤の臨床薬理試験の成績から、軽度の肝機能障害（Child-Pugh Class 分類 A）及び中等度の肝機能障害（Child-Pugh Class 分類 B）を有する被験者における本剤の曝露量は、肝機能が正常な被験者に比べて AUC 及び C_{max} が増加すると推定された。重度の肝機能障害（Child-Pugh Class 分類 C）を有する被験者を対象とした臨床試験は実施されていないことから設定した。 9.5、9.6 本剤の非臨床試験において、本剤がヒトに対して遺伝毒性、催奇性及び生殖毒性を示さないことが示唆されているが、妊婦又は授乳中の被験者は本剤の臨床試験から除外したことから設定した。また、参考情報として本剤の動物試験の

使用上の注意（案）			設定根拠
9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。			結果を記載した。 9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。
10. 相互作用 本剤は主に CYP2C8 により代謝される。[16.4 参照]			10. 本剤の代謝は主に CYP2C8 が関与するため設定した。
10.2 併用注意（併用に注意すること）			10.2
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	10.2 本剤の代謝は主に CYP2C8 が関与するため、CYP2C8 阻害剤と本剤との併用投与により本剤の曝露量が増加する可能性があることから設定した。 CYP2C8 誘導薬との併用については試験が実施されていないが、中程度の CYP2C8 誘導薬（リファンピシン）と本剤との併用投与により本剤の曝露量が低下する可能性があることから設定した。
CYP2C8 阻害剤 クロピドグレル トリメトプリム 等 [16.4、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（国内未承認）と併用したところ、本剤の血中濃度が上昇した。 クロピドグレル等の CYP2C8 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する。	
リファンピシン [16.4、16.7.3 参照]	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、患者の状態を慎重に観察すること。	リファンピシンの CYP2C8 誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	
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。			
11.1 重大な副作用 血栓塞栓症（0.8%） 脳梗塞（0.3%）、肺塞栓症（0.3%）、網膜静脈閉塞（0.3%）、深部静脈血栓症（0.3%）、バスキュラーアクセス血栓症（シャント			11.1 本剤の作用機序より、血栓塞栓症が発現する可能性があるため、他の HIF-PH 阻害薬と同様

使用上の注意（案）	設定根拠								
閉塞等）（頻度不明）等の血栓塞栓症があらわれることがある。 [1.、9.1.1 参照] 11.2 その他の副作用 <table border="1" data-bbox="256 856 771 1094"> <tr> <td></td><td>1%未満</td></tr> <tr> <td>眼</td><td>網膜出血</td></tr> <tr> <td>過敏症</td><td>過敏症（発疹、皮膚炎、蕁麻疹）</td></tr> <tr> <td>循環器</td><td>高血圧</td></tr> </table>		1%未満	眼	網膜出血	過敏症	過敏症（発疹、皮膚炎、蕁麻疹）	循環器	高血圧	に、注意喚起を促すため設定した。副作用発現頻度は、本剤の国内第 III 相試験の結果に基づき記載した。国内第 III 相試験において、治験責任医師により本剤との関連ありと評価された症例がなかったバスキュラーアクセス血栓症（シャント閉塞等）については「頻度不明」と記載した。 11.2 本剤の国内第Ⅲ相試験の結果に基づき CCDS を参考に設定した。
	1%未満								
眼	網膜出血								
過敏症	過敏症（発疹、皮膚炎、蕁麻疹）								
循環器	高血圧								
13. 過量投与 13.1 症状 本剤 500mg^注）を単回投与した時に、頭痛や胃腸障害（悪心、腹痛等）が認められた。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。 注）本剤の承認された最高用量は、1 日 1 回 24mg である。 13.2 処置 本剤の減量・休薬等の適切な処置を行うこと。本剤は高い蛋白結合率を有するため、血液透析により除去できる可能性は低い。 [16.3.2 参照]	13.1、13.2 過量投与に関して知られている情報及び必要な処置について、CCDS に基づき設定した。								
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。	14.1 PTP（Press Through Package）包装の薬剤に共通の注意であることから設定した。								

1.9. 一般的名称に係る文書

1.9.1. JAN

平成 29 年 5 月 9 日付薬生薬審発 0509 第 4 号により通知された。

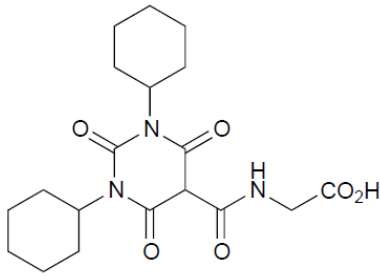
JAN（日本名）：ダプロデュスタット

JAN（英 名）：Daproductat

1.9.2. INN

WHO Recommended International Nonproprietary Names: List 75 (WHO Drug Information, Vol.30, No.1, 2016)に daprodustat として収載されている。

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	N-[(1,3-ジシクロヘキシルヘキサヒドロ-2,4,6-トリオキソピリミジン-5-イル)カルボニル]グリシン（別名：ダプロデュスタット）及びその製剤		
構造式			
効能・効果	腎性貧血		
用法・用量	1.保存期慢性腎臓病患者 赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合 通常、成人にはダプロデュスタットとして1回2 mg又は4 mgを開始用量とし、1日1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日1回24 mgまでとする。 赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合 通常、成人にはダプロデュスタットとして1回4 mgを開始用量とし、1日1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日1回24 mgまでとする。 2.透析患者 通常、成人にはダプロデュスタットとして1回4 mgを開始用量とし、1日1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日1回24 mgまでとする。		
劇薬等の指定			
市販名及び有効成分・分量	原体：ダプロデュスタット 製剤：ダブブロック錠1 mg（1錠中ダプロデュスタット1 mg含有） ダブブロック錠2 mg（1錠中ダプロデュスタット2 mg含有） ダブブロック錠4 mg（1錠中ダプロデュスタット4 mg含有） ダブブロック錠6 mg（1錠中ダプロデュスタット6 mg含有）		
毒性	急性	概略の致死量	経口（mg/kg）
		マウス	1500
		ラット	1500
		イヌ	>180
		サル	>600

毒性	反復投与	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
		マウス	13 週間	経口	3, 30, 60	3
		≥ 3 : 網状赤血球数の高値、肝臓髄外造血、脾臓髄外造血、骨髓赤芽球過形成 ≥ 30 : RBC、Hb、Hct の高値、末梢血リンパ球数の高値、血小板数の低値、血清クレアチニンの高値、血清グルコースの低値、心筋変性・壊死、心筋・血管周囲線維化、血管炎、心弁膜変性・炎症、大動脈弓変性、増殖性糸球体腎症、腎臓の壊死、尿細管内硝子円柱、好塩基性尿細管、坐骨神経の神経線維変性、腰髄の軸索変性、後肢骨格筋の筋線維萎縮 60 : 死亡、一般状態悪化、体重増加量及び摂餌量の低値、血清尿素の高値、胸腺のリンパ組織壊死・萎縮、胃のびらん				
		ラット	4 週間	経口	2, 7, 20	2
		≥ 2 : 脾臓髄外造血、骨髓赤芽球過形成 ≥ 7 : RBC、Hb 及び Hct の高値、血清総蛋白の低値、腺胃びらん・潰瘍 ≥ 20 : 網状赤血球数の高値、総白血球、好中球、単球及び好塩基球数の高値、血小板数の低値、門脈周囲肝細胞空胞化（脂肪変性）				
		ラット	13 週間	経口	0.8, 4, 20, 100	4
		≥ 4 : 総白血球数及びリンパ球数の低値 ≥ 20 : 死亡、四肢の皮膚発赤、RBC、Hb、Hct 及び網状赤血球数の高値、血小板数の低値、血漿鉄の低値、骨髓赤芽球過形成、脾臓髄外造血、心臓の弁膜症、心房血栓、弁膜血栓、心内膜過形成及び心筋症、肺の慢性受動性うっ血、腎臓の梗塞、血栓、皮質尿細管色素沈着及び塩基性尿細管、脳の神経網の局所変性、腺胃のびらん・潰瘍、粘膜下炎症細胞浸潤、出血及び血管内膜の肥厚、副腎皮質の肥大、胸腺のリンパ球溶解／萎縮 100 : 一般状態悪化のため試験 60 日に投与中止				
		ラット	26 週間	経口	0.8, 4, 10	4
		≥ 0.8 : 四肢の皮膚発赤 ≥ 4 : RBC、Hb 及び Hct の高値、末梢血リンパ球数及び血小板数の低値 10 : 死亡、一般状態悪化のため試験 20 週に投与中止、網状赤血球数の高値、好中球数の高値、骨髓赤芽球過形成、脾臓髄外造血、多臓器における血管炎（肺、腎臓、脾臓、胃、空腸、盲腸、副腎、精巣及び精囊）、腺胃のびらん、胸腺の萎縮／壊死、副腎皮質の肥大、心臓の血栓（心房又は心室）、弁変性又は心内膜過形成、心筋炎及び変性／壊死、腎臓の梗塞、壊死、硝子円柱、好塩基性尿細管、硝子滴又は色素沈着、肝臓髄外造血及び肝細胞萎縮（小葉中心性）				
		イヌ	4 週間	経口	3, 30, 90	3
		≥ 3 : RBC、Hb、Hct 及び網状赤血球数の増加、骨髓赤芽球過形成 ≥ 30 : 軟便、液状便、嘔吐、体重減少、総白血球数及び血小板数の増加、末梢血中有核赤血球、脾臓の髄外造血亢進、肝臓の髄外造血亢進、肺の巨核球増加、胸腺のリンパ球減少 90 : 一般状態悪化のため試験 19 日に投与中止、血清グルコースの減少、胃の多発性びらん・潰瘍及び出血				
		イヌ	13 週間	経口	1, 3, 30/15	3
		≥ 3 : RBC、Hb、Hct 及び網状赤血球数の増加 30/15 : 一般状態悪化、摂餌量の低値、体重減少のため雌のみ試験 17 日に 15 mg/kg/日に減量、骨髓造血亢進、脾臓造血亢進				

毒性	反復投与	サル		13 週間	経口	5, 20, 100	20
		≥ 5 : RBC、Hb 及び Hct の高値 ≥ 20 : 網状赤血球数の高値、骨髓赤芽球過形成 100 : 液状便、軟便、流涎、血小板数の低値、胸腺の萎縮、肺胞出血、一部の動物（1～2 例）で脱水、衰弱、活動低下、RBC、Hb 及び Hct の低値（一過性）、血清総蛋白、アルブミン、カルシウム及びリンの低値、黒色便（一過性、便潜血検査陽性）					
		サル		39 週間	経口	3, 10, 50	3
		≥ 3 : RBC、Hb 及び Hct の高値、骨髓赤芽球過形成 ≥ 10 : 皮膚発赤、網状赤血球数の高値、血小板数の低値、血清グルコースの低値、腎臓の尿細管色素沈着、胃の粘膜出血、びらん・潰瘍、脳（脈絡叢）の単核細胞浸潤 50 : リンパ球数の低値、腎細動脈肥大／過形成、脳幹の炎症（1 例のみ、眼瞼下垂及び散瞳を伴った）、骨格筋の筋線維変性					
副作用	副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率：68/794 例＝9% 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類：高血圧 6 例 悪心 4 例 貧血 4 例 無力症 3 例 網膜出血 3 例 黄斑浮腫 3 例 等						
会社	グラクソ・スミスクライン株式会社、製剤：輸入						

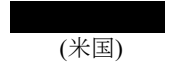
1.12. 添付資料一覧

1.12.1. 添付資料一覧

第3部（品質に関する文書）						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3	(Daprodustat tablet) Quality	2006年8月～継続中	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
第4部（非臨床試験報告書）						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.1.1						
UH2008/00036/01	Biochemical Activity of the Prolyl Hydroxylase Inhibitor GSK1278863A	2006年2月 ～2008年3月 (2008年5月改訂)	GSK-Collegeville (米国), GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
2011N121507_00	Activity of Prolyl Hydroxylase Inhibitor GSK1278863A and its Metabolites in Various Primary, Selectivity and Liability Assays	2010年11月 ～2011年9月	GSK-UP (米国), GSK-Stevenage (英国), GSK-Tres Cantos (スペイン)	海外	社内資料	評価
UH2008/00026/00	HIF Stabilization in Hep3B Cells after GSK1278863A Treatment	2007年1月 ～2008年4月	GSK-UP (米国)	海外	社内資料	評価
UH2008/00024/00	Erythropoietin and VEGF Protein Production in Hep3B Cells Treated with GSK1278863A	2006年2月 ～2008年4月	GSK-UP (米国)	海外	社内資料	評価
UH2008/00027/00	Message Production in Hep3B Cells Treated with GSK1278863A	2007年2月 ～2008年4月	GSK-UP (米国)	海外	社内資料	評価
UH2009/00011/00	GSK1278863A: effects on hepcidin expression in Hep3B cells	2008年8月 ～2009年3月	GSK-Collegeville (米国)	海外	社内資料	評価
2012N134715_01	Effect of GSK1278863A and its Metabolites on EPO Expression in Hep3B Cells	2011年7月 ～2012年3月 (2019年5月改訂)	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
UH2008/00022/00	Mouse Erythropoietin Message in Liver & Kidney and Protein in Plasma after a Single Dose of GSK1278863A	2006年10月 ～2008年4月	GSK-UP (米国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.1.1						
UH2008/00023/00	Mouse Plasma Erythropoietin and VEGF Production after a Single Dose of GSK1278863A	2006年8月 ～2008年4月	GSK-UP (米国)	海外	社内資料	評価
2011N126015_00 (I11211)	GSK1278863A: Erythropoietin Response Following a Single Oral Dose in Sprague Dawley Rats	2011年10月 ～2012年6月	GSK-King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
UH2008/00028/00	Mouse Hemoglobin Increases after 8 Doses of GSK1278863A	2006年9月 ～2008年4月	GSK-UP (米国)	海外	社内資料	評価
UH2008/00025/00	Rat Hemoglobin Increases after GSK1278863A Treatment In Vivo	2006年10月 ～2008年4月	GSK-UP (米国)	海外	社内資料	評価
2012N156583_00 (12DMM041)	Determination of Erythropoietin Response and Systemic Exposure of GSK2531401 and GSK1278863 Following a Single Intravenous (Bolus) Administration of GSK2531401A (Free Acid) at Nominal Doses of 40 or 100 mg/kg and GSK1278863A (Free Acid) at a Nominal Dose of 20 mg/kg to Male CD-1 Mice	2011年8月 ～2013年9月	GSK-King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2014N208198_00 (M70590N)	GSK2391220A, GSK2506104A and GSK2531401A (M2, M3 and M13 Metabolites of GSK1278863): Subcutaneous Repeat Dose Pharmacodynamic and Toxicokinetic Study in Female Mice (M70590N)	2014年7月 ～2014年11月	GSK-King of Prussia (米国), [REDACTED] (米国)	海外	社内資料	評価
2014N197528_02	Effect of GSK1278863A on Muscle Function and Regeneration In Situ after Eccentric Damage	2013年4月 ～2015年5月 (2018年8月改訂)	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	参考
2011N118983_00	Effect of Topical Application of GSK1278863A on Mouse Skin: HIF Target Gene Expression and Systemic Exposure	2011年2月 ～2011年10月	GSK-UM (米国), [REDACTED] (米国)	海外	社内資料	参考
2012N155204_00	Effect of GSK1278863A in three topical formulations on mouse skin: HIF target gene expression and systemic exposure	2012年7月 ～2015年11月	GSK-UM (米国), [REDACTED] (米国)	海外	社内資料	参考
4.2.1.2						
UH2008/00031/00	Study of Effects of GSK1278863A in Various Receptor Binding and Enzyme Assays ([REDACTED] Screen)	2007年8月 ～2008年4月	[REDACTED] (フランス)	海外	社内資料	評価
2011N121507_00	Activity of Prolyl Hydroxylase Inhibitor GSK1278863A and its Metabolites in Various Primary, Selectivity and Liability Assays	2010年11月 ～2011年9月	GSK-UP (米国), GSK-Stevenage (英国), GSK-Tres Cantos (スペイン)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.1.2						
UH2008/00036/01	Biochemical Activity of the Prolyl Hydroxylase Inhibitor GSK1278863A	2006年2月 ～2008年5月	GSK-Collegeville (米国), GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
CH2008/00030/00	Effect of GSK1278863A on the activity of rat cyclooxygenase	2006年11月 ～2008年3月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
2012N145308_00	Effect of GSK1278863A on gamma-hemoglobin Expression in Human Primary CD34+ Derived Erythroid Progenitor Cells	2012年5月 ～2012年9月	GSK-UP (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.1.3						
VD2007/00703/00 (R61028)	GSK1278863A: Acute Neurobehavioural Effects Following Oral Administration in the Conscious CD™ Rat	2007年11月 ～2008年4月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ (フランス)	海外	社内資料	評価
CD2007/01077/00 (G07333)	GSK1278863A: Acute Effects on Respiratory Function Following Oral Administration in the Conscious CD™ (SD) Rat (Safety Pharmacology Study)	2007年11月 ～2008年3月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
FD2007/00403/00 (V27962)	GSK1278863A Effect of GSK1278863A on hERG Tail Current Recorded from Stably Transfected HEK-293 Cells	2007年11月 ～2008年3月	■■■■■(英国)	海外	社内資料	評価
2011N121507_00	Activity of Prolyl Hydroxylase Inhibitor GSK1278863A and its Metabolites in Various Primary, Selectivity and Liability Assays	2010年11月 ～2011年9月	GSK-UP (米国), GSK-Stevenage (英国), GSK-Tres Cantos (スペイン)	海外	社内資料	評価
UH2008/00039/00	Preclinical Test of GSK1278863B for QT Prolongation and TdP Risk Using the Rabbit Left Ventricular Wedge Preparation	2007年2月 ～2008年3月	■■■■■(米国)	海外	社内資料	評価
2012N135938_00 (I11195)	GSK1278863A: Investigative Study of Acute Effects on Aortic Pressure, Heart Rate and Peak Right Ventricular Pressure in CD™ (SD) Rats Exposed to Acute Hypoxia (Safety Pharmacology Study)	2012年3月 ～2012年8月	GSK-King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
CD2007/01078/00 (G07334)	GSK1278863A: Acute Effects on Cardiovascular Function Following Oral Administration in the Conscious Beagle Dog (Safety Pharmacology Study)	2007年11月 ～2008年3月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.1						
CD2009/00955/00 (GSK1278863MOP LVALA)	The Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GSK1278863 in Acidified Mouse Plasma (range 50 to 50000 ng/mL) using HPLC-MS/MS	2007年11月 ～2008年4月	 (フランス)	海外	社内資料	評価
2010N109787_00 (GSK1278863MOP LVALB)	The Abbreviated Validation of a Method for the Determination of the Metabolites of GSK1278863 (GSK2391220, GSK2531403, GSK2499166, GSK2531399, GSK2531398, and GSK2531400) in Acidified Mouse Plasma using UHPLC-MS/MS (range 1 to 1000 ng/mL).	2007年11月 ～2008年3月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
2013N182744_00 (AHMJ2)	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2506104, and GSK2531401 in Acidified Mouse Plasma via UPLC® with MS/MS Detection	2007年11月 ～2008年3月	 (英国)	海外	社内資料	評価
2014N198503_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2506104, and GSK2531401 in Acidified Mouse Plasma via UPLC with MS/MS Detection	2010年11月 ～2011年9月	GSK-UP (米国), GSK-Stevenage (英国), GSK-Tres Cantos (スペイン)	海外	社内資料	評価
2014N219756_00 (AHMJ2)	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2506104, and GSK2531401 in Acidified Mouse Plasma via UPLC with MS/MS Detection	2007年2月 ～2008年3月	 (米国)	海外	社内資料	評価
CD2007/01258/01 (GSK1278863RTPL VALB)	The Validation of a Method for the Determination of GSK1278863 in Acidified Rat Plasma (range 50 to 50000 ng/mL) Using HPLC-MS/MS (Method Reference Number: GSK1278863RTPLVALB)	2012年3月 ～2012年8月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2011N122686_00 (GSK1278863RTPL VALB)	Supplemental Validation Data to “The Validation of a Method for the Determination of GSK1278863 in Acidified Rat Plasma (range 50 to 50000 ng/mL) using HPLC-MS/MS”	2007年11月 ～2008年3月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
2010N108487_00	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of GSK1278863 in Rat Plasma using Protein Precipitation and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS)	2009年5月 ～2010年9月	 (英国)	海外	社内資料	評価
2013N180658_00	Quantitation of GSK1278863 in Acidified Rat Plasma via HPLC with MS/MS Detection	2014年2月 報告	 (米国)	海外	社内資料	評価
2014N219980_00	Quantitation of GSK1278863 in acidified rat plasma via HPLC with MS/MS detection	2014年11月 報告	 (米国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.1						
2016N308027_00 (AJJD2)	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2506104, and GSK2531401 in Acidified Rat Plasma via UHPLC with MS/MS Detection	2017年4月 報告	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
2018N362125_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2506104, and GSK2531401 in acidified rat plasma via UHPLC with MS/MS detection - Supplemental validation data 1	2018年3月 報告	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
CD2008/01209/00 (GSK1278863RBPL VALA)	The Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GSK1278863 (range 50 to 50000 ng/mL) in Acidified Rabbit Plasma Using HPLC-MS/MS	2008年9月 ～2008年11月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2010N108826_00	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of GSK1278863 in Rabbit Plasma using Protein Precipitation and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS)	2009年5月 ～2010年9月	██████████ ██████████ ██████████ (英国)	海外	社内資料	評価
2011N119256_00 (GSK1278863RBPL VALB)	The Validation of a Method for the Determination of GSK1278863 in Acidified Rabbit Plasma (range 1 to 1000 ng/mL) using UHPLC-MS/MS	2011年6月 ～2011年11月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2012N132981_00 (GSK1278863RBPL VALB)	Supplemental Validation Data to “The Validation of a Method for the Determination of GSK1278863 in Acidified Rabbit Plasma (range 1 to 1000 ng/mL) using UHPLC-MS/MS	2011年11月 ～2012年9月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2012N139919_00 GSK1278863RBPL VALC	The Validation of the Method for the Determination of the metabolites of GSK1278863 (GSK2391220, GSK2531403, GSK2499166, GSK2531399, GSK2531398 and GSK2531400) in Acidified Rabbit Plasma by UHPLC/MS/MS (range 1 to 1000 ng/mL)	2012年5月 ～2013年2月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
CD2007/01259/00 (GSK1278863DOPL VALC)	The abbreviated validation of a method for the determination of GSK1278863 in acidified dog plasma (range 50 to 50000 ng/mL) using HPLC-MS/MS (Method Reference Number: GSK1278863DOPLVALC)	2007年11月 ～2007年12月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2010N108824_00	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of GSK1278863 in Dog Plasma using Protein Precipitation and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS)	2009年5月 ～2010年9月	██████████ ██████████ ██████████ (英国)	海外	社内資料	評価
2014N213579_00	Quantitation of GSK1278863 in Gottingen minipig plasma via UPLC with MS/MS detection	2015年4月 報告	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
2015N232986_00 (AIGR2)	Quantitation of GSK1278863 in Minipig Dermis via UPLC with MS/MS Detection	2015年7月 報告	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価

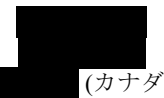
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.1						
2015N232987 (P1351)	Quantitation of GSK1278863 in Minipig Epidermis via UPLC® with MS/MS Detection	2015年7月報告	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
2015N237487_00 (AIIA2)	Quantitation of GSK1278863 in Acidified Gottingen Minipig Plasma via UPLC with MS/MS Detection	2015年9月報告	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
2016N272071_00 (AIIA3)	Quantitation of GSK1278863 in Acidified Gottingen Mini Pig Plasma via UPLC with MS/MS Detection	2016年5月報告	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
CD2009/00712/00 (GSK1278863CYPL VALA)	The Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GSK1278863 in Acidified Monkey Plasma (range 50 to 50000 ng/mL) using HPLC-MS/MS	2009年8月 ～2010年1月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
CD2010/00387/00 (GSK1278863CYPL VALB)	The Validation of a Method for the Determination of the Metabolites of GSK1278863 (GSK2391220, GSK2531403, GSK2499166, GSK2531399, GSK2531398 and GSK2531400) in Acidified Monkey Plasma using UHPLC-MS/MS (range 1 to 1000 ng/mL)	2010年5月 ～2011年3月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2011N126360_00 (GSK1278863CYPL VALB)	Supplemental Validation Data to “The Validation of a Method for the Determination of the Metabolites of GSK1278863 (GSK2391220, GSK2531403, GSK2499166, GSK2531399, GSK2531398, and GSK2531400) in Acidified Monkey Plasma using UHPLC-MS/MS (range 1 to 1000 ng/mL)”	2010年12月 ～2011年12月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.2						
2012N152036_00 (R10-1824)	Evaluation of the Percutaneous Absorption of GSK1278863A, in vitro, Using the Franz Human Skin Finite Dose Model	2011年2月 ～2011年4月	██████████ (米国)	海外	社内資料	参考
2012N152038_00 (GK1202-01)	In vitro Skin Permeation and Deposition Study for GSK1278863 Formulations	2012年3月 ～2012年10月	██████████ (英国)	海外	社内資料	参考
2015N230888_00	The In Vitro Percutaneous Absorption of GSK1278863A at Four Concentrations, Micronised and Non-Micronised, Through Abraded and Non-Abraded Human Split-Thickness Skin Membranes	2015年3月報告	██████████ (英国)	海外	社内資料	参考
UH2008/00002/01	GSK1278863: Preliminary Investigation of the Preclinical Pharmacokinetics and In Vitro Blood Cell Partitioning and Plasma Protein Binding	2006年3月 ～2008年3月 (2011年5月改訂)	GSK, Collegeville (米国)	海外	社内資料	評価
CD2008/01285/00 (08DMM039)	Evaluation of Systemic Exposure of GSK1278863 Following Intravenous Infusion of GSK1278863A (Free Acid) at 20 mg/kg to Male Sprague-Dawley Rats	2008年5月 ～2008年9月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.2						
2013N184197_00 (R70458N)	GSK1278863A: Single Oral Dose Toxicokinetic Study in Female Rats	2014年1月 ～2014年5月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2011N117145_00 (10DMM034)	The Toxicokinetics of GSK1278863 and Its Circulating Metabolites M2, M3, M4, M5, M6 and M13 (GSK2391220, GSK2531403, GSK2499166, GSK2531399, GSK2531398 and GSK2531400, respectively) in Male and Female Mice following Oral Administration of GSK1278863A during a 13 Week Oral Gavage Toxicity Study	2010年10月 ～2011年8月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2012N153858_00 (12DMM037)	Determination of Systemic Exposure of GSK1278863 and its Metabolites Following Repeat Oral (30 mg/kg/day) Administration of GSK1278863A (free acid) for 5 Days to non-Fasted Male Crl:CD(SD) Rats	2012年9月 ～2013年4月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2011N117143_00 (10DMM033)	The Toxicokinetics of the Circulating Metabolites M2, M3, M4, M5, M6 and M13 (GSK2391220, GSK2531403, GSK2499166, GSK2531399, GSK2531398 and GSK2531400, respectively) in the Male and Female Cynomolgus Monkeys Following Oral Administration of GSK1278863A During a 13 Week Oral Gavage Toxicity Study	2010年10月 ～2011年5月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2012N156583_00 (12DMM041)	Determination of Erythropoietin Response and Systemic Exposure of GSK2531401 and GSK1278863 Following a Single Intravenous (Bolos) Administration of GSK2531401A (Free Acid) at Nominal Doses of 40 or 100 mg/kg and GSK1278863A (Free Acid) at a Nominal Dose of 20 mg/kg to Male CD-1 Mice	2011年8月 ～2013年9月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2011N130731_00 (11DMM060)	Determination of Systemic Exposure of GSK2531401 Following a Single Oral Administration of GSK2531401A (free acid) at a Nominal Dose of 150 mg/kg to Male CD-1 Mice	2011年10月 ～2012年5月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2012N137345_00 (12DMM004)	Determination of the Systemic Exposure of GSK2531401 Following a Single Oral Administration of an Amorphous Spray-Dried Dispersion Suspension Formulation of GSK2531401A (free acid) at a Nominal Dose of 50 mg/kg to Male CD-1 Mice	2012年2月 ～2012年6月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2012N132320_00 (11DMM049)	Determination of Erythropoietin Response and Systemic Exposure of GSK253140I and GSK2212842 Following a Single Intravenous (Bolos) Administration of GSK2531401A (Free Acid) at a Nominal Dose of 40 mg/kg and GSK2212842A (Free Acid) at a Nominal Dose of 1 mg/kg to Male CD-1 Mice	2011年8月 ～2013年4月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.2						
2012N145868_00 (12DMM019)	The Pharmacokinetic Evaluation of GSK2531401 in Plasma Following a Single Oral (150 mg/kg) and a Single Intravenous Bolus Injection (40 mg/kg) of GSK2531401A (free acid) to non Fasted Male Crl:CD(SD) Rats	2012年5月 ～2012年8月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2012N153861_00 (12DMM038)	Pharmacokinetic Evaluation of GSK2391804 Following a Single Oral Administration (100 mg/kg) and a Single Intravenous Bolus Injection (40 mg/kg) of GSK2391804A (free acid) to non-Fasted Male Crl:CD(SD) Rats	2012年9月 ～2013年4月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	参考
2013n174038_00 (13DMM016)	An Investigation of the Pharmacokinetics of GSK2391220A (M2), GSK2506104A (M3), and GSK2531401A (M13) Following Subcutaneous Injection to Male CD-1™ Mice	2013年6月 ～2013年9月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2014N208198_00 (M70590N)	GSK2391220A, GSK2506104A and GSK2531401A (M2, M3 and M13 Metabolites of GSK1278863): Subcutaneous Repeat Dose Pharmacodynamic and Toxicokinetic Study in Female Mice (M70590N)	2014年7月 ～2014年11月	GSK-King of Prussia (米国),   (米国)	海外	社内資料	評価
CD2006/01837/00 (D06386)	GSK1278863A: Single dose escalation (Maximum tolerated dose) oral toxicity study in beagle dogs (GlaxoSmithKline Study No. D06386)	2007年1月 ～2007年6月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	参考
2013N180775_00 (F43142N)	GSK1278863A: Single Application Dermal Irritation and Toxicokinetic Study in Minipigs (GlaxoSmithKline Study No. F43142N)	2013年10月 ～2014年1月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	参考
CD2009/00639/00 (D09120)	GSK1278863A: Single-Dose Escalation (Maximum Tolerated Dose) Oral Toxicity Study in Monkeys	2009年7月 ～2010年1月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	参考
CD2009/00900/00 (D09169)	GSK1278863A: 14 Day Oral Toxicity Study in Mice	2009年11月 ～2010年8月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	参考
2011N112096_01 (G10121)	GSK1278863A: A 13 Week Oral Gavage Toxicity Study in the Mouse	2010年6月 ～2011年4月 (2011年5月改訂)	  (カナダ)	海外	社内資料	評価
2014N199031_00 (M70456G)	GSK1278863A + Metabolites [GSK2391220A (M2), GSK2506104A (M3) and GSK2531401A (M13)]: A 13-Week Oral Gavage and Subcutaneous Injection Toxicity Study in the Mouse	2014年1月 ～2014年9月	  (カナダ)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.2						
RD2006/01192/00 (R41921)	GSK1278863A: 14 Day Oral Toxicity Study in Male Rats (GlaxoSmithKline Study No. R41921)	2006年8月 ～2006年12月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	参考
CD2008/01306/01 (D08114)	GSK1278863A: A 14-Day Oral Dose Range Study in the Female Rat	2008年6月 ～2009年1月 (2018年6月改訂)	 (カナダ)	海外	社内資料	参考
RD2007/01333/00 (R42197)	GSK1278863A: 4-Week Oral Toxicity Study in Male and Female Rats (GlaxoSmithKline Study No. R42197)	2007年10月 ～2008年4月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
CD2009/00951/00 (G09057)	GSK1278863A: 13 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat Followed by a 4 Week Recovery period	2009年4月 ～2010年1月	 (英国)	海外	社内資料	評価
2011N126130_00 (G10276)	GSK1278863A: A 26-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in the Rat	2011年1月 ～2012年2月	 (カナダ)	海外	社内資料	評価
2011N125481_00 (L42845)	GSK1278863A: 2-Week Dermal Irritation Study in Rabbits (GlaxoSmithKline Study No. L42845)	2011年10月 ～2012年2月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
RD2007/01367/00 (D42209)	GSK1278863A: 3 day oral tolerability and toxicokinetic study in beagle dogs (GlaxoSmithKline Study No. D42209)	2007年10月 ～2007年11月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	参考
CD2007/00353/00 (D07078)	GSK1278863A: 7 day oral dose range toxicity study in beagle dogs (GlaxoSmithKline Study No. D07078)	2007年4月 ～2007年8月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	参考
RD2007/01336/00 (D42196)	GSK1278863A: 4-Week Oral (Capsule) Toxicity Study in Beagle Dogs (GlaxoSmithKline Study No. D42196)	2007年10月 ～2008年3月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
CD2009/00952/00 (G09058)	GSK1278863A: 13 Week Oral (Capsule) Administration Toxicity Study in the Dog Followed by a 4 Week Recovery Period	2009年4月 ～2010年1月	 (英国)	海外	社内資料	評価
CD2009/00952/01 (G09058)	GSK1278863A: 13 Week Oral (Capsule) Administration Toxicity Study in the Dog Followed by a 4 Week Recovery Period	2009年4月 ～2010年1月 (2010年2月改訂)	 (英国)	海外	社内資料	評価
2012N148386_00 (D12086)	GSK1278863A: A 14-Day Dose Range-Finding Dermal Irritation Study in Minipigs (Non-GLP)	2012年6月 ～2012年10月	 (米国)	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.2						
2013N185591_00 (F70438N)	GSK1278863A: A 14-Day Dose Range-Finding Dermal Irritancy Study in Göttingen Minipigs	2013年12月 ～2014年4月	██████ (米国)	海外	社内資料	参考
2015N231048_01 (F70727N)	GSK1278863A: A 28 day dose range finding dermal irritancy study in Gottingen minipigs	2015年3月 ～2015年9月 (2016年1月改訂)	██████ (米国)	海外	社内資料	参考
2016N273683_00 (F70916G)	GSK1278863A: A 3-Month Dermal Toxicity Study in the Minipig	2016年2月 ～2016年10月	██████ (米国)	海外	社内資料	評価
CD2009/00780/00 (D09121)	GSK1278863A: 14-Day Oral Dose Range Toxicity Study in Monkeys (GlaxoSmithKline Study ID D09121)	2009年9月 ～2010年1月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	参考
2010N108482_00 (G10005)	GSK1278863A: A 13 Week Oral Gavage Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with a 4 Week Recovery Period	2010年1月 ～2011年2月	██████ (カナダ)	海外	社内資料	評価
2011N126131_00 (G10277)	GSK1278863A: A 39-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with a 6-Week Recovery Period	2011年1月 ～2012年5月	██████ (カナダ)	海外	社内資料	評価
2014N221714_00 (M70585G)	GSK1278863A: A 2-Year Carcinogenicity Study in Mice	2014年11月 ～2018年1月	██████ (カナダ)	海外	社内資料	評価
2014N196080_00 (R70375G)	GSK1278863A: A 2 Year oral (gavage) carcinogenicity study in rats	2014年3月 ～2017年3月	██████ (カナダ)	海外	社内資料	評価
CD2008/01041/00 (D08169)	GSK1278863A: Oral Dose Range Study in Female Rabbits	2008年8月 ～2009年1月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	参考
CD2009/00390/00 (G09061)	GSK1278863A: Oral (Stomach Tube) Once Daily Embryo Fetal Development Study in the Dutch Belted Rabbit	2009年4月 ～2009年11月	██████ (米国)	海外	社内資料	評価
2012N140611_00 (G12109)	GSK1278863A: Oral Study to Determine Concentrations of GSK1278863 and its Metabolites in Rabbit Plasma (GlaxoSmithKline Study No. G12109)	2012年5月 ～2012年10月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価

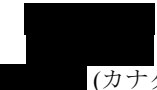
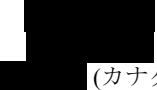
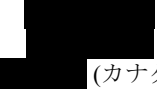
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.2						
2016N305715_00 (R71028N)	GSK1278863A + metabolites [GSK2391220A (M2), GSK2506104A (M3) and GSK2531401A (M13)]: Oral Gavage and Subcutaneous Injection Tolerability, Toxicokinetics and Pre- and Postnatal Developmental Dose Range Study in Pregnant Rats	2016年8月 ～2017年6月	 (米国)	海外	社内資料	参考
2018N365151_00 (R71242G)	GSK1278863A + metabolites [GSK2391220A (M2), GSK2506104A (M3) and GSK2531401A (M13)]: Oral Gavage and Subcutaneous Injection Pre- and Postnatal Development Study in Rats	2017年7月 ～2018年6月	 (米国)	海外	社内資料	評価
CD2008/01740/00 (I08185)	GSK1278863A: Intravenous (Infusion) Once Daily Investigative Toxicology Study in the Male Rat	2008年9月 ～2009年2月	 (カナダ)	海外	社内資料	参考
4.2.2.3						
CD2010/00340/00 (09DMM060)	An Investigation of the In Vitro Binding of GSK1278863 to Plasma Proteins in Mouse, Rat, Rabbit, Dog, Monkey and Human and of GSK1278863 Binding to Human alpha1-Acid Glycoprotein and Human Serum Albumin	2009年8月 ～2010年10月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2015N232657_00 (14DMM039)	An in vitro investigation into the hepatic uptake of GSK1278863	2014年11月 ～2015年7月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2015N242070_00 (XS-0661)	In vitro evaluation of GSK1278863 and its metabolites, GSK2391220, GSK2506104, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398 and GSK2531401 as inhibitors of OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K transporters	2015年4月 ～2015年6月	 (日本)	海外	社内資料	評価
2015N255319_01	In vitro evaluation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2506104, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 as substrates of OATP1B1 and OATP1B3 transporters	2015年4月 ～2015年10月 (2020年2月改訂)	 (日本)	海外	社内資料	評価
2015N249257_00 (XS-0662)	In vitro evaluation of GSK1278863 and its metabolites, GSK2391220, GSK2506104, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398 and GSK2531401 as substrates of OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K transporters	2015年4月 ～2015年8月	 (日本)	海外	社内資料	評価
CD2008/00669/00 (08DMM040)	An In Vitro Investigation of the Inhibition by GSK1278863A of Xenobiotic Transport Via Human P-Glycoprotein, Heterologously Expressed in MDCKII Cells	2008年5月 ～2008年7月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
CD2008/00421/00 (08DMM021)	An In Vitro Investigation of the Passive and Absorptive Membrane Permeability of [¹⁴ C]GSK1278863 in MDCKII-MDR1 Cells	2008年3月 ～2008年4月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.3						
2015N228833_00 (0588-14228)	Invitro microdialysis study of GSK1278863	2014年9月 ～2015年2月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
CD2008/00231/00 (07DMM163)	An In Vitro Investigation into the Inhibition by GSK1278863 of Xenobiotic Transport via Human OATP1B1 and OATP1B3	2007年12月 ～2008年3月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2015N237800_00 (15DMM007)	An In Vitro Investigation of the Transport via Heterologously Expressed Human Breast Cancer Resistance Protein of GSK1278863 in MDCKII cells	2015年3月 ～2015年7月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2012N151642_00 12DMM034	An In Vitro Investigation into the Inhibition by GSK1278863 of Xenobiotic Transport via Human Breast Cancer Resistance Protein Heterologously Expressed in MDCKII Cells.	2012年8月 ～2012年11月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
CD2008/00271/00 (85-0708)	Quantitative Tissue Distribution of Drug-Related Material Using Whole-Body Autoradiography Following a Single Oral Dose of [¹⁴ C]GSK1278863 (10 mg/kg) to Male Long-Evans Rats	2007年10月 ～2008年3月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
2012N131897_00 (11DMM027)	An Investigation of the In Vitro Plasma Protein Binding of 6 Metabolites [GSK2391220 (M2), GSK2531403 and GSK2506104(M3), GSK2499166 (M4), GSK2531399 (M5), GSK2531398 (M6), GSK2531401 and GSK2531400 (M13)] of GSK1278863 in Human	2011年4月 ～2012年9月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2015N259558_00 (15DMM035)	An in vitro investigation into the hepatic uptake of GSK2487818, a metabolite of GSK1278863	2015年7月 ～2015年12月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2013N166580_01	An In Vitro Investigation into the Inhibition of Human OATP1B1 Heterologously Expressed in HEK Cells by six metabolites of GSK1278863A (GSK2391220A, GSK2487818A, GSK2506102A, GSK2531398A, GSK2531401A and GSK2531403A).	2012年10月 ～2013年6月	GSK, Stevenage (米国)	海外	社内資料	評価
UH2008/00002/01	GSK1278863: Preliminary Investigation of the Preclinical Pharmacokinetics and In Vitro Blood Cell Partitioning and Plasma Protein Binding	2006年3月 ～2008年3月 (2011年5月改訂)	GSK, Collegeville (米国)	海外	社内資料	評価
UH2008/00018/00	GSK1278863: Preliminary investigation of the in vitro drug metabolism	2006年6月 ～2008年3月	GSK, Collegeville (米国)	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.3						
CD2008/00100/00 (7717-705)	Elimination of radioactivity following a single oral administration of [¹⁴ C]GSK1278863 (10 mg/kg) to male and female intact and male bile duct-cannulated rats	2007年10月 ～2008年2月	 (米国)	海外	社内資料	評価
CD2008/00025/00 (AFA00607)	Elimination of radioactivity following a single oral (20 mg/kg) administration of [¹⁴ C]GSK1278863 to male and female intact and male bile duct-cannulated dogs	2007年10月 ～2008年2月	 (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.4						
UH2008/00018/00	GSK1278863: Preliminary investigation of the in vitro drug metabolism	2006年6月 ～2008年3月	GSK, Collegeville (米国)	海外	社内資料	参考
CD2007/01464/00 (07DMM137)	An In Vitro Investigation of the Potential for GSK1278863 Bioactivation Following Incubation of [¹⁴ C]GSK1278863 with Human Liver Microsomes	2007年10月 ～2008年1月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
CD2008/01286/00 (07DMM139)	The In Vitro Metabolism of [¹⁴ C]GSK1278863 in Mouse, Rat, Female Rabbit, Dog, Cynomolgus Monkey and Human Hepatocytes	2007年10月 ～2008年9月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2011N125815_00 (11DMM021)	An In Vitro Investigation of the Hepatic Metabolism of [¹² C]GSK1278863 in the Minipig	2011年4月 ～2012年4月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2013N160562_00 (12DMM025)	An In Vitro Investigation of the Metabolism of GSK1278863 in the Hamster	2012年6月 ～2013年10月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2011N114076_00 (10DMM007)	An In Vitro Investigation into the Metabolism of [¹⁴ C]GSK1278863 using Aroclor Induced Rat S9	2010年3月 ～2011年3月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	参考
CD2010/00300/00 (09DMM051)	An In Vitro Investigation into the Human Oxidative Enzymology of [¹⁴ C]GSK1278863	2009年7月 ～2010年10月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
CD2008/01088/00 (08DMM042)	An In Vitro Evaluation of the Effect of GSK1278863 on mRNA Levels of Cytochrome P450 Genes in Cultured Human Hepatocytes	2008年5月 ～2008年11月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.4						
CD2008/01013/00 (07DMM149)	An In Vitro Investigation into the Inhibition of Human Cytochrome P450 Enzymes by GSK1278863	2007年10月 ～2008年8月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
CD2008/00941/00 (07DMM151)	Investigation of Biliary Metabolites of GSK1278863 Following Administration of [¹⁴ C]GSK1278863 to the Isolated Perfused Livers of Male Sprague-Dawley Rats (nominal dose 30 mg/kg) and Investigation of Circulating Metabolites of GSK1278863 Following a Single Oral Administration of [¹⁴ C]GSK1278863 to Intact Male Sprague-Dawley Rats (nominal dose 10 mg/kg)	2007年10月 ～2008年7月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
CD2008/01663/00 (07DMM161)	Metabolism of GSK1278863 in Male and Female Intact and Male Bile Duct-Cannulated Sprague-Dawley Rats Following a Single Oral Administration of [¹⁴ C]GSK1278863 at a Dose Level of 10 mg/kg	2007年12月 ～2009年1月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
CD2008/01662/00 (07DMM160)	Metabolism of GSK1278863 in Male and Female Intact and Male Bile Duct-Cannulated Dogs Following a Single Oral Administration of [¹⁴ C]GSK1278863 at a Dose Level of 20 mg/kg	2007年12月 ～2008年12月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2010N109722_00 (09DMM062)	Preliminary Characterization of Metabolites of GSK1278863 in Mice, Rats, Female Rabbits and Cynomolgus Monkeys Following Repeat Dosing of GSK1278863	2009年9月 ～2011年2月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2018N386289_00 (8361764)	Metabolism of [¹⁴ C]GSK1278863 in Monkey Following a Single Oral Administration (10 mg free base/kg)	2017年10月 ～2018年11月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
2010N109720_00 (08DMM117)	Preliminary Characterisation of Metabolites of GSK1278863 in Human Plasma and Urine	2008年12月 ～2011年2月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2018N376203_00	Quantification and characterization of [¹⁴ C]-GSK1278863 and its major metabolites in healthy adult male subjects following a single dose of an intravenous microtracer infusion (concomitant with an oral non-radiolabelled dose) and a separate radiolabelled oral dose (Clinical Study 200232)	2017年12月 ～2019年1月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2013N167801_01 (12DMM032)	An In Vitro Investigation into the Inhibition of Human Cytochrome P450 by the Metabolites of GSK1278863: GSK2391220A, GSK2531403A, GSK2487818A, GSK2506102A, GSK2531398A, GSK2531401A	2012年9月 ～2013年6月 (2019年3月改訂)	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2018N382188_00 (180538)	An In Vitro Investigation into the Inhibition of Human Cytochrome P450 Enzymes by GSK2506104	2018年6月 ～2018年10月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.4						
2014N223000_01 (13DMM003)	An in vitro Investigation into the Inhibition of Human Cytochrome P450 Enzymes by GSK2487818, metabolite of GSK1278863	2013年2月 ～2015年3月 (2019年3月改訂)	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
2014N221116_00 (14DMM007)	Determination of the circulating stereoisomeric forms of M3 and M13 (metabolites of GSK1278863) in human and mouse plasma and evaluation of the potential for the stereoisomeric conversion	2014年4月 ～2015年5月	GSK, King of Prussia (米国)	海外	社内資料	評価
UH2008/00002/01	GSK1278863: Preliminary Investigation of the Preclinical Pharmacokinetics and In Vitro Blood Cell Partitioning and Plasma Protein Binding	2006年3月 ～2008年3月 (2011年5月改訂)	GSK, Collegeville (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.5						
CD2008/00100/00 (7717-705)	Elimination of radioactivity following a single oral administration of [¹⁴ C]GSK1278863 (10 mg/kg) to male and female intact and male bile duct-cannulated rats	2007年10月 ～2008年2月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
CD2008/00025/00 (AFA00607)	Elimination of radioactivity following a single oral (20 mg/kg) administration of [¹⁴ C]GSK1278863 to male and female intact and male bile duct-cannulated dogs	2007年10月 ～2008年2月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
2018N355713_00	Elimination of Radioactivity Following Oral Administration of ¹⁴ C-GSK1278863 Free Base to Cynomolgus Monkeys at a Target Dose of 10 mg/kg	2017年2月 ～2018年3月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.1						
CD2009/00778/00 (G09147)	GSK1278863A: Single Dose Oral Toxicity Study in Female Mice with a 14 Day Observation Period	2009年9月 ～2009年12月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
CD2009/00777/00 (G09148)	GSK1278863A: Single Dose Oral Toxicity Study in Female Rats with a 14 Day Observation Period (GlaxoSmithKline Study No. G09148)	2009年9月 ～2009年12月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
2011N123167_00 (L42844)	GSK1278863A: Single-Dose Dermal Irritation Study in Rabbits (GlaxoSmithKline Study No. L42844)	2011年9月 ～2011年12月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
CD2006/01837/00 (D06386)	GSK1278863A: Single dose escalation (Maximum tolerated dose) oral toxicity study in beagle dogs (GlaxoSmithKline Study No. D06386)	2007年1月 ～2007年6月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	参考
2013N180775_00 (F43142N)	GSK1278863A: Single Application Dermal Irritation and Toxicokinetic Study in Minipigs (GlaxoSmithKline Study No. F43142N)	2013年10月 ～2014年1月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.1						
CD2009/00639/00 (D09120)	GSK1278863A: Single-Dose Escalation (Maximum Tolerated Dose) Oral Toxicity Study in Monkeys	2009年7月 ～2010年1月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	参考
4.2.3.2						
CD2009/00900/00 (D09169)	GSK1278863A: 14 Day Oral Toxicity Study in Mice	2009年11月 ～2010年8月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	参考
2011N112096_01 (G10121)	GSK1278863A: A 13 Week Oral Gavage Toxicity Study in the Mouse	2010年6月 ～2011年4月 (2011年5月改訂)	 (カナダ)	海外	社内資料	評価
2014N199031_00 (M70456G)	GSK1278863A + Metabolites [GSK2391220A (M2), GSK2506104A (M3) and GSK2531401A (M13)]: A 13-Week Oral Gavage and Subcutaneous Injection Toxicity Study in the Mouse	2014年1月 ～2014年9月	 (カナダ)	海外	社内資料	評価
RD2006/01192/00 (R41921)	GSK1278863A: 14 Day Oral Toxicity Study in Male Rats (GlaxoSmithKline Study No. R41921)	2006年8月 ～2006年12月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	参考
CD2008/01306/01 (D08114)	GSK1278863A: A 14-Day Oral Dose Range Study in the Female Rat	2008年6月 ～2009年1月 (2018年6月改訂)	 (カナダ)	海外	社内資料	参考
RD2007/01333/00 (R42197)	GSK1278863A: 4-Week Oral Toxicity Study in Male and Female Rats (GlaxoSmithKline Study No. R42197)	2007年10月 ～2008年4月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
CD2009/00951/00 (G09057)	GSK1278863A: 13 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat Followed by a 4 Week Recovery period	2009年4月 ～2010年1月	 (英国)	海外	社内資料	評価
2011N126130_00 (G10276)	GSK1278863A: A 26-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in the Rat	2011年1月 ～2012年2月	 (カナダ)	海外	社内資料	評価
2011N125481_00 (L42845)	GSK1278863A: 2-Week Dermal Irritation Study in Rabbits (GlaxoSmithKline Study No. L42845)	2011年10月 ～2012年2月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
RD2007/01367/00 (D42209)	GSK1278863A: 3 day oral tolerability and toxicokinetic study in beagle dogs (GlaxoSmithKline Study No. D42209)	2007年10月 ～2007年11月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.2						
CD2007/00353/00 (D07078)	GSK1278863A: 7 day oral dose range toxicity study in beagle dogs (GlaxoSmithKline Study No. D07078)	2007年4月 ～2007年8月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	参考
RD2007/01336/00 (D42196)	GSK1278863A: 4-Week Oral (Capsule) Toxicity Study in Beagle Dogs (GlaxoSmithKline Study No. D42196)	2007年10月 ～2008年3月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	評価
CD2009/00952/00 (G09058)	GSK1278863A: 13 Week Oral (Capsule) Administration Toxicity Study in the Dog Followed by a 4 Week Recovery Period	2009年4月 ～2010年1月	██████ (英国)	海外	社内資料	評価
CD2009/00952/01 (G09058)	GSK1278863A: 13 Week Oral (Capsule) Administration Toxicity Study in the Dog Followed by a 4 Week Recovery Period	2009年4月 ～2010年1月 (2010年2月改訂)	██████ (英国)	海外	社内資料	評価
2012N148386_00 (D12086)	GSK1278863A: A 14-Day Dose Range-Finding Dermal Irritation Study in Minipigs (Non-GLP)	2012年6月 ～2012年10月	██████ (米国)	海外	社内資料	参考
2013N185591_00 (F70438N)	GSK1278863A: A 14-Day Dose Range-Finding Dermal Irritancy Study in Göttingen Minipigs	2013年12月 ～2014年4月	██████ (米国)	海外	社内資料	参考
2015N231048_01 (F70727N)	GSK1278863A: A 28 day dose range finding dermal irritancy study in Göttingen minipigs	2015年3月 ～2015年9月 (2016年1月改訂)	██████ (米国)	海外	社内資料	参考
2016N273683_00 (F70916G)	GSK1278863A: A 3-Month Dermal Toxicity Study in the Minipig	2016年2月 ～2016年10月	██████ (米国)	海外	社内資料	評価
CD2009/00780/00 (D09121)	GSK1278863A: 14-Day Oral Dose Range Toxicity Study in Monkeys (GlaxoSmithKline Study ID D09121)	2009年9月 ～2010年1月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	参考
2010N108482_00 (G10005)	GSK1278863A: A 13 Week Oral Gavage Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with a 4 Week Recovery Period	2010年1月 ～2011年2月	██████ (カナダ)	海外	社内資料	評価
2011N126131_00 (G10277)	GSK1278863A: A 39-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with a 6-Week Recovery Period	2011年1月 ～2012年5月	██████ (カナダ)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.3.1						
WD2007/01575/00 (V27887)	GSK1278863A: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with Salmonella typhimurium and Escherichia coli	2007年10月 ～2008年3月	██████ (英国)	海外	社内資料	評価
WD2007/01578/00 (V27888)	GSK1278863A: In Vitro Mutation Assay with L5178Y Mouse Lymphoma Cells at the TK Locus	2007年10月 ～2008年3月	██████ (英国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2						
WD2007/01574/00 (R27886)	GSK1278863A: Oral bone marrow micronucleus assay in rats	2007年11月 ～2008年5月	██████ (カナダ)	海外	社内資料	評価
2012N133264_00 (R29957)	GSK1278863A: Induction of Chromosome Aberrations in the Bone Marrow of Treated Rats	2011年12月 ～2012年4月	██████ (英国)	海外	社内資料	評価
2012N139517_00 (R30069)	GSK1278863A: Oral liver comet assay in CrI:CD(SD) rats (GlaxoSmithKline Study Number R30069)	2012年3月 ～2012年8月	GSK-Ware (英国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.1						
2014N221714_00 (M70585G)	GSK1278863A: A 2-Year Carcinogenicity Study in Mice	2014年11月 ～2018年1月	██████ (カナダ)	海外	社内資料	評価
2014N196080_00 (R70375G)	GSK1278863A: A 2 Year oral (gavage) carcinogenicity study in rats	2014年3月 ～2017年3月	██████ (カナダ)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.1						
CD2009/00389/00 (G09059)	GSK1278863A: Oral (Gavage) Once Daily Male Fertility Study in the CrI:CD(SD) Rat	2009年4月 ～2009年11月	██████ (米国)	海外	社内資料	評価
CD2009/00236/00 (G08250)	GSK1278863A: Oral Female Fertility and Early Embryonic Development Study in Rats	2008年10月 ～2009年4月	██████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2						
CD2009/00388/00 (G09060)	GSK1278863A: Oral (Gavage) Once Daily Embryo Fetal Development Study in the CrI:CD(SD) Rat	2009年4月 ～2009年10月	██████ (米国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.5.2						
CD2009/00388/01 (G09060)	GSK1278863A: Oral (Gavage) Once Daily Embryo Fetal Development Study in the Crl:CD(SD) Rat	2009年4月 ～2009年10月 (2009年11月改訂)	 (米国)	海外	社内資料	評価
CD2008/01041/00 (D08169)	GSK1278863A: Oral Dose Range Study in Female Rabbits	2008年8月 ～2009年1月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	参考
CD2009/00390/00 (G09061)	GSK1278863A: Oral (Stomach Tube) Once Daily Embryo Fetal Development Study in the Dutch Belted Rabbit	2009年4月 ～2009年11月	 (米国)	海外	社内資料	評価
2012N140611_00 (G12109)	GSK1278863A: Oral Study to Determine Concentrations of GSK1278863 and its Metabolites in Rabbit Plasma (GlaxoSmithKline Study No. G12109)	2012年5月 ～2012年10月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3						
2016N305715_00 (R71028N)	GSK1278863A + metabolites [GSK2391220A (M2), GSK2506104A (M3) and GSK2531401A (M13)]: Oral Gavage and Subcutaneous Injection Tolerability, Toxicokinetics and Pre- and Postnatal Developmental Dose Range Study in Pregnant Rats	2016年8月 ～2017年6月	 (米国)	海外	社内資料	参考
2018N365151_00 (R71242G)	GSK1278863A + metabolites [GSK2391220A (M2), GSK2506104A (M3) and GSK2531401A (M13)]: Oral Gavage and Subcutaneous Injection Pre- and Postnatal Development Study in Rats	2017年7月 ～2018年6月	 (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.6						
2012N133177_00 (41101688)	GSK1278863A: Determination of Eye Irritation Potential using the SkinEthic Reconstructed Human Corneal Epithelial Model	2011年8月 ～2011年10月	 (英国)	海外	社内資料	評価
2016N293568_00 (V31530G)	GSK1278863A and GSK1278863A Ointments at 0 (placebo), 5, 10 or 20% w/w: Assessment of Ocular Irritation using the Bovine Corneal Opacity and Permeability Assay, with Validation of an Analytical Method for the Petrolatum Based Ointments	2016年3月 ～2016年9月	 (英国)	海外	社内資料	評価
2016N293568_01 (V31530G)	GSK1278863A and GSK1278863A Ointments at 0 (placebo), 5, 10 or 20% w/w: Assessment of Ocular Irritation using the Bovine Corneal Opacity and Permeability Assay, with Validation of an Analytical Method for the Petrolatum Based Ointments	2016年3月 ～2016年9月 (2017年12月改訂)	 (英国)	海外	社内資料	評価
2012N133176_00 (41101687)	GSK1278863A: Determination of Skin Irritation Potential using the SkinEthic Reconstructed Human Epidermal Model	2011年7月 ～2011年8月	 (英国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.6						
2012N152037_00 (11AA57-AA60)	MTT time course assay using the Epiderm skin model: Screening Protocol	2011年2月 ～2011年4月 (2012年9月改訂)	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
2012N132983_00 (G11248)	GSK1278863A: Local Lymph Node Assay in the Mouse	2011年12月 ～2012年3月	██████████ (英国)	海外	社内資料	評価
2013N163877_00 (41204918)	GSK1278863A: LOCAL LYMPH NODE ASSAY IN THE MOUSE. PROJECT NUMBER: 41204918	2012年9月 ～2012年12月	██████████ (英国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.5						
2011N123943_00 (M29825)	GSK2531401A: Intravenous Dose Range Finding Study in Crl:CD1 (Icr) Mice (non-monitored) (GlaxoSmithKline Study No. M29825)	2011年8月 ～2011年11月	GSK-Ware (英国)	海外	社内資料	参考
2013N169136_00 (M43081N)	GSK2391220A (M2), GSK2506104A (M3) and GSK2531401A (M13): 8-Day Subcutaneous Irritancy Study in Mice (GlaxoSmithKline Study No. M43081N)	2013年5月 ～2013年8月	GSK-RTP (米国)	海外	社内資料	参考
2011N120130_00 (V29664)	GSK2391220A (M2 metabolite of GSK1278863A): Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i>	2011年6月 ～2011年9月	GSK-Ware (英国)	海外	社内資料	評価
2011N119269_00 (V29751)	GSK2506104A (M3 metabolite of GSK1278863A): Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i>	2011年6月 ～2011年9月	GSK-Ware (英国)	海外	社内資料	評価
2011N119441_00 (V29666)	GSK2531403A (M3 metabolite of GSK1278863A): Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i>	2011年6月 ～2011年9月	GSK-Ware (英国)	海外	社内資料	評価
2012N143001_00 (V30227)	GSK2487818A (M4 metabolite of GSK1278863A): Bacterial Mutation assay (Ames Test) with <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i>	2012年6月 ～2012年9月	GSK-Ware (英国)	海外	社内資料	評価
2012N150862_00 (V30314G)	GSK2506102A (M5 metabolite of GSK1278863A): Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i>	2012年8月 ～2013年1月	GSK-Ware (英国)	海外	社内資料	評価
2012N150330_00 (V30313G)	GSK2531398A (M6 metabolite of GSK1278863A): Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i>	2012年8月 ～2013年1月	GSK-Ware (英国)	海外	社内資料	評価
2011N120131_00 (V29665)	GSK2531401A (M13 metabolite of GSK1278863A): Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i>	2011年6月 ～2011年9月	GSK-Ware (英国)	海外	社内資料	評価
2011N124122_00 (V29807)	GSK2391220A (M2 metabolite of GSK1278863A): In Vitro Mutation Assay with L5178Y Mouse Lymphoma Cells at the TK Locus	2011年7月 ～2012年1月	GSK-Ware (英国)	海外	社内資料	評価
2011N118972_00 (V29760)	GSK2506104A (M3 metabolite of GSK1278863A): In Vitro Mutation Assay with L5178Y Mouse Lymphoma Cells at the TK Locus	2011年6月 ～2011年10月	GSK-Ware (英国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.7.5						
2011N120944_00 (V29743)	GSK2531403A (M3 metabolite of GSK1278863A): In Vitro Mutation Assay with L5178Y Mouse Lymphoma Cells at the TK Locus	2011年7月 ～2011年11月	GSK-Ware (英国)	海外	社内資料	評価
2011N120224_00 (V29742)	GSK2531401A (M13 metabolite of GSK1278863A): In Vitro Mutation Assay with L5178Y Mouse Lymphoma Cells at the TK Locus	2011年6月 ～2011年10月	GSK-Ware (英国)	海外	社内資料	評価
2011N120224_01 (V29742)	GSK2531401A (M13 metabolite of GSK1278863A): In Vitro Mutation Assay with L5178Y Mouse Lymphoma Cells at the TK Locus	2011年6月 ～2011年10月 (2012年4月改訂)	GSK-Ware (英国)	海外	社内資料	評価
2011N124885_00 (M29835)	GSK2531401A: Intravenous liver comet assay in Crl:CD1(Icr) mice (GlaxoSmithKline Study Number M29835)	2011年9月 ～2012年3月	GSK-Ware (英国)	海外	社内資料	評価
2012N132787_00 (M29910)	GSK2531401A (M13 metabolite of GSK1278863A): Induction of chromosome aberrations in the bone marrow of treated mice	2011年10月 ～2012年4月	██████ (英国)	海外	社内資料	評価
2011N130337_00	Analysis of the Inhibitory Effects of GSK Compound 2531401A in Topoisomerase II Relaxation Assay	2011年11月報告	██████ (英国)	海外	社内資料	参考
2012N139337_00	Human topoisomerase II alpha inhibitory study for GSK2531401A	2011年12月 ～2012年5月	GSK-Tres Cantos (スペイン)	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7						
CD2008/01038/00 (I08189)	GSK1278863A: In Vitro Hemolysis Testing in Rat Blood	2008年8月 ～2008年11月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	参考
2012N131637_00 (G11256)	GSK1278863A: In Vitro Hemolysis Testing in Human Blood and Formulation Stability Assessment (GlaxoSmithKline Study No. G11256)	2012年1月 ～2012年4月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
CD2008/01740/00 (I08185)	GSK1278863A: Intravenous (Infusion) Once Daily Investigative Toxicology Study in the Male Rat	2008年9月 ～2009年2月	██████ (カナダ)	海外	社内資料	参考
2012N135152_00 (I12031)	GSK1278863A: 14-Day Oral Investigative Plasma Glucose Study in Male Rats (GlaxoSmithKline Study Number I12031)	2012年3月 ～2012年6月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	参考

第5部（臨床試験報告書）							
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.1							
200232	An open-label study in healthy male participants to determine the mass balance, absolute bioavailability and pharmacokinetics of daprodustat, administered as a single intravenous microtracer (concomitant with an oral dose of non-radiolabelled daprodustat) and a single, oral radiolabelled dose	2017年10月10日 ～2017年11月28日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無
PHI113634	Open Label Study to Assess the Pharmacokinetics of GSK1278863A Coadministered with a High Fat Meal or an Inhibitor of CYP2C8 (gemfibrozil)	2010年11月8日 ～2010年11月22日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.2							
207727	A single centre, single dose, open-label, randomised, 2-way crossover study in healthy Japanese male subjects to evaluate the bioequivalence of daprodustat tablets (2 mg tablet vs. 4 mg tablet) (Part 1) and the food effect on the pharmacokinetics of daprodustat (Part 2)	2018年4月24日 ～2018年6月9日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無
PHI114703	A randomized, open-label, 3-period crossover study in healthy subjects to determine the effect of particle size on the pharmacokinetics of single oral 100 mg doses of GSK1278863	2011年2月25日 ～2011年4月18日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4							
CD2008/00893/00	The Validation of a Method for the Determination of GSK1278863 in Acidified Human Plasma (range 1 to 1000 ng/mL) Using HPLC-MS/MS	2008年6月 ～2008年7月	GlaxoSmithKline (米国)	海外	社内資料	評価	無
2010N105297_00	The Validation of a Method for the Determination of the Metabolites of GSK1278863 (GSK2391220, GSK2531403, GSK2499166, GSK2531399, GSK2531398, and GSK2531400) in Acidified Human Plasma using UHPLC-MS/MS (range 1 to 1000 ng/mL).	2010年8月 ～2010年8月	GlaxoSmithKline (米国)	海外	社内資料	評価	無

1.12.1. 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
5.3.1.4							
2010N109680_00	The Validation of a Method for the Determination of GSK1278863 in Human Plasma (range 1 to 1000 ng/mL) using UHPLC-MS/MS	2010年11月 ～2010年12月	GlaxoSmithKline (米国)	海外	社内資料	評価	無
2011N111699_00	The Validation of a Method for the Determination of the Metabolites of GSK1278863 (GSK2391220, GSK2531403, GSK2499166, GSK2531399, GSK2531398, and GSK2531400) in Human Plasma using UHPLC-MS/MS (range 1 to 1000 ng/mL).	2011年1月 ～2011年1月	GlaxoSmithKline (米国)	海外	社内資料	評価	無
CD2009/00008/00	The Validation of a Method for the Determination of GSK1278863 in Acidified Human Urine (range 1 to 1000 ng/mL) using UHPLC-MS/MS	2009年1月 ～2009年1月	GlaxoSmithKline (米国)	海外	社内資料	評価	無
2011N130000_00	Quantitation of GSK1278863 in Human Plasma via UPLC with MS/MS Detection	2011年6月 ～2011年6月	■ (米国)	海外	社内資料	参考	無
2011N130002_00	Quantitation of GSK1278863 and its Six Metabolites (GSK2391220, GSK2531403, GSK2499166, GSK2531399, GSK2531398, and GSK2531400) in Human Plasma via UPLC with MS/MS Detection	2011年9月 ～2011年10月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2012N146881_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma via UPLC with MS/MS Detection	2011年9月 ～2013年4月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2018N377802_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2506104, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma via UPLC [®] with MS/MS Detection	2013年6月 ～2018年8月 2017年11月 ～2018年8月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
5.3.1.4							
2014N198951_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma via UPLC with MS/MS Detection	2011年9月 ～2014年4月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2015N251655_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma via UPLC [®] with MS/MS Detection	2011年9月 ～2015年11月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2013N175241_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	2013年8月 ～2013年8月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2015N232321_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma via UPLC [®] with MS/MS Detection	2013年8月 ～2015年5月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2018N377803_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma via UPLC [®] with MS/MS Detection	2015年6月 ～2018年8月	■ (米国)	海外	社内資料	参考	無
2015N267976_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	2015年12月 ～2016年1月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2017N346883_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220 (M2), GSK2506104 (M3), GSK2487818 (M4), GSK2506102 (M5), GSK2531398 (M6), and GSK2531401 (M13) in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	2017年11月 ～2018年2月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
5.3.1.4							
2018N360351_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220 (M2), GSK2531403 (M3), GSK2487818 (M4), GSK2506102 (M5), GSK2531398 (M6), and GSK2531401 (M13) in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	2015年12月 ～2018年2月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2018N363536_00	The Validation of a Method for the Quantitation of GSK1278863, GSK2391220 (M2), GSK2506104 (M3), GSK2487818 (M4), GSK2506102 (M5), GSK2531398 (M6), and GSK2531401 (M13) in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	2018年3月 ～2018年3月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2011N130003_00	Quantitation of GSK1278863 and its Six Metabolites (GSK2391220, GSK2531403, GSK2499166, GSK2531399, GSK2531398, and GSK2531400) in Human Urine via UPLC with MS/MS Detection	2011年10月 ～2011年10月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2012N155850_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Urine via UPLC [®] with MS/MS Detection	2011年10月 ～2014年4月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2014N202250_01	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2506104, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Peritoneal Fluid via UPLC [®] with MS/MS Detection	2014年5月 ～2014年6月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2017N324027_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2506104, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Peritoneal Fluid via UPLC [®] with MS/MS Detection	2014年5月 ～2017年4月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2013N160023_01	Quantitation of GSK1278863, GSK2487818, and GSK2506102 in Human Plasma / Phosphate Buffered Saline (1:1, v/v) via UPLC [®] with MS/MS Detection	2012年11月 ～2012年11月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無

1.12.1. 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
5.3.1.4							
2014N194044_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2487818, and GSK2506102 in Human Plasma / Phosphate Buffered Saline (1:1, v/v) via UPLC® with MS/MS Detection	2012年11月 ～2014年4月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2016N284759_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2487818, and GSK2506102 in Human Plasma / Phosphate Buffered Saline (1:1, v/v) via UPLC® with MS/MS Detection	2012年11月 ～2016年6月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2018N365717_00	Validation of a Method for the Quantitation of GSK1278863, GSK2391220 (M2), GSK2506104 (M3), GSK2487818 (M4), GSK2506102 (M5), GSK2531398 (M6) and GSK2531401 (M13) in Human Plasma/Phosphate Buffered Saline (1:1, v/v) via HPLC with MS/MS Detection	2018年4月 ～2018年4月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
RM2009/00585/01	VALIDATION OF METHOD FOR THE DETERMINATION OF GSK1278863 IN ACIDIFIED HUMAN PLASMA USING LC-MS/MS (API4000)	2009年3月 ～2009年8月	■ (インド)	海外	社内資料	評価	無
2018N380589_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220 (M2), GSK2506104 (M3), GSK2487818 (M4), GSK2506102 (M5), GSK2531398 (M6), and GSK2531401 (M13) in Human Plasma via HPLC or UHPLC with MS/MS Detection	2018年8月 ～2018年8月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2011N118581_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1278863 and its metabolites (GSK2391220, GSK2531403, GSK2499166, GSK2531399, GSK2531398 and GSK2531400) in Acidified Human Plasma (GlaxoSmithKline Study Number PHI112844)	2010年6月 ～2011年2月	GlaxoSmithKline (米国)	海外	社内資料	評価	無
2011N114694_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1278863 and its metabolites (GSK2391220, GSK2531400, GSK2499166, GSK2531399, GSK2531398, GSK2531403) in Human Plasma (GlaxoSmithKline Study Number PHI113634)	2010年12月 ～2011年3月	GlaxoSmithKline (米国)	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
5.3.1.4							
2011N118510_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1278863 and its metabolites (GSK2391220, GSK2531403, GSK2499166, GSK2531399, GSK2531398, and GSK2531400) in Human Plasma (GlaxoSmithKline Study Number PHI114703)	2011年4月 ～2011年6月	GlaxoSmithKline (米国)	海外	社内資料	評価	無
2011N122518_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1278863 and its metabolites (GSK2391220, GSK2531403, GSK2499166, GSK2531399, GSK2531398, and GSK2531400) in Human Plasma (GlaxoSmithKline Study Number PHI115385)	2011年6月 ～2011年7月	GlaxoSmithKline (米国)	海外	社内資料	評価	無
2018N374478_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK1278863 in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number PHX111427	2008年8月 ～2009年2月	GlaxoSmithKline (米国)	海外	社内資料	評価	無
2015N236372_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma via UPLC [®] with MS/MS Detection in Support of Study 200229	2015年4月 ～2015年5月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2017N350027_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220 (M2), GSK2506104 (M3), GSK2487818 (M4), GSK2506102 (M5), GSK2531398 (M6), and GSK2531401 (M13) in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection in Support of Study 200231	2017年11月 ～2018年9月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2017N350028_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220 (M2), GSK2506104 (M3), GSK2487818 (M4), GSK2506102 (M5), GSK2531398 (M6), and GSK2531401 (M13) in Human Plasma:Phosphate Buffered Saline (1:1) via HPLC with MS/MS Detection in Support of Study 200231	2018年6月 ～2018年9月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2017N350026_01	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2506104, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma via UPLC [®] with MS/MS Detection in Support of Study 200232	2017年11月 ～2017年12月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
5.3.1.4							
2015N246162_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma via UPLC [®] with MS/MS Detection in Support of Study 200942	2015年7月 ～2017年7月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2015N246163_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2487818, and GSK2506102 in 1:1 Human Plasma:PBS via UPLC [®] with MS/MS Detection in Support of Study 200942	2015年7月 ～2017年4月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2015N246164_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2506104, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Peritoneal Fluid via UPLC [®] with MS/MS Detection in Support of Study 200942	2015年7月 ～2017年7月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
RM2009/00585/01	BIOANALYTICAL REPORT PROJECT NO.095-09 PHI112842 : A PHASE I, RANDOMIZED, SINGLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, DOSE-ESCALATION STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODINAMICS OF REPEAT ORAL DOSES OF GSK1278863 IN HEALTHY SUBJECTS	2009年4月 ～2009年8月	■ (インド)	海外	社内資料	評価	無
2019N409204_00	BIOANALYTICAL REPORT PROJECT NO.170-09 (Clinical Protocol No. : PHI112843) PROTOCOL FOR BIOANALYSIS OF SAMPLES FROM STUDY PHI112843 : A PHASE I, SINGLE-DOSE, RANDOMIZED AND SINGLE-BLIND (PART 1), FIXED SEQUENCE AND OPEN-LABEL (PART 2), STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF GSK1278863A IN SUBJECTS WITH RENAL IMPAIRMENT AND MATCHED HEALTHY VOLUNTEERS	2009年10月 ～2010年6月	■ (インド)	海外	社内資料	評価	無
2014N208533_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma from Study PHI113633 via UPLC [®] with MS/MS Detection	2014年8月 ～2015年2月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
5.3.1.4							
2014N224862_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma via UPLC [®] with MS/MS Detection in Support of Study PHI113635	2014年12月 ～2015年4月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2014N208535_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma via UPLC [®] with MS/MS Detection in Support of Study PHI113747	2014年9月 ～2015年4月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2016N269957_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma via UPLC [®] with MS/MS Detection in Support of Study PHI114837	2016年1月 ～2016年1月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2012N155179_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma from Study PHI115573 via UPLC [®] with MS/MS Detection	2012年11月 ～2013年12月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2012N155180_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Urine from Study PHI115573 via UPLC [®] with MS/MS Detection	2013年2月 ～2013年12月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2013N180143_01	Quantitation of GSK1278863, GSK2487818, and GSK2506102 in 1:1 Human Plasma:Phosphate Buffered Saline (PBS) from Study PHI115573 via UPLC [®] with MS/MS Detection	2013年10月 ～2013年12月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2012N150366_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma via UPLC [®] with MS/MS Detection (PHI116008)	2012年9月 ～2013年2月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無

1.12.1. 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
5.3.1.4							
2013N161265_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma from Study PHI116581 via UPLC [®] with MS/MS Detection	2013年2月 ～2013年5月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2013N164912_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma from Study PHI116582 via UPLC [®] with MS/MS Detection	2013年4月 ～2013年6月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2014N203905_00	Quantitation of GSK1278863, GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma via UPLC [®] with MS/MS Detection	2014年5月 ～2014年8月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2017N352857_00	Quantitation of GSK1278863 in Human Plasma via UPLC [®] with MS/MS Detection in Support of Study PHI201753	2017年12月 ～2018年6月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2018N355338_00	Quantitation of GSK1278863 in Human Plasma via UPLC [®] with MS/MS Detection in Support of Study 201754	2018年1月 ～2018年3月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2017N332798_00	Quantitation of GSK1278863 in Human Plasma via UPLC [®] with MS/MS Detection in Support of Study 204716	2017年7月 ～2017年11月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
2018N372776_00	Quantitation of GSK1278863 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection in Support of Study 207727	2018年6月 ～2018年6月	■ (米国)	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.1							
PHI115385	A Phase I, Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation (Part 1), fixed Sequence and Open-Label (Part 2), Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Oral Doses of GSK1278863A in Healthy Subjects	2011年3月31日 ～2011年6月3日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無
PHX111427	A Phase I, Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Oral Doses of GSK1278863A in Healthy Subjects	2008年7月7日 ～2008年12月12日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無

1.12.1. 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
5.3.3.1							
PHI112842	A Phase I, Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Repeat Oral Doses of GSK1278863A in Healthy Subjects	2009年3月16日 ～2009年7月7日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.3							
PHI112843	A Phase I, Single-Dose, Randomized and Single-Blind (Part 1), Fixed Sequence and Open-Label (Part 2), Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of GSK1278863A in Subjects with Renal Impairment and Matched Healthy Volunteers	2009年8月12日 ～2010年4月27日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考	無
PHI115573	A Repeat-Dose, Open-Label, Parallel-Group Study to Assess the Pharmacokinetics of GSK1278863 and Metabolites in Normal Subjects and Subjects With Impaired Renal Function	2011年8月30日 ～2013年8月31日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無
200942	A repeat-dose, open-label, parallel-group study to assess the pharmacokinetics of GSK1278863 and metabolites in subjects with End Stage Renal Disease undergoing peritoneal dialysis	2014年10月24日 ～2017年5月10日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考	無
200231	A Phase I, Open-Label, Non-Randomized, Parallel Group, Single-Dose Adaptive Study in Adults with Hepatic Impairment and Matched, Healthy Control Participants with Normal Hepatic Function	2017年7月28日 ～2018年8月20日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.4							
200229	An open label, randomized, two part study to evaluate the CYP2C8- and OATP1B1-mediated drug-drug interaction potential of GSK1278863 with pioglitazone and rosuvastatin as victims and trimethoprim as perpetrator in healthy adult volunteers	2015年2月11日 ～2015年8月12日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無
PHI113634	Open Label Study to Assess the Pharmacokinetics of GSK1278863A Coadministered with a High Fat Meal or an Inhibitor of CYP2C8 (gemfibrozil)	2010年11月8日 ～2010年11月22日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.5							
-	Population Pharmacokinetic Modeling, including Covariate Analysis, of Daprodustat (GSK1278863) and its Metabolites in Healthy Volunteers and Chronic Kidney Disease patients from Phase 1 and Phase 2 data	2019年5月7日報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無

1.12.1. 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
5.3.3.5							
-	Application of a Population Pharmacokinetic Model of Daprodustat to Data from Japanese CKD Patients in Phase 3 studies PHI204716, PHI201754 and PHI201753	2019年4月12日 報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無
2015N248947_00	Phase 2 Population Pharmacodynamic Analyses of GSK1278863 in Anemic Subjects with Chronic Kidney Disease	2016年4月22日 報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無
2017N336458_00	Clinical Study Simulations of Daprodustat for Japanese Phase 3 Clinical Study Setting	2018年5月23日 報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無
5.3.4.1							
PHI113635	A two-part study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of a high, single oral dose of GSK1278863 (Part A), and a randomized, single-blind, placebo- and positive-controlled, four-way crossover study to assess the effect of single, oral dose of GSK1278863 on cardiac repolarization (Part B) in healthy volunteers	2014年11月17日 ～2015年3月10日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無
PHI116008	A randomized, placebo-controlled, study to evaluate the effects of GSK1278863A on pulmonary artery pressure in healthy volunteers	2012年5月15日 ～2012年11月19日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.1							
PHI116099	A 4-week, Phase II, randomized, double-blind, dose-ranging, placebo-controlled, parallel-group, multi-center study to evaluate the safety, efficacy and pharmacokinetics of GSK1278863 in Japanese hemodialysis-dependent subjects with anemia associated with chronic kidney disease.	2013年11月5日 ～2014年8月6日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無
PHI113747	A 24-week, Phase 2B, randomized, controlled, parallel-group, multi-center study to evaluate the safety and efficacy of GSK1278863 in subjects with anemia associated with chronic kidney disease who are not on dialysis.	2013年12月17日 ～2015年6月19日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無
PHI113747	A 24-week, Phase 2B, randomized, controlled, parallel-group, multi-center study to evaluate the safety and efficacy of GSK1278863 in subjects with anemia associated with chronic kidney disease who are not on dialysis - Pulmonary Artery Hypertension Supplementary Analysis	2013年12月17日 ～2015年6月19日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
5.3.5.1							
PHI113747	A 24-week, Phase 2B, randomized, controlled, parallel-group, multi-center study to evaluate the safety and efficacy of GSK1278863 in subjects with anemia associated with chronic kidney disease who are not on dialysis. (Japanese subgroup analysis)	2013年12月17日 ～2015年6月19日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無
PHI113633	A Phase 2B, randomized, blinded, dose-ranging, activecontrolled, parallel-group, multi-center study to evaluate the dose response relationship of GSK1278863 over the first 4 weeks of treatment and evaluate the safety and efficacy of GSK1278863 over 24 weeks in hemodialysis-dependent subjects with anemia associated with chronic kidney disease who switch from recombinant human erythropoietin.	2013年11月15日 ～2015年3月18日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無
PHI113633	A Phase 2B, randomized, blinded, dose-ranging, activecontrolled, parallel-group, multi-center study to evaluate the dose response relationship of GSK1278863 over the first 4 weeks of treatment and evaluate the safety and efficacy of GSK1278863 over 24 weeks in hemodialysis-dependent subjects with anemia associated with chronic kidney disease who switch from recombinant human erythropoietin - Pulmonary Artery Hypertension Supplementary Analysis	2013年11月15日 ～2015年3月18日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無
PHI113633	A Phase 2B, randomized, blinded, dose-ranging, activecontrolled, parallel-group, multi-center study to evaluate the dose response relationship of GSK1278863 over the first 4 weeks of treatment and evaluate the safety and efficacy of GSK1278863 over 24 weeks in hemodialysis-dependent subjects with anemia associated with chronic kidney disease who switch from recombinant human erythropoietin. (Japanese subgroup analysis)	2013年11月15日 ～2015年3月18日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無
201753	A 52-week, Phase III, open-label, multi-center study to evaluate efficacy and safety of GSK1278863 in Japanese non-dialysis and peritoneal dialysis subjects with anemia associated with chronic kidney disease.	2016年6月6日 ～2018年10月26日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無
201753	201753--Post hoc-daprodustat - data displays	2016年6月6日 ～2018年10月26日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無

1.12.1. 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
5.3.5.1							
201754	A 52-week, Phase III, double-blind, active-controlled, parallelgroup, multi-center study to evaluate efficacy and safety of daprodustat compared to darbepoetin alfa in Japanese hemodialysis-dependent subjects with anemia associated with chronic kidney disease who are currently ESA users.	2016年11月21日 ～2018年7月2日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無
201754	201754--Post hoc-daprodustat - data displays	2016年11月21日 ～2018年7月2日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無
PHI112844	A phase IIa, randomized, single-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the safety, pharmacokinetics, and efficacy of 28-day repeat oral doses of GSK1278863A in anemic pre-dialysis and hemodialysis-dependent patients.	2010年3月12日 ～2011年2月2日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考	無
PHI116581	A four-week Phase IIa, randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group, multi-center study to evaluate the safety, efficacy and pharmacokinetics of GSK1278863 in subjects with anemia associated with chronic kidney disease who are not taking recombinant human erythropoietin and are not undergoing dialysis.	2012年5月29日 ～2013年5月30日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考	無
PHI116582	A four-week, Phase IIa, randomized, active-controlled, parallelgroup, multi-center study to evaluate the safety, efficacy and pharmacokinetics of switching subjects from a stable dose of recombinant human erythropoietin to GSK1278863 in hemodialysis-dependent subjects with anemia associated with chronic kidney disease	2012年6月6日 ～2013年6月17日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考	無
204836	A 29-day, randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel-group, multi-center study to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics of three-times weekly dosing of GSK1278863 in hemodialysis-dependent subjects with anemia associated with chronic kidney disease who are switched from a stable dose of an erythropoiesis-stimulating agent	2016年2月17日 ～2017年1月25日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.2							
204716	A 24-week, Phase III, open-label, non-comparative, multicenter study to evaluate efficacy and safety of GSK1278863 in Japanese hemodialysis subjects with anemia associated with chronic kidney disease who are not taking erythropoiesis stimulating agents.	2016年8月8日 ～2017年10月17日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無

1.12.1. 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
5.3.5.2							
204716	PHI204716--Post hoc-daprodustat - data displays	2016年8月8日 ～2017年10月17日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無
PHI114837	A 16-week, Phase 2a, single-arm, multi-center, open-label study to evaluate the safety and efficacy of GSK1278863 after switching from recombinant human erythropoietin (rhEPO), in hemodialysis-dependent subjects with anemia associated with chronic kidney disease who are chronically hyporesponsive to rhEPO	2014年6月11日 ～2016年3月16日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.3							
-	Summary Document Analysis Plan for Integrated Summary of Safety for Daprodustat in Renal Anemia	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無

1.12.2. 提出すべき資料がない項目一覧

第4部のうち、以下の項目

- 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
- 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用
- 4.2.2.7 その他の薬物動態試験
- 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
- 4.2.3.4.3 その他の試験
- 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
- 4.2.3.7.2 免疫毒性試験
- 4.2.3.7.4 依存性試験
- 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

第5部のうち、以下の項目

- 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
- 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
- 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
- 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
- 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
- 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK／PD試験報告書
- 5.3.5.4 その他の試験報告書
- 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書