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

製造販売承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）CTDの概要（サマリー）

2.5.　臨床に関する概括評価

グラクソ・スミスクライン株式会社

May 16 2020 09:49:34

臨床に関する概括評価の目次

頁

2.5. 臨床に関する概括評価 1

2.5.1. 製品開発の根拠 1

2.5.1.1. はじめに 1

2.5.1.2. 疾患の背景 1

2.5.1.3. 治療の現状と問題点 2

2.5.1.4. 臨床開発計画 4

2.5.1.5. 治験の倫理的実施 10

2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価 11

2.5.2.1. 製剤開発の経緯 11

2.5.2.2. 分析法 11

2.5.2.3. 生物学的同等性 11

2.5.2.4. バイオアベイラビリティ 12

2.5.2.5. 食事の影響 12

2.5.2.6. 生物薬剤学の結論 12

2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価 14

2.5.3.1. ダプロデュスタット及びその代謝物の薬物動態 14

2.5.3.2. 吸収、分布、代謝、消失 15

2.5.3.3. 特別な集団における薬物動態 17

2.5.3.4. 薬物相互作用 19

2.5.3.5. 薬力学特性 20

2.5.3.6. PK/PD 関係 21

2.5.3.7. 臨床薬理学的結論 23

2.5.4. 有効性の概括評価 25

2.5.4.1. 緒言 25

2.5.4.2. 臨床試験の方法とデザイン 25

2.5.4.3. 第 III 相試験における用量設定の根拠 26

2.5.4.4. 患者集団の選択 27

2.5.4.5. 有効性評価項目及び有効性解析に関する統計学的考察 28

2.5.4.6. 人口統計学的特性及びその他の疾患特性 30

2.5.4.7. 有効性の結果 32

2.5.4.8. 有効性の結論 46

2.5.5. 安全性の概括評価 48
2.5.5.1. 緒言 48
2.5.5.2. 治験薬の曝露 48
2.5.5.3. 人口統計学的特性及びその他の疾患特性 49
2.5.5.4. 安全性の要約 50
2.5.5.5. 安全性の結論 72
2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論 75
2.5.6.1. 治療の背景 75
2.5.6.2. ベネフィット 77
2.5.6.3. リスク 77
2.5.6.4. ベネフィット・リスク評価 78
2.5.7. 参考文献 80

2.5 の略号等一覧

略号（略称）	内容
^{14}C	放射性 14C 標識体
ABPM	携帯型血圧計測定
ADPKD	常染色体優性多発性嚢胞腎
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-inf)	投与後 0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-24)	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BMI	Body Mass Index
CI	信頼区間
CKD	慢性腎臓病
CL	クリアランス
CL/F	見かけのクリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
CMC	化学・製造及び品質管理
CSR	総括報告書
CV	変動係数
CYP	チトクロム P450
DDI	薬物相互作用
DRM	薬物関連物質の総曝露量
eGFR	推算糸球体ろ過量
EMA	欧州医薬品局
EPO	エリスロポエチン
ERI	エリスロポエチン抵抗性指数
ESA	赤血球造血刺激因子製剤
ESRD	末期腎不全
FDA	米国食品医薬品局
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
GFR	糸球体ろ過量
GSK	グラクソ・スミスクライン株式会社
HD	血液透析
HDL	高比重リポ蛋白
Hgb	ヘモグロビン
HIF	低酸素誘導因子
IDMC	独立データモニタリング委員会
ISS	Integrated Summary of Safety
ITT	Intent-to-Treat
LDL	低比重リポ蛋白
M13	代謝物 M13（GSK2531401 及び立体異性体 GSK2531400）
M2	代謝物 M2（GSK2391220）
M3	代謝物 M3（GSK2506104 及び立体異性体 GSK2531403）
M4	代謝物 M4（GSK2487818 及び立体異性体 GSK2499166）
M5	代謝物 M5（GSK2506102 及び立体異性体 GSK2531399）
M6	代謝物 M6（GSK2531398）
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MDCK	Madin-Darby Canine Kidney
MDR1	多剤耐性

略号（略称）	内容
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MHLW	厚生労働省
mITT	Modified Intent-to-Treat
MMRM	反復測定混合効果モデル解析
MRI	磁気共鳴イメージング
ND	保存期、保存期慢性腎臓病、（臨床薬理試験の場合）透析を行っていない腎機能低下者
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide
OCT	Organic cation transporter
Pgp	P-糖蛋白質
PASP	肺動脈収縮期圧
PD	薬力学
PD	腹膜透析
PGx	薬理遺伝学
PHD	プロリン水酸化酵素
PK	薬物動態
PT	基本語
QOL	Quality of life
QTcF	Fridericia 補正式による心拍数補正 QT
rhEPO	遺伝子組換えヒトエリスロポエチン
SD	標準偏差
SOC	器官別大分類
t1/2	消失半減期
TIBC	総鉄結合能
tmax	最高血漿中濃度到達時間
TSAT	トランスフェリン飽和度
UIBC	不飽和鉄結合能
VEGF	血管内皮増殖因子
Vss	定常状態の分布容積
X90 粒子径	薬剤に含まれる粒子の中で、特定の粒子径よりも小さい粒子の総数が 90%

2.5. 臨床に関する概括評価

2.5.1. 製品開発の根拠

2.5.1.1. はじめに

ダプロデュスタットは、本邦及び海外で GlaxoSmithKline 社（GSK）が腎性貧血治療薬として、1 日 1 回投与の経口製剤として開発中の低分子化合物である。

ダプロデュスタットは、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により PHD が阻害されると、転写因子である HIF-α が安定化して蓄積し、蓄積した HIF-α は、低酸素症の代償機能に関与する遺伝子の発現を誘導する。代償機能の一つは、複数の遺伝子の転写を制御することによる赤血球数の増加である。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]。

ダプロデュスタットの本承認申請では、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）患者を対象とする。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注射剤の赤血球造血刺激因子製剤（ESA 注射剤）に対して付加的に使用するのではなく、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る。

2.5.1.2. 疾患の背景

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。なお、CKD は本邦のみならず世界中で増加し続ける末期腎不全（ESRD）の予備群として注目されている。本邦における CKD 患者数は約 1330 万人と推計され、成人約 8 人に 1 人は CKD である[日本腎臓学会, 2018]。

腎性貧血は、推算糸球体ろ過量（eGFR）が 45 mL/分/1.73m^2 未満に悪化する以前でも発現することがあり、CKD が進行するに従いその発現頻度は増加し、eGFR 15 mL/分/1.73m^2 未満では大半の患者が腎性貧血を併発することが報告されている（表 2.5.1-1）[Akizawa, 2011]。透析治療に移行後は殆どの患者が腎性貧血を併発する。これは透析患者のうち 88.1%が腎性貧血治療を行っていることからも裏付けられている[日本透析医学会, 2013]。

表 2.5.1-1　eGFR 区分別の腎性貧血の有病率（%）

eGFR	Number of patients (n=2930)	Number (%) of Patients with anemia (n=946)
45 ≤	297	31 (10.4)
≥ 30 to < 45	1014	153 (15.1)
≥ 15 to < 30	1148	440 (38.3)
<15	471	322 (68.4)

Data source: [Akizawa, 2011]

腎性貧血の特徴としては、進行に伴い、全身倦怠感と息切れを主な症状として Quality of Life（QOL）が低下することが挙げられる。また、本邦における観察研究で、Hgb 値 8 g/dL 未満あるいは 9 g/dL 未満の腎性貧血患者では、正常 Hgb 値の患者と比較して、有意に死亡リスクが高いことが示されている[Akizawa, 2008; Akizawa, 2014]。

腎性貧血を有する CKD 患者では、体内における鉄代謝異常がみられる。ヘプシジンは重要な鉄代謝調節ホルモンとして同定されており、腎性貧血患者におけるヘプシジン高値は鉄代謝異常と相関することが知られている。腎性貧血における鉄代謝異常では、貯蔵鉄を示すフェリチンの高値並びに腸細胞､肝細胞及びマクロファージから鉄を排出する鉄輸送体であるフェロポーチンの低下等がみられる[Babitt, 2010]。

2.5.1.3.　治療の現状と問題点

腎性貧血治療には、経口又は静脈注射による鉄補充、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]。

本邦において成人患者に対する治療開始基準は、目標 Hgb 値の下限未満となった時点と推奨されている[日本透析医学会, 2016]（表 2.5.1-2）。一方、欧米における複数のランダム化試験において、ESA 注射剤を用いて目標 Hgb 値を高く設定した結果、死亡及び心血管イベントを増加させるリスクが報告されており[Besarab, 1998; Drüeke, 2006; Pfeffer, 2009; Singh, 2006]、国際的なガイドラインである「KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease」では、ND、PD 及び HD 患者において、ESA 注射剤を Hgb 値が 11.5 g/dL を超えて維持するように投与しないことが望ましいと述べられている[KDIGO, 2012]。本邦では、欧米に比べて心血管イベント発症率が低いことや ESA 注射剤の承認用量が低いことに留意が必要である。日本透析医学会により、本邦では、目標 Hgb 値の上限は、ND 患者及び PD 患者に対しては 13 g/dL 未満、HD 患者に対しては 12 g/dL 未満と設定されている[日本透析医学会, 2016]。

表 2.5.1-2　本邦における腎性貧血治療の治療開始基準と目標 Hgb 値

患者	治療開始基準（Hgb）	目標値（Hgb）
HD	10 g/dL 未満	10 g/dL 以上 12 g/dL 未満
ND/PD	11 g/dL 未満	11 g/dL 以上 13 g/dL 未満

Data source: [日本透析医学会, 2016]

上述した複数のランダム化試験における単変量解析により、目標 Hgb 値を高く設定した ESA 注射剤による治療、ESA 注射剤による治療初期の Hgb 低反応性、高用量の ESA 注射剤による治療は全て、死亡リスクの上昇と相関した[Szczech, 2008; Solomon, 2010]。なお、これらの因子は相互に関連しており、治療初期の Hgb 低反応性は Hgb 目標値未達となる予測因子であり、高用量の ESA 注射剤を必要とする傾向につながった。ある 1 試験の多変量解析[Szczech, 2008]、及び最近行われたメタ解析[Koulouridis, 2013]により、Hgb 値に関わらず、高用量の ESA 注射剤は、死亡及び心血管イベント上昇のリスクと相関があることが示唆された。更に、日本透析医学会が 95,460 人の HD 患者を対象に、Hgb 値、ESA 用量と死亡リスクの関連を評価したところ、Hgb 値が目標範囲内に維持できた場合であっても、ESA 注射剤を 6000 IU/週以上と比較的高用量投与した場合、6000 IU/週未満の投与に比べて、死亡リスクが高くなることが報告された[Fukuma, 2012]。

既存の ESA 注射剤には、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（rhEPO）製剤であるエポエチンベータ、エポエチンアルファ（バイオシミラー含む）、また rhEPO アナログ製剤である持続型のダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）製剤（以下、ダルベポエチンアルファ）、エポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）製剤（以下、エポエチンベータペゴル）が含まれる。既存の ESA はいずれも注射剤（静脈内投与又は皮下投与）のため、患者は注射剤の投与を受けるために医療機関への定期的な受診が必要であり、ND 患者、PD 患者及び医療機関の負担が大きい。ここでの負担には、注射により患者が受ける不快感、患者が医療機関の受診のために要する費用と時間（本邦において CKD ステージ 3/4/5 の患者の場合 2.5 時間超と推定される[Akizawa, 2018]）、及び医療機関で要する医療資源が含まれる。また、CKD ステージ 3/4/5 の患者の 44%が医療機関受診のために医療従事者のサポートを必要することも報告されている[Akizawa, 2018]。本邦における腎性貧血を有する ND 患者への ESA 治療浸透率は低く、Hgb が 10 g/dL 未満でも半数以上の患者が ESA 治療を受けていないことが報告されており[Akizawa, 2011]、上述の負担が一部の要因である可能性がある。また、既存の ESA 注射剤は、低温での流通・保管が必要であり、取扱いには注意を必要とする。

腎性貧血の治療には、十分量の鉄が必要である。腎性貧血患者では、腸からの鉄吸収能や、体内の肝臓やマクロファージ等における貯蔵鉄の利用能の低下がみられる。鉄補充療法は、鉄が充足状態を維持するように実施され、本邦で使用できる鉄剤には、経口と静注の 2 つの製剤がある。経口鉄剤は、吸収率が低く、他剤との飲み合わせの不良、嘔気・嘔吐等消化器症状の問題があり、経口鉄剤の服薬継続の妨げとなっている。一方、静注鉄剤では、まれにアナフィラキシーが生じる。ND 患者を対象としたランダム化臨床試験で、静注鉄剤投与時に感染や主要心血管イベントによる入院リスクの上昇が認められたが[Agarwal, 2015]、その

後実施された HD 患者を対象とした試験では、高用量の静注鉄剤投与によるリスク上昇は認められなかった[Macdougall, 2019]。近年実施された HD 患者を対象とした定量的肝磁気共鳴イメージング（MRI）試験では、静注鉄剤の累積投与量と鉄過剰のリスクとの間に強い相関性があることが示唆された[Rostoker, 2016]。鉄過剰は、肝臓等の臓器に鉄沈着を引き起こし、結果として臓器機能不全を引き起こすことがあり、日本透析医学会は鉄過剰による鉄毒性を懸念し、維持的な静注鉄剤投与を行わないよう注意喚起している[日本透析医学会, 2016]。

輸血は貧血改善に有効であるが、回避できる場合には実施されない。これは、潜在的な同種免疫や感染リスクが懸念されるためである。特に ND 患者では、容量負荷に対応する排泄能に限界があるため、輸血による心肺合併症のリスクが高い。ND 患者の多くは高血圧を合併しており、高血圧による心筋症もまれではなく、心筋症が容量負荷障害を更に悪化させることもある。輸血は侵襲的であるため、ND 患者及び PD 患者にとって負担となる可能性がある。また、輸血用血液製剤の管理は、無菌性維持及び保存温度の観点から、技術的に複雑な手順を要する。更に､輸血は鉄過剰を引き起こし、肝臓等の臓器への鉄沈着による臓器機能不全を誘発することがある。

2.5.1.4. 臨床開発計画

ダプロデュスタットは、腎性貧血の適応にて GSK で開発された。本邦での臨床試験は全て完了しており、海外では 40 ヵ国以上で第 III 相試験を含む臨床試験が実施中である。2020 年 5 月時点で、承認申請を行った国はない。

2.5.1.4.1. 本邦での開発状況

ダプロデュスタットの薬物動態（PK）、薬力学、安全性を検討するため、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、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、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、201753、201754 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 相試験も含む計 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）。

表 2.5.1-3　ダプロデュスタットの臨床データパッケージ（第 I 相）

Phase	試験番号（実施場所）	主な目的	対象被験者	評価／参考
I	PHI114703（海外）	Relative bioavailability	健康成人	参考
I	PHX111427（海外）	PK, PD, and safety	健康成人	評価
I	PHI112842（海外）	PK, PD, and safety	健康成人	参考
I	PHI112843（海外）	PK, PD, and safety in Renal impairment	健康成人 腎機能低下者	参考
I	PHI115385（海外）	PK, PD, and safety	健康成人 （日本人含む）	評価
I	200942（海外）	PK and safety in ESRD	末期腎機能低下者	参考
I	PHI115573（海外）	PK and safety in Renal impairment	健康成人 腎機能低下者	評価
I	200229（海外）	DDI with pioglitazone, rosuvastatin and trimethoprim	健康成人	評価
I	PHI113634（海外）	Food effect and DDI with gemfibrozil	健康成人	参考
I	200232（海外）	Mass balance and bioavailability	健康成人	評価
I	200231（海外）	PK and safety in hepatic impairment	健康成人 肝機能低下者	評価
I	PHI113635（海外）	PK, PD (QT), and safety	健康成人	評価
I	PHI116008（海外）	PK, PD (PASP), and safety	軽度から中等度の三尖弁逆流を有する健康成人	参考
I	207727（日本）	BE, food effect and safety	健康成人	評価

PD: 薬力学、DDI: 薬物相互作用、PASP: 肺動脈収縮期圧、BE: 生物学的同等性

表 2.5.1-4　ダプロデュスタットの臨床データパッケージ（第 II 相及び第 III 相）

Phase	試験番号（実施場所）	投与期間	対象患者	評価／参考
IIa	PHI116099（日本）	4 週間	HD 患者（ESA 使用）	評価
IIb	PHI113633（日本、海外）	24 週間	HD 患者（ESA 使用）	評価
IIb	PHI113747（日本、海外）	24 週間	ND 患者（ESA 非使用／使用）	評価
III	204716（日本）	24 週間	HD 患者（ESA 非使用）	評価
III	201754（日本）	52 週間	HD 患者（ESA 使用）	評価
III	201753（日本）	52 週間	ND 患者及び PD 患者（ESA 非使用／使用）	評価
IIa	PHI112844（海外）	4 週間	ND 患者及び HD 患者（ESA 非使用）	参考
IIa	PHI116581（海外）	4 週間	ND 患者（ESA 非使用）	参考
IIa	PHI116582（海外）	4 週間	HD 患者（ESA 使用）	参考
IIa	PHI114837（海外）	16 週間	HD 患者（ESA 使用）	参考
IIa	204836（海外）	4 週間	HD 患者（ESA 使用）	参考

2.5.1.4.2. 規制当局による助言

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を以下に示す。なお、これらの対面助言、医薬品[redacted]相談及び医薬品[redacted]相談の議事録を 1.13.2.に添付する。

2.5.1.4.2.1. 医薬品[redacted]相談（[redacted], [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施）

[redacted]について

- [redacted]するにあたり、[redacted]のであれば、[redacted]（[redacted]、[redacted]）[redacted]することは[redacted]である。
- [redacted]（[redacted]）[redacted]することについて[redacted]。

[redacted]について

- [redacted]により[redacted]及び[redacted]であると予想されるため、[redacted]することが[redacted]。

上記の助言を受け、[redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]、[redacted]）[redacted]するとともに、[redacted]することとした。

2.5.1.4.2.2. 医薬品[redacted]相談（[redacted], [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施）

[redacted]について

- [redacted]（[redacted]及び[redacted]、[redacted]）[redacted]及び[redacted]について、[redacted]し、[redacted]において[redacted]することに[redacted]。

[redacted]について

- [redacted]、[redacted]及び[redacted]することについて、[redacted]。なお、[redacted]は、[redacted]（[redacted]）において、[redacted]、[redacted]（[redacted]）[redacted]すること。
- [redacted]には[redacted]となる[redacted]。

- [redacted]について[redacted]こと。[redacted]することは[redacted]と考えるが、[redacted]するための[redacted]こと。

[redacted]について

- [redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]、[redacted]）及び[redacted]（[redacted]、[redacted]）[redacted]、[redacted]することについて、[redacted]。

[redacted]について

- [redacted]、[redacted]する[redacted]。
- [redacted]（[redacted]、[redacted]）は、[redacted]における[redacted]ことは[redacted]。

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

2.5.1.4.2.3. 医薬品[redacted]相談（[redacted], [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施）

[redacted]について

- [redacted]（[redacted]）[redacted]、[redacted]（[redacted]）及び[redacted]について、[redacted]することは[redacted]。しかしながら、[redacted]。[redacted]（[redacted]）[redacted]である。したがって、[redacted]には、[redacted]となる[redacted]。
- [redacted]について、[redacted]等に[redacted]があることから、[redacted]すること。
- [redacted]について、[redacted]、[redacted]することに[redacted]、[redacted]となる[redacted]すること。
- [redacted]及び[redacted]、[redacted]での[redacted]について、[redacted]すること。

[redacted]について

- [redacted]、[redacted]と考える[redacted]が、[redacted]であるかは、[redacted]する[redacted]。したがって、[redacted]。

2.5.1.4.2.4. 医薬品[redacted]相談（[redacted], [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施）

[redacted]について

- [redacted]（[redacted]）で[redacted]（[redacted]）[redacted]されたことから、[redacted]（[redacted]及び[redacted]）[redacted]（[redacted]）[redacted]し、[redacted]及び[redacted]すること、[redacted]すること、[redacted]すること、[redacted]すること、[redacted]すること、及び[redacted]について、[redacted]。

[redacted]について

- [redacted]及び[redacted]とすること並びに[redacted]及び[redacted]とすることについて、[redacted]。ただし、[redacted]するために、[redacted]及び[redacted]、[redacted]及び[redacted]すること。

その他

- [redacted]において、[redacted]、[redacted]すること及び[redacted]について[redacted]がある。

[redacted]について

- [redacted]、[redacted]、[redacted]することに[redacted]。

2.5.1.4.2.5. 医薬品[redacted]相談（[redacted], [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施）
[redacted]について

- [redacted]において[redacted]ことから、[redacted]及び[redacted]できない。したがって、[redacted]において、[redacted]及び[redacted]する[redacted]。
- [redacted]（[redacted]）に[redacted]について、[redacted]（[redacted]）を[redacted]ことは[redacted]。その場合、[redacted]又は[redacted]、[redacted]、[redacted]する[redacted]。

上記の助言に基づき検討した結果、[redacted]（[redacted]）において、[redacted]することとした。

2.5.1.4.2.6. 医薬品[redacted]相談（[redacted], [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施）
[redacted]・[redacted]及び[redacted]について

- [redacted]におけるダプロデュスタットの[redacted]について、[redacted]、[redacted]（[redacted]）を[redacted]（[redacted]）とし、[redacted]し、[redacted]とする[redacted]。また、[redacted]（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）の[redacted]、[redacted]ことは[redacted]。

2.5.1.4.3. 海外の開発状況

海外においては、2 つの国際共同第 IIb 相試験（PHI113633、PHI113747 試験）終了後、米国食品医薬品局（FDA）／欧州医薬品局（EMA）と[redacted]相談を実施した。ダプロデュスタットの心血管系の安全性プロファイルについて、ESA 注射剤と比較して明確な結論を出すため、透析患者又は ND 患者を対象とした大規模な心血管アウトカム試験を 2 試験行っている（200807、200808 試験）。その他にも、表 2.5.1-5 に示す第 III 相試験、薬力学的な評価を行う第 II 相試験を実施中である。なお、そのうち 1 つの第 III 相試験では、HD 患者に対する週 3 回投与が評価されている。

2 つの心血管アウトカム試験に加えて、201410 試験及び 204837 試験に組み入れた被験者の安全性は、独立データモニタリング委員会（IDMC）が 4 半期に一度、非盲検データのレビューを行うことにより監視している。2019 年 12 月に行われたデータレビューの後、これまでと同様、IDMC は試験を変更することなく継続するよう勧告した[IDMC, recommendation(Meeting [redacted])]。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日現在、200807 試験及び 200808 試験の被験者は最長 [redacted] 年間追跡されており、平均追跡期間はそれぞれ [redacted] 年及び [redacted] 年である。

表 2.5.1-5　　海外で実施中の臨床試験

Phase	試験番号	主要な目的	対象患者	状況
III	200807	心血管イベントに対する安全性、及び Hgb に対する有効性	透析（HD 及び PD）患者	実施中
III	200808	心血管イベントに対する安全性、及び Hgb に対する有効性	ND 患者	実施中
III	201410	Hgb に対する有効性	透析導入患者	実施中
III	205270	Hgb に対する有効性	ND 患者	実施中
III	204837	週 3 回投与での Hgb に対する有効性	HD 患者	実施中
IIb	205665	血圧［携帯型血圧計測定（ABPM 法）］に対する効果	HD 患者	実施中
IIa	205767	血管内皮機能に対する効果	ND 患者	実施中
IIb	201771	鉄吸収に対する有効性	ND 患者	実施中

2.5.1.5.　　治験の倫理的実施

すべての試験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」に適合する標準手順書に従い実施された。すべての試験は、治験実施医療機関の治験審査委員会又は倫理委員会による承認のもとに行われた。インフォームド・コンセントが各被験者及び／又は代諾者から得られ、また、試験はヘルシンキ宣言を遵守して実施された。試験の実施に先立ち、規制当局の承認が必要な国では承認を取得した。

2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価

本項では、ダプロデュスタットの生物薬剤学的評価における臨床薬理試験（200232、PHI114703、207727 及び PHI113634 試験）、CMC 及び分析法に関する成績を示す。生物薬剤学に関する評価の詳細は 2.7.1 に示す。

2.5.2.1. 製剤開発の経緯

開発初期の第 I 相試験（PHX111427、PHI112842 及び PHI112843 試験）において、ダプロデュスタットの白色フィルムコーティング錠（2 mg、5 mg、25 mg 及び 100 mg）を使用した。

その後の試験では、前述の第 I 相試験で使用した 2 mg 及び 5 mg 錠に加えて、[redacted]改善又は[redacted]した新たなフィルムコーティング錠（0.5 mg、1 mg、25 mg 及び 100 mg）を使用した。これらの製造には微粉化した原薬を使用した。

第 III 相試験では、新たな白色フィルムコーティング錠（1 mg、2 mg、4 mg 及び 6 mg）を使用した。相対的バイオアベイラビリティへの粒子径の影響を検討した PHI114703 試験（2.7.1.2.2.1）の成績に加え、[redacted]の検討結果をもとに、製造には[redacted]原薬を使用した。市販予定製剤の 1 mg、2 mg 及び 6 mg 錠は、第 III 相試験製剤と刻印、フィルムコーティングの色のみが異なり、4 mg 錠は第 III 相試験製剤と同一製剤である。1 mg 錠、2 mg 錠及び 6 mg 錠について、第 III 相試験製剤と市販予定製剤間の処方変更水準は、いずれも[redacted]であった。

2.5.2.2. 分析法

ヒト生体試料中のダプロデュスタット及び代謝物濃度の測定に用いた分析法は、感度が高く、選択性及び再現性があり、前処理後試料中及び長期保存時の分析対象物質は安定であることが確認された（2.7.1.1.5）。

2.5.2.3. 生物学的同等性

第 III 相試験製剤と市販予定製剤の生物学的同等性を検討するにあたり、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン[MHLW, 2012a]」に基づく溶出挙動を検討した結果、平均溶出率及び個々の溶出率基準値の双方に適合しており、いずれも生物学的に同等であると判断した。また、市販予定製剤の含量間の検討では、2 mg 錠と 4 mg 錠の比較を除いて、平均溶出率及び個々の溶出率基準値のいずれにおいても「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン[MHLW, 2012b]」に基づく生物学的同等性の基準に適合した。2 mg 錠と 4 mg 錠の含量間は、[redacted]条件での平均溶出率が基準値に適合しなかったが、2 mg 錠と 4 mg 錠の生物学的同等性を評価するためにヒトにおける生物学的同等性試験（207727 試験：2.7.1.2.4.2）を実施することにより、生物学的同等性が示された。

2.5.2.4. バイオアベイラビリティ

2.5.2.4.1. 粒子径の検討

第 III 相試験製剤の開発にあたり、ダプロデュスタットの吸収に対する粒子径の影響を検討するための PHI114703 試験を実施した。X90 粒子径（薬剤に含まれる粒子のうち、特定の粒子径よりも小さい粒子の総数が 90%であることを示す）が [redacted]、[redacted] 及び [redacted] μm のダプロデュスタット錠において、ダプロデュスタット及び主代謝物の相対的バイオアベイラビリティが同様であることが確認されたため、製造に用いる活性物質の [redacted] μm まで許容されることが示唆された（PHI114703 試験：2.7.1.1.2.2.1）。

2.5.2.4.2. 相対的バイオアベイラビリティ

健康成人における用量標準化後のダプロデュスタットの曝露量は、第 II 相試験製剤と市販予定製剤の間で同様であった（2.7.1.3.2.1.2）。

2.5.2.4.3. 絶対的バイオアベイラビリティ

ダプロデュスタット錠の経口バイオアベイラビリティは中程度（約 65%）であった（200232 試験：2.7.1.2.1.1）。

2.5.2.5. 食事の影響

食事の影響は、2 つの試験において検討した。PHI113634 試験では、第 II 相試験製剤を投与したときの高脂肪／高カロリー食の影響、207727 試験では、市販予定製剤を投与したときの、慢性腎臓病（CKD）に対する食事療法基準に基づく食事の影響を検討した。いずれの試験においても、食後の投与によりダプロデュスタットの tmax はわずかに遅延し、Cmax はわずかに低下したものの、AUC(0-inf)に大きな違いはなかった（PHI113634 試験：2.7.1.2.4.1、207727 試験：2.7.1.2.4.2）。

第 I 相及び第 II 相試験成績を用いた母集団薬物動態（PK）解析において、食事の影響を検討したところ（2.7.2.3.2.1）、PHI113634 及び 207727 試験の結果と同様であった。

以上より、CKD 患者にダプロデュスタットを投与したときの曝露量への食事の影響はわずかであると考えられ、ダプロデュスタット錠は食事の有無にかかわらず投与可能である。

2.5.2.6. 生物薬剤学の結論

- ヒト生体試料中のダプロデュスタット及び代謝物濃度の測定に用いた分析法は、感度が高く、選択的及び再現性があり、前処理後試料中及び長期保存時の分析対象物質の安定性が確認された。
- 生物学的同等性ガイドラインに基づいた in vitro 溶出試験及びヒトにおける生物学的同等性試験の結果、第 III 相試験製剤及び市販予定製剤間、並びに市販予定製剤のすべての含量（1 mg、2 mg、4 mg 及び 6 mg）間において、生物学的同等性が示された。また、第 II 相試験製剤と市販予定製剤の間で経口投与時の曝露量は同程度であることが確認された。

- ダプロデュスタット錠の絶対的経口バイオアベイラビリティは 65%であった。
- 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から、ダプロデュスタットは食事の有無に関わらず投与可能である。

2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価

ダプロデュスタットの臨床薬理学的特性を評価するため、臨床薬理試験及び臨床試験を実施し、更に、母集団薬物動態（PK）解析及び母集団 PK／薬力学（PD）解析、並びに母集団 PD 解析を実施した。各試験及び母集団解析の詳細は 2.7.2 に示す。

2.5.3.1. ダプロデュスタット及びその代謝物の薬物動態

ダプロデュスタットの PK、PD 及び PK/PD 関係の特性は、主に臨床薬理試験 14 試験（このうち 2 試験は生物薬剤学試験に該当）の成績をもとに評価した。また、母集団 PK 解析は、第 I 相試験データを用いて final モデル（第 I 相 final モデル）を構築し、一部の第 I 相試験に対して追加の改良を行った（第 I 相改良モデル）。第 II 相試験データには第 I 相 final モデルを適用し、母集団 PK 解析を実施した（第 I 相及び第 II 相母集団 PK 解析：2.7.2.3.1.2.1.）。更に、第 I 相改良モデルを活用して、第 III 相試験データに対する第 III 相母集団 PK 解析（2.7.2.3.1.2.2.）を実施した。母集団 PK 解析における共変量候補として以下の項目を検討した。

- 被験者の人口統計学的データ（年齢、性別、人種、体重、BMI、体表面積）
- 病態［慢性腎臓病（CKD）ステージ、透析の有無、透析の種類、糸球体ろ過量（GFR）、肝機能］
- 薬理遺伝学的（PGx）データ（PGx BCRP、PGx CYP2C8）
- 併用薬剤［CYP2C8 誘導薬又は阻害薬（クロピドグレルを含む）、CYP3A4 の誘導薬又は阻害薬、リン吸着剤、BCRP 阻害薬、OATP 阻害薬］
- 食事条件（食事内容、空腹時／食後投与）
- その他（例：在宅投与又は医療機関投与）

ダプロデュスタット

臨床薬理試験において、ダプロデュスタットは錠剤の経口投与後、速やかに吸収され、投与 1～4 時間後に最高血漿中濃度に達した。平均消失半減期は 1.5～4 時間と短く、反復投与後に蓄積は認められなかった。単回投与から反復投与において、時間依存的な PK の変化は、個々の試験の解析でも母集団 PK 解析でも認められなかった。

ダプロデュスタットの AUC 及び Cmax は、臨床薬理試験で検討された 2～500 mg の用量範囲で概して用量に比例して増加した。母集団 PK 解析［データセットに健康成人を対象とした試験（2～300 mg）、第 I 相及び第 II 相の腎機能低下者／CKD 患者を対象とした試験（0.5～150 mg）、腎性貧血を有する CKD 患者を対象とした第 III 相試験（1～24 mg）を含む］に基づくと、母集団 PK モデルは、概してデータを適切に記述し、概ね用量比例性を示した。

PHI115573 及び 200942 試験において、定常状態におけるダプロデュスタットの AUC(0-24)は、健康成人（腎機能正常者）、腎機能低下者［透析を行っていない腎機能低下者（ND 被験者）、血液透析を行っている腎機能低下者（HD 被験者）及び腹膜透析を行っている腎機能低下者（PD 被験者）］で同様であった（2.7.2.3.3.3.）。

代謝物

ダプロデュスタット投与後の血漿中の主な薬物関連物質はダプロデュスタットであった。ヒト血漿中に主に 6 種の代謝物（M2、M3、M4、M5、M6 及び M13）が認められ、そのうち代謝物の曝露量が薬物関連物質の総曝露量（DRM）の 10%超の主要代謝物は、M2、M3 及び M13 であった。

In vitro 及び非臨床試験成績において、代謝物が in vivo での薬理学的反応に寄与している可能性が示唆されたが、ダプロデュスタット投与後の代謝物による臨床効果への寄与の程度については不明である（2.4.5.）。

健康成人及び腎機能低下者において、ダプロデュスタットの代謝物の t1/2 は、いずれの代謝物でも 1.7～33 時間の範囲内であった（PHI115573 及び 200942 試験、2.7.2.2.1.2.3.2.及び 2.7.2.2.1.2.3.3.）。また、ダプロデュスタットの代謝物に関し、単回投与から反復投与までの PK において明らかな時間依存的な変化は認められなかった。

母集団 PK 解析により、代謝物の PK に用量比例性が確認された（2.7.2.3.1.2.1.）。

2.5.3.2. 吸収、分布、代謝、消失

2.5.3.2.1. 吸収

健康成人及び様々なステージの腎機能低下者を対象とした試験において、ダプロデュスタットは速やかに吸収され、tmax（中央値）は 1～4 時間であった。

錠剤経口投与後のダプロデュスタットの絶対的バイオアベイラビリティは 65%であった（200232 試験）。

日本人健康成人を対象に PK に対する食事（CKD の食事療法基準食）の影響を検討した結果、ダプロデュスタットを空腹時に投与したときと比較して、食後投与では、Cmax 及び AUC が各々11%及び 9%の低下がみられたが、その影響はわずかであった（207727 試験、2.7.1.3.3.）。また、外国人健康成人における高脂肪／高カロリー食の検討では、食後投与により Cmax が 29%低下したが、AUC への影響はわずかであった（8%低下、PHI113634 試験）。母集団 PK 解析においても、これらの試験成績と概ね同様の結果が得られているが、第 I 相母集団 PK 解析の吸収速度定数（Ka）の変動（%CV）は 77～92%と大きかった。

2.5.3.2.2. 分布

ダプロデュスタット

ダプロデュスタットの in vitro でのヒト血清アルブミンへの結合率は 99%超と高く、α1 酸性糖蛋白質への結合は低かった（20%未満、2.6.4.3.1.1.）。

健康成人及び腎機能低下者（ND/HD/PD 被験者）において、定常状態のダプロデュスタットの血漿蛋白結合率（投与後 3 時間）は 99%以上であり、HD 被験者における透析日と非透析日の血漿蛋白結合率も同様であった（PHI115573 及び 200942 試験）。

ダプロデュスタットの血液／血漿比は最大で 1.23 であり、血漿と血液の分布はほぼ等しかった（2.6.4.3.1.2.）。

健康成人に静脈内投与したときの定常状態におけるダプロデュスタットの分布容積（Vss）は 14.3 L で、その値は細胞外液の容積（18.2 L、[Davies, 1993]）に近似しており、薬物の組織分布が低く、組織への浸透性が低い可能性が示唆された。また、第 I 相母集団 PK 解析において、ダプロデュスタットを経口投与したときの中心コンパートメントの分布容積は 26.9 L と推定された。

In vitro において、MDCK II-MDR1 細胞でのダプロデュスタットの受動的膜透過性は中程度であったが、人工腸液を用いると高かった。ダプロデュスタットは BCRP の基質であるが、Pgp、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1 及び OCT1 の基質ではない（2.6.4.3.1.1.3.及び 2.6.5.7.2.）。

代謝物

In vitro 試験において、ヒトでの主な代謝物（6 種）の血漿蛋白結合率のうち、M4 及び M5 の血漿蛋白結合率は 10～500 ng/mL の濃度で中程度～高く（68～98%）、低濃度（10 ng/mL 及び 100 ng/mL）での結合率は高濃度（500 ng/mL）に比べ低かった（約 68～91%）（2.6.4.3.1.1.3.）。また、M2、M3、M6 及び M13 の血漿蛋白結合率はいずれも低かった（34%未満）。M4 及び M5 には立体異性体があり、ヒトでの主な立体異性体である M4 及び M5 の血漿蛋白結合率について、健康成人及び腎機能低下者を対象に ex vivo で検討した結果、血漿蛋白結合率は、健康成人（約 45 及び 55%）に比べて腎機能低下者で低値（約 31～41%及び約 34～50%）であった。最も低値を示したのは、透析中に採取した検体であった。PD 被験者における M4 及び M5 の蛋白結合率は 69～77%であった（2.7.2.2.1.2.3.2 及び 2.7.2.2.1.2.3.3.）。

2.5.3.2.3. 代謝

In vitro 試験において、ダプロデュスタットの酸化的代謝に関与する主要酵素は CYP2C8（95%）であり、CYP3A4 の寄与はわずか（5%）であった（2.6.4.4.1.1.9.）。ダプロデュスタット投与後の患者において、血漿中の主な薬物関連物質は、ダプロデュスタット（未変化体）（40%）である。循環血中の DRM の 10%以上を占める代謝物として 3 種類の代謝物（M2、M3 及び M13）が認められた。その他に代謝物として 3 代謝物（M4、M5 及び M6）が認められるが、10%未満であった（PHI115573 及び 200942 試験）。

2.5.3.2.4. 排泄

[^{14}C]ダプロデュスタットを液剤として経口投与したマスバランス試験（200232 試験、2.7.2.2.1.2.1.4 及び 2.6.4.4.3.6.2）の結果、胆汁を介した糞便中排泄が薬物関連物質の主要排泄経路であり、168 時間までに投与量の 73.6%（平均値）が糞便中に、投与量の 21.4%（平均値）が尿中に排泄された。ダプロデュスタットは尿中に検出されず、糞中への排泄率は投与量の 0.5%であった。また、健康成人及び腎機能低下者における試験において、尿中ダプロデュスタット濃度を測定した結果、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（PHX111427 及び PHI115573 試験）。したがって、ダプロデュスタットの 99%超が代謝を受けると考えられる。

ダプロデュスタット静脈内投与後の消失半減期は 4 時間未満であった。

健康成人に静脈内投与したときのダプロデュスタットの血漿 CL は 18.9 L/h であり、ヒト肝血流量（87 L/h, [Davies,1993]）の約 18%と推定された（200232 試験、2.7.2.1.2.1.4）。母集団 PK 解析で推定された経口投与後のダプロデュスタットの見かけのクリアランス（CL/F）は 24.6 L/h であり、経口バイオアベイラビリティが 65%であったことから、これらの成績は整合していた。

In vitro では、ダプロデュスタットは腎トランスポーターである OAT1、OAT3、OCT2 又は MATE1 又は MATE2-K の基質ではないが、M2 は OAT1 及び OAT3 の弱い基質であり、M3 及び M13 は OAT3 の基質である（2.6.4.3.1.10.1.）。

2.5.3.3. 特別な集団における薬物動態

2.5.3.3.1. 小児及び若年者

18 歳未満の小児及び若年者におけるダプロデュスタットの PK は評価していない。

2.5.3.3.2. 高齢者及び性別

第 I 相及び第 II 相の母集団 PK 解析では、1[redacted]～9[redacted] 歳の被験者が対象であり、65 歳超が 32.1%を占めた。第 III 相の母集団 PK 解析では、2[redacted]～8[redacted] 歳の被験者が対象であり、65 歳超が 56%を占めた。母集団 PK 解析の結果、年齢及び性別はダプロデュスタットの PK に有意な影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.1.2.）。

2.5.3.3.3. 腎機能低下者

ダプロデュスタットの対象患者集団（腎性貧血を有する CKD 患者）は、保存期又は透析を導入した腎機能低下者である。

CKD ステージに応じて開始用量を調節する必要はない。ダプロデュスタットは、血液透析日又は非透析日に関係なく投与できる。また、透析前又は透析後のいずれにおいても、投与できる。

ダプロデュスタット

健康成人（腎機能正常者）及び腎機能低下者（ND/HD/PD 被験者）において、ダプロデュスタット投与後の定常状態の AUC(0-24)及び Cmax は同様であった（PHI115573 及び 200942 試験、2.7.2.1.2.3.2.及び 2.7.2.1.2.3.3.）。また、健康成人及びステージ 3/4 の ND 被験者の 24 時間尿中排泄率は各々0.05 及び 0.04%、腎クリアランスは 0.15 及び 0.097 mL/min であり、健康成人と ND 被験者に大きな違いはなかった。ダプロデュスタットの血液透析クリアランスは、投与 3 時間後で 7.61 mL/ min (98%)［幾何平均値(%CV)］であり、透析抽出比は-0.018 であった（PHI115573 試験）。ダプロデュスタットの腹膜透析クリアランスは 0.20 mL/min (12.1 mL/h)と推定された（200942 試験）。更に、HD 被験者において、透析日と非透析日の間でダプロデュスタットの曝露量に顕著な差は認められず、血液透析により、ダプロデュスタットはほとんど除去されなかったことから（PHI115573 試験）、ダプロデュスタットは、

血液透析日に関係なく投与が可能であり、透析前又は透析後、いずれの投与も可能と考えられる。

腎機能低下者の定常状態における Cmax は、健康成人と比較して 0.79～0.82 倍とわずかに低かった。しかし、AUC は腎機能正常者と比較して 0.93～1.12 倍であり、概ね同様であったことから（PHI115573 試験）、腎機能のステージによる開始用量の調節は必要ないと考えられた。

第 I 相の母集団 PK 解析では、HD 被験者でダプロデュスタットの CL/F が 22.4%減少し、AUC(0-inf)が 1.29 倍に増加したが（2.7.2.3.1.2.1.）、第 III 相の母集団 PK 解析による HD 被験者の曝露量は、第 I 相母集団 PK 解析の成績よりも低かった（2.7.2.3.1.2.2.）。

第 III 相母集団 PK 解析において、GFR と曝露量との間に関連性は認められなかったことから、疾患の進行（CKD ステージ）がダプロデュスタットの曝露量に有意な影響を及ぼさないことが示された。第 III 相母集団 PK 解析において、ND 及び HD 患者の定常状態におけるダプロデュスタットの曝露量［AUC(0-24）及び Cmax］と比較して、PD 患者は 31%低値であった。

代謝物

DRM に対する比率が 10%以上の代謝物は、主要代謝物と判断される。代謝物の DRM に対する比率は、腎機能正常者と比較して、腎機能低下者において一貫してやや高く、非透析日の HD、及び PD において最も高かった。ステージ 3/4/5 の腎機能低下者におけるダプロデュスタットの主要代謝物は、M2、M3 及び M13 であった。

代謝物の腎クリアランスは、CKD ステージ 3/4 の ND 被験者と比較して腎機能正常者で約 3 倍高かった。代謝物の透析クリアランスは、健康成人の腎クリアランスと比較して HD 被験者（ステージ 5）で高値であり（PHI115573 試験）、PD 被験者（200942 試験）の透析クリアランスは、HD 被験者（PHI115573 試験）に比べて低値であった。ダプロデュスタットの 6 種の代謝物は中程度の透析クリアランス 140～167 mL/min、透析抽出比：0.425～0.509 であった。個体間変動はあったものの代謝物間で同程度の透析クリアランスであった（PHI115573 試験）。

代謝物の t1/2 は、腎機能正常者と腎機能低下者の間で大きく異なり、腎機能正常者の t1/2 は 2～3 時間、腎機能低下者の t1/2 は最大 33 時間（透析日の HD 被験者における代謝物 M13）であった。ダプロデュスタット（未変化体）と比較して、すべての代謝物の Cmax はいずれも大幅に低かった（同じ集団におけるダプロデュスタット濃度の 2～20%）。腎機能正常者と比較して、腎機能低下者の代謝物の Cmax は高かったが、いずれも 2 倍未満であった。ステージ 3/4 の CKD、HD（透析日）及び PD 被験者における代謝物の AUC は、腎機能正常者よりも高値を示した（ステージ 3/4 の ND 被験者：最大 2.84 倍、HD 被験者：最大 6.2 倍）。HD 被験者の非透析日では、透析日と比較して、代謝物の AUC は最大で約 2.22 倍と高く、Cmax が最大で約 1.7 倍と高かった（PHI115573 試験）。また、3 種類の主要代謝物において、透析日の AUC は非透析日の 0.45～0.46 倍に、Cmax は 0.65～0.71 倍と減少し、透析により代謝物が除去されることが示された。また、M13 の消失半減期は透析日に延長が

認められたが、M13 以外の代謝物の消失半減期については、透析日と非透析日の間で同様であった（PHI115573 試験、2.7.2.2.1.2.3.2.）。

代謝物の曝露量は、腎機能正常者よりも重度の CKD 患者（HD 被験者）で高く、代謝物 M2、M3、M13 が DRM の 10%超であったが、M4、M5、M6 では DRM の 10%未満であった。

ダプロデュスタットの用量は被験者ごとに Hgb 目標値まで随時、増減する用法・用量であるため、代謝物の曝露量に基づく用量調節は必要ない。

2.5.3.3.4. 肝機能低下者

軽度から中等度の肝機能低下者及び健康成人を対象にダプロデュスタットの PK を検討した。母集団 PK 解析の結果、軽度肝機能低下の影響と中等度肝機能低下の影響の間に有意な差はなく、影響には大きな個体間変動が認められていたことから、肝機能低下がダプロデュスタットの PK に顕著な影響を及ぼさないことが示唆された。軽度及び中等度の肝機能低下による AUC 及び Cmax の増加はそれぞれ 1.48 倍と推定された。

重度（Child-Pugh クラス C）肝機能低下者に対するダプロデュスタットの使用は検討していないため、重度肝機能低下者に対する使用は推奨しない。

2.5.3.3.5. 人種/民族

ダプロデュスタットの薬物動態に対する人種又は民族の臨床的に重要な影響の有無について、母集団 PK 解析により検討した。

第 I 相及び第 II 相の母集団 PK 解析の結果、黒人又はアフリカ系アメリカ人の人種が AUC に影響（1.43 倍）を及ぼす共変量として特定されたが、その値はクロピドグレル併用投与時の変化（2.65 倍：2.7.2.3.1.2.1.）よりも小さかった。日本人はダプロデュスタット曝露量の共変量ではなかった。ダプロデュスタット及び主要代謝物の曝露量は日本人でわずかに高かったが、日本人の平均体重が軽いことから、体重の差に起因すると考えられた。また、日本人被験者におけるダプロデュスタットの曝露量は外国人被験者の曝露量の範囲内に含まれ、日本人の曝露量に重要な懸念は認められなかった。

ダプロデュスタットの用量は被験者ごとに Hgb 目標値まで随時、増減する用法・用量であるため、人種又は民族間のダプロデュスタット及び代謝物の曝露量のわずかな差に基づいた開始用量の調節は必要としない。

2.5.3.4. 薬物相互作用

2.5.3.4.1. ダプロデュスタットの曝露量に及ぼす併用薬の影響

Gemfibrozil 600 mg（強い CYP2C8 阻害薬）の 5 日間 1 日 2 回投与とダプロデュスタット 100 mg の単回併用投与により、ダプロデュスタットの AUC が 18.6 倍、Cmax が 3.92 倍増加した。ダプロデュスタットの AUC に及ぼす影響を考慮すると、強い CYP2C8 阻害薬である gemfibrozil は併用禁忌である。

クロピドグレル（CYP2C8 阻害薬）の併用投与による影響を母集団 PK 解析で評価した結果、クロピドグレルの併用によりダプロデュスタットの AUC は 1.75～2.65 倍増加すると推

定された。第 II 相及び第 III 相試験のクロピドグレル併用例と非併用例において、ダプロデュスタット投与開始後 4 週の Hgb 変化量の被験者分布は偏りなく重なっており、クロピドグレルの併用の有無による投与初期の Hgb 変化への影響はみられなかったため、クロピドグレルの併用投与による AUC の増加（2.65 倍）は臨床的に重要ではないと考えられる。

トリメトプリム（弱い CYP2C8 阻害薬）200 mg を 1 日 2 回、5 日間とダプロデュスタットの 25 mg 単回併用投与により、ダプロデュスタットの AUC は 1.48 倍、Cmax は 1.28 倍増加した。

CYP2C8 誘導薬との相互作用試験は実施していないが、CYP2C8 誘導薬との併用により、ダプロデュスタットの曝露量が減少する可能性は否定できない。

2.5.3.4.2. 他の薬剤の曝露量に及ぼすダプロデュスタットの影響

ピオグリタゾン（CYP2C8 基質）とロスバスタチンの PK に及ぼすダプロデュスタット（25 又は 100 mg 投与）の影響を検討した。ピオグリタゾン又はロスバスタチン（OATP1B1/ OATP1B3 の基質）の PK は、ダプロデュスタットとの併用により、変化しなかった。このことから、CYP2C8 又は OATP1B1/ OATP1B3 の基質薬剤と併用する際に開始用量の調節は必要ない（200229 試験）。

2.5.3.5. 薬力学特性

2.5.3.5.1. 治療効果に関係する薬力学特性

ダプロデュスタット（臨床用量）は投与後 6～8 時間で用量増加に伴いエリスロポエチン（EPO）濃度を上昇させ、単回又は反復投与後 24 時間でほぼベースラインに復した（2.7.2.2.1.3.1）。

ダプロデュスタットの反復投与開始後約 7～9 日に網状赤血球数の最大値が認められ、その後赤血球産生が増加し、初回投与から数ヵ月後に新しい Hgb の定常状態レベルに達する（2.7.2.3.6.2.）。

ダプロデュスタット 2～300 mg 単回投与後、フェリチンの低下傾向が認められ、高用量（150 及び 300 mg）では、血清鉄の顕著な低下が認められた。また、健康成人を対象とした反復投与試験において、総鉄結合能（TIBC）及び不飽和鉄結合能（UIBC）の上昇傾向が認められ、血清鉄、ヘプシジンについては、ベースラインからの低下傾向が認められた（2.7.2.2.2.1.3.2.）。

ダプロデュスタット（特に 50 mg を超える用量）の単回経口投与後、VEGF 濃度は投与後 2～8 時間に上昇した。臨床用量の反復投与では、投与後 24 時間までにベースラインに復し、プラセボと比較して一貫した影響は認められなかった。

In vitro 及び非臨床試験のデータから、代謝物が臨床効果に寄与する可能性が示唆されるが、寄与の程度は不明である（2.4.5.）。透析患者の透析の有無を除き、代謝物の曝露量に影響を及ぼす内因性又は外因性の要因は認められていない。ダプロデュスタットの用量は各被験者の Hgb に基づき調節することから、代謝物の曝露量に基づく用量調節は必要ない。

2.5.3.5.2. その他の薬力学特性

心室再分極に対する作用

PHI113635 試験では、プラセボ及び陽性対照（モキシフロキサシン経口投与）を用いて、心室再分極時間に対するダプロデュスタット 75 又は 500 mg の単回投与の影響を評価した。その結果、各測定時点の QTcF 間隔のベースラインからの補正平均変化量のプラセボに対する差（ΔΔQTcF）の 90%CI の上限は、すべての時点で臨床的に有意な閾値（10 msec）を下回り、心室再分極に影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.2.2.3.2.）。

肺動脈収縮期圧に対する作用

PHI116008 試験では三尖弁逆流を有する被験者を対象に、ダプロデュスタット 5 及び 100 mg を反復投与したときの肺動脈収縮期圧（PASP）への影響を検討した。正常酸素状態下の被験者にダプロデュスタットを投与したとき、いずれの用量でも PASP への臨床的に意義のある影響は認められなかった。また、いずれの用量でも、正常酸素及び低酸素状態下の PASP 間でプラセボ調整変化量の差は認められなかった（2.7.2.2.2.3.1.）。

2.5.3.6. PK/PD 関係

ダプロデュスタットが Hgb に及ぼす影響は間接的な作用であり、PHD 阻害が EPO 刺激を引き起こすことにより Hgb が増加する。204836 試験の週 3 回投与の結果（2.7.3.2.2.3.3.）より、週当たりの総投与量が同程度の場合、1 日 1 回投与と Hgb への有効性が同様であり、ダプロデュスタットの有効性は総投与量又は AUC に関係することが示唆される。

2.5.3.6.1. ダプロデュスタット濃度とエリスロポエチンの関係

ダプロデュスタットの血漿中濃度と EPO の関係を第 I 相試験、第 II 相試験のデータを用いて母集団 PK/PD 解析（2.7.2.3.6.1.）により検討した。Final PK/EPO モデルには、血漿中濃度推移に対する EPO の時間的遅れを記述する 9 つのトランジットコンパートメント、ダプロデュスタットが作用する EPO 産生速度（Kprod）、EPO の一次消失速度を組み入れた。ダプロデュスタット濃度の効果は power モデルで記述した。

疾患の進行（CKD ステージ）は、EPO の最大反応と EPO の曝露量（AUC）を増加させ、腹膜透析患者は EPO 濃度推移の形状に影響を及ぼし、EPO の最大反応の増加に関連した。また、反応性の用量に対する傾き（SLP）は、%CV が 1223%であり、大きな個体間変動が認められた。

一方で、HD、ND、PD 被験者にダプロデュスタット 5 mg を経口投与したときの EPO の濃度推移は大きなばらつきが認められたものの、概ね同様の推移であった（PHI115573、200942：2.7.2.2.2.1.4.1.）。第 III 相試験では、ESA 切り替え ND 患者、HD 患者及び PD 患者の有効性主要評価期間（40～52 週、2.7.3.3.2.1.5.1.）に用いた平均投与量の中央値は約 6 mg で同程度であり、CKD 患者における Dose-Hgb 反応は類似していると考えられた。これらの成績から、HD、ND 及び PD 患者において認められた EPO の変化に臨床的に重要な差はないと考えられ、母集団 PK/EPO 解析で認められた中間バイオマーカー（EPO）の差は Hgb に対するダプロデュスタットの作用に結びつくことはないと推測される。

全体として、第 I 相及び第 II 相の PK/EPO 解析の結果、ダプロデュスタット投与後の曝露量が EPO に及ぼす影響について、白人集団と日本人集団、性別で差はないことが示唆され、体重も重要な影響を及ぼさなかった。

2.5.3.6.2. 第 III 相試験の用量選択

ダプロデュスタットの臨床試験における主要な有効性指標は Hgb である。ダプロデュスタットの投与は、Hgb の目標範囲に対し、患者ごとの用量調節によって行われ、この Hgb 目標値は、CKD の ND/HD/PD 患者の集団によって異なる。ダプロデュスタットの 1 日 1 回反復投与により、生理的な生成によって Hgb が定常に達するには数ヵ月を要し、患者ごとの用量調節が必要である。したがって、Hgb を目標範囲内に到達させるためには、Hgb 濃度をモニタリングすることが重要であり、またダプロデュスタットの適切な用量調節が必要である。

第 III 相試験（201753、201754 及び 204716 試験）の開始用量及び各被験者の用量調節方法は、第 II 相試験（PHI112844、PHI113747、PHI113633、PHI116099、PHI116581 及び PHI116582 試験：腎性貧血を有する CKD 患者に 1 日 1 回 0.5～25 mg の範囲で投与）の母集団 Dose-Hgb モデルの解析の結果に基づき選択した。ダプロデュスタットの用量と Hgb の時間推移との関係を記述する、母集団 Dose-Hgb モデルを構築した（2.7.2.3.7.2.1.）。Dose-Hgb モデルに基づき、臨床試験シミュレーションを実施し、提案した第 III 相臨床試験の開始用量及び Hgb 値による用量調節法の適切性を評価した（2.7.2.3.7.2.2.）。

第 II 相試験の併合したデータセットを用い、ダプロデュスタットの 0.5～25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与したときの Hgb の時間推移を記述する、longitudinal 非線形混合効果モデルを構築した。得られた Dose-Hgb モデルは、第 II 相試験で得られた Hgb データを適切に記述した。Dose-Hgb（用量設定）モデルのパラメータを用いて、日本人 CKD 患者の第 III 相臨床試験の用量をサポートするための臨床試験シミュレーションを実施した（2.7.2.3.7.2.2.）。

体重及び前治療の ESA 用量に関する日本人集団の共変量分布を Dose-Hgb モデルデータセットから推定した。得られた分布を用い、以後のシミュレーションでは各々の共変量をランダムに発生させた。その後、ダプロデュスタット投与量の範囲を調べるための Hgb 効果のシミュレーションを実施した。臨床試験シミュレーションの目的は以下のとおりである。

1） 日本人集団の共変量分布を用いて、第 III 相試験（201753、201754 及び 204716 試験）で必要とされる用量範囲を予測する。
2） 各集団（ND と HD、ESA 非使用者と ESA 使用者）に対する開始用量及び切替え開始用量を決定し、提案された各被験者の用量調節アルゴリズムを確認する。

シミュレーションは、日本人第 III 相試験への以下の推奨を支持した（第 III 相試験の用法・用量の詳細は 2.5.4.3 参照）。

- 第 III 相試験におけるダプロデュスタットの開始／切り替え開始用量を体重に関係なく選択できる
- すべての患者集団に対し、ダプロデュスタット 4 mg を開始（開始／切替え開始）用量とし、1 日 1 回投与する

- ダプロデュスタットの維持用量の範囲は、1、2、4、6、8、12、18、24 mg である
- ND 及び HD 患者における、個々の Hgb 反応に基づき 4 週間ごとに行う各被験者の用量調節は 1 段階とする

2.5.3.7. 臨床薬理学的結論

2.5.3.7.1. 薬物動態

- ダプロデュスタットは経口投与後に速やかに吸収され、tmax は 1～4 時間であった。
- ダプロデュスタットの反復投与後、蓄積は認められず、単回から反復投与までのダプロデュスタットの PK に明らかな時間依存的な変化は認められなかった。
- 血漿ダプロデュスタットの AUC 及び Cmax は、臨床薬理試験で検討された 2～500 mg の用量範囲で概して用量に比例して増加した。
- ダプロデュスタットの吸収速度に大きな個体間変動が認められた。
- 血漿 CL は約 19 L/h であった。
- ダプロデュスタットの消失半減期は 1.5～4 時間であった。
- ダプロデュスタットは、主に酸化代謝を受ける。代謝は主に CYP2C8（in vitro: 95%）による水酸化であり、CYP3A4 の寄与はわずか（in vitro: 5%）である。
- ダプロデュスタットの放射性標識体の経口投与後、胆汁を介した糞便中排泄が主な排泄経路であり、投与後 7 日までに薬物関連物質（未変化体及び代謝物）として、投与量の約 74%が糞便中に投与量の約 21%が尿中に排泄された。
- ダプロデュスタットの主要代謝物の定常状態における全身曝露量は用量比例性を示した。
- 定常状態の血漿中の主な薬物関連物質として、未変化体（ダプロデュスタット）に加えて、3 種類の主要代謝物（DRM の 10%超）が腎機能低下者において同定されている。In vitro 及び非臨床試験のデータから、代謝物が臨床効果に寄与している程度は不明である。

2.5.3.7.2. 薬物相互作用

- Gemfibrozil 600 mg（強い CYP2C8 阻害薬）を 5 日間 1 日 2 回投与とダプロデュスタットの併用投与により、ダプロデュスタットの AUC(0-inf)が 18.6 倍、Cmax が 3.92 倍増加した。ダプロデュスタットの AUC に及ぼす影響を考慮すると、強い CYP2C8 阻害薬である gemfibrozil との併用は禁忌である。
- 母集団 PK 解析により、クロピドグレル（CYP2C8 阻害薬）の併用投与により、ダプロデュスタットの AUC が 1.75～2.65 倍増加すると推定された。クロピドグレル併用例と非併用例において、ダプロデュスタット投与 4 週時の Hgb 変化量の分布は重なっており、クロピドグレルの併用の有無による投与初期の Hgb 変化への影響はみられなかった。このため、クロピドグレルの併用投与によるダプロデュスタットの AUC の増加は臨床的に重要ではないと考えられる。
- トリメトプリム（弱い CYP2C8 阻害薬）200 mg を 1 日 2 回、5 日間とダプロデュスタットの併用投与により、ダプロデュスタットの AUC(0-inf)は 1.48 倍、Cmax は 1.28 倍増加した。

- Gemfibrozil 以外の CYP2C8 阻害薬又は誘導薬及び CYP3A4 阻害薬又は誘導薬、BCRP 阻害薬又は OATP 阻害薬との併用投与は、母集団 PK 解析において、ダプロデュスタットの PK に有意な影響を及ぼさなかった。

2.5.3.7.3. 特別な集団

高齢者、性別、人種又は民族による開始用量の調節は推奨しない。

2.5.3.7.4. 薬力学

2.5.3.7.4.1. 治療効果に関する特性

- ダプロデュスタット（臨床用量）の投与後 6～8 時間に EPO 濃度は用量増加に伴って上昇し、投与後 24 時間でほぼベースライン濃度に復した。また、ダプロデュスタット投与開始後約 7～9 日に網状赤血球数の最大値が認められ、その後赤血球産生が増加し、初回投与から数ヵ月後に新しい Hgb の定常状態レベルに達した。
- 健康成人にダプロデュスタット投与後、血清鉄・フェリチンの低下傾向が認められた。
- ダプロデュスタット（特に 50 mg を超える用量）の投与後、VEGF 濃度の上昇が観察された。ダプロデュスタット（臨床用量）は、プラセボと比較した場合、VEGF 濃度に一貫した影響を及ぼさないと考えられる。

2.5.3.7.4.2. その他の薬理学的特性

- ダプロデュスタットは、75 又は 500 mg の単回投与により心室再分極に影響を及ぼさなかった。
- ダプロデュスタット 5 又は 100 mg の投与により、正常酸素及び低酸素状態下の PASP 間でプラセボ調整変化量の差は認められなかった。

2.5.4. 有効性の概括評価

2.5.4.1. 緒言

腎性貧血患者に対するダプロデュスタットの有効性は、3 つの国内第 III 相試験（201753、201754、204716 試験）、日本人が参加した 2 つの国際共同第 II 相試験（PHI113747、PHI113633 試験）、国内第 II 相試験（PHI116099 試験）により示された。これら 6 試験を評価資料とし、その要約を 2.7.3 項に示す。本 2.5.4 項では、主に国内第 III 相試験の個々の成績を中心に、ダプロデュスタットの有効性について記載する。

評価資料とした 6 試験において、CKD ステージ 3/4/5 の透析治療を受けていない ND 患者から透析治療中の HD 患者及び PD 患者まで、ESA 注射剤による前治療の有無に関わらず、腎性貧血治療におけるダプロデュスタットの有効性が示された。ダプロデュスタットは 2 mg 又は 4 mg の 1 日 1 回経口投与にて開始し、投与 4 週時以降は Hgb 値が目標範囲内に到達・維持されるよう予め規定した用量調節アルゴリズムに従って 4 週毎に用量調節を行った。用量調節により大多数の被験者で 1～12 mg が投与されたが、一部の被験者では 18 mg 及び 24 mg が必要であった。その結果、ダプロデュスタットは対照薬とした ESA 注射剤と同様に効果を示し、Hgb 値は多くの被験者において目標範囲（ND 及び PD 患者：11.0～13.0 g/dL、HD 患者：10.0～12.0 g/dL）に到達・維持された。

腎性貧血に対するダプロデュスタットの有効性を裏付けるデータを、本 2.5.4 項で提示する。

2.5.4.2. 臨床試験の方法とデザイン

日本人の腎性貧血患者を対象とした 3 つの国内第 III 相試験のデザインの概略を以下に記載する。

<u>201753 試験：</u>

本試験は、腎性貧血を有する日本人 ND 患者及び PD 患者を対象とした、52 週間、第 III 相、非盲検、実薬対照／非対照、並行群間比較、多施設共同試験であった。ダプロデュスタットの有効性及び安全性を、ESA 非使用及び ESA 使用の ND 患者（CKD ステージ 3/4/5）においてエポエチンベータペゴルと比較すると共に［Cohort 1 及び Cohort 3、計 299 例（治験薬投与例数として、以降同様）］、ESA 非使用及び ESA 使用の PD 患者においては非対照で評価した（Cohort 2、56 例）。

<u>201754 試験：</u>

本試験は、腎性貧血を有する ESA 使用中の日本人 HD 患者を対象として、ダプロデュスタットを投与した時の有効性及び安全性をダルベポエチンアルファと比較した、52 週間、第 III 相、二重盲検（ダブルダミー）、実薬対照、並行群間比較、多施設共同試験であった（計 271 例）。

204716 試験：

本試験は、腎性貧血を有する ESA 非使用の日本人 HD 患者を対象として、ダプロデュスタットを投与した時の有効性及び安全性を評価した、24 週間、第 III 相、非盲検、非対照、多施設共同試験であった（28 例）。

非盲検試験及び非対照試験では、治験薬概要書に記載されている有害事象が治験責任（分担）医師により比較的報告され易く、有害事象の報告にバイアスが生じる可能性がある。しかし、Hgb 値や他の臨床検査値、血圧、重篤な有害事象（予め定義を規定）等の客観性が高い指標がこのバイアスの影響を受ける可能性は低く、また二重盲検試験である 201754 試験の結果には影響を与えないと考えられる。非盲検試験では評価にバイアスが入る可能性があるが、実際には試験結果にそのようなバイアスの影響はみられず、二重盲検試験（201754 試験）及び非盲検試験（201753、204716 試験）では Hgb 値の推移及び重篤な有害事象において概ね同様の結果が得られた。

また、これらの第 III 相試験の結果を支持するデータが、主要な第 II 相試験（PHI116099、PHI113633、PHI113747 試験）より得られた。PHI116099 試験は、HD 患者を対象に実施した国内試験であり、PHI113747 及び PHI113633 試験はそれぞれ ND 患者及び HD 患者を対象に実施した日本人を含む国際共同試験であった。これらの主要な第 II 相試験において、ダプロデュスタット 0.5～25 mg の用量範囲で Hgb 反応関係が明らかとなった。

2.5.4.3. 第 III 相試験における用量設定の根拠

第 III 相試験で用いたダプロデュスタットの用量及び用量調節アルゴリズムは、国内及び海外で実施された第 II 相試験（PHI112844、PHI116581、PHI116582、PHI116099、PHI113633、PHI113747 試験）の試験結果並びにこれらの試験の Hgb データを用いて構築した Dose-Hgb モデルに基づき決定した（2.5.3.6.2）。Dose-Hgb モデル解析にはダプロデュスタット 0.5～25 mg の用量範囲を含めており、このモデルを用いたシミュレーション結果から、ND 患者及び HD 患者の開始用量・切替え開始用量及び維持用量の用量範囲・用量段階を決定した。これらの検討において、共変量である体重、ベースラインの Hgb 値及び前治療 ESA 注射剤の投与量については、日本人特有の分布を考慮した（2.7.2.3.7.2.2）。Dose-Hgb モデル解析結果の詳細は 2.7.2.3.7.2 項に記載する。PD 患者については、海外で実施された 14 日間投与の臨床薬理試験（200942 試験）の中間解析結果から得られた PD 患者の薬物動態プロファイルに基づき、ND 患者と同じ開始用量・切替え開始用量・維持用量及び用量調節アルゴリズムを適用した。

第 III 相試験では、このように決定したダプロデュスタットの用量及び用量調節アルゴリズムの適切性について、Hgb 値を指標として評価した。ESA 非使用者においては、Hgb 値を急激に上昇（4 週間あたり 2.0 g/dL を超える上昇）させることなく、Hgb 値を目標範囲まで確実に上昇させ維持するようダプロデュスタットを投与した。ESA 使用者でダプロデュスタットに切り替えた被験者については、ベースライン時に既に目標範囲に到達している場合は Hgb 値を目標範囲内に維持するよう、目標範囲に到達していない場合には Hgb 値を目標範

囲まで確実に上昇させ維持するよう投与した。第 III 相試験で規定したダプロデュスタットの用量を以下に記載する。

開始用量、切替え開始用量

ND、HD 及び PD 患者に対するダプロデュスタットの開始用量・切替え開始用量は、治験実施計画時は体重、ベースラインの Hgb 値及び前治療の ESA 注射剤の投与量に関わらず一律 4 mg とした。ただし、201753 試験の実施中に ESA 非使用の ND 患者においてのみ、投与初期に Hgb 値の急激な上昇を示した被験者が想定より多いことが判明した。そのため、201753 試験の治験実施計画書を改訂して、ESA 非使用の ND 患者でベースラインの Hgb 値が 9 g/dL 以上の被験者では開始用量を 2 mg に変更し、ND 患者では投与 2 週時に Hgb 値のモニタリングの実施を追加で規定した（2.7.3.1.3.2.2）。なお、ダプロデュスタットは食事の有無及びタイミングを問わず投与できた。

対照薬の ESA 注射剤は、201753 試験ではエポエチンベータペゴルを選択し、ESA 非使用者ではエポエチンベータペゴル 25 μg の 2 週に 1 回皮下投与から開始、ESA 使用者では前治療の ESA 注射剤に相当する用量のエポエチンベータペゴルの 4 週に 1 回皮下投与に切り替えた。201754 試験ではダルベポエチンアルファを選択し、前治療の ESA 注射剤に相当する用量のダルベポエチンアルファの週 1 回静脈内投与に切り替えた。

維持用量

ダプロデュスタットの維持用量を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1　ダプロデュスタットの維持用量（第 III 相試験）

用量調節段階	1	2	3	4	5	6	7	8
ダプロデュスタットの用量（1 日 1 回）	1 mg	2 mg	4 mg	6 mg	8 mg	12 mg	18 mg	24 mg

用量調節の頻度は、ダプロデュスタットは 4 週毎、対照薬であるエポエチンベータペゴルは 4 週毎（201753 試験）、ダルベポエチンアルファは 2 週毎（201754 試験）とした。Hgb 値により規定した用量調節アルゴリズムに従って、1 段階ずつ増量又は減量（休薬を含む）を行った（2.7.3.1.3.2.2）。また、201753 試験の治験実施計画書改訂後に組み入れた ND 患者では、投与 2 週時に 1 g/dL 超の Hgb 上昇を認めた場合は減量することとした。なお、以上の用量調節の判断は、実施医療機関で Hgb 簡易測定器（ヘモキュー）にて測定された Hgb 値に基づき行った。

2.5.4.4.　患者集団の選択

ダプロデュスタットの第 III 相試験は、ND 患者、HD 患者及び PD 患者を対象に実施した。ND 患者対象の試験では、CKD ステージ 3/4/5 の患者が対象であった。ND 患者、HD 患者及び PD 患者のいずれにおいても、既存の ESA 注射剤による貧血治療を受けていない患者

（ESA 非使用者）及び既存の ESA 注射剤による貧血治療を既に開始している患者（ESA 使用者）をそれぞれ試験の対象とした。

被験者の Hgb 適格基準は、国内の腎性貧血治療ガイドライン[日本透析医学会, 2008]を参考に設定した（表 2.5.4-2）。Hgb 値による適格性の判断は、実施医療機関でヘモキューにて測定された Hgb 値にて行った。有効性評価は中央検査施設で測定された Hgb 値を使用したが、2 つの測定法には非常に高い相関性が認められた（2.7.3.3.2.1）。

表 2.5.4-2　Hgb 値の適格基準（第 III 相試験）

対象患者	ESA 非使用者	ESA 使用者
ND/PD	8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満	9.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 以下
HD	8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満	9.5 g/dL 以上 12.5 g/dL 以下

全ての被験者で試験期間を通じて赤血球産生に必要な鉄充足状態［フェリチン 100 ng/mL 超、又はトランスフェリン飽和度（TSAT）20%超］を維持するよう、投与 4 週時以降、腎性貧血治療のガイドライン[日本透析医学会, 2008]に沿って鉄補充療法を行うこととした。

ESA 非使用者は、ND 及び PD 患者（201753 試験）、HD 患者（204716 試験）のいずれにおいても、治験薬投与開始前に少なくとも 12 週間は既存の ESA 注射剤を使用していない患者を対象とした。

ESA 使用者は、治験薬投与開始前 12 週間以内に ESA 注射剤の種類を変更しないよう規定した。201753 試験の ND 患者では、治験薬投与開始前 12 週間の ESA 投与量が安定していることとした。201754 試験の HD 患者では治験薬投与開始前 2～4 週間は ESA 注射剤の投与量を変更することを禁止し、投与量はダルベポエチンアルファで 60 μg/週以下、エポエチン（バイオシミラーを含む）で 9000 IU/週以下、エポエチンベータペゴルで 250 μg/4 週以下と規定した。

2.5.4.5. 有効性評価項目及び有効性解析に関する統計学的考察

2.5.4.5.1. 主要評価項目

第 III 相試験のうち、52 週間投与の 201753 試験（ND 患者）及び 201754 試験（HD 患者）の主要評価項目は、有効性主要評価期間（投与 40～52 週時と定義）の平均 Hgb 値とした。主要評価項目の評価時期を投与 40～52 週時とした理由は、Dose-Hgb モデル解析において治療開始後又は ESA 注射剤からの切り替え後 Hgb 値が安定化するまでに 24 週間を要することが示唆されたためであった（2.7.2.3.7.2.2）。投与 40 週時以降の 12 週間は、Hgb 値に対する効果の安定性を確認し、Hgb 値が目標範囲内に維持されているかどうかを評価するのに十分な長さであると考えられた。

24 週間投与の 204716 試験（HD 患者）の主要評価項目は、投与 4 週時における Hgb 値のベースラインからの変化量とし、ESA 非使用の HD 患者におけるダプロデュスタットの開始用量の妥当性を評価した。

2.5.4.5.2. 副次評価項目

201753 試験（ND 患者）及び 201754 試験（HD 患者）では、重要な副次評価項目として、有効性主要評価期間の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合を評価した。

すべての第 III 相試験において、副次評価項目として以下を設定し、Hgb コントロール全般、用量及び用量調節法の適切性を評価した。

- Hgb の平均値及びベースラインからの平均変化量の推移
- Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合の推移
- 有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）に Hgb 値が目標範囲内にあった期間の割合（52 週間投与の 201753 及び 201754 試験のみ）
- Hgb 値が 7.5 g/dL 未満の低値を示した被験者割合
- Hgb 値が 13.0 g/dL 超の高値を示した被験者割合及び回数
- いずれかの 4 週間で 2.0 g/dL 超の Hgb 上昇を示した被験者割合
- Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでの期間（ESA 非使用者を対象）
- 治験薬の用量調節（要約統計量、用量分布等）

2.5.4.5.3. その他の評価項目

鉄剤の使用（使用割合及び使用量）及び鉄代謝・鉄利用パラメータ［フェリチン、TSAT、ヘプシジン、総鉄結合能（TIBC）、血清鉄］を、副次評価項目（201753 試験及び 204716 試験）又は探索的評価項目（201754 試験）として評価した。

2.5.4.5.4. 統計学的考察

第 III 相試験の有効性評価にあたっては、対象集団、Hgb 目標値及び投与開始時の Hgb 値が試験毎に異なるため、併合せずに試験毎に結果を評価した。

52 週間投与の 201753 及び 201754 試験では、有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）の平均 Hgb 値を指標とし、主解析として反復測定混合効果モデル（MMRM）解析を用いてダプロデュスタットの対照薬に対する非劣性を検証した。MMRM 解析には、共変量としてベースラインの Hgb 値、治療群、評価時点、評価時点と治療群の交互作用項、ベースラインの Hgb 値と評価時点の交互作用項を含めた。主解析の対象集団は Intent to Treat（ITT）集団とし、ランダム化された被験者のうちベースライン時及びベースライン後の予定来院時の少なくとも 1 時点で Hgb 評価が行われた被験者全例を含めた。なお、非劣性の検証前に行った事前検討において、有効性主要評価期間のダプロデュスタット群の平均 Hgb 値の 95%信頼区間の上限及び下限が Hgb 値の目標範囲内（201753 試験：11.0～13.0 g/dL、201754 試験：10.0～12.0 g/dL）に含まれる場合に、非劣性の検証を実施することとした。

非劣性の検証においては非劣性限界値を-1.0 g/dL と設定し、治療群間差（ダプロデュスタット－対照薬）の 95%信頼区間の下限が-1.0 g/dL より大きい時、非劣性が証明されることとした（有意水準片側 2.5%）。この非劣性限界値（-1.0 g/dL）は、過去に実施された ESA 注

射剤（ダルベポエチンアルファ、エポエチンベータペゴル、peginesatide 等）の試験で用いられた非劣性限界値や、国内の腎性貧血治療ガイドライン[日本透析医学会, 2008]で 1.0 g/dL の Hgb 上昇が貧血改善に相当することが示唆されていることを考慮し選択した。

更に、有効性主要評価期間の平均 Hgb 値に対する主解析の頑健性を評価するため、感度解析及び補足的解析を実施した（2.7.3.1.3.4.2 項を参照）。

201753 及び 201754 試験では、重要な副次評価項目とした有効性主要評価期間の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合について、ダプロデュスタットの対照薬に対する優越性を検証することとした。ただし、多重性の問題を回避するためステップダウン方式を用い、主要評価項目において非劣性が検証された場合にのみ、重要な副次評価項目とした優越性の検証を実施することとした。

重要な副次評価項目の解析対象は modified ITT（mITT）集団とし、ITT 集団のうち有効性主要評価期間の少なくとも 1 時点で Hgb 評価が行われた被験者集団を含めた。重要な副次評価項目についてロジスティック回帰モデルを用いてオッズ比（ダプロデュスタット／対照薬）及び 95%信頼区間を推定し、オッズ比の 95%信頼区間の下限が 1.0 より大きい時、優越性が検証されることとした（有意水準片側 2.5%）。ロジスティック回帰モデルには、共変量として治療群及びベースラインの Hgb 値（201753 試験では、ベースラインの ESA 使用の有無も含む）を用いた。

201753 試験では治験実施計画書を改訂し、ESA 非使用の ND 患者に対してベースラインの Hgb 値が 9 g/dL 以上の場合にはダプロデュスタットの開始用量を 2 mg に変更した。そのため、改訂前に本試験に組み入れた Cohort 1 における ESA 非使用の ND 患者については有効性解析の ITT 集団には含めず、安全性のみ評価対象とした。

非対照で実施した 201753 試験の PD 患者及び 204716 試験（HD 患者）では、それぞれ Efficacy PD 集団（登録され、ベースライン及びベースライン後の予定来院の少なくとも 1 時点で Hgb 評価が行われた全ての被験者）及び All treated 集団（治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者）を有効性の解析対象とした。

2.5.4.6. 人口統計学的特性及びその他の疾患特性

評価資料とした主要な 6 試験の被験者数を表 2.5.4-3 に示す。

表 2.5.4-3　主要な 6 試験で治験薬の投与を受けた被験者数

Phase	Study	Duration	Japan/ Global	ND		HD		PD	All	
				Dapro dustat	Control	Dapro dustat	Control	Dapro dustat	Dapro dustat	Control
All Clinical Studies				434	257	611	238	56	1101	495
Japanese Subjects				176	165	261	159	56	493	324
Evaluation Studies										
All Evaluation Studies				319	230	419	193	56	794	423
IIa	PHI116099	4 weeks	Japan	-	-	78	19	-	78	19
IIb	PHI113747	24 weeks	Global [a]	170	80	-	-	-	170	80
	PHI113633	24 weeks	Global [a]	-	-	177	39	-	177	39
III	201753	52 weeks	Japan	149	150	-	-	56	205	150
	201754	52 weeks	Japan	-	-	136	135	-	136	135
	204716	24 weeks	Japan	-	-	28	-	-	28	-

Data Source:表 2.7.4.1-2
a. International study including Japan.

第 III 相試験では、被験者の大半が男性［63%（201753 試験）～89%（204716 試験）］で、各試験の平均年齢は 63～69 歳であった。合併症が全例に認められ、その内訳は高血圧（89～96%）、高脂血症（43～66%）、糖尿病（23～57%）及び眼障害（20～35%、主に糖尿病性網膜症）であった。

201753 試験の ND 患者では、CKD ステージ 3～5 にわたって分布していた（ステージ 3：12%、ステージ 4：46%、ステージ 5：42%）。試験前に ESA 注射剤による治療を受けていなかった ESA 非使用の ND 患者は 61%（182/299 例）であった。試験前に ESA 注射剤による治療を受けていた ESA 使用中の ND 患者は 39%（117/299 例）であり、その前治療 ESA 注射剤の内訳は、エポエチンベータペゴルが 61%（71 例）、ダルベポエチンアルファが 39%（46 例）であった。201753 試験の PD 患者では、殆どの被験者（53/56 例）が、ESA 使用者であった。

ESA 使用中の HD 患者を対象とした 201754 試験では、271 例の全被験者が試験前に ESA 注射剤を使用しており、その前治療 ESA 注射剤の内訳は、ダルベポエチンアルファが 49%（134 例）、エポエチンが 41%（111 例）、エポエチンベータペゴルが 10%（26 例）であった。また、被験者が受けていた透析の種類は、血液透析が約 2/3、血液濾過透析が約 1/3 であり、平均透析期間は 8 年であった。

ESA 非使用の HD 患者を対象とした 204716 試験では、28 例の全ての被験者が試験前に ESA 注射剤による治療を受けていなかった。その内、透析導入患者（透析を開始して 12 週間未満）は 11 例であり、維持透析患者（透析を開始して 12 週間以上）は 17 例であった。

以上のとおり、ダプロデュスタットの第 III 相試験に組み入れられた被験者の人口統計学的特性は、日本の実臨床において ESA 注射剤による治療を受けている CKD に伴う腎性貧血患者における人口統計学的特性をよく表していた[Akizawa, 2016; Hanafusa, 2014]。更に広範

囲な被験者を含む、主要な 6 試験の安全性併合データにおける人口統計学的特性及びその他の疾患特性については、2.5.5 項に示す。

2.5.4.7. 有効性の結果

2.5.4.7.1. ヘモグロビン（Hgb）

2.5.4.7.1.1. 有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）の平均 Hgb 値

主要評価項目（ND、HD 患者）

第 III 相試験のうち 52 週間投与とした 2 試験（201753、201754 試験）の主要評価項目は、有効性主要評価期間とした投与 40～52 週時の平均 Hgb 値であった。

ND 患者（ESA 非使用者／使用者）を対象とした 201753 試験では、ITT 集団を対象とした MMRM 解析（主解析）において、有効性主要評価期間の平均 Hgb 値（点推定値）はダプロデュスタット群で 11.97 g/dL、エポエチンベータペゴル群で 11.86 g/dL であった（群間差 0.10 g/dL、95%信頼区間：-0.07～0.28 g/dL）。群間差の 95%信頼区間の下限が、事前に規定した非劣性限界値（-1.0 g/dL）よりも大きいことから、ダプロデュスタットのエポエチンベータペゴルに対する非劣性が検証された。

HD 患者（ESA 使用者）を対象とした 201754 試験では、ITT 集団を対象とした MMRM 解析（主解析）において、有効性主要評価期間の平均 Hgb 値（点推定値）はダプロデュスタット群で 10.89 g/dL、ダルベポエチンアルファ群で 10.83 g/dL であった（群間差：0.06 g/dL、95%信頼区間：-0.11～0.23 g/dL）。群間差の 95%信頼区間の下限が、事前に規定した非劣性限界値（-1.0 g/dL）よりも大きかったため、ダプロデュスタットのダルベポエチンアルファに対する非劣性が検証された。

欠測値の影響を評価するため感度解析として Tipping Point 解析を実施した結果、いずれの試験でも欠測値が主要評価項目に影響を及ぼした可能性は低いと結論付けられた。更に、その他に行われた全ての補足的解析を通して、群間差の点推定値は主解析の結果と同程度であり、その 95%信頼区間の下限は事前に規定した非劣性限界値（-1.0 g/dL）より大きかった。このとおり、感度解析及び補足的解析を通して、両試験共に主要評価項目の結果の頑健性が示された。

201753 試験の ND 患者は ESA 非使用者及び ESA 使用者の両者を対象としたため、2 つの部分集団間で治療効果に差異があるか比較した。その結果、有効性主要評価期間の平均 Hgb 値は、ESA 非使用者（ダプロデュスタット群で 11.90 g/dL、エポエチンベータペゴル群で 11.66 g/dL）及び ESA 使用者（ダプロデュスタット群で 12.00 g/dL、エポエチンベータペゴル群で 12.01 g/dL）で大きな差はなく、いずれも目標範囲内であった。

重要な副次評価項目（ND、HD 患者）

有効性主要評価期間の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者の割合は、ND 患者（ESA 非使用者／使用者）を対象とした 201753 試験では、ダプロデュスタット群で 92%（81 例）、エポエチンベータペゴル群で 92%（80 例）であった（オッズ比 1.01、95%信頼区間：0.33～3.04）。HD 患者（ESA 使用者）を対象とした 201754 試験では、その被験者割合はダプロデュスタット群で 88%（105 例）、ダルベポエチンアルファ群で 90%（113 例）であった（オッズ比 0.76、95%信頼区間：0.34～1.71）。このとおり、両試験共にいずれの群でも有効性主要評価期間の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者の割合は高く、ダプロデュスタット群と対照薬群との間で同程度であった（ダプロデュスタットの優越性は示されなかった）。

201753 試験の ND 患者について ESA 非使用者／使用者別に部分集団解析評価した結果、いずれの部分集団においても両群共に殆どの被験者で有効性主要評価期間の平均 Hgb 値は目標範囲内であった。ESA 非使用者ではダプロデュスタット群で 96%（43 例）、エポエチンベータペゴル群で 89%（32 例）であり、ESA 使用者では、ダプロデュスタット群で 88%（38 例）、エポエチンベータペゴル群で 94%（48 例）であった。

PD 患者

201753 試験でダプロデュスタットの投与を受けた PD 患者（ESA 非使用者／使用者）では、有効性主要評価期間の平均 Hgb 値は 12.09 g/dL（95%信頼区間：11.96～12.21 g/dL）に達し、目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）であった。また、主要評価期間中の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者の割合は 95%（42 例）であった（Post-hoc 解析）。

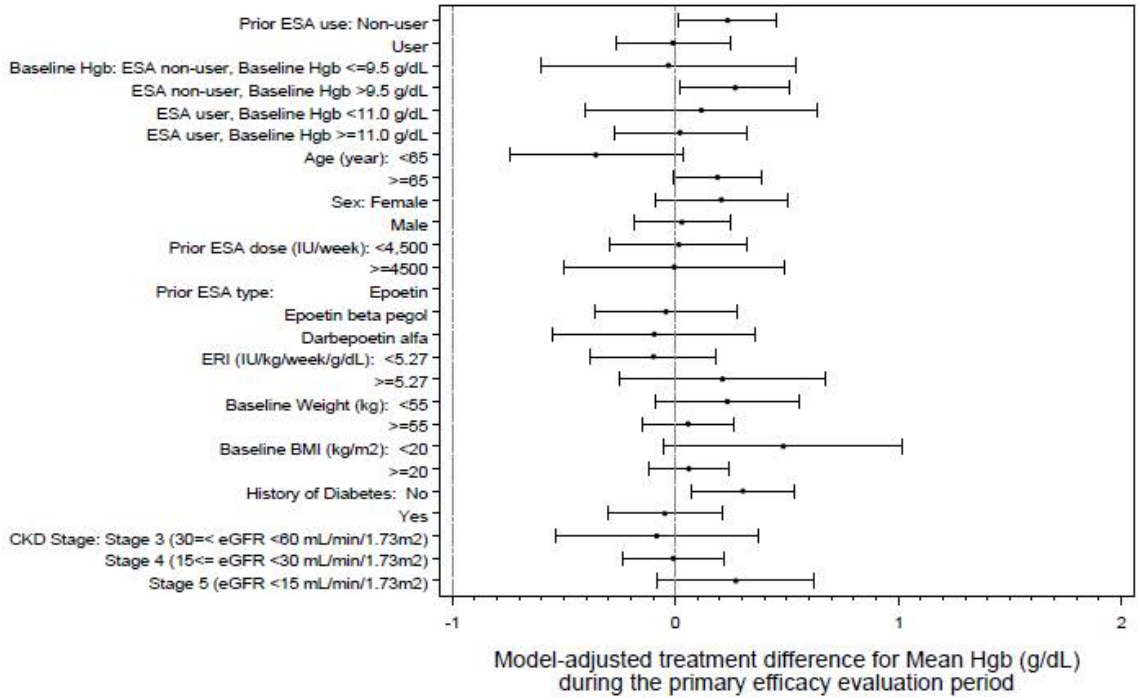
以上のとおり、ダプロデュスタットの経口投与により、ND 患者及び HD 患者のいずれにおいても対照薬である ESA 注射剤と同等の有効性を示し、有効性主要評価期間の平均 Hgb 値を目標範囲内に到達・維持させた。更に、前治療 ESA 注射剤の使用の有無に関わらず、一貫したダプロデュスタットの有効性が示された。また、ダプロデュスタットは、PD 患者においても有効性を示し、Hgb 値を目標範囲内に到達・維持させた。

2.5.4.7.1.2. 部分集団解析

201753 及び 201754 試験の主要評価項目（有効性主要評価期間の平均 Hgb 値）について、年齢、性別、前治療 ESA 注射剤の種類・投与量、エリスロポエチン抵抗性指数（ERI：エポエチン静注の週あたりの用量に換算した後、ベースラインの Hgb 値及び体重で除した）、ベースラインの体重、BMI 及び糖尿病の既往及び合併の有無について、部分集団解析を行った。更に、201754 試験では透析期間別、201753 試験では前治療の ESA 使用の有無別、ベースラインの Hgb 値別、CKD ステージ別にも解析した。

その結果、有効性主要評価期間の平均 Hgb 値の推定値は、全ての部分集団においてダプロデュスタット群及び対照群（エポエチンベータペゴル、ダルベポエチンアルファ）共に目標範囲内であった（図 2.5.4-1）。

＜ND 患者－ESA 非使用者/使用者（201753 試験）＞



＜HD 患者－ESA 使用者（201754 試験）＞

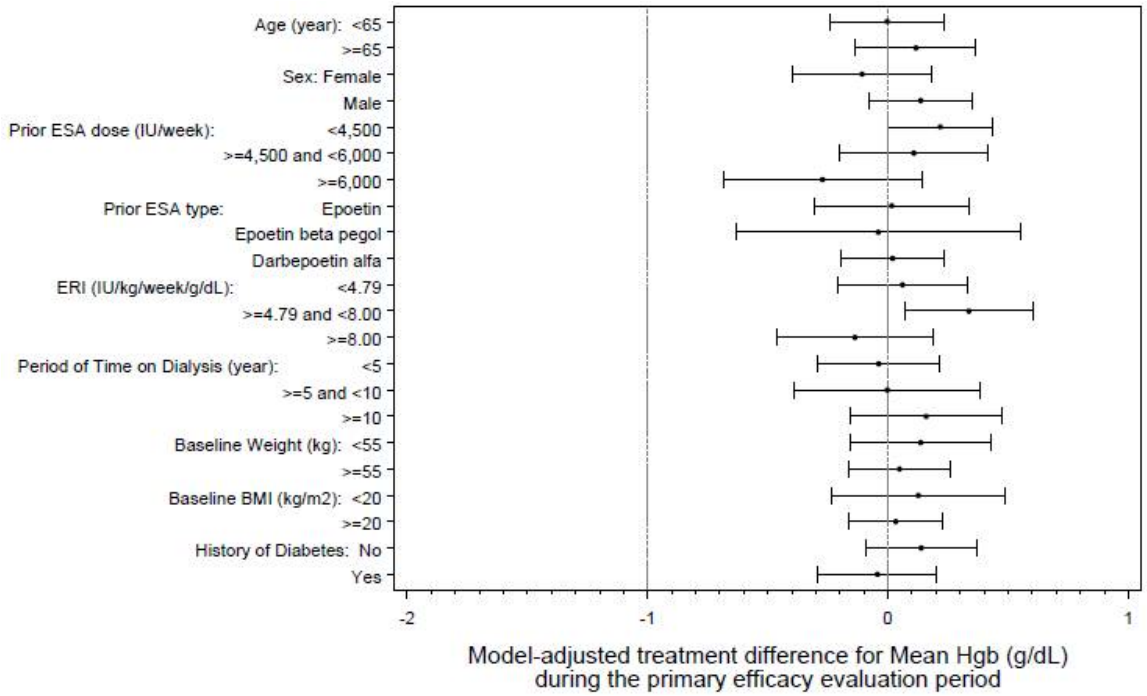


図 2.5.4-1　投与 40～52 週時の平均 Hgb 値の群間差の部分集団解析：Forest Plot（201753 及び 201754 試験、ITT 集団）

Data Source: 201753 CSR Figure 2.15, 201754 CSR Figure 2.7
Note: Treatment difference = Daprodustat - Control (Darbepoetin Alfa or Epoetin beta pegol)
Note: Differences greater than zero represent a greater change on daprodustat than control; differences less than zero, the converse.
Note: Estimates and 95% CIs are shown. Reference line at -1.0 denotes the non-inferiority margin.
Note: Analysis is performed by a MMRM with covariates of treatment, baseline Hgb, visit, treatment-by-visit interaction, baseline-by-visit interaction.

2.5.4.7.1.3. 投与 4 週時までの Hgb 変化

ESA 非使用の HD 患者を対象にダプロデュスタットを非対照で投与した 204716 試験では、主要評価項目を投与 4 週時における Hgb 値のベースラインからの変化量とした。ダプロデュスタット 4 mg 投与により Hgb 平均値は上昇し、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（95%信頼区間：0.53～1.05）であった。投与 4 週時に 2.0 g/dL を超える急激な Hgb 上昇を示した被験者はいなかった。

201753 及び 201754 試験においても、副次評価項目として投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量を評価した。

ND 患者（201753 試験）において、ESA 非使用者では投与 4 週時の Hgb 値は上昇し、ベースラインからの平均変化量はダプロデュスタット群で+0.76 g/dL、エポエチンベータペゴル群で+0.57 g/dL であった。ESA 使用者では投与 4 週時の Hgb 値に明らかな変動はみられず、ベースラインからの平均変化量はダプロデュスタット群で+0.22 g/dL、エポエチンベータペゴル群で 0.00 g/dL であった。

HD 患者において、ESA 使用者（201754 試験）での投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの平均変化量は、ダプロデュスタット群で-0.42 g/dL、ダルベポエチンアルファ群で +0.08 g/dL であった。ダプロデュスタット群では、ESA 注射剤からダプロデュスタットへの切替え投与により投与 4 週時に Hgb 平均値がやや低下したものの目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）に維持できており、その後の用量調節により投与 20 週時までにベースライン付近まで回復した（図 2.5.4-4）。

PD 患者（201753 試験）に対しては、ダプロデュスタットを非対照で投与した。ダプロデュスタットを投与された 55 例のうち ESA 使用者が 53 例と殆どを占めた。ESA 使用者では、投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの平均変化量は-0.15 g/dL であり、ベースラインからの明らかな変動はみられなかった。ESA 非使用者 3 例の結果は 2.7.3.3.2.1.3 に記載する。

ESA 注射剤による治療を受けていない ESA 非使用者において、治療開始して数週間は急激な上昇を避けつつ一定のペースで Hgb 値を上昇させることが望ましい。ダプロデュスタットの投与を受けたすべての ESA 非使用者（ND、HD 及び PD 患者）のうち、投与 4 週時にベースラインから 2.0 g/dL を超える Hgb の急激な上昇を示した被験者は 1 例（ND 患者）のみであった。

一方、ESA 注射剤からダプロデュスタットへの切替え投与となる ESA 使用者では、切替え時の Hgb 維持効果を評価した。ESA 使用者において投与 4 週時のベースラインからの Hgb 変化量が±1 g/dL の範囲内に維持された被験者割合は、ND 患者では 68%（39 例）、HD 患者では 75%（100 例）及び PD 患者では 75%（39 例）であり、多くの被験者がダプロデュスタットに切り替えた後の Hgb 値を維持できた。

なお、ESA 非使用の ND 患者に対しては治験実施計画書を改訂し、ダプロデュスタットの開始用量として 2 mg（ベースラインの Hgb 値が 9 g/dL 以上）又は 4 mg（ベースラインの Hgb 値が 9 g/dL 未満）を選択した。従って、開始用量別に投与 4 週時の Hgb 変化をみるた

め Post-hoc 解析を行った。開始用量が 2 mg であった被験者では Hgb 値がベースライン（9.94 g/dL）から+0.71 g/dL 上昇し、開始用量が 4 mg であった被験者では Hgb ベースライン（8.50 g/dL）から+1.13 g/dL 上昇した。前述のとおり 1 例で投与 4 週時に 2.0 g/dL 超の急激な Hgb 上昇を認めたが、この被験者の開始用量は 4 mg であった。

以上のとおり、ESA 非使用者では、ダプロデュスタットの開始用量として 2 mg 及び 4 mg のいずれの用量を投与した場合でも投与 4 週時の Hg 平均値は明らかに上昇し、急激な上昇は ND 患者の 1 例（4 mg 投与）を除き認められなかった。ESA 使用者では、前治療の ESA 注射剤からダプロデュスタット 4 mg に切り替えた後、多くの被験者で投与 4 週時の Hgb 値を±1 g/dL の範囲内に維持することができた。

2.5.4.7.1.4. 全般的な Hgb コントロール

第 III 相試験の ND、HD 及び PD 患者それぞれの Hgb 平均値の推移を図 2.5.4-2～図 2.5.4-6 に示す。ESA 非使用の PD 患者は 3 例のみであり、各被験者の Hgb 値の推移は付録 2.7.3.6.6 に示す。

ESA 非使用者では、ND 患者（201753 試験）及び HD 患者（204716 試験）のいずれにおいても、ダプロデュスタット投与開始後に Hgb 平均値は上昇して投与 8 週時までに目標範囲に到達し、その後も目標範囲内で維持された。Hgb 平均値が安定化した後、投与 20 週時以降に Hgb 値が目標範囲内であった被験者の割合は約 70～90%で推移した（2.7.3.3.2.1.4.2）。

ESA 使用者では、ND 患者（201753 試験）及び HD 患者（201754 試験）のいずれにおいても、ESA 注射剤からダプロデュスタットに切り替えた後の Hgb 平均値は目標範囲内で維持された。HD 患者では切替え後の初期に、わずかであるが Hgb 平均値の低下を認めた。また、ESA 使用中の PD 患者（201753 試験）では、ほぼ半数（24 例、46%）が前治療の ESA 注射剤の投与にも関わらずベースラインの Hgb 値が目標範囲下限（11.0 g/dL）未満であり、ダプロデュスタットに切り替えた後の Hgb 平均値は、ND/HD 患者での ESA 非使用者と ESA 使用者のそれぞれの推移の中間的な推移を示した。ESA 使用中の ND、HD 及び PD 患者を通して、投与 20 週時以降に Hgb 値が目標範囲内であった被験者の割合は約 70～90%で推移した（2.7.3.3.2.1.4.2）。

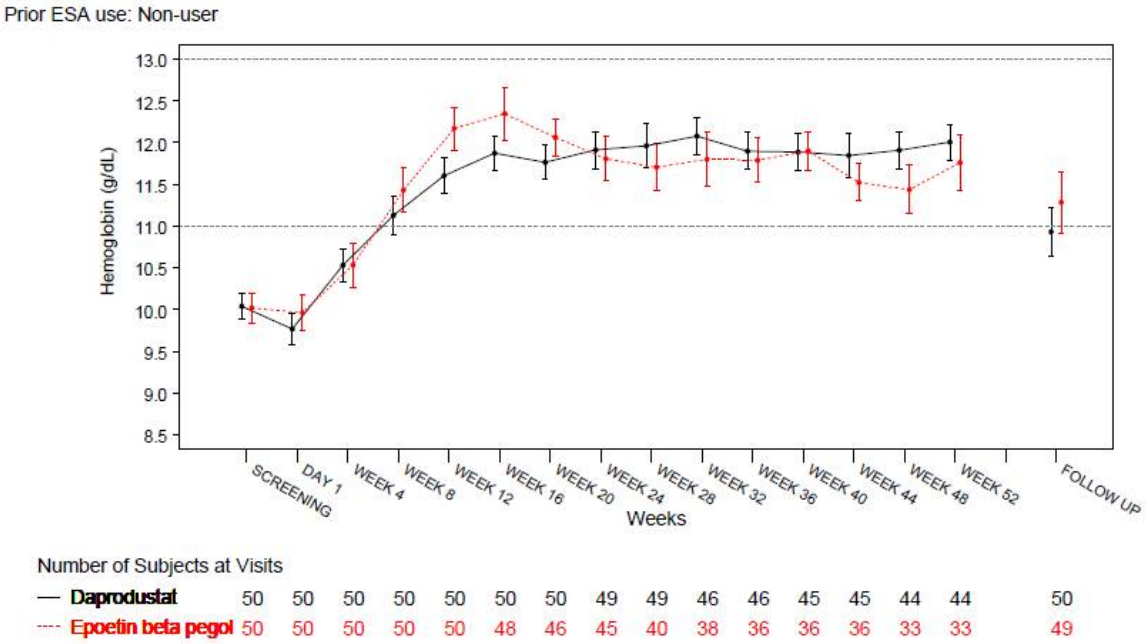


図 2.5.4-2　　ND 患者における Hgb 値の推移（平均値及び 95%信頼区間）
（201753 試験、ITT 集団、ESA 非使用者）

Data Source: 201753CSR Figure 2.7

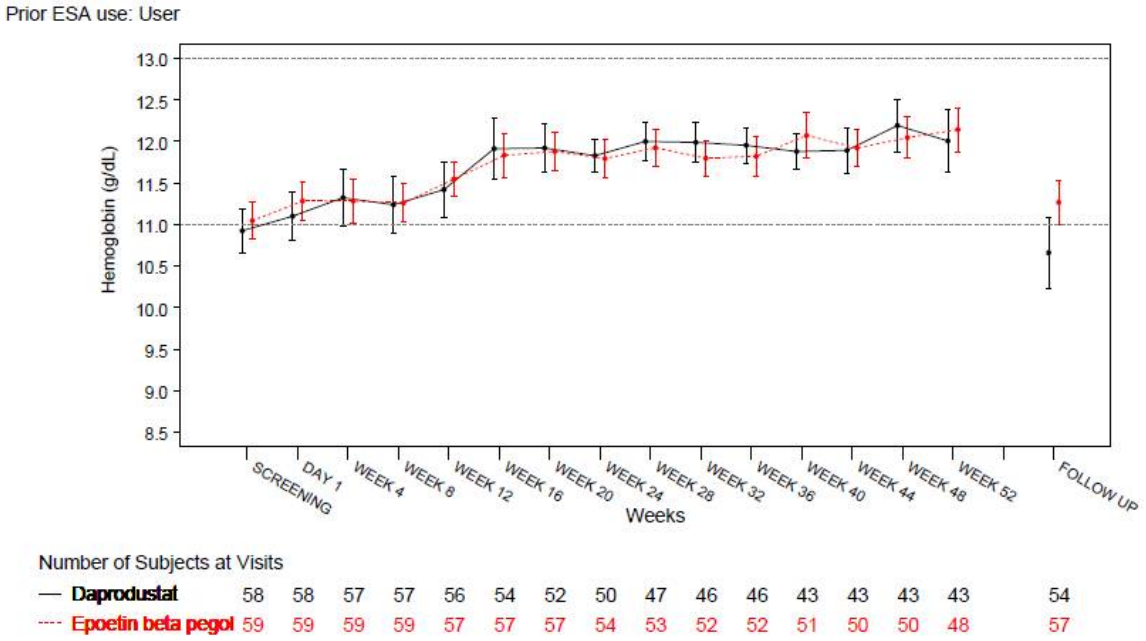


図 2.5.4-3　　ND 患者における Hgb 値の推移（平均値及び 95%信頼区間）
（201753 試験、ITT 集団、ESA 使用者）

Data Source: 201753CSR Figure 2.7

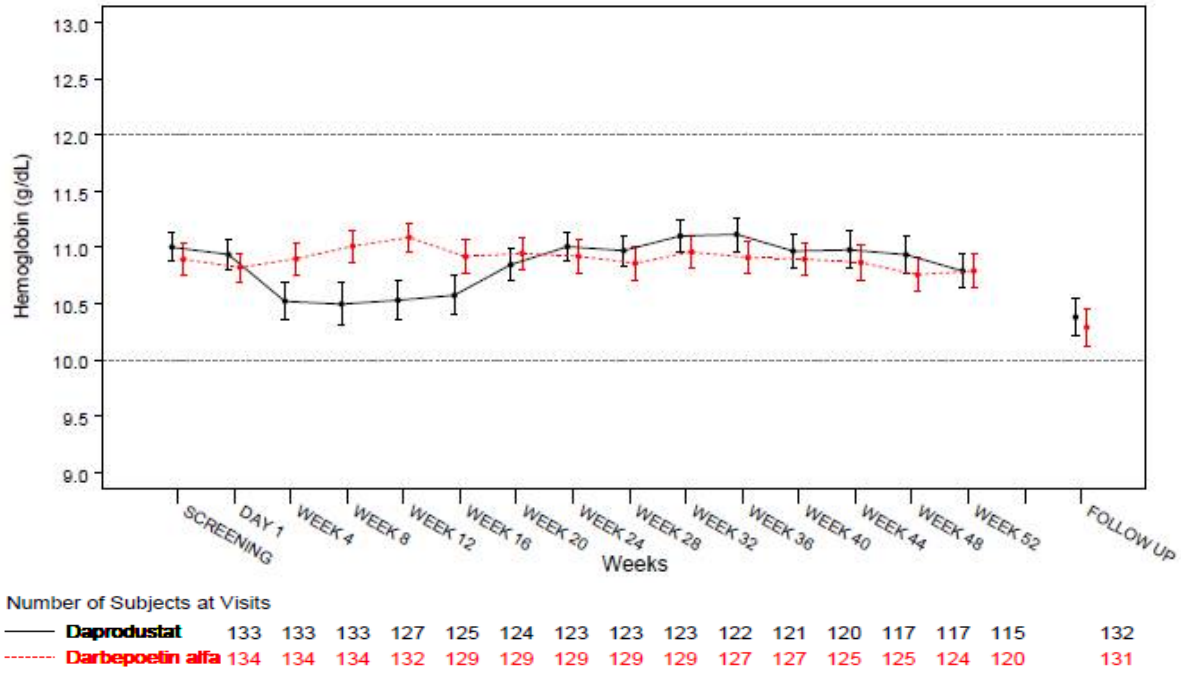


図 2.5.4-4 HD 患者における Hgb 値の推移（平均値及び 95%信頼区間）（201754 試験、ITT 集団、ESA 使用者）

Data Source: 201754CSR Figure 2.2

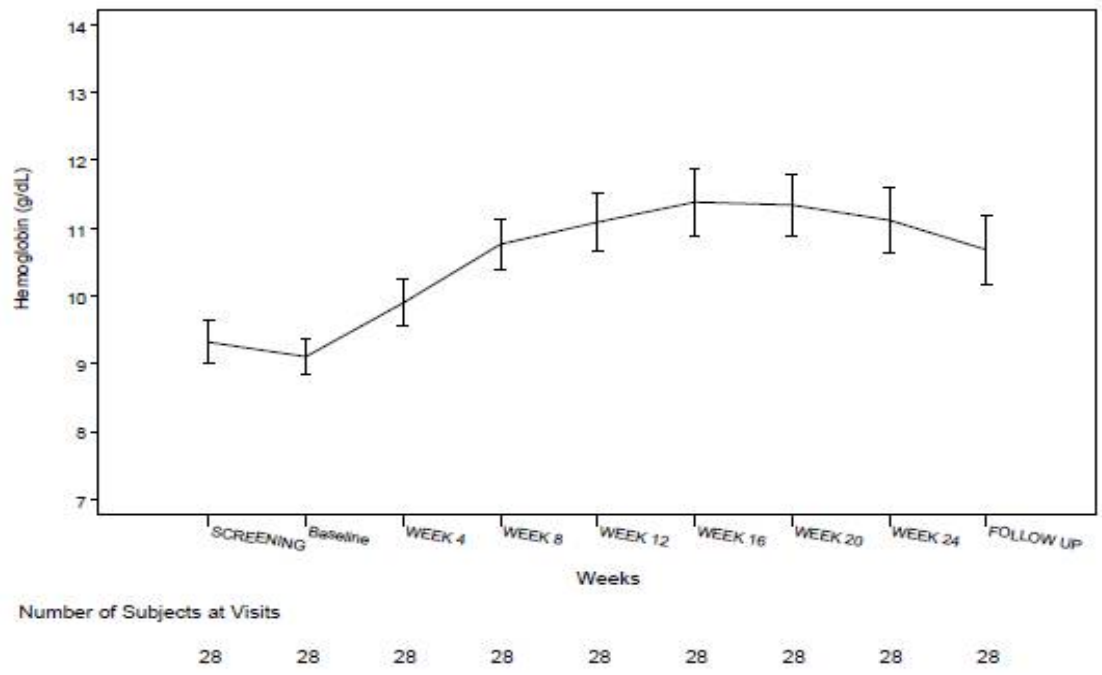
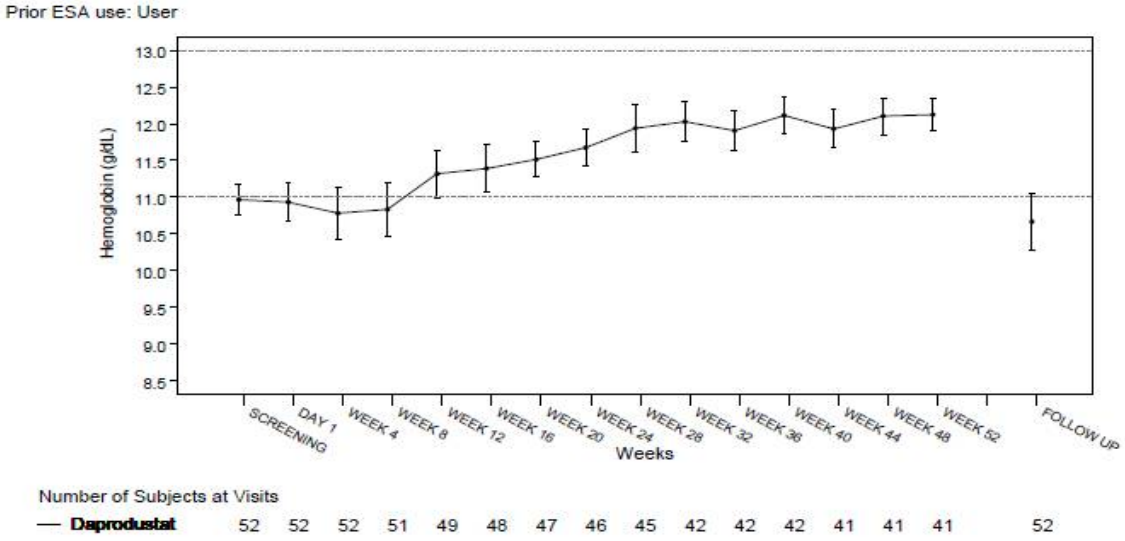


図 2.5.4-5 HD 患者における Hgb 値の推移（平均値及び 95%信頼区間）（204716 試験、All Treated 集団、ESA 非使用者）

Data Source: 204716 CSR Figure 2.3



Data Source: 201753CSR Figure 2.8

図 2.5.4-6 PD 患者における Hgb 値の推移（平均値及び 95%信頼区間）（201753 試験、Efficacy PD 集団、ESA 使用者）

2.5.4.7.1.5. 投与 40～52 週時の Hgb 値が目標範囲であった期間の割合

52 週間投与の 201753 試験及び 201754 試験では、有効性主要評価期間（投与 40～52 週時の 12 週間）のうち Hgb 値が目標範囲内であった期間の割合を治療群間で比較した。

ND 患者（201753 試験）では、有効性主要評価期間中に Hgb 値が目標範囲内であった期間の割合の平均値は、ダプロデュスタット群で 85%、エポエチンベータペゴル群で 81%であり、群間差は 4.9%（95%信頼区間：-2.4～12.1）であった。このうち、ESA 非使用者ではその期間の割合の平均値がダプロデュスタット群（89%）ではエポエチンベータペゴル群（77%）より高く、ダプロデュスタットではエポエチンベータペゴルに比べて優れた Hgb 維持効果を示す傾向がみられた。この結果は、投与 40 週時以降において、ダプロデュスタット群ではエポエチンベータペゴル群に比べて Hgb 平均値の推移がより安定しており（2.7.3.3.2.1.4.1）、Hgb 値が目標範囲内であった被験者の割合が高かったという結果と一致していた（2.7.3.3.2.1.4.2）。

ESA 使用中の HD 患者（201754 試験）では、有効性主要評価期間中に Hgb 値が目標範囲内であった期間の割合の平均値は、ダプロデュスタット群で 77%、ダルベポエチンアルファ群で 80%であり、群間差は-3.4%（95%信頼区間：-10.8～4.0）であった。

PD 患者（201753 試験）においても、ダプロデュスタット群で有効性主要評価期間中に Hgb 値が目標範囲内であった期間の割合は高く 86%であった。

2.5.4.7.1.6. Hgb 値が閾値（7.5 g/dL 未満、13.0 g/dL 超、いずれかの 4 週間で 2.0 g/dL 超の上昇）を超えた被験者

第 III 相試験において、治療期間中に 7.5 g/dL 未満の Hgb 低値、13.0 g/dL 超の Hgb 高値、もしくはいずれかの 4 週間で 2.0 g/dL 超の急激な Hgb 上昇を示した被験者割合を、それぞれ表 2.5.4-4 に示す。

表 2.5.4-4 Hgb 値が閾値を超えた被験者割合（第 III 相試験）

	ND ESA user/non-user		HD ESA user		HD ESA non-user	PD ESA user/non-use
	201753 (ITT)		201754 (ITT)		204716 (All Treated)	201753 (Efficacy PD)
	Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)	Daprodustat (N=133)	Darbepoetin alfa (N=134)	Daprodustat (N=28)	Daprodustat (N=55)
Hgb <7.5 g/dL, n (%)	1 (<1)	0	0 [a]	0	0	0
Hgb >13.0 g/dL, n (%)	49 (45)	52 (48)	7 (5)	8 (6)	3 (11)	28 (51)
Hgb increase >2.0 g/dL in any 4 weeks, n (%)	17 (16)	11 (10)	1 (<1)	2 (1)	1 (4)	11 (20)

Data Source: 201753 CSR Table 2.46, Table 2.47, Table 2.50, Table 2.51, Table 2.54, Table 2.55, 201754 CSR Table 2.22, Table 2.23, Table 2.24, 204716 CSR Table 2.11, Table 2.13, Table 2.15
Note: Study 204716 was a 24 week study. 201754 & 201753 were 52 week studies.
a. 0 subjects had Hgb <7.5 g/dL by central laboratory measurement but 4 subjects discontinued daprodustat due to a HemoCue Hgb < 7.5 g/dL

7.5 g/dL 未満の Hgb 低値は、3 試験を通して ND 患者でダプロデュスタットを投与された 1 例にのみ認められた。この被験者ではダプロデュスタットの投与量は 18 mg に達していた。Hgb 低値と関連する有害事象（眩暈、疲労感、出血等）は認められなかった。

13.0 g/dL 超の Hgb 高値を示した被験者数及びその回数は、ダプロデュスタット群と対照群で同程度であった。ND 患者（201753 試験）ではダプロデュスタット群の 49 例（45%）で 76 回、エポエチンベータペゴル群の 52 例（48%）で 88 回であり、ESA 使用中の HD 患者（201754 試験）ではダプロデュスタット群の 7 例（5%）で 9 回、ダルベポエチンアルファ群の 8 例（6%）で 12 回であった。これらの Hgb 高値は、用量調節アルゴリズムに従って休薬することにより管理できた。なお、13.0 g/dL 超の高値を示した被験者が ND 患者で HD 患者より比較的多くみられたのは、Hgb 目標範囲（ND 患者 11.0～13.0 g/dL、HD 患者 10.0～12.0 g/dL）の上限値が、ND 患者では本評価で閾値とした 13.0 g/dL と同値であったためであると考えられる。

4 週間で 2.0 g/dL 超の急激な Hgb 上昇を示した被験者は、ND 患者（201753 試験）では、ダプロデュスタット群（17 例、16%）でエポエチンベータペゴル群（11 例、10%）よりわずかに多かった。ESA 使用中の HD 患者（201754 試験）では、4 週間で 2.0 g/dL 超の急激な Hgb 上昇がみられた被験者はわずかであり、ダプロデュスタット群（1 例、1%未満）及びダルベポエチンアルファ群（2 例、1%）との間に差は認められなかった。

ESA 非使用の HD 患者（204716 試験）では、13.0 g/dL 超の Hgb 高値が 3 例（11%）に 7 回みられた。4 週間で 2.0 g/dL を超える急激な Hgb 上昇を示した被験者はわずかであった（1 例、4%）。

PD 患者（201753 試験）では、13.0 g/dL 超の Hgb 高値を示した被験者は 28 例（51%）であり、その割合は ND 患者と同程度であった（PD 患者でも Hgb 値の目標範囲は 11.0～13.0 g/dL である）。また、4 週間で 2.0 g/dL 超の急激な Hgb 上昇が 11 例（20%）にみられ、その割合は ND 集団と同程度であった。

2.5.4.7.1.7. Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでの期間（ESA 非使用者を評価対象）

ESA 非使用者を対象とした 201753 試験（ND、PD 患者）及び 204716 試験（HD 患者）において、治験薬投与開始後に Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでの期間を評価した。

ND 患者（201753 試験）では、Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでの期間の中央値（25%点、75%点）は、ダプロデュスタット群で 57.0 日（32.0、85.0 日）、エポエチンベータペゴル群で 57.0 日（29.0、59.0 日）であった。また、HD 患者（204716 試験）では、Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでの期間の中央値（25%点、75%点）は 57.0 日（29.0、57.0 日）であった。PD 患者（201753 試験）では ESA 非使用者は 3 例のみであり、2.7.3.3.2.1.4.3 に結果を記載する。

殆ど全ての ESA 非使用者において、ダプロデュスタット投与により治療期間中に 1 度は Hgb 値を目標範囲下限に到達させることができた［ND 患者：ダプロデュスタット群 100%（50 例）、エポエチンベータペゴル群 98%（48 例）、HD 患者：ダプロデュスタット群 96%（27 例）、PD 患者：ダプロデュスタット群全 3 例］。

2.5.4.7.2. ダプロデュスタットの用量

Hgb 値を目標範囲内に到達・維持するために、ND、HD 及び PD 患者を通して大多数の被験者でダプロデュスタット 1～12 mg が投与されたが、一部の被験者では 18 mg 及び 24 mg を必要とした。特に、前治療で高用量（4500 IU/週以上）の ESA 注射剤を使用していた被験者では、18 mg 又は 24 mg を必要とする可能性が高かった（2.7.3.4）。

ND 患者（201753 試験）においてダプロデュスタットの最終投与量の中央値（25%点、75%点）は、ESA 非使用者では 4.0 mg（2.0、6.0 mg）であり、ESA 使用者では 4.0 mg（4.0、8.0 mg）であった。最終投与量の分布は、ESA 非使用者では 0～12 mg が 98%（49 例）、18 mg が 2%（1 例）であり、ESA 使用者では 0～12 mg が 88%（51 例）、18 mg 又は 24 mg が 12%（7 例）であった。

ESA 使用中の HD 患者（201754 試験）では、ダプロデュスタットの最終投与量の中央値（25%点、75%点）は 6.0 mg（4.0、8.0 mg）であった。最終投与量の分布は、0～12 mg が 93%（124 例）、18 mg 又は 24 mg が 7%（9 例）であった。

ESA 非使用の HD 患者（204716 試験、24 週間投与）では、ダプロデュスタットの最終投与量の中央値（25%点、75%点）は 4.0 mg（2.0、6.0 mg）であった。最終投与量の分布は、0～12 mg が 96%（27 例）、18 mg が 4%（1 例）であった（24 mg はいなかった）。

PD 患者（201753 試験）において、ESA 使用者でダプロデュスタットの最終投与量の中央値（25%点、75%点）は 6.0 mg（3.0、8.0 mg）であり、最終投与量の分布は 0～12 mg が 83%（43 例）、18 mg 又は 24 mg が 17%（9 例）であった。ESA 非使用者 3 例では、治療期間中に投与された投与量は 4～12 mg であった。

以上のとおり、ダプロデュスタットを投与された全 324 例のうち最終投与量として 18 mg 又は 24 mg を投与された被験者は 27 例であった。18 mg 及び 24 mg を投与された 27 例のうち 17 例（ND 患者 5/8 例、HD 患者 5/10 例、PD 患者 7/9 例）において、有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）の平均 Hgb 値は目標範囲内に維持された（24 週間投与の 204716 試験で最終投与量が 18mg であった 1 例は、24 週間を通して Hgb 値は目標範囲下限未満であった）。

2.5.4.7.3. 効果の持続

ND、HD 及び PD 患者を通して、透析の有無や種類、貧血に対する ESA 注射剤による前治療の有無に関わらず、ダプロデュスタット投与により耐薬性を示唆する結果は認められなかった。52 週間投与の 201753 及び 201754 試験のいずれにおいても、ダプロデュスタットは対照薬である ESA 注射剤（エポエチンベータペゴル、ダルベポエチンアルファ）と同様に 52 週間を通して Hgb 値を目標範囲内に到達・維持させることが確認できた。Hgb 平均値の推移が安定した後に、ダプロデュスタットの用量が増加する傾向は認められなかった。

2.5.4.7.4. 鉄使用、鉄代謝・鉄利用パラメータ

2.5.4.7.4.1. 鉄剤の使用（鉄補充療法）

治療期間中に使用した鉄剤について、HD 患者（201754 試験）では静注鉄剤の使用、ND 及び PD 患者（201753 試験）では経口鉄剤の使用を評価した（鉄剤を使用した被験者割合及び使用量）。全ての第 III 相試験において、スクリーニング時から投与 4 週時まで静注鉄剤の使用を予定している被験者は対象から除いた。

ESA 使用中の HD 患者（201754 試験）では、ベースライン時に経口鉄剤を使用していた被験者が、ダプロデュスタット群で 38 例（29%）及びダルベポエチンアルファ群で 34 例（25%）にみられた（以降同順）。

治験薬投与開始後に静注鉄剤を使用した被験者は、ダプロデュスタット群ではダルベポエチンアルファ群に比べて少なかった［治療期間全体：42 例（32%）及び 57 例（43%）、有効性主要評価期間：22 例（18%）及び 34 例（27%）］。静注鉄剤を使用した被験者を対象としたときの静注鉄剤の月平均投与量は、治療期間全体では 46 mg 及び 40 mg であり、有効性主要評価期間では 77 mg 及び 92 mg であった。全ての被験者を対象としたときの静注鉄剤の月平均投与量は、治療期間全体では 14 mg 及び 17 mg であり、有効性主要評価期間では

14 mg 及び 25 mg であった。なお、治療期間に経口鉄を使用した被験者の割合は両群で同程度であった［43 例（32%）、45 例（34%）］。

ND 患者（201753 試験）では、ベースライン時に経口鉄を使用していた被験者が、ダプロデュスタット群で 30 例（28%）及びエポエチンベータペゴル群で 29 例（27%）にみられた（以降同順）。

治験薬投与開始後に経口鉄剤を使用した被験者は、ダプロデュスタット群ではエポエチンベータペゴル群に比べわずかに多かった［治療期間全体：56 例（52%）及び 49 例（45%）、有効性主要評価期間：34 例（39%）及び 28 例（32%）］。また、経口鉄剤の月平均投与量については、両群間で明らかな差はみられなかった。なお、静注鉄剤を使用した被験者は 1 例（ダプロデュスタット群）のみであった。

PD 患者（201753 試験）のダプロデュスタット群で経口鉄剤を使用した被験者は、ベースライン時の 19 例（35%）から治験薬投与開始後にやや増加し、治験期間全体では 33 例（60%）、有効性主要評価期間では 22 例（50%）であった。静注鉄剤を使用した被験者はいなかった。

2.5.4.7.4.2. 鉄代謝・鉄利用パラメータ

第 III 相試験における鉄代謝･鉄利用パラメータのベースライン値を表 2.5.4-5 に、治療期間の変動をパラメータ毎に以下に記載する。

表 2.5.4-5 鉄代謝・鉄利用パラメータのベースライン値（第 III 相試験）

	ND ESA non-user		ND ESA user		HD ESA user		HD ESA non-user	PD ESA user
	201753 (ITT)		201753 (ITT)		201754 (ITT)		204716 (All Treated)	201753 (Efficacy PD)
	Daprodustat (N=50)	Epoetin betapegol (N=50)	Daprodustat (N=58)	Epoetin betapegol (N=59)	Daprodustat (N=133)	Darbepoetin alfa (N=134)	Daprodustat (N=28)	Daprodustat (N=52)
Ferritin (µg/L)	264.4	202.4	156.5	166.1	125.7	146.0	236.98	202.3
TSAT (%)	28.6	26.6	32.6	32.7	25.3	25.0	29.33	34.9
Hepcidin (nmol/L)	22.36	16.45	22.67	21.81	19.39	21.54	26.90	35.37
TIBC (µmol/L)	48.4	48.7	49.1	47.1	45.5	44.5	43.72	47.0
Serum iron (µmol/L)	14.3	13.6	16.5	16.1	12.2	11.7	13.49	17.2

Data Source: 表 2.7.3.3-32～表 2.7.3.3-36

フェリチン

ND、HD 及び PD 患者を通して、ダプロデュスタット投与によりフェリチンのベースラインからの低下を認めた。ND 患者（201753 試験）ではダプロデュスタット群はエポエチンベータペゴル群より大きなフェリチンの低下を認め、投与 52 週時のベースラインからの平均変化量は、ESA 非使用者ではダプロデュスタット群で-71.7 µg/L、エポエチンベータペゴル群で-41.0 µg/L であり、ESA 使用者ではダプロデュスタット群で-16.6 µg/L、エポエチンベータペゴル群で+9.1 µg/L であった。ESA 使用中の HD 患者（201754 試験）における投与 52 週

時のフェリチンの平均変化量はダプロデュスタット群（-12.2 µg/L）とダルベポエチンアルファ群（-15.6 µg/L）で同程度であった。ESA 非使用の HD 患者（204716 試験）では、投与 24 週時のフェリチンの平均変化量は-107.0 µg/L であった。ESA 使用中の PD 患者（201753 試験）では、投与 52 週時のフェリチンの平均変化量は-63.2 µg/L であった。

TSAT

TSAT についても、ダプロデュスタット投与によりベースラインからの一定の低下を認めた。ND 患者（201753 試験）では、エポエチンベータペゴル群では TSAT が上昇したのに対しダプロデュスタット群では TSAT が低下し、投与 52 週時のベースラインからの平均変化率は、ESA 非使用者ではダプロデュスタット群で-3.4%、エポエチンベータペゴル群で+11.2%であり、ESA 使用者ではダプロデュスタット群で-18.4%、エポエチンベータペゴル群で+3.3%であった。ESA 使用中の HD 患者（201754 試験）では、投与 52 週時の TSAT の平均変化率はダプロデュスタット群で-2.4%、ダルベポエチンアルファ群で-10.3%であった。ESA 非使用の HD 患者（204716 試験）では、投与 24 週時の TSAT の平均変化率は-10.0%であった。ESA 使用中の PD 患者（201753 試験）では、投与 52 週時の TSAT の平均変化率は-15.5%であった。なお、試験終了時の TSAT 平均値に、鉄欠乏状態と考えられる低値（絶対値で 20%未満）が認められなかったことに留意すべきである（2.7.3.3.2.3.1）。

ヘプシジン

ND、HD 及び PD 患者を通して、ダプロデュスタット投与によりヘプシジンはベースラインから低下を示し、その低下の程度はダプロデュスタットでは対照薬の ESA 注射剤より大きかった。ND 患者（201753 試験）において投与 52 週時のヘプシジンのベースラインからの平均変化率は、ESA 非使用者ではダプロデュスタット群で-34%、エポエチンベータペゴル群で+15%であり、ESA 使用者ではダプロデュスタット群で-54%、エポエチンベータペゴル群で+7%であった。ESA 使用中の HD 患者（201754 試験）では、投与 52 週時のヘプシジンの平均変化量はダプロデュスタット群で-42%、ダルベポエチンアルファ群で-21%であった。ESA 非使用の HD 患者（204716 試験）では、投与 24 週時のヘプシジンの平均変化率は-56%であった。ESA 使用中の PD 患者（201753 試験）では、投与 52 週時のヘプシジンの平均変化率は-55%であった。

TIBC

ND、HD 及び PD 患者を通して、ダプロデュスタット投与により TIBC はベースラインから上昇した。ND 患者（201753 試験）において投与 52 週時の TIBC のベースラインからの平均変化量は、ESA 非使用者ではダプロデュスタット群で+7.4 µmol/L、エポエチンベータペゴル群で+0.3 µmol/L であり、ESA 使用者ではダプロデュスタット群で+7.9 µmol/L、エポエチンベータペゴル群で-0.1 µmol/L であった。ESA 使用中の HD 患者（201754 試験）では、投与 52 週時の TIBC の平均変化量はダプロデュスタット群で+8.6 µmol/L、ダルベポエチンアルファ群で+1.2 µmol/L であった。ESA 非使用の HD 患者（204716 試験）では投与 24 週時

の TIBC の平均変化量は+9.3 µmol/L であった。ESA 使用中の PD 患者（201753 試験）では、投与 52 週時の平均変化量は+9.7 µmol/L であった。

これらのダプロデュスタット投与で一貫してみられた TIBC の上昇は、HIF 経路の活性化によりトランスフェリン遺伝子の転写が促進されたことによるものと考えられる。

血清鉄

ESA 使用中の HD 患者（201754 試験）では、ダプロデュスタット群で投与 52 週時の血清鉄がベースラインから上昇したが（ベースラインからの平均変化量：ダプロデュスタット群で+2.1 µmol/L、ダルベポエチンアルファ群で-0.8 µmol/L）、他の患者集団ではダプロデュスタット投与後の血清鉄に変化は認められなかった。

フェリチンの低下は、HIF の抗炎症作用に起因すると同時に、産生される赤血球の増加により鉄利用が増加し貯蔵鉄が枯渇していることを示している可能性がある。また、TIBC はトランスフェリン濃度に依存し、トランスフェリンの発現は HIF 経路の活性化により上昇する[Rolfs, 1997]。したがって、ダプロデュスタットの投与により TIBC が上昇することは一般的に予想されることであり、TIBC の上昇は、TSAT の低下にも寄与している可能性が考えられる。フェリチン及び TSAT の低下を伴うヘプシジンの低下は、利用可能な貯蔵鉄の減少、特に一鉄トランスフェリンに対して二鉄トランスフェリンが優先的に減少し、血清貯蔵鉄が赤血球産生に使われるようになっていることを示唆している。

2.5.4.7.5. エリスロポエチン（EPO）

主要な第 II 相試験（PHI116099、PHI113747、PHI113633 試験）では、副次評価項目として血漿中 EPO 濃度を評価した。

国内で実施した日本人 HD 患者対象の PHI116099 試験では、用量依存的な血漿中 EPO 濃度の上昇がダプロデュスタット投与 4 週時に認められたものの、その濃度は CKD に伴う貧血患者での生理的変動内であった[Artunc, 2007]。

日本人を含む国際共同試験として実施した HD 患者対象の PHI113633 試験では、ダプロデュスタット投与前の血漿中 EPO 濃度は治療期 24 週間を通してベースライン付近又はそれ未満であった。対照群にはプラセボを 4 週間投与し、その後は治療期間が終了する 24 週時まで ESA 注射剤を投与したが、対照群で投与 5～15 分後に観察された最大 EPO 濃度の中央値（523 IU/L）は、ダプロデュスタット群で投与 15 時間後までに観察された最大 EPO 濃度の中央値（37 IU/L）の約 14 倍であった。日本人部分集団でも、ダプロデュスタット群で観察された最大 EPO 濃度（80 IU/L）は対照群（687 IU/L）より低く、全体集団で得られた結果と概ね一致していた。一方、同じく日本を含む国際共同試験として実施した ND 患者対象の PHI113747 試験では、対照群における ESA 注射剤の投与と採血のタイミングを予め規定しなかったため、血漿中 EPO 濃度のトラフ値及びピーク値について評価することはできなかった。

以上のとおり、ダプロデュスタット投与により用量依存的な血漿中 EPO 濃度の上昇を認めたものの、既存の ESA 注射剤を投与した場合とは異なり、その値は生理的変動内に留まった。

2.5.4.8. 有効性の結論

腎性貧血を有する日本人 CKD 患者（ND、HD 及び PD 患者）に対するダプロデュスタットの有効性は、主に国内第 III 相試験の結果より以下のとおり示された。薬力学パラメータである血漿中 EPO 濃度への影響については、第 II 相試験の結果より示された。

- ダプロデュスタットの経口投与は、ND 患者及び HD 患者のいずれにおいても既存の ESA 注射剤と同等の有効性を示し、多くの被験者において Hgb 値を目標範囲内に到達・維持させた。PD 患者においても Hgb 値を目標範囲内に到達・維持させることができ、ダプロデュスタットの有効性が示された。

- 部分集団解析を通して、いずれの部分集団においてもダプロデュスタットは既存の ESA 注射剤と同様に Hgb 値を目標範囲内に管理できた。

- ダプロデュスタットの開始用量・切替え開始用量、並びにその後の用量調節で用いた維持用量と用量調節アルゴリズムは適切なバランスを有しており、Hgb 値の急激な上昇や 13.0 g/dL 超の高値を過度に生じさせることなく、確実に目標範囲内に到達・維持させることができた。

- ダプロデュスタットは最大 1 年間の長期有効性を維持し、耐薬性を示唆する結果は認められなかった。

- ダプロデュスタットは対照薬（ダルベポエチンアルファ）より低い静注鉄剤の使用割合で、HD 患者（ESA 使用者）の Hgb 値を同程度に維持させた。ダプロデュスタットは、肝臓等の体内の貯蔵部位から鉄を動員し赤血球産生に利用させることにより、鉄代謝に影響を及ぼすと考えられる。

- ダプロデュスタットは血漿中 EPO 濃度への最小限の影響で Hgb 値を上昇させた。すなわち、生理的変動を超える血漿中 EPO 濃度の上昇を示した既存の ESA 注射剤とは異なり、ダプロデュスタット投与により血漿中 EPO 濃度は用量依存的に上昇したが生理的変動内であった。

以上の有効性の結果は、腎性貧血治療において推奨する以下のダプロデュスタットの開始用量、切替え開始用量及び維持用量を支持するものである。

- ESA 注射剤による前治療を受けていない ND 患者では、Hgb 値に基づきダプロデュスタット 2 mg 又は 4 mg の 1 日 1 回投与を開始する。

- ESA 注射剤で治療中の ND 患者では、ダプロデュスタット 4 mg の 1 日 1 回投与に切り替える。
- HD 及び PD 患者では、ESA 注射剤による前治療の有無に関わらず、ダプロデュスタット 4 mg の 1 日 1 回投与を開始する。
- 維持用量としては、大多数の ND、HD 及び PD 患者ではダプロデュスタット 1～12 mg が Hgb 値の改善・維持のために十分な用量であるが、一部の被験者では 18 mg 又は 24 mg が必要とされるため最大投与量は 24 mg とする。

2.5.5. 安全性の概括評価

2.5.5.1. 緒言

ダプロデュスタットの安全性評価には、臨床薬理試験 14 試験（健康成人を対象とした 10 試験、腎機能低下者を対象とした 3 試験、肝機能低下者を対象とした 1 試験）、CKD 患者を対象とした 8 つの第 II 相試験及び 3 つの第 III 相試験の合計 25 試験から得られたデータを用いた。

個々の試験の有害事象をより高精度に評価するため、治療対象患者（ND 患者、HD 患者、PD 患者）が含まれる第 II 相及び第 III 相の評価資料 6 試験（PHI116099、PHI113747、PHI113633、201753、201754、204716 試験）のデータを併合して解析した。併合した主要 6 試験には、日本で実施した 4 つの第 IIa 相及び第 III 相試験、並びに比較対照があり治療期間が 4 週間以上の 2 つの国際共同第 IIb 相試験（日本人被験者が参加した PHI113747 試験及び PHI113633 試験）が含まれる。この主要 6 試験ではダプロデュスタットが 1 日 1 回、1 回 0.5～25 mg の用量範囲で 4 週間以上投与されており、有害事象の評価方法も同じであった。治験薬の曝露状況、人口統計学的特性、治療期間中の有害事象、及び眼の有害事象を判断するための眼科専門医による総合的な眼科評価を併合し、解析対象集団として治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者集団（Safety 集団）を用いた。

2.5.5.2. 治験薬の曝露

臨床薬理試験に参加した被験者は、健康被験者 393 例、腎機能低下者 34 例、肝機能低下者 20 例の合計 447 例であった。第 II 相及び第 III 相臨床試験に参加した CKD 患者は合計 1596 例であり、このうち 1101 例がダプロデュスタットの投与を受けた。評価資料とした主要 6 試験に参加した CKD 患者は合計 1217 例であり、このうち 794 例がダプロデュスタットの投与を受けた。

201753 試験及び 201754 試験は 52 週間投与の試験であった。これらの試験に参加した患者は合計 626 例であり、このうち 341 例がダプロデュスタットの投与を受けた。

ND 患者、HD 患者及び PD 患者を含む全患者集団（All）では、曝露期間の中央値は ESA 注射剤を用いた対照群（ESA Control）と比べてダプロデュスタット群で短かった。この曝露期間の違いは主に、52 週間投与の試験ではダプロデュスタット群と対照群のランダム化比が 1：1 であったものの、治療期間が短い 24 週間投与の試験ではランダム化比が不均衡（PHI113747 試験の ESA 非使用者では 3：1、PHI113633 試験では 4.5：1）であったことに起因している。曝露期間及び 1 日投与量の詳細は表 2.5.5-1 に示した。

表 2.5.5-1　治験薬の曝露（主要 6 試験併合: Safety 集団）

	All		ND		HD		PD
	Daprodustat (N=794)	ESA Control (N=404)	Daprodustat (N=319)	ESA Control (N=230)	Daprodustat (N=419)	ESA Control (N=174)	Daprodustat (N=56)
Duration of Exposure[1] (days)							
n	794	404[2]	319	230	419	174[2]	56
Mean (SD)	209.1 (125.57)	280.8 (108.07)	226.0 (111.78)	264.1 (108.44)	182.3 (128.89)	302.9 (103.80)	313.7 (102.87)
Median	169.0	365.0	172.0	337.0	168.0	365.0	365.0
Min., Max.	1, 372	14, 370	1, 372	29, 370	5, 368	14, 366	27, 370
Subject Average Daily Dose - Daprodustat[3] (mg/day)							
n	794	-	319	-	419	-	56
Mean (SD)	5.1 (3.32)	-	3.2 (2.69)	-	6.4 (3.06)	-	6.4 (3.18)
Median	4.5	-	2.4	-	5.9	-	5.9
Min., Max.	0, 21	-	0, 18	-	1, 21	-	2, 16
Time on Study Treatment, n (%)							
< 3months	162 (20)	24 (6)	31 (10)	13 (6)	127 (30)	11 (6)	4 (7)
3months to 6months	333 (42)	115 (28)	161 (50)	83 (36)	167 (40)	32 (18)	5 (9)
> 6months to 12months	265 (33)	243 (60)	107 (34)	115 (50)	123 (29)	128 (74)	35 (63)
> 12months	34 (4)	22 (5)	20 (6)	19 (8)	2 (<1)	3 (2)	12 (21)

Data Source: Daprodustat Integrated Safety Summary (ISS) Table 2.1, Table 2.2
1. The duration of exposure does not exclude dose interruptions. The control arm received ESA based on local practice and investigator clinical judgement in PHI113633 and PHI113747 studies. In PHI113633 control group subjects received placebo for 4 weeks before starting ESA.
2. Subjects in the placebo group of Study PHI116099 were excluded from the integrated data since use of any ESA was prohibited for them throughout the treatment period.
3. The subject daily dose (the cumulative dose divided by the duration of exposure) is calculated for each subject first using actual dose and the summary statistics are calculated based on the subject average daily dose.

2.5.5.3.　人口統計学的特性及びその他の疾患特性

全患者集団において、人口統計学的特性及びその他の疾患特性はダプロデュスタット群及び対照群で概ね同様であった（表 2.5.5-2）。人種では群間差が認められ、日本人の割合はダプロデュスタット群で対照群と比べて低かった。この違いは国際共同第 IIb 相試験（PHI113747 試験及び PHI113633 試験）の不均衡なランダム化方法に起因している。ベースライン時に心血管系疾患又は糖尿病を有する被験者の割合は、ダプロデュスタット群（それぞれ 34%、39%）で対照群（それぞれ 41%、44%）と比べてわずかに低かった。また、ベースライン時に高血圧を有する被験者の割合は高く（各試験でいずれの群でも 89～100%）、群間差はみられなかった。

表 2.5.5-2　人口統計学的特性及びその他の疾患特性（主要 6 試験併合：Safety 集団）

	Daprodusat (N=794)	ESA control (N=404)
Age (years), mean	64.1	66.1
Sex, n (%), Male	475 (60)	240 (59)
Race, n (%)		
Asian – Japanese heritage	493 (62)	305 (75)
White – White/Caucasian European heritage	237 (30)	72 (18)
African American/African heritage	36 (5)	13 (3)
Asian – East Asian heritage	19 (2)	10 (2)
Weight (kg), mean	66.87	65.56
BMI (kg/m^2), mean	24.928	24.790
Baseline Hgb (g/dL), mean	10.299	10.501

	Daprodusat (N=794)	ESA control (N=404)
Prior ESA user, n (%)	538 (68)	269 (67)
History of CV disease[1]: Yes, n (%)	267 (34)	166 (41)
History of disease related thrombus, infarction, occlusion[2]: Yes, n (%)	147 (19)	77 (19)
History of diabetes: Yes, n (%)	311 (39)	176 (44)
Study group – ND, n	319	230
Study group – HD, n	419	174
Study group – PD, n	56	-

Data Source: Daprodustat ISS Table 1.3, Table 1.4
CV= cardiovascular
1. History of CV disease comprised: Angina Pectoris, Myocardial Infarction, Stroke, Valvular Heart Disease, Peripheral Vascular Disease, Transient Ischaemic Attack, Cardiac Arrest, Coronary Artery Disease, Congestive Heart Failure, Arrhythmia, Left Ventricular Systolic and/or Diastolic Dysfunction, Left Ventricular Hypertrophy and Non-ischemic Cardiomyopathy
2. History of disease related thrombus/infarction/occlusion comprised: Myocardial Infarction, Stroke, Transient Ischaemic Attack, Catheter Thrombosis, Arteriovenous Graft Thrombosis, Arteriovenous Fistula Thrombosis, Retinal Vein Occlusion

2.5.5.4. 安全性の要約

本項では特に記載のない限り、治療期間中に発現した有害事象について述べる。

有害事象の発現率はダプロデュスタット群（356.14/100 人年）で対照群（305.33/100 人年）に比べて高かったが、有害事象を発現した被験者の割合はダプロデュスタット群（78%）で対照群（87%）よりも低かった（表 2.5.5-3）。重篤な有害事象の発現率は両群間で概ね同程度であった。死亡に至った有害事象はほとんど認められず［ダプロデュスタット群 794 例中 7 例（1%未満）、対照群 404 例中 3 例（1%未満）］、その発現率はダプロデュスタット群で 1.54/100 人年、対照群で 0.96/100 人年であった。

治験責任（分担）医師が治験薬と因果関係があると判断した有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現率はダプロデュスタット群で対照群に比べて高かったものの（それぞれ約 3 倍及び約 2 倍）、これらの有害事象の発現割合は両群共に 10%未満であった。治験薬投与中止に至った有害事象のうち発現率が 1/100 人年以上であった事象はなく、いずれも CKD 患者で一般的によくみられる事象（腎、胃腸及び心血管系事象）であったこと以外に明らかな傾向は認められなかった。治験薬との因果関係がある有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の詳細は、それぞれ 2.5.5.4.2.及び 2.5.5.4.5.1.に示す。

表 2.5.5-3 治療期間中の有害事象の概略（主要 6 試験併合：Safety 集団）

	All			
	Daprodustat		ESA Control	
	n (%) (N=794)	Rate[1]	n (%) (N=404)	Rate[1]
Any AEs	616 (78)	356.14	350 (87)	305.33
Any drug-related AEs	68 (9)	15.47	15 (4)	4.89
Any Fatal SAEs	7 (<1)	1.54	3 (<1)	0.96
Any SAEs	141 (18)	33.73	103 (25)	36.46
Any AEs leading to study treatment discontinuation	73 (9)	16.19	25 (6)	8.08

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.3, Table 2.9, Table 2.13, Table 2.15, Table 2.19
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

2.5.5.4.1. よくみられた有害事象

よくみられた有害事象の発現率を表 2.5.5-4 に示す。全患者集団のいずれかの投与群で 5/100 人年以上で発現した有害事象は、上咽頭炎、胃腸系事象（下痢、悪心、嘔吐及び便秘）、高カリウム血症、背部痛、高血圧、挫傷、頭痛、シャント狭窄及び関節痛であった。

このうち、ダプロデュスタット群で対照群よりも発現率が高かった（群間差が 2/100 人年以上であった）事象は下痢、悪心及び高カリウム血症であった。ダプロデュスタット群の下痢と悪心の発現率は HD 患者及び PD 患者で高く（下痢：18.64/100 人年、18.38/100 人年、悪心：10.94/100 人年、13.31/100 人年）、高カリウム血症の発現率は ND 患者で高い傾向がみられた（8.34/100 人年）（2.7.4.2.1.1.1.1.）。

一方、対照群でダプロデュスタット群よりも発現率が高かった（群間差が 2/100 人年以上であった）事象は上咽頭炎、便秘及びシャント狭窄であった。

表 2.5.5-4 治療期間中によくみられた有害事象（全患者集団又は各患者集団のいずれかの投与群で 5/100 人年以上に発現した事象）（主要 6 試験併合：Safety 集団）

AEs 基本語（PT）	All			
	Daprodustat		ESA Control	
	n (%) (N= 794)	Rate[1]	n (%) (N= 404)	Rate[1]
Any Event	616 (78)	356.14	350 (87)	305.33
上咽頭炎	171 (22)	45.74	137 (34)	57.83
下痢	59 (7)	13.76	27 (7)	9.00
悪心	36 (5)	8.14	17 (4)	5.59
背部痛	35 (4)	7.92	28 (7)	9.35
嘔吐	34 (4)	7.70	19 (5)	6.28
高血圧	31 (4)	7.00	19 (5)	6.27
挫傷	30 (4)	6.76	20 (5)	6.67
高カリウム血症	29 (4)	6.52	11 (3)	3.58
便秘	28 (4)	6.30	28 (7)	9.29
頭痛	23 (3)	5.13	17 (4)	5.57
シャント狭窄	22 (3)	4.97	21 (5)	6.99
そう痒症	22 (3)	4.93	13 (3)	4.24
関節痛	21 (3)	4.70	19 (5)	6.22
筋痙縮	21 (3)	4.69	12 (3)	3.91
咳嗽	21 (3)	4.68	6 (1)	1.94
インフルエンザ	19 (2)	4.26	12 (3)	3.92
末梢性浮腫	19 (2)	4.23	4 (<1)	1.29
血圧上昇	17 (2)	3.80	7 (2)	2.27
食欲減退	16 (2)	3.57	6 (1)	1.95
咽頭炎	15 (2)	3.36	11 (3)	3.60
発熱	15 (2)	3.33	6 (1)	1.94
処置による低血圧	13 (2)	2.90	5 (1)	1.62
気管支炎	12 (2)	2.68	11 (3)	3.59
四肢痛	12 (2)	2.66	10 (2)	3.26
慢性腎臓病	12 (2)	2.65	12 (3)	3.88
カテーテル留置部位感染	11 (1)	2.45	0	-
胃食道逆流性疾患	11 (1)	2.44	4 (<1)	1.29
腎機能障害	11 (1)	2.44	15 (4)	4.87
腹膜炎	10 (1)	2.22	0	-

AEs 基本語（PT）	All			
	Daprodustat		ESA Control	
	n (%) (N= 794)	Rate[1]	n (%) (N= 404)	Rate[1]
うっ血性心不全	6 (<1)	1.33	8 (2)	2.59
医療機器関連感染	5 (<1)	1.11	0	-
腹部不快感	4 (<1)	0.88	7 (2)	2.28

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.3, Table 2.4
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: 各患者集団（ND 患者、HD 患者及び PD 患者）の結果は簡略化のため本項では省略し、表 2.7.4.2-4 に提示する。
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

全患者集団のいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象について、ダプロデュスタット群の対照群に対する相対リスクを算出した。結果は図 2.5.5-1 に示す。

ダプロデュスタット群の対照群に対する相対リスクが 1 を超えた有害事象は、末梢性浮腫、咳嗽、食欲減退、高カリウム血症、血圧上昇、下痢及び悪心であったが、これらすべての事象の相対リスクの 95%信頼区間は 1 を含んでいた。ダプロデュスタット群の対照群に対する相対リスクが 1 未満であった有害事象の方が多かった（31 事象中 24 事象）が、これらの事象のほとんどで相対リスクの 95%信頼区間は 1 を含んでいた（図 2.5.5-1）。

対象患者別（ND 患者及び HD 患者）でも、全患者集団と同様の傾向がみられた。

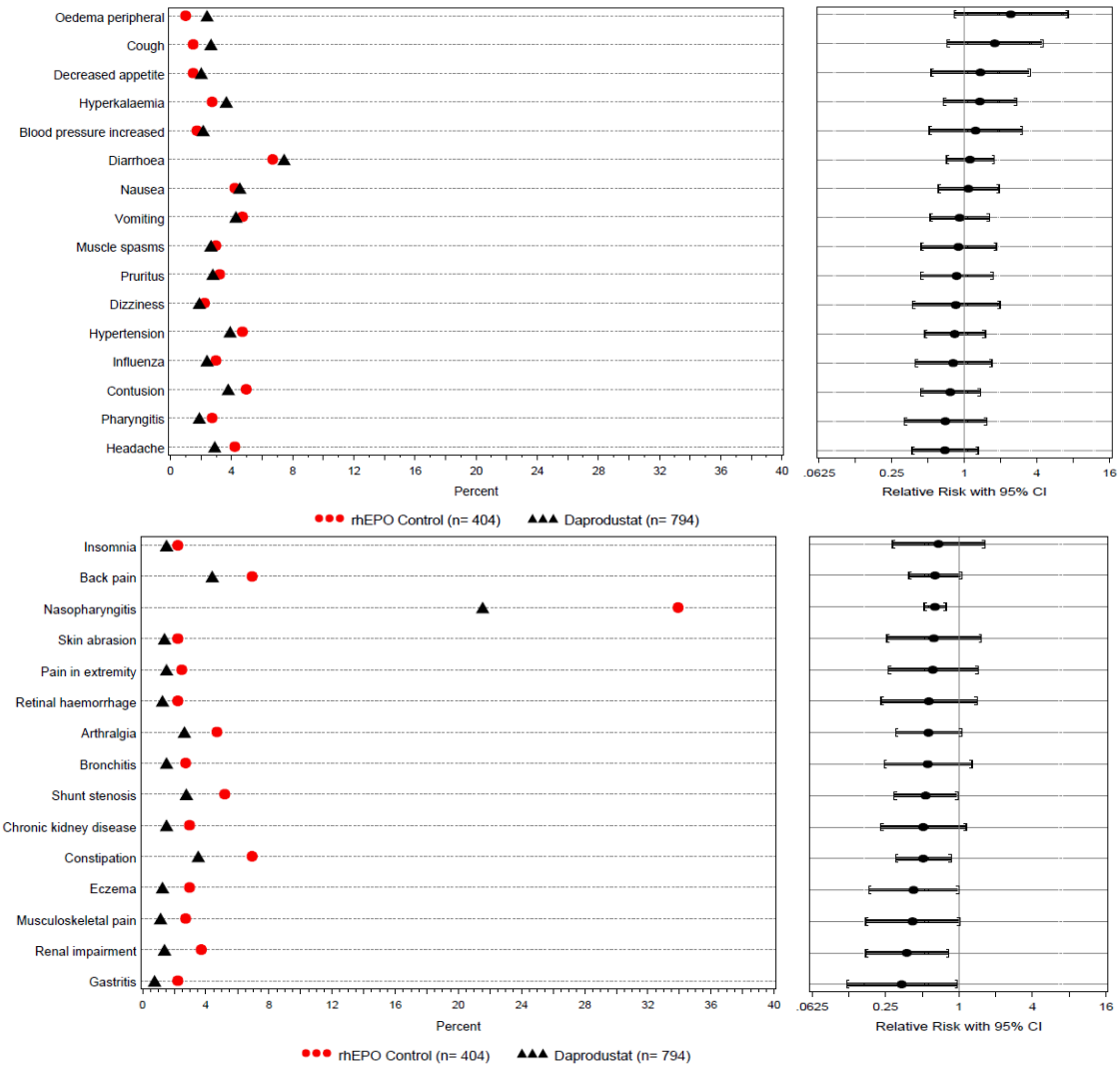


図 2.5.5-1　治療期間中によくみられた有害事象（全患者集団のいずれかの投与群で 2%以上に発現した事象）の発現割合及び相対リスク（主要 6 試験併合：Safety 集団）

Data Source: Daprodustat ISS Figure 2.1

2.5.5.4.2.　治験責任（分担）医師が治験薬と因果関係があると判断した有害事象

全患者集団において、治験責任（分担）医師が治験薬と因果関係があると判断した有害事象の発現率は、ダプロデュスタット群（15.47/100 人年）で対照群（4.89/100 人年）よりも高かった（表 2.5.5-5）。いずれかの投与群で発現率が 1/100 人年以上であった事象は高血圧のみであり、治験薬と因果関係のある個々の事象の発現率には両群間に明らかな差はみられなかった。

治験薬と因果関係がある有害事象の全発現率でみられた群間差は、ND 患者及び HD 患者でも同様に認められた（2.7.4.2.1.1.1.2.1.）。PD 患者における発現率は、ND 患者及び HD 患者のダプロデュスタット群でみられた発現率と同程度であった。個々の事象の発現割合は、被験者数の少なかった PD 患者での悪心（2 例、4%）を除き、すべて 2%以下であった。

表 2.5.5-5　治験薬と因果関係がある治療期間中の有害事象（全患者集団のいずれかの投与群で 0.5/100 人年以上に発現した事象）（主要 6 試験併合：Safety 集団）

Drug-related AEs PT	All			
	Daprodustat		ESA Control	
	n (%) (N=794)	Rate[1]	n (%) (N=404)	Rate[1]
Any Event	68 (9)	15.47	15 (4)	4.89
高血圧	6 (<1)	1.32	3 (<1)	0.97
悪心	4 (<1)	0.88	0	-
貧血	4 (<1)	0.88	0	-
無力症	3 (<1)	0.66	0	-
網膜出血	3 (<1)	0.66	1 (<1)	0.32
黄斑浮腫	3 (<1)	0.66	0	-
そう痒症	1 (<1)	0.22	2 (<1)	0.64

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.9
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years

2.5.5.4.3.　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡に至った有害事象を発現した被験者は全患者集団を通してわずかであり、ダプロデュスタット群で 794 例中 7 例（1%未満）、対照群で 404 例中 3 例（1%未満）であった（表 2.5.5-6）。全患者集団での発現率は、ダプロデュスタット群で 1.54/100 人年、対照群で 0.96/100 人年であった。

死亡に至った事象を発現した 10 例のうち日本人被験者は 4 例であった。日本人被験者に発現した死亡に至った事象は、ダプロデュスタット群の心筋虚血及び出血性ショック（各 1 例）、対照群の不整脈及び大動脈解離（各 1 例）であった。

いずれかの投与群で 2 例以上にみられた事象は心停止のみであった。本事象はダプロデュスタット群 3 例（いずれも HD 患者を対象とした PHI113633 試験の非日本人被験者）に報告され、対照群では報告されなかった。死亡に至った個々の事象の発現率は、心停止を除き、すべて 0.5/100 人年未満であった。

期間別大分類（SOC）の「心臓障害」の死亡に至った事象は、全患者集団でダプロデュスタット群の 6 例（1.32/100 人年）、対照群の 2 例（0.64/100 人年）に発現した。この「心臓障害」の死亡に至った事象の発現例数は、PHI113633 試験においてダプロデュスタット群（4 例）と対照群（0 例）で差異が認められた。PHI113633 試験はダプロデュスタット群と対照群のランダム化比が 4.5：1 であり、この不均衡なランダム化比によって試験内（すなわち、同じ HD 患者集団内）でダプロデュスタット群と対照群を比較して結果を解釈するのが困難であった。PHI113633 試験における患者集団にはベースライン時の心血管系リスクに両群間で不均衡がみられた。177 例のダプロデュスタット群及び 39 例の対照群において、ダプロデュスタット群で心血管系疾患を合併する被験者割合（ダプロデュスタット群 69%、対照群 59%、以下同順）が高かったが、これらにはアテローム性動脈硬化症（27%、15%）、末梢血管疾患（14%、8%）及び心肥大（11%、3%）のほか、現在又は過去の喫煙歴（50%、33%）や家族歴としての第一度近親者の冠動脈疾患の罹患（10%、3%）等が含まれた。反対に、男性（62%、67%）及び糖尿病患者（35%、46%）の割合はダプロデュスタット群で対

照群よりも少なかった。これらの心血管系リスク因子の不均衡は、本試験で発現した事象に影響を及ぼした可能性がある。

表 2.5.5-6　死亡に至った治療期間中の重篤な有害事象（主要 6 試験併合：Safety 集団）

Fatal AEs SOC PT	All			
	Daprodustat		ESA Control	
	n (%) (N=794)	Rate[1]	n (%) (N=404)	Rate[1]
Any Event	7 (<1)	1.54	3 (<1)	0.96
心臓障害	6 (<1)	1.32	2 (<1)	0.64
心停止	3 (<1)	0.66	0	-
うっ血性心不全	1 (<1)	0.22	1 (<1)	0.32
急性心筋梗塞	1 (<1)	0.22	0	-
不整脈	0	-	1 (<1)	0.32
心筋虚血	1 (<1)	0.22	0	-
血管障害	1 (<1)	0.22	1 (<1)	0.32
大動脈解離	0	-	1 (<1)	0.32
出血性ショック	1 (<1)	0.22	0	-

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.13
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

全患者集団において、重篤な有害事象の全発現率はダプロデュスタット群（33.73/100 人年）と対照群（36.46/100 人年）で同程度であった（表 2.5.5-7）。いずれかの投与群で発現率が 2/100 人年以上であった重篤な有害事象は、腹膜炎、慢性腎臓病、腎機能障害、うっ血性心不全及びシャント狭窄であった。ダプロデュスタット群で対照群よりも発現率が高かった（群間差が 1/100 人年以上であった）有害事象は腹膜炎のみであった。腹膜炎を発現した 10 例中 9 例は、201753 試験にて非対照で評価した PD 患者であった。曝露量（人年）で補正した腹膜炎の発現率は 20.09/100 人年（1 人年当たり 0.20）であった。日本透析医学会の調査結果によると、日本人 PD 患者における腹膜炎の平均発現率は 1 人年当たり 0.20 であり [日本透析医学会, 2017]、ダプロデュスタットを投与された PD 患者での結果と同程度であった。一方、対照群でダプロデュスタット群よりも発現率が高かった（群間差が 1/100 人年以上であった）事象は、慢性腎臓病、腎機能障害、うっ血性心不全及びシャント狭窄であった。

ダプロデュスタット群のみで発現した重篤な有害事象として、腹膜炎の他に急性心筋梗塞及び心停止（各 3 例）が報告された。一方、敗血症（3 例）、不整脈、洞結節機能不全、シャント機能不全、低血糖及び関節痛（各 2 例）は対照群のみで重篤な有害事象として報告され、ダプロデュスタット群では報告されなかった。

対象患者別では、重篤な有害事象の発現率は PD 患者で ND 患者及び HD 患者と比べて高かった。これは主に前述した PD 患者の腹膜炎の発現率に起因すると考えられる。

表 2.5.5-7　治療期間中の重篤な有害事象（全患者集団のいずれかの投与群で 0.5/100 人年以上に発現した事象）（主要 6 試験併合：Safety 集団）

SAEs PT	All			
	Daprodustat		ESA Control	
	n (%) (N=794)	Rate[1]	n (%) (N=404)	Rate[1]
Any Event	141 (18)	33.73	103 (25)	36.46
腹膜炎	10 (1)	2.22	0	-
慢性腎臓病	9 (1)	1.99	10 (2)	3.23
肺炎	7 (<1)	1.55	4 (<1)	1.29
腎機能障害	5 (<1)	1.10	12 (3)	3.88
うっ血性心不全	4 (<1)	0.88	8 (2)	2.59
シャント狭窄	4 (<1)	0.88	7 (2)	2.27
末期腎疾患[2]	3 (<1)	0.66	1 (<1)	0.32
心不全	3 (<1)	0.66	2 (<1)	0.64
狭心症	3 (<1)	0.66	1 (<1)	0.32
急性心筋梗塞	3 (<1)	0.66	0	-
心停止	3 (<1)	0.66	0	-
シャント閉塞[3]	3 (<1)	0.66	3 (<1)	0.97
脱水	1 (<1)	0.22	2 (<1)	0.64
不整脈	0	-	2 (<1)	0.64
洞結節機能不全	0	-	2 (<1)	0.64
敗血症	0	-	3 (<1)	0.96
シャント機能不全[3]	0	-	2 (<1)	0.64
低血糖	0	-	2 (<1)	0.65
関節痛	0	-	2 (<1)	0.64

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.15
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.
2. End stage renal disease reported only in ND subjects.
3. Shunt occlusion and shunt malfunction reported only in HD subjects.

2.5.5.4.4.　発現時用量別の有害事象

ダプロデュスタット 0～18 mg 未満の用量範囲内において、有害事象の全発現例数及び発現割合には用量との相関はみられず（表 2.5.5-8）、用量依存的な増加傾向がみられた事象もなかった。18 mg 以上の用量でも同様に有害事象の発現割合の増加傾向はみられなかったが、投与された被験者数は少なかった。

対象患者別でも、全患者集団と同様に発現時用量別の有害事象に一定の傾向は認められなかった。

表 2.5.5-8　発現時用量別のよくみられた有害事象（全患者集団又は各患者集団のいずれかの投与群で 5/100 人年以上に発現した事象）（主要 6 試験併合：Safety 集団）

AEs by Dose at Onset, n (%) PT	Daprodustat (N= 794)					
	0 mg	0 mg <, <4 mg	≥ 4 mg, <8 mg	≥ 8 mg, < 12 mg	≥ 12 mg, < 18 mg	≥ 18 mg
	(N=139)	(N=358)	(N=573)	(N=308)	(N=139)	(N=43)
Any Event	57 (41)	212 (59)	384 (67)	155 (50)	67 (48)	33 (77)
上咽頭炎	12 (9)	38 (11)	107 (19)	32 (10)	10 (7)	6 (14)
下痢	0	10 (3)	37 (6)	9 (3)	5 (4)	0
悪心	3 (2)	7 (2)	16 (3)	5 (2)	5 (4)	1 (2)
背部痛	2 (1)	7 (2)	18 (3)	5 (2)	3 (2)	3 (7)
嘔吐	2 (1)	3 (<1)	24 (4)	3 (<1)	2 (1)	1 (2)
高血圧	1 (<1)	5 (1)	19 (3)	3 (<1)	3 (2)	0
挫傷	0	5 (1)	16 (3)	6 (2)	2 (1)	1 (2)
高カリウム血症	2 (1)	5 (1)	15 (3)	7 (2)	2 (1)	0
便秘	0	8 (2)	13 (2)	6 (2)	3 (2)	1 (2)
頭痛	1 (<1)	3 (<1)	13 (2)	6 (2)	1 (<1)	0
シャント狭窄	1 (<1)	2 (<1)	15 (3)	5 (2)	1 (<1)	4 (9)
そう痒症	3 (2)	2 (<1)	10 (2)	4 (1)	2 (1)	1 (2)
関節痛	2 (1)	8 (2)	6 (1)	5 (2)	1 (<1)	2 (5)
筋痙縮	1 (<1)	4 (1)	10 (2)	5 (2)	1 (<1)	3 (7)
咳嗽	0	4 (1)	11 (2)	1 (<1)	4 (3)	1 (2)
インフルエンザ	1 (<1)	6 (2)	8 (1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (2)
末梢性浮腫	0	6 (2)	7 (1)	5 (2)	1 (<1)	1 (2)
血圧上昇	1 (<1)	3 (<1)	9 (2)	4 (1)	0	0
食欲減退	1 (<1)	3 (<1)	11 (2)	2 (<1)	1 (<1)	0
咽頭炎	0	2 (<1)	7 (1)	3 (<1)	1 (<1)	2 (5)
発熱	1 (<1)	1 (<1)	8 (1)	4 (1)	1 (<1)	0
処置による低血圧	0	2 (<1)	10 (2)	3 (<1)	0	1 (2)
気管支炎	1 (<1)	5 (1)	7 (1)	0	0	0
四肢痛	0	2 (<1)	6 (1)	4 (1)	1 (<1)	0
慢性腎臓病	0	4 (1)	5 (<1)	3 (<1)	0	0
カテーテル留置部位感染	1 (<1)	4 (1)	6 (1)	2 (<1)	0	1 (2)
胃食道逆流性疾患	0	2 (<1)	8 (1)	1 (<1)	0	0
腎機能障害	0	2 (<1)	9 (2)	0	0	0
腹膜炎	0	1 (<1)	4 (<1)	4 (1)	3 (2)	0
うっ血性心不全	2 (1)	2 (<1)	1 (<1)	0	2 (1)	0
医療機器関連感染	0	1 (<1)	4 (<1)	0	1 (<1)	0
腹部不快感	0	0	3 (<1)	1 (<1)	0	0

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.3, Table 2.4, Table 2.29
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: The denominator of the percentage calculation, N, is the number of subjects who were administered the corresponding categories of doses at any time.

2.5.5.4.5.　その他の重要な有害事象

2.5.5.4.5.1.　治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象の全発現率はダプロデュスタット群で対照群に比べて高かったものの（約 2 倍）、これらの事象の発現割合は両群共に 10%未満であった（表 2.5.5-9）。治験薬投与中止に至った有害事象のうち、発現率が 1/100 人年以上であった個々

の事象はなかった。報告された有害事象はいずれも対象患者集団で一般的によくみられる事象（腎、胃腸及び心血管系事象）であったこと以外に、明らかな傾向は認められなかった。

表 2.5.5-9　治験薬投与中止に至った治療期間中の有害事象（全患者集団のいずれかの投与群で 0.5/100 人年以上の事象）（主要 6 試験併合：Safety 集団）

AEs leading to study treatment discontinuation PT	All			
	Daprodustat		ESA Control	
	n (%) (N=794)	Rate[1]	n (%) (N=404)	Rate[1]
Any Event, n (%)	73 (9)	16.19	25 (6)	8.08
慢性腎臓病	3 (<1)	0.66	3 (<1)	0.97
悪心	3 (<1)	0.66	0	-
急性心筋梗塞	3 (<1)	0.66	0	-
高血圧	3 (<1)	0.66	0	-
貧血	3 (<1)	0.66	0	-
腎機能障害	1 (<1)	0.22	3 (<1)	0.96
そう痒症	1 (<1)	0.22	2 (<1)	0.64

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.19
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

2.5.5.4.5.2.　特に関心のある有害事象

特に関心のある有害事象として、事前に以下のカテゴリーを定義し、評価した。なお、これらの事象は ESA 注射剤の既知の安全性プロファイル、ダプロデュスタットの作用機序に基づいた理論的又は潜在的リスク、及び非臨床試験で得られた所見に基づいて特定した。

- 過度の赤血球生成に続発する血栓症及び／又は組織虚血
- 死亡、心筋梗塞、脳卒中、心不全、血栓塞栓症、血管アクセスの血栓症
- 心筋症
- 肺動脈性肺高血圧
- 癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発
- 食道及び胃粘膜びらんの発現
- 増殖性網膜症、黄斑浮腫、脈絡膜血管新生
- 関節リウマチの増悪

社内安全性レビューチームは、治験実施期間中に個々の症例の詳細を定期的に評価し、特に関心のある有害事象に該当するか否かの判断を行った。対照群のある試験で報告された有害事象は、投与群に関して盲検下でレビューを行った。

特に関心のある有害事象の発現率は、主要 6 試験の併合データを基に算出した。また、これら 6 試験のうち対照群に対するダプロデュスタット群の相対リスク及び 95%信頼区間の算出には、ESA 注射剤を対照群として用いた 4 試験（PHI113747、PHI113633、201753 及び 201754 試験）の結果を併合したデータを用いた。

2.5.5.4.5.2.1. 過度の赤血球生成に続発する血栓症及び／又は組織虚血

市販の ESA 注射剤は腎性貧血患者に使用した場合に、死亡及び重篤な心血管系事象のリスク増加との関連が認められている。また、ESA 注射剤の臨床試験データについて post-hoc 解析を実施した結果、これらのリスクに寄与しているのは「高い Hgb 目標値」、「急激な Hgb 上昇（2 週間あたり 1 g/dL 超）」、及び「高用量の ESA 注射剤」である可能性が示唆された[Singh, 2006; Szczech, 2008; Unger, 2010]。更に、非臨床試験では、ダプロデュスタットによる過度の赤血球産生（Hgb 値及びヘマトクリット値が正常値上限を越える）がみられた動物では、多くの臓器でうっ血／炎症、微小血栓及び組織虚血が認められた（2.4.4.4.3.）。

第 III 相試験では、血栓症及び組織虚血に該当する有害事象のうち、発現日から-30～+15 日の期間内に以下のいずれかの条件に該当したものを「過度の赤血球生成に続発する血栓症及び／又は組織虚血」とみなした。

- Hgb 値が 13.0 g/dL を超えた
- Hgb 値が 2 週間で 2.0 g/dL を超えて上昇した
- Hgb 値が 4 週間で 4.0 g/dL を超えて上昇した

第 II 相試験では、「過度の赤血球生成に続発する血栓症及び／又は組織虚血」に該当するか否かの評価はより慎重に行われ、有害事象発現時の Hgb 値及び上昇速度等の要因を考慮して症例毎に検討された。

主要 6 試験の併合解析の結果から、事前に設定された用量調節アルゴリズムに従って用量調節を行い細心の Hgb 値のモニタリング（4 週間間隔）を実施した結果、「過度の赤血球生成に続発する血栓症及び／又は組織虚血」に該当する有害事象が認められた被験者はわずかであった。本カテゴリーに該当した有害事象はダプロデュスタット群で 3 例（0.66/100 人年）に発現したが、対照群では発現しなかった。このうち 2 例は 201753 試験にて非対照で評価した PD 患者であり、深部静脈血栓症を発現した ESA 非使用者の 1 例は Hgb 値が 13.1 g/dL、心筋梗塞を発現した ESA 使用者の 1 例は Hgb 値が 13.3 g/dL となったことによって本カテゴリーの条件に該当した。残りの 1 例は心室血栓症を発現した第 IIb 相試験（PHI113747 試験）の ND 患者（非日本人）であった。本被験者には心筋梗塞の既往があり、Hgb 値は 12.4 g/dL で PHI113747 試験の目標値を上回っており、過去 4 週間の Hgb 上昇は 2.6 g/dL であった。

これらの結果より、「過度の赤血球生成に続発する血栓症及び／又は組織虚血」は、ダプロデュスタットの特定された重要なリスクとするべきであると考える。

2.5.5.4.5.2.2. 死亡、心筋梗塞、脳卒中、心不全、血栓塞栓症、血管アクセスの血栓症

市販の ESA 注射剤は腎性貧血患者に使用された場合に、重篤な血栓塞栓性及び虚血性心血管系事象のリスク増加との関連が認められている（2.5.1.3.）。

主要 6 試験の併合解析では、「死亡、心筋梗塞、脳卒中、心不全、血栓塞栓症、血管アクセスの血栓症」に該当する有害事象の発現率は、ダプロデュスタット群（9.94/100 人年）及び対照群（8.20/100 人年）で同程度であった。

この複合カテゴリーのうち、最もよくみられた事象のタイプは心不全関連（心不全又は左室不全の用語を含む事象）であり、報告された事象の発現例数は両群間で同程度であった。心停止（ダプロデュスタット群 3 例、対照群 0 例、以下同順）と同様に、急性心筋梗塞（3 例、0 例）、心筋梗塞（1 例、0 例）又は心筋虚血（1 例、0 例）は、ダプロデュスタット群で対照群より多くの被験者に報告された。これらの事象の多く（心停止及び急性心筋梗塞の各 3 例、このうち日本人は急性心筋梗塞の 1 例のみ）は PHI113633 試験で発現していたが、2.5.5.4.3.に記載したとおり、PHI113633 試験はベースライン時に被験者が有していた心血管系リスクに両群間で不均衡があり、また不均衡なランダム化方法（ランダム化比が 4.5：1）であったために対照群の被験者数が少なかった。一方、不整脈［0 例、1 例（死亡は目撃されなかった）］及び冠動脈硬化症（0 例、1 例）は対照群でダプロデュスタット群より多くの被験者に報告された。脳梗塞の発現例数は両群間で同じであり、血管解離及び動脈瘤破裂に一致する有害事象についても両群間で差がなかった。心血管系事象の発現例数が少なかったことから、確固たる結論を出すことは困難であると考える。

対象患者別では、ダプロデュスタット群は ND 患者での発現率が低く（ダプロデュスタット群 4.61/100 人年、対照群 7.92/100 人年、以下同順）、HD 患者（13.84/100 人年、8.53/100 人年）及び PD 患者（15.51/100 人年）で高い傾向があった。HD 患者ではダプロデュスタット群での発現率が対照群に比べわずかに高かったが、これは PHI113633 試験での群間差に起因していると考えられ、前述した不均衡なランダム化方法が有害事象の発現例数に影響した可能性がある。PHI113633 試験における発現割合は、ダプロデュスタット群で 8%（177 例中 14 例）、対照群で 5%（39 例中 2 例）であった。このうち日本人被験者はダプロデュスタット群の 1 例のみであり、残りの 15 例（ダプロデュスタット群 13 例、対照群 2 例）は非日本人であった。

主要 4 試験における本複合カテゴリーに該当する有害事象の対照群に対するダプロデュスタット群の相対リスク（95%信頼区間）は、全患者集団で 0.78（0.44, 1.35）、ND 患者で 0.51（0.21, 1.23）、HD 患者で 1.05（0.50, 2.21）であった。

透析の血管アクセスの血栓症及び透析デバイスに関連する血栓症は、ESA 注射剤のリスクとして知られている。主要 6 試験の併合解析の結果、これらの血管アクセスの血栓症及び透析デバイスに関連する血栓症の発現は少なかったが、ダプロデュスタット群と対照群で同程度であった。したがって、血管アクセスの血栓症及び透析デバイスに関連する血栓症は（過度の赤血球産生を伴うか否かに関わらず）、ダプロデュスタットを投与する HD 患者におけるリスクと考えられる。

「死亡、心筋梗塞、脳卒中、心不全、血栓塞栓症、血管アクセスの血栓症」に該当する有害事象に対する潜在的リスクの明確な結論は、現時点での安全性データセットでは得られておらず、より多くの被験者及び長期の曝露期間が必要とされる。2.5.1.4.3.に記載したとおり、ダプロデュスタットを用いた大規模な心血管アウトカム試験 2 試験が現在進行中である。こ

れらの試験では、[redacted]、[redacted]評価項目が使用され、他の安全性データとともに IDMC による定期的なレビューが実施されている。直近では [redacted] 例の被験者を含めたデータのレビューが実施され（データカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月）、200807 試験及び 200808 試験における平均追跡期間はそれぞれ [redacted] 日及び [redacted] 日であった。このデータレビュー後、IDMC は[redacted]、[redacted]するよう勧告した。

2.5.5.4.5.2.3. 心筋症

心筋症は、遺伝子組換えマウスを用いた試験結果から、ダプロデュスタットの理論上の懸念であると考えられる [Lei, 2008; Krishnan, 2009; Bekeredjian, 2010; Moslehi, 2010; Hölscher, 2012]。公表されているデータでは、HIF の安定化が心臓に与える作用は試験特有のモデルや実験条件に依り、防御的作用から有害作用まで様々であることが示唆されている [Fielitz, 200; Bao, 2010; Huang, 2011]。また、HIF の安定化を助長する突然変異がヒトに自然発生する場合があるが、心筋症との関連性は認められていない。

ラットにダプロデュスタットを 2 年間経口投与したがん原性試験では、0.8 mg/kg/日（24 mg/日で想定されるヒトでの曝露量の 231 倍に相当）以上の投与で、自然発生性の進行性心筋症の増悪がみられたが、いずれのダプロデュスタット投与群でも頻度及び程度は背景値の範囲内であった（2.4.4.4.）。自然発生性の進行性心筋症の増悪がみられた 0.8 mg/kg/日は、ラットにヘマトクリット値増加を起こす最低用量でもあった。心筋変性の頻度増加は、ESA 注射剤であるダルベポエチンアルファ及び peginesatide のラットを用いた長期反復投与試験でも認められている（2.4.4.4.）。

国際共同第 IIb 相試験である PHI113747 試験及び PHI113633 試験（計 347 例にダプロデュスタットを 24 週間投与）では心エコー検査による評価が実施されたが、左室駆出率に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

主要 6 試験の併合解析では、「心筋症」に該当する有害事象の発現率に投与群間で不均衡はみられなかった［ダプロデュスタット群 1 例（0.22/100 人年）、対照群 1 例（0.32/100 人年）］。

これらの結果は、ダプロデュスタット投与による「心筋症」のリスクを示唆するものではないと考える。

2.5.5.4.5.2.4. 肺動脈性肺高血圧

ヒトでは、急性低酸素刺激に反応し肺血管抵抗が増加する。慢性低酸素症は、肺血管系の構造的リモデリング及び肺動脈性肺高血圧の発症と関連している。HIF の安定化という生物学的作用に基づき、更に HIF 分解能に障害をもたらす突然変異の患者（すなわち、Chuvash 赤血球増多症患者）の表現型の研究[Smith 2006, Formenti 2011]から、HIF の増加は肺動脈性肺高血圧の発症に関与している可能性がある。そのため、ダプロデュスタット投与において肺動脈性肺高血圧の発症が理論上懸念される。ただし、報告されている HD 患者での肺動脈

性肺高血圧の罹患率は高く（18.8～68.8%）[Bolignano 2013]、その主要な原因は肺血管障害ではなく左心性心疾患であることに留意すべきである。

ラットにダプロデュスタットを 5 日間反復経口投与したときに、急性低酸素曝露時の右室収縮期圧（肺動脈圧の代替パラメータ）にわずかな上昇がみられたが、これは統計学的に有意な変化ではなく、低酸素非曝露時の測定値の変動範囲内の変化であった（2.4.2.4.）。また、長期反復投与毒性試験において、肺高血圧を示唆する肺の組織病理学的変化（肺血管の中膜肥厚等）は認められなかった。

健康成人にダプロデュスタット 5 mg 又は 100 mg を 5 日間投与し、正常酸素状態又は低酸素状態下で心エコー検査にて肺動脈収縮期圧を測定したところ、臨床的に意味のある影響は認められなかった（2.7.2.2.2.3.1.）。

第 IIb 相試験（24 週間投与）で実施された心エコー検査では、ND 患者（PHI113747 試験）の肺動脈収縮期圧に臨床的に意味のある変化は認められなかった。HD 患者（PHI113633 試験）では、肺動脈収縮期圧のベースラインからの平均変化量（絶対値）は投与群間で同程度（ダプロデュスタット群 2.7 mmHg、対照群 2.9 mmHg）であったが、臨床的に重要となる可能性のある肺動脈収縮期圧の基準（ベースラインからの上昇が 20 mmHg 超）に該当した被験者数に数値上の不均衡［ダプロデュスタット群 109 例中 8 例（7%）、対照群 20 例中 0 例］がみられた。肺動脈収縮期圧が 35 mmHg を超えた、又は三尖弁最大逆流速度が 2.5 m/s を超えた被験者を肺動脈性肺高血圧であると定義した Post-hoc 解析の結果、ベースライン時には肺動脈性肺高血圧の基準に該当しなかったものの治療期間中に該当した被験者はダプロデュスタット群で 22 例（19%）、対照群で 6 例（29%）であった。ベースライン時に基準に該当していた被験者で、治療期間中も基準に該当した被験者はダプロデュスタット群で 37 例（32%）、対照群で 7 例（33%）であった。

主要 6 試験の併合解析では、「肺動脈性肺高血圧」に該当する有害事象はダプロデュスタット群の 4 例（0.88/100 人年）に発現したが、対照群ではみられなかった。発現した 4 例の個別症例レビューの結果、ダプロデュスタットによる有害な作用の発現は示唆されなかった。第 IIb 相試験（HD 患者対象の PHI113633 試験）で発現した 2 例は事前に規定された心エコー検査において肺動脈収縮期圧の中止基準に該当し、治験責任（分担）医師により肺動脈圧上昇（非重篤）の有害事象が報告された。また、第 III 相試験で発現した残りの 2 例（PD 患者対象の 201753 試験、HD 患者対象の 201754 試験）は、それぞれ肺塞栓症（重篤）及び僧帽弁逆流（重篤、本事象は冠動脈造影のための入院時の検査によって確認された）の発現と同時に、肺高血圧症（非重篤）の有害事象が報告された。

全体として、現時点までの安全性データ全体を考慮すると、ダプロデュスタット投与と「肺動脈性肺高血圧」の関連性を結論づけるにはエビデンスが不十分であると考えられる。前述したダプロデュスタットを用いた現在進行中の[redacted]では、IDMC による肺高血圧症の症例レビューが実施されている。

2.5.5.4.5.2.5. 癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発

ヒトの様々な癌において HIF-α の過剰発現が認められており[Talks, 2000; Zhong 1999]、多くの場合、予後不良との相関が示されている[Semenza 2010; Keith 2012]。HIF の活性化は腫瘍形成能を増加させると考えられているが、低酸素状態は腫瘍微小環境の周知の構成要素であるため、HIF-α の過剰発現は癌の原因ではなく、むしろ低酸素状態に起因する可能性が考えられる。同様に、HIF-α の発現と転帰の間に相関がある場合、それは単により浸潤性の高い腫瘍はより速く増殖するため、より低酸素の状態であり、その結果としてより多くの HIF が発現することを示している可能性がある。様々な細胞種の遺伝子操作により HIF-1α 及び／又は HIF-2α を過剰発現又は欠失させた場合、腫瘍形成を促進させる結果と抑制する結果のいずれの結果も得られている[Semenza 2010, Semenza 2019]。

癌患者を対象とした臨床試験では、ESA 注射剤により癌の罹患率及び死亡率のリスクが増大した[Tonia, 2012]。更に CKD 患者を対照とした TREAT 試験では、悪性腫瘍の既往歴を有する患者の部分集団に対するダルベポエチンの投与により、悪性腫瘍による死亡のリスクが増加する傾向が認められた[Pfeffer, 2009]。ダプロデュスタットの臨床試験では、活動性悪性腫瘍を有する被験者は除外したものの、悪性腫瘍の既往歴を有していても寛解している被験者は除外しなかった。

一連の in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験の結果、ダプロデュスタットはヒトに対して遺伝毒性を示さないと考えられた。また、ラット（ダプロデュスタット単独投与）又はマウス（経口のダプロデュスタット及び皮下への 3 つの主要血中ヒト代謝物の併用投与）を用いた 2 年間のがん原性試験において投与に関連した腫瘍性病変は認められなかった（2.4.4.5.）。

VEGF は腫瘍の血管新生における重要なメディエーターであり、腫瘍の血管新生は HIF-1 により活性化される可能性がある[Liao, 2007]。しかしながら、健康成人のダプロデュスタットの臨床用量において、プラセボと比べて VEGF 値に一貫した影響はみられなかった（2.5.3.5.1.）。第 II 相試験では VEGF 値を測定したものの測定値のばらつきが大きく、ダプロデュスタット投与によるベースラインからの一貫した変化は認められなかった（2.7.4.3.2.）。

主要 6 試験の併合解析では、「癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発」に該当する有害事象の発現率は、ダプロデュスタット群（1.77/100 人年）と対照群（1.29/100 人年）で同程度であった。また、主要 4 試験での対照群に対するダプロデュスタット群の相対リスクは 1.19（95%信頼区間：0.29, 4.76）であった。いずれの投与群においても、癌の種類や発現部位に関する特定の傾向はみられなかった。現時点では追跡症例が少なく、追跡期間も短いことから、「癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発」のリスクを否定あるいは証明するだけの十分な投与経験が得られていないと考える。

主要 6 試験の併合解析の結果からはダプロデュスタット投与による「癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発」の兆候は認められず、マウス及びラットの 2 年間投与試験においてもがん原性は認められていない。しかしながら、現時点での安全性データセットからはこのリ

スクの可能性を否定することはできない。ダプロデュスタットを用いた現在進行中の[redacted]（及び[redacted]）では、IDMC によって悪性腫瘍もモニタリングされている。

2.5.5.4.5.2.6. 食道及び胃粘膜びらんの発現

非臨床試験では、過剰な薬理作用誘発時（高用量を投与した時）に出血を伴う腺胃びらん及び潰瘍、体重減少を伴う摂餌量減少、並びに軟便／水様便及び嘔吐が認められた。ラットでヘマトクリットの顕著な増加を引き起こす用量の ESA 注射剤を反復投与したときに胃のびらんが認められていることから（2.4.4.4.4.）、発症したびらん及び潰瘍は、ヘマトクリットの顕著な増加に伴う循環障害による可能性が高いと考えられる。

主要 6 試験の併合解析では、「食道及び胃粘膜びらんの発現」に該当する有害事象の発現率は、ダプロデュスタット群（4.00/100 人年）と対照群（3.26/100 人年）で同程度であった。主要 4 試験でのダプロデュスタット群の相対リスクは 1.06（95%信頼区間：0.46, 2.42）であった。

これらの結果は、CKD 患者に投与した用量でのダプロデュスタット投与と「食道及び胃粘膜びらんの発現」との関連性を示唆するものではないと考える。

2.5.5.4.5.2.7. 増殖性網膜症、黄斑浮腫、脈絡膜血管新生

VEGF の局所的生成の増加は、糖尿病性増殖性網膜症でみられる網膜血管新生、加齢黄斑変性でみられる脈絡膜漏出、浮腫及び血管新生と関連している[Campochiaro, 2006]。ダプロデュスタットによる HIF 刺激により、VEGF が増加し、結果として増殖性網膜症、黄斑浮腫又は脈絡膜血管新生を引き起こす可能性が懸念されていた。

このため、第 I 相及び第 II 相試験において VEGF 値を測定し、国内第 III 相試験及び国際共同第 IIb 相試験（PHI113633 試験、PHI113747 試験）において、眼科専門医による総合的な眼科評価を実施した。その結果、2.5.3.5.1.に記載したとおり、ダプロデュスタットの臨床用量を健康成人又は CKD 患者に投与した際に、VEGF 値に一貫した変化は認められなかった。

また、眼科検査を実施した主要な試験（PHI116099 試験を除く試験）の併合解析では、眼科専門医による眼科検査で異常所見を有すると判断された被験者の割合は投与群間で同程度であった［ダプロデュスタット群 62 例（9%）、対照群 36 例（9%）］。更に、主要 6 試験の併合解析では、「増殖性網膜症、黄斑浮腫、脈絡膜血管新生」に該当する有害事象の発現率に群間差はみられなかった（ダプロデュスタット群 3.55/100 人年、対照群 3.26/100 人年）。主要 4 試験でのダプロデュスタット群の相対リスク（95%信頼区間）は、全体集団で 1.19（0.52, 2.72）、ND 患者で 1.19（0.42, 3.43）、HD 患者で 1.17（0.30, 4.52）であった。

CKD 患者にダプロデュスタットを最大 25 mg まで最長 52 週間投与した第 II 相及び第 III 相試験で実施された眼科評価、報告された特に関心のある有害事象、並びに第 I 相及び第 II

相試験での VEGF の結果に基づき、「増殖性網膜症、黄斑浮腫、脈絡膜血管新生」はダプロデュスタットの安全上のリスクを示唆するものではないと考える。

2.5.5.4.5.2.8. 炎症性関節疾患（関節リウマチ等）の増悪

炎症性のリウマチ関節において、低酸素及び炎症誘発性サイトカインに伴う HIF 関連遺伝子の活性化は、血管新生、リウマチ滑膜線維芽細胞の増殖及び浸潤に関与すると考えられる[Westra, 2010; Muz, 2009]。そのため、炎症性関節疾患の増悪はダプロデュスタットの理論上の懸念である。

しかしながら、非臨床試験において関節炎症／関節炎を示唆する所見は認められなかった（2.4.2.2.2.）。更に主要 6 試験の併合解析では、「関節リウマチの増悪」に該当する有害事象の発現は非常に少なく（ダプロデュスタット群 3 例、対照群 1 例の計 4 例）、発現率には明らかな群間差はみられなかった（ダプロデュスタット群 0.66/100 人年、対照群 0.32/100 人年）。主要 4 試験でのダプロデュスタット群の相対リスクは 0.36（95%信頼区間：0.01, 21.87）であった。

これらの結果は、ダプロデュスタット投与による「炎症性関節疾患の増悪」のリスクを示唆するものではないと考える。

2.5.5.4.5.3. 過敏症

全患者集団において、薬物過敏症に関連している可能性のある有害事象を特定するために、MedDRA 標準検索方式（狭域）の「過敏症」を用いた。各事象の発現率は低く、ダプロデュスタット群で発現率が高かった接触皮膚炎（ダプロデュスタット群 3.34/100 人年、対照群 0.97/100 人年、以下同順）、発疹（2.22/100 人年、0.32/100 人年）、蕁麻疹（1.10/100 人年、発現なし）を除き、両群での発現率は同程度であった。すべての事象は非重篤であり、重症度は軽度及び中等度であった。また、ダプロデュスタット群の接触皮膚炎の 1 例を除き、治験薬投与中止に至った事象はなかった。詳細は、2.7.4.2.1.5.1.4.4.に記載する。

2.5.5.4.6. 血圧

ESA 注射剤を対照とした 24 週間以上の試験での血圧の結果を表 2.5.5-10 に示す。治験実施計画書上には、試験期間を通して降圧薬の治療内容の変更に対する制限は設けなかった。

201753 試験及び 201754 試験では、収縮期血圧にベースラインからの変化はほとんど又は全く認められなかった。しかしながら、血圧上昇のために降圧薬の治療内容を変更した被験者の割合は、ダプロデュスタット群では対照群（エポエチンベータペゴル群、ダルベポエチンアルファ群）と比べて低かった［201753 試験：38%（57 例）、45%（68 例）、201754 試験：38%（51 例）、49%（66 例）］。

PHI113747 試験では、収縮期血圧のベースラインからの変化量に群間差はほとんど又はまったく認められなかった（投与 24 週時の群間差：0.61 mmHg、95%信頼区間：-3.68～4.89）。更に、降圧薬を増加した被験者の割合に両群間で差はみられなかった。PHI113633 試験では、

収縮期血圧のベースラインからの変化量はダプロデュスタット群（0.66 mmHg）で対照群（6.13 mmHg）と比べて小さく、投与 24 週時の調整済み変化量の群間差は-5.47 mmHg（95%信頼区間：-12.17～1.23）であった。しかしながら、降圧薬を増加した被験者がダプロデュスタット群（22 例、12%）で対照群（2 例、5%）より多かったことが、結果の解釈を複雑にしている。

表 2.5.5-10　収縮期血圧のベースラインからの変化量及び降圧薬を変更した被験者の割合（201753、201754、PHI113747、PHI113633 試験：Safety 集団）

	Daprodustat	ESA Control
Phase III studies: 52 weeks		
201753 (ND)	(N=149)	(N=150)
Baseline SBP (mmHg), n	149	150
Mean ± SD	135.5 ± 17.02	136.7 ± 16.59
SBP change from baseline at end, n	111	113
Mean ± SD	-1.5 ± 20.75	-0.5 ± 19.06
HTN medications changed due to increased BP[1], n (%)	57 (38)	68 (45)
201754 (HD)[2]	(N=136)	(N=135)
Baseline SBP (mmHg), n	136	135
Mean ± SD	139.4 ± 23.21	136.9 ± 23.30
SBP change from baseline at end, n	115	119
Mean ± SD	-0.5 ± 24.07	2.1 ± 27.17
HTN medications changed due to increased BP[1], n (%)	51 (38)	66 (49)
Phase II studies: 24 weeks		
PHI113747 (ND)	(N=170)	(N=80)
Baseline SBP (mmHg), n	150	74
Mean ± SD	138.02 ± 18.528	136.35 ± 16.543
Model adjusted SBP change from baseline at end[3], n	137	66
Mean	-0.01	-0.61
Model adjusted treatment difference, mean (95% CI)	0.61 (-3.68, 4.89)	
Increase in HTN medications[4], n (%)	25 (15)	11 (14)
PHI113633 (HD)[2]	(N=177)	(N=39)
Baseline SBP (mmHg), n	163	36
Mean ± SD	141.54 ± 17.438	139.52 ± 18.727
Model adjusted SBP change from baseline at end[3], n	112	31
Mean	0.66	6.13
Model adjusted treatment difference, mean (95% CI)	-5.47 (-12.17, 1.23)	
Increase in HTN medications[4], n (%)	22 (12)	2 (5)

Data Source: 201753 CSR Table 3.115, Table 3.117, Table 3.125, 201754 CSR Table 3.45, Table 3.46, Table 3.50, PHI113747 CSR Table 8.28, Table 8.29, PHI113633 CSR Table 8.30, Table 8.31
BP= Blood pressure, HTN= Hypertension, SBP= Systolic Blood Pressure
1. The summary is based on a eCRF question "Has the subject had any change in anti-hypertensive medications (type and/or dose) due to increased blood pressure?"
2. For 201754 BP measured post-dialysis is shown; for PHI113633 BP measured at pre-dialysis is shown.
3. Change from Baseline was analyzed using a repeated measures model with terms included for baseline, treatment, week, and treatment*week. Least square mean estimates and treatment differences of Daprodustat to ESA Control along with 95% CI are provided.
4. Baseline and Week 24 or last known visit were compared to derive the increase.

201753 試験の PD 患者では、収縮期血圧のベースラインからの変化は投与 52 週時にほとんど認められなかった（ベースラインからの平均変化量±標準偏差：0.8±22.21 mmHg）。

拡張期血圧の結果は収縮期血圧の結果と一致していた。拡張期血圧の詳細は 2.7.4.4.1.に記載する。

主要 6 試験の併合解析では、ダプロデュスタット群と対照群で高血圧（7.00/100 人年、6.27/100 人年）及び血圧上昇（3.80/100 人年、2.27/100 人年）の有害事象発現率は同程度であった。

全体として、降圧薬を増加した被験者（血圧上昇のために降圧薬の治療内容を変更した被験者を含む）はダプロデュスタット群で対照群に比べて多かった PHI113633 試験を除き、概ねダプロデュスタット群で対照群に比べて少なかったが、血圧の変化量は両群で同程度であった。高血圧及び血圧上昇は ESA 注射剤の既知の作用であり、ESA 注射剤の添付文書にも記載されている。

2.5.5.4.7. 臨床検査値

全体的に、主要な 6 試験では試験期間中の血液学的検査値及び生化学検査値に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。また、臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した被験者がいくつかの臨床検査項目でみられたが、その被験者の割合はダプロデュスタット群と対照群で概ね同程度であった。血液学的検査及び生化学検査の結果において、試験間の結果に対象患者（ND 患者、HD 患者、PD 患者）の違いや前治療の ESA 使用の有無による差は認められなかった（2.7.4.3.1.）。

血中カリウムに関しては、主要 6 試験の併合解析では「高カリウム血症」及び「血中カリウム増加」の有害事象発現割合がダプロデュスタット群で対照群と比べてわずかに高かったが、いずれの事象も両群共に 5%未満であった（高カリウム血症：4%、3%、血中カリウム増加：1%、1%未満）。重度の事象及び治験薬投与中止に至った事象は認められなかった。重篤な事象として、高カリウム血症がダプロデュスタット群の 2 例及び対照群の 1 例（いずれも 1%未満）に報告された。

これらの有害事象の結果を踏まえ、第 III 相試験の臨床検査値を評価した。第 III 相試験では、カリウムのベースラインからの変化は認められなかった。臨床的に重要となる可能性のあるカリウム（上昇）の基準に該当した被験者の割合は、ND 患者及び HD 患者ではダプロデュスタット群で対照群よりも低く、PD 患者では該当する被験者がいなかった。これらの結果より、ダプロデュスタット投与により懸念されるカリウムへの影響はないと考えられる。詳細は 2.7.4.2.1.5.1.4.2.に示す。

2.5.5.4.7.1. 脂質パラメータ

ND 患者（201753 試験）及び HD 患者（201754 試験）のいずれにおいても、投与 52 週時にダプロデュスタット群で総コレステロール（それぞれ-5%、-8%）、高比重リポ蛋白（HDL）コレステロール（-8%、-10%）、低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール（-5%、

-8%）はベースラインからわずかに減少し、対照群ではほとんど変化がみられなかった。LDL コレステロール／HDL コレステロール比に明らかな変化はみられなかった。この結果は、日本人を対象とした第 IIa 相試験（PHI116099 試験）及び第 III 相試験（204716 試験）の結果と概ね一致していた。

LDL コレステロール高値及び HDL コレステロール低値は、横断的疫学研究において冠動脈性心疾患のリスク因子であることが確立されている。しかしながら、LDL コレステロール／HDL コレステロール比は、個々の測定値よりも優れたリスクの予測因子である[Natarajan 2003]。また、LDL コレステロールを低下させるための治療介入は心血管系疾患リスクを低下させることが示されているが、HDL コレステロールを増加させるための治療介入では心血管系疾患リスクに対する同様の効果は示されていない。ダプロデュスタット群では、LDL コレステロール及び HDL コレステロールの両方がわずかに同程度減少したが、この脂質プロファイルが冠動脈性心疾患のリスクを上昇させる可能性は低いと考える。最終的な結論は、現在進行中のダプロデュスタットを用いた [redacted]（[redacted]及び [redacted]）の結果から明らかにする計画であり、これらの試験では IDMC によって被験者の安全性がモニタリングされている。

2.5.5.4.8. 特別な患者集団

併合解析にてサブグループ解析（年齢、性別、体重、心血管系疾患の既往歴／合併症の有無、血栓・梗塞・閉塞に関連した疾患の既往歴／合併症の有無、及び前治療の ESA 注射剤使用の有無）を行った結果、サブグループを通して対照群と比較してダプロデュスタット群の安全性プロファイルに違いはみられなかった。結果の詳細は、2.7.4.5.に提示した。

2.5.5.4.8.1. 内因性要因

年齢

主要 6 試験の併合解析には、65 歳未満の被験者 516 例、65 歳以上の被験者 682 例が含まれた。ダプロデュスタット群の有害事象発現率は、65 歳未満の被験者で 357.68/100 人年、65 歳以上の被験者で 354.86/100 人年であり、両被験者で同程度であった。ダプロデュスタット群では、65 歳未満の被験者における上咽頭炎（51.16/100 人年）及び悪心（13.94/100 人年）の発現率が、65 歳以上の被験者（上咽頭炎：41.67/100 人年、悪心：3.91/100 人年）と比べて高く、対照群でも同様の傾向が認められた。その他の事象の発現率は、ダプロデュスタット群では 65 歳未満の被験者と 65 歳以上の被験者で同程度であった。

性別

主要 6 試験の併合解析には、女性 483 例、男性 715 例の被験者が含まれた。ダプロデュスタット群の有害事象発現率は、女性の被験者で 349.43/100 人年、男性の被験者で 360.47/100 人年と両被験者で同程度であり、対照群でも両被験者で同程度であった。ダプロデュスタット群では、女性の被験者における上咽頭炎の発現率（39.74/100 人年）が男性の被験者（49.26/100 人年）と比べて低く、嘔吐の発現率（13.92/100 人年）が男性の被験者（4.23/100

人年）と比べて高かった。同様の傾向は対照群でも認められた。その他の事象の発現率は、ダプロデュスタット群では女性の被験者と男性の被験者で同程度であった。

体重

主要 6 試験の併合解析には、ベースライン時での体重 55 kg 未満の被験者 341 例、体重 55 kg 以上の被験者 857 例が含まれた。ダプロデュスタット群での有害事象発現率は、体重 55 kg 未満の被験者で 372.83/100 人年、体重 55 kg 以上の被験者で 349.68/100 人年と両被験者で概ね同程度であり、対照群でも両被験者で概ね同程度であった。ダプロデュスタット群では、上咽頭炎の発現率が体重 55 kg 未満の被験者（58.75/100 人年）で体重 55 kg 以上の被験者（40.39/100 人年）と比較して高く、悪心の発現率が体重 55 kg 未満の被験者（3.58/100 人年）で体重 55 kg 以上の被験者（10.25/100 人年）と比較して低かった。その他の事象の発現率は、ダプロデュスタット群では体重 55 kg 未満の被験者と体重 55 kg 以上の被験者で同程度であった。

心血管系疾患の既往歴／合併症の有無

主要 6 試験の併合解析には、心血管系疾患の既往歴／合併症を有する被験者 433 例、有さない被験者 765 例が含まれた。ダプロデュスタット群の有害事象発現率は、心血管系疾患の既往歴／合併症を有さない被験者（343.04/100 人年）で有する被験者（380.52/100 人年）と比較して低く、対照群でも同様の傾向が認められた。ダプロデュスタット群では、個々の有害事象の発現率は心血管系疾患の既往歴／合併症を有さない被験者と有する被験者と同程度であった。

血栓・梗塞・閉塞に関連した疾患の既往歴／合併症の有無

主要 6 試験の併合解析には、血栓・梗塞・閉塞に関連した疾患の既往歴／合併症を有する被験者 224 例、有さない被験者 974 例が含まれた。ダプロデュスタット群の有害事象発現率は、血栓・梗塞・閉塞に関連した疾患の既往歴／合併症を有さない被験者（349.03/100 人年）で、有する被験者（386.43/100 人年）と比較して低く、対照群でも同様の傾向が認められた。ダプロデュスタット群では、嘔吐の発現率が血栓・梗塞・閉塞に関連した疾患の既往歴／合併症を有する被験者（11.89/100 人年）で有さない被験者（6.59/100 人年）と比較して高かった。その他の事象の発現率は、ダプロデュスタット群では血栓・梗塞・閉塞に関連した疾患の既往歴／合併症を有さない被験者と有する被験者で同程度であった。

腎機能低下

201753 試験の ND 患者では、CKD ステージ（ステージ 3～5）のサブグループ間で安全性所見に明らかな差はなかった。しかしながら、ステージ 3（35 例）の被験者数はステージ 4（137 例）及び 5（127 例）の被験者数と比較して少なかったことから、サブグループ間の比較結果の解釈には注意を要する。

1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、ダプロデュスタット群（ステージ 3：100%、ステージ 4：92%、ステージ 5：90%、以下同順）とエポエチンベータペゴル群（95%、84%、93%）で意味のある差異はなかった。

CKD ステージに伴う増加傾向が両群共にみられた事象は、腎機能障害、慢性腎臓病及び便秘であった。そう痒症はダプロデュスタット群（0%、7%、12%）で増加傾向がみられたが、エポエチンベータペゴル群（5%、3%、3%）ではその傾向はみられなかった。ダプロデュスタット群でみられたそう痒症はいずれも軽度であった。基本語（PT）の血圧上昇と高血圧を合わせて集計した場合、両群間に CKD ステージによる明らかな差はなかった（2.7.4.5.1.2.1.）。その他の有害事象については、いずれのサブグループでも両群間で明らかな差はなかった。

常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）

非臨床研究により、多発性嚢胞腎の進行に HIF-1α が何らかの役割を果たしている可能性を示唆する in vivo のエビデンスが示されている[Kraus, 2018]。Kraus らは、ADPKD のマウスモデル（誘導性腎臓上皮細胞特異的 Pkd1 欠損モデル）において、PHD 阻害薬である FG-2216 の投与後に嚢胞の成長促進及び死亡率の増加（腎障害が関係している可能性が高い）がみられたことを報告している。しかしながら、本研究で使用された FG-2216 の用量では赤血球産生能が高まり、投与開始から 8 週間の期間に正常レベルを超えるヘマトクリット絶対値の増加（10%以上）がみられた。本研究での使用量よりも低用量でヘマトクリット増加の程度が少ない場合に、すなわち CKD 患者に臨床用量を投与したときに嚢胞の増大がみられるかどうかについては、Hofherr らの論評で述べられているように不明である[Hofherr, 2018]。

ダプロデュスタットの毒性試験から得られた非臨床データを検討した結果、対照群と比較し、ダプロデュスタットを投与した動物で腎嚢胞悪化（発現頻度の増加や重症度の悪化）は認められなかった（2.4.2.2.2.）。しかしながら、これらの毒性試験で用いられた野生型動物の背景データでは、腎嚢胞の発現頻度は非常に低く、Kraus の論文で用いられたマウスと比較することはできない。

これらの非臨床所見とヒトの ADPKD の進行との関連性は不明である。ADPKD は、組織虚血を引き起こす嚢胞増大と関連した局所的低酸素症を続発する高い EPO レベルと相関性がある。ADPKD を有する CKD ステージ初期の患者での実際の腎性貧血の有病率に関しては文献では情報が限られてはいるものの、ステージ 3 及び 4 の患者において腎性貧血の発現はより頻度が少ないとみられる[de Almeida 2008]。

ダプロデュスタットの臨床試験に参加した ADPKD を有する被験者はほとんどいなかったため、このような集団における腎機能に対する潜在的な影響に関するデータは限られている。201753 試験の ND 患者では、10 例（各投与群 5 例）が ADPKD を有していた。ADPKD を有する被験者のベースライン eGFR は、ADPKD を有さない被験者と比較し低かった。試験期間中、ADPKD の有無にかかわらず、ダプロデュスタット群及びエポエチンベータペゴル群ともに eGFR が低下した。ADPKD を有する被験者でダプロデュスタットの作用が増強する徴候はみられなかったが、ADPKD を有する被験者は 5 例のみであったため、結論は導き出せない。

ADPKD のマウスモデルにおいて PHD 阻害薬である FG-2216 でみられた影響は、理論的なリスクとして ADPKD を有する患者でみられる可能性が考えられる。

肝機能低下

軽度及び中等度の肝機能低下者を対象としたダプロデュスタットの薬物動態試験の成績を用いた母集団 PK 解析から、軽度又は中等度の肝機能低下者に開始用量の調節は必要ないとの結論が導かれた（2.5.3.3.4.）。

重度の肝機能低下者を対象としたダプロデュスタットの試験は実施していない。ダプロデュスタットは、主に肝臓で代謝されるため、重度の肝機能低下者にはダプロデュスタットは推奨しない。

2.5.5.4.8.2. 外因性要因

主要 6 試験の併合解析には、前治療の ESA 使用者 807 人、ESA 非使用者 391 人が含まれた。ESA 使用者には ESA 非使用者に比べて、HD 患者及び PD 患者が多く含まれていた。

ダプロデュスタット群の有害事象発現率は、ESA 非使用者（305.02/100 人年）で ESA 使用者（387.60/100 人年）と比較して低く、対照群でも同様の傾向が認められた。ダプロデュスタット群では、ESA 非使用者における上咽頭炎（41.71/100 人年）、下痢（8.24/100 人年）、悪心（4.71/100 人年）、挫傷（1.34/100 人年）、及びシャント狭窄（1.34/100 人年）の発現率が ESA 使用者（上咽頭炎：47.81/100 人年、下痢：16.61/100 人年、悪心：9.87/100 人年、挫傷：9.50/100 人年、及びシャント狭窄：6.81/100 人年）と比べて低く、対照群においても同様の傾向が認められた。また、ダプロデュスタット群では慢性腎臓病の発現率が ESA 非使用者（6.06/100 人年）で ESA 使用者（0.99/100 人年）と比べて高く、対照群でも同様の傾向であった。これは、ESA 使用者では ESA 非使用者に比べ、悪化に至るほどの腎機能が残っていない HD 患者が多かったことが影響していると考えられた。その他の事象の発現率は、ESA 非使用者と ESA 使用者で同程度であった。

2.5.5.4.9. 薬物相互作用

ダプロデュスタットと CYP2C8 の強い阻害薬（gemfibrozil）との併用により、ダプロデュスタットの曝露量の著しい増加が認められるため（2.7.2.3.4.1.）、本剤との併用を避けるべきだが、gemfibrozil は本邦では未承認の薬剤である。

CYP2C8 の誘導薬との相互作用試験は実施していないが、CYP2C8 の誘導薬と併用した場合、ダプロデュスタットの曝露量が減少する可能性があり、本剤の効果が減弱する恐れがある。したがって、ダプロデュスタットと CYP2C8 の中程度の誘導薬（リファンピシン）を併用する際には注意することとし、患者の状態を慎重に観察する必要があると考える。

第 II 相及び第 III 相試験の結果を用いた母集団薬物動態解析（2.7.2.3.4.1.）において、CYP2C8 阻害薬であるクロピドグレル併用群の AUC は、非併用群と比較してそれぞれ 2.65 倍及び 1.75 倍であった。第 II 相及び第 III 相試験において、ダプロデュスタットとクロピドグレル（主に 75 mg、1 日 1 回投与と推定される）を併用した被験者は、ダプロデュスタット単独投与した被験者投与群又は対照薬である ESA とクロピドグレルを併用した被験者と

比較して、Hgb 値の分布に違いはみられなかった（2.7.3.3.3.2.11.）。さらに、クロピドグレルを併用した被験者数は少なかったものの、クロピドグレル併用の有無別に解析したところ、これら第 III 相の 201753 及び 201754 試験の併合解析では、有害事象の発現に違いを生じさせる明らかなシグナルは認められなかった（2.7.4.5.3.2.1.）。

クロピドグレルを連日投与する場合の推奨 1 日用量（主に 75 mg）を併用する場合には、ダプロデュスタットの開始用量の調節は必要ないと考えられる。クロピドグレル（300 mg）は、連日投与の 1 日用量ではなくローディングドーズとしてのみ承認されている。

2.5.5.4.10. 離脱症状、薬物乱用、過量投与

ダプロデュスタットの薬物乱用及び依存の可能性について評価する試験は実施していない。既知の作用機序及び薬理活性の知見、及び非臨床薬物動態試験（2.6.4.3.2.2.2.）において、脳内放射能は血漿中放射能の約 2%と、脳内への移行はわずかであったことから、ダプロデュスタットが依存を起こす可能性を示唆するエビデンスはない。

健康成人が、ダプロデュスタット単剤又は他との組み合わせにより、運動能力向上の目的で乱用する可能性はあり得る。ESA 製剤はこのような目的で利用され、PHD 阻害薬でも同様である[Buisson, 2016]。

ダプロデュスタット過量投与の予測される所見として、過度もしくは急激な Hgb 濃度の上昇に伴う徴候及び症状が含まれる。したがって、真性赤血球増加症、Hgb の急激な上昇、もしくは血栓塞栓症関連の事象について、注意深く患者をモニターする必要がある。健康被験者では、ダプロデュスタットは単回投与として 500 mg まで投与されている。本用量では、胃腸障害に該当する有害事象（例：悪心、腹痛）及び頭痛が認められた（PHI113635 試験）。ダプロデュスタットはタンパク結合率が高く、血液透析によるダプロデュスタットのクリアランスは低いため、血液透析はダプロデュスタット除去に有効な手段とはなり得ないと考えられる。腹膜透析によるダプロデュスタットのクリアランスはごくわずかである。

2.5.5.4.11. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ダプロデュスタットは、自動車運転及び機械操作に対する影響について評価する試験は実施していない。「精神状態の変化」や「傾眠」等の神経系障害は、よくみられる有害事象として報告されなかった。ダプロデュスタットの薬理学的又は安全性プロファイルより、本活動に悪影響を及ぼす可能性は示唆されていない。

2.5.5.5. 安全性の結論

- 本申請に用いた安全性データにおいてダプロデュスタットの忍容性は概ね良好であり、有害事象プロファイルは ESA 注射剤と同様であった。安全性の併合解析で発現率の高かった有害事象は、対象患者集団で特徴的によくみられる事象であった。
- ダプロデュスタットは、その薬理作用により、過度の赤血球産生を引き起こし、血栓症や組織虚血を発症させる可能性がある。ただし、腎性貧血の治療を受けている患者では Hgb 値を定期的に測定しており、赤血球産生の刺激効果はダプロデュスタットの投与中止により消失する。ESA 注射剤でも同様の安全性リスクが過去数十年で報告されてい

ることから、過度の赤血球生成を回避すべきであるとの腎臓専門医の認識は高い。ダプロデュスタットを処方する医師にとって、第 III 相試験で使用された用量調節アルゴリズムは血栓症のリスクを回避するための適切な指針になると考えられる。

- 薬物相互作用試験の結果から、新たな重要なリスクが特定された。この試験では、ダプロデュスタットと強い CYP2C8 阻害薬（gemfibrozil）との併用は、ダプロデュスタットの曝露量に著しい増加が認められるため、併用を避ける必要性が示されたが、gemfibrozil は本邦では未承認の薬剤である。薬物相互作用試験で評価されていないものの、ダプロデュスタットと中程度の CYP2C8 誘導薬（リファンピシン）を併用した場合、ダプロデュスタットの曝露量が減少する可能性があるので、併用する際には注意を要する。
- 癌に関連した死亡、腫瘍の進行と再発は、HIF の作用機序から想定される潜在的なリスクである。マウス及びラットの 2 年間投与試験においてがん原性は認められていないが、現在の安全性データからこのリスクを特定あるいは否定することはできない。したがって、活動性の悪性腫瘍を有する患者に対してダプロデュスタットの使用は推奨されない。
- CKD 患者では心血管系事象が増加するリスクがある。また、循環血中の EPO 濃度の上昇をもたらす高用量の ESA 注射剤の使用は、心血管系事象が増加するリスクと相関する。ダプロデュスタットは、ESA 注射剤と作用機序が異なるため、このリスクを有さない可能性がある。ダプロデュスタットの安全性データではダプロデュスタット群で対照群より多くの心血管系事象が認められたが、各事象の発現例数は非常に少なかったために確固たる結論を出すことは困難である。現在進行中の [redacted] の結果から、心血管系リスクの最終評価を行う計画である。
- 肺動脈性肺高血圧の評価に用いた非臨床及び臨床データ全体を考慮すると、ダプロデュスタット投与との関連性を結論づけるにはエビデンスが不十分であると考えられる。現在進行中の [redacted] では IDMC が安全性情報をモニタリングしているが、個別症例レビューの項目として肺動脈性肺高血圧が含まれている。
- 上記以外にも、HIF の作用機序又は非臨床試験結果に基づく潜在的リスクを体系的に定義し、食道及び胃粘膜びらんの発現、心筋症、増殖網膜症、黄斑浮腫、脈絡膜血管新生、関節リウマチの増悪を含め、特に関心のある有害事象として収集し評価した。主要 6 試験の併合解析では、これらの理論上又は潜在的リスクは特定されなかった。
- ADPKD のマウスモデルでは、PHD 阻害薬である FG-2216 投与によって HIF 経路が活性化されると、嚢胞が増大し死亡率が増加した。理論上、マウスモデルでのこの作用が、ヒト ADPKD 患者でも認められる恐れがある。
- CKD 患者は高血圧の罹患率が高い。血圧の変化量はダプロデュスタット及び ESA 注射剤で同程度であった。降圧薬の増加（血圧上昇のための降圧薬の治療内容の変更を含む）は両群共にみられ、ESA 注射剤を使用した被験者に多い傾向が認められた。血圧上昇は ESA 注射剤の既知の作用であり、添付文書に記載されている。ダプロデュスタットの使用はコントロールされていない高血圧を有する患者に対して推奨されない。
- 血管アクセスの血栓症及び透析デバイスに関連する血栓症は、ESA 注射剤のリスクとして知られている。主要 6 試験の併合解析の結果、これらの血管アクセスの血栓症及び

透析デバイスに関連する血栓症の発現は少なかったが、ダプロデュスタットと ESA 注射剤で同程度であった。したがって、血管アクセスの血栓症及び透析デバイスに関連する血栓症は（過度の赤血球産生を伴うか否かに関わらず）、ダプロデュスタットを投与する HD 患者におけるリスクと考えられる。

- 過敏症として主に接触皮膚炎、発疹及び蕁麻疹が報告された。これらの事象は非重篤で軽度から中等度の重症度であり、治験薬投与中止に至った事象はまれであった。

結論として、日本人を対象とした第 III 相試験（201753 試験、201754 試験、204716 試験）及び第 IIa 相試験（PHI116099 試験）、並びに国際共同第 IIb 相試験（PHI113747 試験、PHI113633 試験）の結果に基づき、今回申請した用法・用量のダプロデュスタットの安全性及び忍容性が確認された。

2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1. 治療の背景

CKD は身体を衰弱させる進行性疾患で、糖尿病、高血圧、糸球体腎炎、嚢胞性疾患等の様々な疾患によって引き起こされる。患者の多くで CKD の進行とともに貧血が発症し、日本人では、ステージ 3/4/5 の CKD 患者の約 32%に腎性貧血が認められる[Akizawa, 2018]。進行性腎疾患患者では、EPO の相対的又は絶対的欠乏が生じ、尿毒症による慢性炎症により赤血球産生時の鉄利用能が低下する。透析による慢性的失血、感染の頻発、赤血球の寿命短縮は貧血を更に悪化させる。また、貧血が治療せずに放置された場合には QOL が低下し、Hgb 低値に伴って長期生存が妨げられる可能性もある[Locatelli, 2012]。

腎性貧血に対する現行の治療法は、鉄補充療法（静注／経口）、ESA 注射剤、輸血等であるが、いずれの治療法にも大きな限界がある。

- 鉄剤：鉄補充療法の主な治療目的は、鉄欠乏を是正することである。経口鉄剤については、消化管不耐性（嘔気・嘔吐等消化器症状を主とする）による服薬遵守低下が認められる。また、静注鉄剤では、まれにアナフィラキシーが生じる。ND 患者を対象としたランダム化臨床試験で、静注鉄剤投与時に感染や主要心血管イベントによる入院リスクの上昇が認められたが[Agarwal, 2015]、その後実施された HD 患者を対象とした試験では、高用量の静注鉄剤投与によるリスク上昇は認められなかった[MacDougall, 2019]。近年実施された HD 患者を対象とした定量的肝 MRI 試験では、静注鉄剤の累積投与量と鉄過剰のリスクとの間に強い相関があることが示唆された[Rostoker, 2016]。日本透析医学会は鉄過剰による鉄毒性を懸念し、維持的な静注鉄剤投与を行わないよう注意喚起している[日本透析医学会, 2016]。

- ESA 注射剤：ESA 注射剤は、赤血球数及び Hgb 値を適切なレベルに維持するために不十分な血漿中 EPO 濃度を上昇させることを目的として使用する。ESA 注射剤の治療では、Hgb 目標値（Hgb 正常値よりも低値）を達成するために、血漿中 EPO 濃度を生理的範囲を大きく超える濃度まで顕著に増加させる（特に静注後）。現在推奨されているよりも Hgb 目標値を高く設定した結果、ESA 注射剤の治療と、癌関連疾患の罹患率や死亡率の増加、主要心血管イベント（脳卒中、心筋梗塞、全死因死亡率等）のリスク上昇並びに高血圧の悪化が認められた[Tonia, 2012, Pfeffer, 2009, Singh, 2006, Drüeke, 2006]。これらのリスク上昇が、到達した高い Hgb 値、あるいは高い Hgb 値に到達させるために用いられた ESA 注射剤の投与量のいずれとの間に関連性があるのかについては不明である。また、ESA 注射剤の更なる限界は、低反応性を示す患者が一部存在することである。これらの患者では、目標範囲に Hgb 値を維持するために非常に高用量の ESA 注射剤を要するか、あるいは高用量の ESA 注射剤を投与しても Hgb 値を適切なレベルに維持することができない。

更に、ESA 注射剤はまれに甚大な合併症である赤芽球形成不全を発症させる。また、患者体内で rhEPO に対する中和抗体が産生されることがあり、この中和抗体が内因性 EPO と交差反応することにより重篤な輸血依存性貧血が引き起こされる。

他の生物学的製剤と同様に、ESA 注射剤は、無菌性を維持し低温で保存する必要があり、有効期限が短いという供給面での課題がある。

- 輸血：回避可能な場合には輸血は実施されない。これは腎移植の可能性を妨げる要因でもある潜在的な同種免疫や感染リスクが懸念されるためである。輸血用血液製剤の感染管理は非常に良好であるものの、血液による新たな感染が発症するリスクは常に存在し、リスクが特定され検査手順が開発される前に感染が広がる可能性もある。

  また、まれに輸血による重篤な反応が発症する。2012 年の本邦での 100,000 単位当たりの推定発現率は、アレルギー反応 4.7 人（95%信頼区間 4.0, 5.5）、アナフィラキシー反応 2.0 人（95%信頼区間 1.5, 2.5）、発熱性非溶血性輸血反応 3.4 人（95%信頼区間 2.8, 4.1）、低血圧反応 1.6 人（95%信頼区間 1.2, 2.0）、輸血関連性呼吸困難 2.6 人（95%信頼区間 2.1, 3.2）、輸血関連性急性肺障害 0.1 人（95%信頼区間 0.0, 0.3）、輸血関連性循環過負荷 0.5 人（95%信頼区間 0.3, 0.8）である[Rogers, 2016]。特に ND 患者では、容量負荷に対応する排泄能に限界があるため、輸血による心肺合併症のリスクが高い。ND 患者の多くは高血圧を合併しており、高血圧による心筋症もまれではなく、心筋症が容量負荷障害を更に悪化させることもある。

  更に、輸血は侵襲的であるため、ND 患者及び PD 患者にとって負担となる可能性がある。また、輸血用血液製剤の管理は、無菌性維持及び保存温度の観点から、技術的に複雑な管理手順を要する。

  また、輸血は鉄過剰を引き起こし、肝臓等の臓器への鉄沈着による臓器機能不全を誘発することがある。

以上のように、貧血に対する注射剤による治療については、ND 患者及び PD 患者において不快感や局所刺激を発症させることがあるが、これらは経口代替療法により回避できると考えられる。更に、ESA 注射剤、鉄剤及び輸血については、大きな限界があり、安全性上の懸念もあるため、腎性貧血において安全かつ有効な経口代替療法に対するアンメットニーズはあると考えられる。

2.5.6.2. ベネフィット

ダプロデュスタットを 1～24 mg の用量範囲で 1 日 1 回経口投与した場合のベネフィットとして以下が挙げられる。

- ダプロデュスタットは、腎性貧血を有する HD 患者及び ND 患者のいずれにおいても、ESA 注射剤と同様に有効であり、多くの被験者で Hgb 値が目標範囲内に到達・維持された。
- ダプロデュスタットは、腎性貧血を有する PD 患者においても有効であり、Hgb 値を目標範囲内に到達・維持させた。
- 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。
- HD 患者では、ESA 注射剤と比べて、ダプロデュスタットで静注鉄剤の併用を必要とする被験者が少なかった。
- ダプロデュスタットの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。安全性の併合データで発現率の高い有害事象は、ダプロデュスタットの対象となる CKD 患者で特徴的に良く認められる事象であった。
- ダプロデュスタットは経口剤であり、ESA 注射剤と比較して、投薬、保管及び廃棄がより簡便である。また、ダプロデュスタットの投薬のために患者の来院を必要としないため、特に症状が無い ND 患者や PD 患者では、ESA 注射剤と比較して来院負担が少ない[Akizawa, 2018]。

2.5.6.3. リスク

ダプロデュスタットを 1～24 mg の用量範囲で 1 日 1 回経口投与した場合のリスクとして以下が挙げられる。

- ダプロデュスタットは、その薬理作用により、過度の赤血球産生を引き起こし、血栓症や組織虚血を発症させる可能性がある。但し、腎性貧血の治療を受けている患者では Hgb 値を定期的に測定しており、赤血球産生の刺激効果はダプロデュスタットの投与中止により消失する。過度の赤血球産生を回避すべきであるとの腎臓専門医の認識は高く、ダプロデュスタットを処方する医師にとって、第 III 相臨床試験で使用された用量調節アルゴリズムは血栓症のリスクを回避するための適切な指針になると考えられる。
- CYP2C8 の強い阻害薬（gemfibrozil）又は CYP2C8 の中程度の誘導薬（リファンピシン）とダプロデュスタットの併用により、ダプロデュスタットの曝露量に臨床的に意義のある大きな変動が認められる又は認められる可能性があるため、併用を避ける又は併用注意とすべきである。なお、gemfibrozil は国内で未承認の薬剤である。
- 癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発は、ダプロデュスタットによる HIF 安定化作用から想定される潜在的リスクである。マウス及びラットの 2 年間投与試験においてがん原性は認められていないが、現在の安全性データからこのリスクを特定あるいは否定

することはできない。したがって、活動性の悪性腫瘍を有する患者に対してダプロデュスタットの使用は推奨されない。

- CKD 患者には、心血管イベントが増加するリスクがある。また、循環血中の EPO 濃度の上昇をもたらす高用量の ESA 注射剤の使用は、心血管イベントが増加するリスクと相関する。ダプロデュスタットは、ESA 注射剤と作用機序が異なるため、このリスクを有さない可能性がある。ダプロデュスタットの安全性データで、ESA 注射剤より多くの心血管イベントがダプロデュスタットで認められたが、結論を導くには報告例数が少なかった。進行中の[redacted]の結果から、ダプロデュスタットの心血管イベントに対する潜在的リスクについて明らかにする計画である。
- （過度の赤血球産生を伴わない）血管アクセスの血栓症又は透析デバイスに関連する血栓症は、血液透析患者にするダプロデュスタットのリスクと考えられる。本事象は、ESA 注射剤のリスクとして知られており、臨床試験での本事象の発現頻度は ESA 注射剤と同程度であった。
- ADPKD のマウスモデルで、PHD 阻害薬である FG-2216 投与によって HIF 経路が活性化されると、嚢胞が増大し死亡率が増加した。理論上、マウスモデルでのこの作用が、ヒト ADPKD 患者でも認められるリスクがある。但し、第 III 相試験においてごく一部含まれた ADPKD を有する患者での CKD 進行について、ESA 注射剤と違いはみられなかった。
- 血圧上昇は ESA 注射剤による作用として知られており、ESA 注射剤の添付文書にも記載されている。本作用には、赤血球数及び量の増加及びそれに伴う血液の粘性増加が一部影響している可能性がある。ダプロデュスタットも赤血球数及び量を増加させるため、本作用を有する可能性がある。ダプロデュスタット及び ESA 注射剤で血圧の変化量は同様であった。降圧剤の増加／変更を要した被験者はダプロデュスタットで少なかった。コントロールされていない高血圧を有する患者に対してダプロデュスタットの使用は推奨されない。
- ダプロデュスタット投与時に発現した過敏症反応は、主に発疹、接触皮膚炎、蕁麻疹として報告された。全て非重篤、重症度は軽度及び中等度であった。また、治験薬投与中止に至った事象はまれであった。

2.5.6.4. ベネフィット・リスク評価

腎性貧血の治療において、ダプロデュスタットは以下のエビデンスに基づき、良好なベネフィット・リスクプロファイルを示す。

国際共同試験（最長 24 週間）及び本邦で実施された臨床試験（最長 52 週間）において、予め規定された用法・用量に従って投与され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 値を目標範囲まで効果的に増加させた。また、ダプロデュスタットと ESA 注射剤で、Hgb 目標値を達成した被験者の割合は同程度であったが、静注鉄剤の補充又は降圧剤の増加／変更を要した被験者はダプロデュスタットで少なかった。

腎性貧血に対する有効な治療薬として経口剤が選択できるということは、患者及び医療従事者にとって付加的なベネフィットであり、これには、静脈内投与又は皮下投与となる生物

製剤に比べて、投薬、保存（冷蔵不要）、患者への提供（ND 及び PD 患者が投薬のために来院が不要となる）、廃棄（使用済み注射器等に関連するバイオハザード廃棄物が発生しない）が簡便であるというベネフィットが含まれる。

臨床開発プログラムの試験成績を通して、ダプロデュスタットの忍容性は概ね良好であり、安全性の併合データで発現率の高かった有害事象は、ダプロデュスタットの対象となる患者集団の特徴として良く認められる事象であった。

過度の赤血球産生（これにより、血栓症及び組織虚血を引き起こす可能性がある）はダプロデュスタットの重要な特定されたリスクであるが、モニタリングが容易であり、ダプロデュスタットの投与中止により回復する。高血圧の悪化のリスクも、モニタリングが容易である。また、CYP2C8 の強い阻害薬（gemfibrozil）又は CYP2C8 の中程度の誘導薬（リファンピシン）とダプロデュスタットの併用時におけるリスクについては、併用を避けること又は併用注意とすることで回避できると考える。

以上より、ダプロデュスタットは、腎性貧血の治療に対して現在使用されている ESA 注射剤に代わる臨床的に意義のある経口製剤であると考えられる。添付文書の記載に従って対象患者の選択、用法及び用量、リスクに関する注意を適切に遵守することによりダプロデュスタットの適正使用が可能であると考えられる。

2.5.7. 参考文献

Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. Kidney Int. 2015 Oct;88(4):905-14.

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 Apr;15(2):248-57.

Akizawa T, Okumura H, Alexandre AF, et al. Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients in Japan: A Literature Review. Ther Apher Dial. 2018 Oct;22(5):444-56.

Akizawa T, Pisoni RL, Akiba T, et al. Japanese haemodialysis anaemia management practices and outcomes (1999-2006): results from the DOPPS. Nephrol Dial Transplant. 2008 Nov;23(11):3643-53.

Akizawa T, Saito A, Gejyo F, et al. Low hemoglobin levels and hypo-responsiveness to erythropoiesis-stimulating agent associated with poor survival in incident Japanese hemodialysis patients. Ther Apher Dial. 2014 Oct;18(5):404-13.

Akizawa T, Tsubakihara Y, Hirakata H, et al. A prospective observational study of early intervention with erythropoietin therapy and renal survival in non-dialysis chronic kidney disease patients with anemia: JET-STREAM Study. Clin Exp Nephrol. 2016 Dec;20(6):885-95.

Artunc F, Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2007 Oct;22(10):2900-8.

Babitt JL, Lin HY. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD. Am J Kidney Dis. 2010 Apr;55(4):726-41.

Bao W, Qin P, Needle S, et al. Chronic inhibition of hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylase improves ventricular performance, remodeling, and vascularity after myocardial infarction in the rat. J Cardiovasc Pharmacol. 2010 Aug;56(2):147-55.

Bekeredjian R, Walton CB, MacCannell KA, et al. Conditional HIF-1alpha expression produces a reversible cardiomyopathy. PLoS One. 2010 Jul 21;5(7):e11693.

Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med. 1998 Aug 27;339(9):584-90.

Bolignano D, Rastelli S, Agarwal R, et al. Pulmonary hypertension in CKD. Am J Kidney Dis. 2013 Apr;61(4):612-22.

Buisson C, Marchand A, Bailloux I, et al. Detection by LC-MS/MS of HIF stabilizer FG-4592 used as a new doping agent: Investigation on a positive case. J Pharm Biomed Anal. 2016 Mar 20;121:181-7.

Campochiaro PA. Ocular versus extraocular neovascularization: mirror images or vague resemblances. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 Feb;47(2):462-74.

Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993 Jul;10(7):1093-5.

Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med. 2006 Nov 16;355(20):2071-84.

Fielitz J, Philipp S, Herda LR, et al. Inhibition of prolyl 4-hydroxylase prevents left ventricular remodelling in rats with thoracic aortic banding. Eur J Heart Fail. 2007 Apr;9(4):336-42.

Formenti F, Beer PA, Croft QP, et al. Cardiopulmonary function in two human disorders of the hypoxia-inducible factor (HIF) pathway: von Hippel-Lindau disease and HIF-2alpha gain-of-function mutation. FASEB J. 2011 Jun;25(6):2001-11.

Fukuma S, Yamaguchi T, Hashimoto S, et al. Erythropoiesis-stimulating agent responsiveness and mortality in hemodialysis patients: results from a cohort study from the dialysis registry in Japan. Am J Kidney Dis. 2012 Jan;59(1):108-16.

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.

Hanafusa N, Nomura T, Hasegawa T, et al. Age and anemia management: relationship of hemoglobin levels with mortality might differ between elderly and nonelderly hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2014 Dec;29(12):2316-26.

Hofherr A, Busch T, Köttgen M. HIF-1α drives cyst growth in advanced stages of autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney Int. 2018 Nov;94(5):849-851.

Huang M, Nguyen P, Jia F, et al. Double knockdown of prolyl hydroxylase and factor-inhibiting hypoxia-inducible factor with nonviral minicircle gene therapy enhances stem cell mobilization and angiogenesis after myocardial infarction. Circulation. 2011 Sep 13;124(11 Suppl):S46-54.

Hölscher M, Schäfer K, Krull S, et al. Unfavourable consequences of chronic cardiac HIF-1α stabilization. Cardiovasc Res. 2012 Apr 1;94(1):77-86.

IDMC. recommendation(Meeting [redacted]).

KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney International. Supplements.2012 Aug;2(4):279-335.

Keith B, Johnson RS, Simon MC. HIF1α and HIF2α: sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression. Nat Rev Cancer. 2012 Dec 15;12(1):9-22.

Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA, et al. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a metaregression analysis. Am J Kidney Dis. 2013 Jan;61(1):44-56.

Kraus A, Peters DJM, Klanke B, et al. HIF-1α promotes cyst progression in a mouse model of autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney Int. 2018 Nov;94(5):887-99.

Krishnan J, Suter M, Windak R, et al. Activation of a HIF1alpha-PPARgamma axis underlies the integration of glycolytic and lipid anabolic pathways in pathologic cardiac hypertrophy. Cell Metab. 2009 Jun;9(6):512-24.

Lei L, Mason S, Liu D, et al. Hypoxia-inducible factor-dependent degeneration, failure, and malignant transformation of the heart in the absence of the von Hippel-Lindau protein. Mol Cell Biol. 2008 Jun;28(11):3790-803.

Liao D, Johnson RS. Hypoxia: a key regulator of angiogenesis in cancer. Cancer Metastasis Rev. 2007 Jun;26(2):281-90.

Locatelli F, Del Vecchio L. An expert opinion on the current treatment of anemia in patients with kidney disease. Expert Opin Pharmacother. 2012;13(4):495-503.

MHLW. 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン. Available at URL (2019.7): https://www.pmda.go.jp/files/000160017.pdf. 2012:.

MHLW. 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン. Available at URL (2019.7): https://www.pmda.go.jp/files/000160420.pdf. 2012:.

Macdougall IC, White C, Anker SD, et al. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. N Engl J Med. 2019 Jan 31;380(5):447-58.

Moslehi J, Minamishima YA, Shi J, et al. Loss of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase activity in cardiomyocytes phenocopies ischemic cardiomyopathy. Circulation. 2010 Sep 7;122(10):1004-16.

Muz B, Khan MN, Kiriakidis S, et al. Hypoxia. The role of hypoxia and HIF-dependent signalling events in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2009;11(1):201.

Natarajan S, Glick H, Criqui M, et al. Cholesterol measures to identify and treat individuals at risk for coronary heart disease. Am J Prev Med. 2003 Jul;25(1):50-7.

Ohno Y, Hisaka A, Suzuki H. General framework for the quantitative prediction of CYP3A4-mediated oral drug interactions based on the AUC increase by coadministration of standard drugs. Clin Pharmacokinet. 2007;46(8):681-96.

Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med. 2009 Nov;361(21):2019-32.

Rogers MA, Rohde JM, Blumberg N. Haemovigilance of reactions associated with red blood cell transfusion: comparison across 17 Countries. Vox Sang. 2016 Apr;110(3):266-77.

Rolfs A, Kvietikova I, Gassmann M, et al. Oxygen-regulated transferrin expression is mediated by hypoxia-inducible factor-1. J Biol Chem. 1997 Aug 8;272(32):20055-62.

Rostoker G, Vaziri ND, Fishbane S. Iatrogenic Iron Overload in Dialysis Patients at the Beginning of the 21st Century. Drugs. 2016 May;76(7):741-57.

Semenza GL. Defining the role of hypoxia-inducible factor 1 in cancer biology and therapeutics. Oncogene. 2010 Feb 4;29(5):625-34.

Semenza GL. Pharmacologic Targeting of Hypoxia-Inducible Factors. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2019 Jan 6;59:379-403.

Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med. 2006 Nov;355(20):2085-98.

Smith TG, Brooks JT, Balanos GM, et al. Mutation of von Hippel-Lindau tumour suppressor and human cardiopulmonary physiology. PLoS Med. 2006 Jul;3(7):1178-86.

Solomon SD, Uno H, Lewis EF. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med. 2010 Sep 16;363(12):1146-55.

Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. Kidney Int. 2008 Sep;74(6):791-8.

Talks KL, Turley H, Gatter KC, et al. The expression and distribution of the hypoxia-inducible factors HIF-1alpha and HIF-2alpha in normal human tissues, cancers, and tumor-associated macrophages. Am J Pathol. 2000 Aug;157(2):411-21.

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

Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD003407.

Unger EF, Thompson AM, Blank MJ, et al. Erythropoiesis-stimulating agents--time for a reevaluation. N Engl J Med. 2010 Jan 21;362(3):189-92.

Westra J, Molema G, Kallenberg CG. Hypoxia-inducible factor-1 as regulator of angiogenesis in rheumatoid arthritis - therapeutic implications. Curr Med Chem. 2010;17(3):254-63.

Zhong H, De Marzo AM, Laughner E, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1alpha in common human cancers and their metastases. Cancer Res. 1999 Nov 15;59(22):5830-5.

de Almeida EA, Alho I, Marques F, et al. Haemoglobin and erythropoietin levels in polycystic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2008 Jan;23(1):412-3.

日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018. 東京医学社. 2018.

日本透析医学会. 2017 年中の腹膜炎及び出口部感染症発症率（回/1 患者・年）年齢(歳)別（腹膜透析患者）. 2017.

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」2008 年版. 透析会誌. 2008;41(10):661-716.

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.

日本透析医学会. 図説　わが国の慢性透析療法の現況　2012 年 12 月 31 日現在. 一般社団法人日本透析医学会. 2013;51.