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）

2.7. 臨床概要

グラクソ・スミスクライン株式会社

May 16 2020 10:32:41

臨床概要の目次

	項目 - 頁
2.7. 臨床概要	2.7.1 - p.1
2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法	2.7.1 - p.1
2.7.1.1. 背景及び概観	2.7.1 - p.1
2.7.1.2. 個々の試験結果の要約	2.7.1 - p.7
2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.1 - p.13
2.7.1.4. 付録	2.7.1 - p.16
2.7.2. 臨床薬理試験	2.7.2 - p.1
2.7.2.1. 背景及び概観	2.7.2 - p.1
2.7.2.2. 個々の試験結果の要約	2.7.2 - p.5
2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.2 - p.63
2.7.2.4. 特別な試験	2.7.2 - p.101
2.7.2.5. 付録	2.7.2 - p.102
2.7.3. 臨床的有効性	2.7.3 - p.1
2.7.3.1. 背景及び概観	2.7.3 - p.1
2.7.3.2. 個々の試験結果の要約	2.7.3 - p.36
2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.3 - p.67
2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	2.7.3 - p.195
2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性	2.7.3 - p.210
2.7.3.6. 付録	2.7.3 - p.213
2.7.4. 臨床的安全性	2.7.4 - p.1
2.7.4.1. 医薬品への曝露	2.7.4 - p.1
2.7.4.2. 有害事象	2.7.4 - p.33
2.7.4.3. 臨床検査値の評価	2.7.4 - p.151
2.7.4.4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	2.7.4 - p.165
2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性	2.7.4 - p.187
2.7.4.6. 市販後データ	2.7.4 - p.207
2.7.4.7. 安全性の結論	2.7.4 - p.208
2.7.4.8. 付録	2.7.4 - p.212
2.7.5. 参考文献	2.7.5 - p.1
2.7.6. 個々の試験のまとめ	2.7.6 - p.1
200232 試験	2.7.6 - p.9

PHI113634 試験 ..... 2.7.6 - p.20
207727 試験 ..... 2.7.6 - p.25
PHI114703 試験 ..... 2.7.6 - p.31
PHI115385 試験 ..... 2.7.6 - p.37
PHX111427 試験 ..... 2.7.6 - p.46
PHI112842 試験 ..... 2.7.6 - p.53
PHI112843 試験 ..... 2.7.6 - p.64
PHI115573 試験 ..... 2.7.6 - p.74
200942 試験 ..... 2.7.6 - p.86
200231 試験 ..... 2.7.6 - p.95
200229 試験 ..... 2.7.6 - p.111
PHI113635 試験 ..... 2.7.6 - p.122
PHI116008 試験 ..... 2.7.6 - p.132
PHI116099 試験 ..... 2.7.6 - p.140
PHI113747 試験 ..... 2.7.6 - p.184
PHI113633 試験 ..... 2.7.6 - p.322
201753 試験 ..... 2.7.6 - p.460
201754 試験 ..... 2.7.6 - p.669
204716 試験 ..... 2.7.6 - p.787
PHI112844 試験 ..... 2.7.6 - p.832
PHI116581 試験 ..... 2.7.6 - p.862
PHI116582 試験 ..... 2.7.6 - p.894
PHI114837 試験 ..... 2.7.6 - p.927
204836 試験 ..... 2.7.6 - p.948

2.7.1/2.7.2 の略号等一覧

略号（略称）	内容
^{14}C	放射性 14C 標識体
ADME	マスバランス
ANCOVA	共分散分析
APD	自動腹膜透析
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-inf)/ AUC(0-∞)	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-t)	投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-τ)	投与後 0 時間から投与間隔までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-X)	投与後 0 時間から X 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein
BE	生物学的同等性
BMI	Body Mass Index
CAPD	連続携行式腹膜透析
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
CLd	透析クリアランス
CLr	腎クリアランス
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/ CVb	変動係数
CYP	チトクロム P450
DRM	薬物関連物質の総曝露量
EBE	経験ベイズ推定値
eCRF	Electronic Case Report Form
eGFR/ GFR	（推算）糸球体ろ過量
EMA	欧州医薬品局
EPO	エリスロポエチン
ESA	赤血球造血刺激因子製剤
ESRD	末期腎不全
F	バイオアベイラビリティ
FDA	米国食品医薬品局
FOCE-I	first order conditional estimation with interaction
GSK	グラクソ・スミスクライン株式会社
HD 患者／被験者	血液透析を行っている患者／被験者
Hgb	ヘモグロビン
HI	肝機能低下者
HIF	低酸素誘導因子
HPLC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析
IC50	50%阻害濃度
ISR	Incurred samples reanalysis、実試料分析の再現性
Ka	吸収速度定数
KM	ミカエリス定数
Kprod	EPO 産生速度

略号（略称）	内容
LLQ	定量下限
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	Multiple drug resistance 1
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MHLW	厚生労働省
MRM	マルチプルリアクションモニタリング
MS	質量分析法
ND 患者	保存期、保存期慢性腎臓病患者
ND 被験者	透析を行っていない腎機能低下者
NONMEM	非線形混合効果モデル法
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
PBS	リン酸緩衝生理食塩水
pcVPC	pred-corrected VPC
PD	薬力学
PD 被験者／PD 患者	腹膜透析を行っている被験者／患者
PGx	薬理遺伝学
PHD	プロリン水酸化酵素
PK	薬物動態
QC 試料	Quality Control 試料、精度管理用試料
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
RSE	相対標準誤差
SD	標準偏差
SE	標準誤差
t1/2	消失半減期
TIBC	総鉄結合能
TIW	週 3 回
tmax	最高血漿中濃度到達時間
UIBC	不飽和鉄結合能
V/F	見かけの分布容積
VEGF	血管内皮増殖因子
Vmax	最大反応速度
VPC	visual predictive check
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%

2.7.　臨床概要

2.7.1.　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1.　背景及び概観

2.7.1.1.1.　緒言

ダプロデュスタット（GSK1278863）は低分子の低酸素誘導因子（HIF）プロリン水酸化酵素（PHDs）阻害薬であり、腎性貧血の治療薬として開発中である。本剤は、1 日 1 回投与の即放性の経口製剤（1 mg 錠、2 mg 錠、4 mg 錠及び 6 mg 錠）として市販予定である。慢性腎臓病（CKD）の腎性貧血患者を対象とした第 III 相試験において、本剤 1～24 mg を 1 日 1 回経口投与することにより、本剤の有効性及び安全性が示された。第 III 相試験で用いた製剤（1 mg 錠、2 mg 錠及び 6 mg 錠）と市販予定製剤の違いは刻印、フィルムコートの色のみであり、両製剤は生物学的に同等であることが示されている（2.7.1.1.4.1.）。第 III 相試験で用いた 4 mg 錠は市販予定製剤と同一製剤である。臨床試験では経口投与時の薬物動態（PK）を評価し、第 II 相試験製剤と市販予定製剤を投与したときの曝露量は同程度であることが確認されている（2.7.1.3.2.1.2.）。ダプロデュスタットの生物薬剤学的特性は in vitro で評価され、市販での使用を考慮して製剤を設計した（2.3.P.2.1）。

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（PHI113634、PHI114703、207727 及び 200232 試験）、CMC 及び分析法に関する成績を示す。

なお、臨床試験においては、ダプロデュスタットに対し、開発コードである GSK1278863 を使用した。PHI113634 試験では、遊離酸である GSK1278863A を用いた。200232 試験では放射性同位元素標識原薬のコードである GSK1278863G を用いた。これらの命名法は、活性物質の特性の違いを反映するものではない。ダプロデュスタット代謝物の表記には、M2（GSK2391220）、M3（GSK2506104 及び立体異性体 GSK2531403）、M4（GSK2487818 及び立体異性体 GSK2499166）、M5（GSK2506102 及び立体異性体 GSK2531399）、M6（GSK2531398）、M13（GSK2531401 及び立体異性体 GSK2531400）を使用した。

2.7.1.1.2.　生物薬剤学試験の概要

生物薬剤学的評価の概要は以下のとおりである。

- 「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, 2012a]」及び「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, 2012b]」（2012 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号の別紙 2 及び 3；以降、両ガイドラインいずれも「生物学的同等性ガイドライン」とする）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を実施し、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）間における生物学的同等性を検討した。また、第 II 相試験製剤及び市販予定製剤を経口投与したときの曝露量を比較した。
- 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を評価した。
- 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を検討した。
- ダプロデュスタットの曝露量に及ぼす食事の影響を検討した。

2.7.1.1.3. 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、経口投与用の即放錠としてダプロデュスタット 2 mg、5 mg、25 mg 及び 100 mg 錠を使用した。錠剤はすべて両凸円形白色フィルムコーティング錠であった。[redacted]ため、製剤の製造には[redacted]した原薬を使用した。

その後の第 II 相試験では、前述の第 I 相試験で使用したダプロデュスタット 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 錠）を使用した。これらの製造には[redacted]した原薬を使用した。

第 III 相試験では、新たなダプロデュスタット 1 mg、2 mg、4 mg 及び 6 mg 錠を使用した。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、第 III 相試験の製剤の製造には[redacted]原薬を使用した。錠剤はすべて、両凸円形白色フィルムコーティング錠であり、1 mg、2 mg 及び 4 mg 錠は同じ大きさの錠剤で、錠剤の質量は 6 mg 錠の半分であった。

市販予定のダプロデュスタット製剤は 1 mg、2 mg、4 mg 及び 6 mg 錠である。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 錠については、第 III 相試験製剤と市販予定製剤は同一製剤である。フィルムコーティングの色は、1 mg 錠は灰色、2 mg 錠は黄色、6 mg 錠は帯赤白色の予定である。第 III 相試験に使用したダプロデュスタット錠と市販用のフィルムコーティング錠間の変更水準は、1 mg、2 mg 及び 6 mg 錠については[redacted]であった。臨床試験に使用したダプロデュスタット錠と市販用のフィルムコーティング錠間の生物学的同等性ガイドラインに基づいた変更水準の詳細は 2.3.P.2.2.3.4.2.1 に示す。

製剤処方選択の要約並びにダプロデュスタット錠の成分及び分量に関する詳細を 2.3.P.2.2 に示す。各臨床試験製剤に用いた原薬と製剤ロットの詳細を付録表 2.7.1.4-1 に示す。

2.7.1.1.3.1. 生物薬剤学試験における製剤

2.7.1.1.3.1.1. PHI113634 試験に使用した錠剤

PHI113634 試験は、ダプロデュスタット及び代謝物の PK に対する食事の影響及び CYP2C8 の阻害薬（gemfibrozil）の影響を検討することを目的とした試験である。本試験では、第 II 相試験製剤と同一のダプロデュスタット 100 mg を含有する両凸円形白色フィルムコーティング錠を使用した。[redacted]ため、製剤の製造には[redacted]した原薬を使用した。製剤処方の組成の詳細については、2.3.P.2.2.1.1.1.2 に示す。

2.7.1.1.3.1.2. PHI114703 試験に使用した錠剤

PHI114703 試験は、原薬の粒子径が PK パラメータに及ぼす影響を評価するためのバイオアベイラビリティ試験であり、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%であることを示す）が[redacted]、[redacted]及び[redacted] μm であるダプロデュスタ

ット錠を使用した。本試験では、100 mg の[redacted]した原薬及び 2 つの粒度分布の[redacted]原薬を含有する両凸円形白色フィルムコーティング錠を使用した。製剤処方の組成の詳細については、2.3.P.2.2.1.1.1.3 に示す。

2.7.1.1.3.1.3. 200232 及び 207727 試験に使用した錠剤

200232 試験（絶対的バイオアベイラビリティ試験）及び 207727 試験（生物学的同等性及び食事の影響試験）では、第 III 相試験製剤を使用した。200232 試験では 6 mg 錠を使用し、207727 試験では 2 mg 及び 4 mg 錠を使用した。製剤処方の組成及び製造工程の詳細については、2.3.P.2.2.1.1.2.2 に示す。

2.7.1.1.3.1.4. 200232 試験に使用した溶液

200232 試験では、絶対的バイオアベイラビリティを検討するために、^{14}C 標識したダプロデュスタット溶液を使用した。^{14}C 標識ダプロデュスタット溶液は、[redacted]に 5 µg/mL の GSK1278863G 原薬（比活性目標値に応じた［^{14}C］を含有するダプロデュスタット）を含有する静脈内投与用の無色透明の無菌溶液であった。ダプロデュスタット溶液は[redacted]し、GSK1278863G 50 µg（GSK1278863G の比活性目標値に基づき、約 4.6 kBq に相当）を静脈内投与した。

2.7.1.1.4. In vitro 溶出試験結果

2.7.1.1.4.1. 市販予定製剤と第 III 相試験製剤間及び含量違い製剤間の in vitro 溶出性

第 III 相試験製剤から市販予定製剤への処方変更間、及び市販予定製剤の含量間の生物学的同等性を示すために、生物学的同等性ガイドラインに基づきダプロデュスタット錠の in vitro 溶出試験を実施した。

In vitro 溶出試験の詳細情報及びデータを 2.3.P.2.2.3.4.2.2-3.4.2.6 に示し、主要な結果の要約を本項に示す。溶出試験による同等性評価の概要を図 2.7.1.1-1 に示す。溶出試験は 4 つの溶媒（pH 1.2、pH 5.0、pH 6.8 及び水）及び日本のパドル法装置（Apparatus 2）を用いて、[redacted] rpm にて行った。[redacted] の溶媒については、[redacted] rpm に加えて [redacted] rpm でも試験した。

[redacted]

図 2.7.1.1-1 溶出試験による同等性評価の概要

臨床試験製剤と市販予定製剤の比較では、いずれも生物学的同等性ガイドラインにおける平均溶出率及び個々の溶出率基準値をすべての試験条件において満たしたため、いずれの製剤についても生物学的に同等であることが示された（表 2.7.1.1-1）。また、市販予定製剤の含量間の比較では、[redacted]における 2 mg 錠と 4 mg 錠間の比較を除き、平均溶出率及び個々の溶出率基準値をすべての試験条件において満たしたため、いずれの含量の製剤についても生物学的に同等であることが示された。

したがって、2 mg 錠と 4 mg 錠間を除いて、検討した製剤処方及び含量は生物学的に同等であると結論づけられた。以上の結果をふまえ、2 mg 錠と 4 mg 錠の含量間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）を実施した。

表 2.7.1.1-1　　溶出試験評価結果の要約

[redacted]

2.7.1.1.4.2.　　生物薬剤学試験に使用したロットの in vitro 溶出性

生物薬剤学試験に使用したダプロデュスタット錠剤の全ロットに関して、試験時点における方法及び規格を用いた in vitro の溶出試験を実施した。PHI113634、PHI114703、200232 及び 207727 試験に使用したロットの要約は付録表 2.7.1.4-1 に示したとおりであり、溶出結果は規格に適合した。ロット分析の成績は 2.3.P.5.4 に示す。

臨床試験用ロットに適用した[redacted]における溶出率の規格は、100 mg 錠では[redacted]分後に[redacted]＝[redacted]、2 mg、4 mg 及び 6 mg 錠では[redacted]分後に[redacted]＝[redacted]であった。

臨床試験製剤の溶出性を考慮して、市販製剤に対する溶出試験の規格を設定した。その妥当性については 2.3.P.5.6 に示す。

2.7.1.1.5.　　分析法

ダプロデュスタット及びその代謝物の分析法バリデーション及び実試料分析は、GlaxoSmithKline（GSK、米国）、[redacted]（[redacted]、インド）及び[redacted]（[redacted]、米国）で実施した。

ヒト血漿、尿、腹腔液及び血漿／リン酸緩衝生理食塩水（血漿／PBS）中のダプロデュスタット及びその代謝物濃度は高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（HPLC-MS/MS）法により測定した。前処理には、除タンパク、液-液抽出あるいは固相抽出を用い

た。ダプロデュスタットの開発に合わせて、前処理法、定量範囲、マトリックス及び分析対象物質など、必要に応じて分析法が確立、改良された。それぞれの分析法において、直線性、定量下限、選択性、真度及び精度はバリデーションの判定基準を満たし、すべての分析対象物質において信頼性及び再現性のある定量法であることが確認されている。

6 つのヒト代謝物のうち、5 つ（M3、M4、M5、M6 及び M13）はキラル中心を含有するため、立体異性体で存在する可能性があるが、主要な立体異性体は同定されている。すなわち、M3 は GSK2506104、M4 は GSK2487818、M5 は GSK2506102、M6 は GSK2531398、及び M13 は GSK2531401 である。なお、キラル中心を含有しない M2 は GSK2391220 として同定されている（2.4.3.1 及び 2.6.4.1）。これら主要な立体異性体は、同定された時期以降、生体試料中濃度分析法（アキラル分析）の開発及びバリデーションで標準物質として使用されたが、初期のヒト生体試料分析で使用された標準物質とは一致していない。しかし、生体試料中濃度分析法（アキラル分析）の開発及びバリデーションの過程で適切なブリッジング試験を実施し、1 種類の立体異性体代謝物に対してどちらの立体異性体の標準物質を使用しても、精度、真度、定量下限及び選択性は同等であることが確認されている。定量法及びバリデーションの要約を 2.7.1.1.5.1.に、各臨床試験に用いられた定量法を付録表 2.7.1.4-2 に示した。

実試料分析では、ダプロデュスタット単独分析法又はダプロデュスタット及び代謝物分析法を用いて、ヒト血漿、尿、腹腔液及び血漿／PBS 中のダプロデュスタット及び代謝物を定量した。臨床試験で使用された定量法の詳細を、付録表 2.7.1.4-3 及び付録表 2.7.1.4-4 に示した。

結論として、臨床試験で採取された実試料、すなわちヒト血漿、尿、腹腔液及びヒト血漿／PBS 中のダプロデュスタット及びその代謝物濃度の分析法は、各分析対象物質について適切な濃度範囲で選択性、直線性、定量下限、精度、及び真度が確認された。使用されたすべての分析法はアキラル分析であり、キラル中心を有する代謝物の立体異性体を分離可能な方法ではないが、ダプロデュスタット及び 6 種のヒト代謝物に関しては妥当性のある分析法であることが確認された。

2.7.1.1.5.1.　　バリデーション

血漿中ダプロデュスタット及び代謝物濃度分析法は当初、GSK が開発し、すべての分析対象物質について 1～1000 ng/mL の定量範囲でその妥当性を確認した。内標準物質には [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863（ダプロデュスタット用）、[$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2391220 及び[$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531401（代謝物用）を使用し、酸性条件下で除タンパク法による前処理、ターボイオンスプレーインターフェースを用いた HPLC-MS/MS 法でマルチプルリアクションモニタリング（MRM）により分析した。本法は [redacted] 社に移管され、PHI112842 及び PHI112843 試験で使用された。当初はヒトの代謝物に関する情報はなく、アシルグルクロン酸抱合体の生成が懸念されたことから、血漿を酸性化処理していた。その後、ヒト代謝物の検討により、アシルグルクロン酸抱合体は検出されず、後半の分析法では酸性化の過程は削除された。

次に、[redacted] 社において、血漿中ダプロデュスタット及び代謝物について固相抽出を用いた分析法を開発し、第 I 相から第 III 相臨床試験の広範囲な用量に対応するために、様々な定

量範囲においてその妥当性を確認した（付録表 2.7.1.4-4）。[redacted]法 P1115 の初期では、代謝物 M4、M5 及び M13 について立体異性体 GSK2499166、GSK2531399 及び GSK2531400 が標準物質として用いられたが、後半の分析法では、M4、M5 及び M13 の主要立体異性体である GSK2487818、GSK2506102 及び GSK2531401 に変更された。初期と後半の分析法をブリッジングするため、検量線用試料と QC 試料を測定しバリデーションが実施された。[redacted]法 P1403 における M3 の定量では、初期に標準物質として用いられた立体異性体 GSK2531403 を主要な立体異性体の GSK2506104 に変更する目的で、同様のバリデーションを実施し、初期及び後半の測定法が同等であることが確認された。

さらに、[redacted]法 P1403 は代謝物 M3 及び M4 のための試料の効果的なクリーンアップを目的として、Biotage Evolute ABN から Waters Oasis MAX を用いた固相抽出に変更し、P1631 として改良及びバリデーション試験が実施された。3 種類の血漿中濃度分析法（P1115、P1403、P1631）でクロスバリデーションが行われ、これら 3 つの分析法は同等であることが確認された。

腎機能低下者（PHI115573 及び 200942 試験）及び肝機能低下者（200231 試験）から採取した血漿を平衡透析した後、PBS 中の非結合ダプロデュスタットおよび代謝物濃度を測定した。初期の血漿／PBS 分析法（P1189）は、定量範囲をダプロデュスタット濃度では 0.01～10.0 ng/mL、M4 及び M5 濃度では 0.015～15.0 ng/mL とし、[redacted]社でバリデーションを実施した。本法は P1632 において同じ定量範囲で 6 種類のヒト代謝物を含めて改良及び再バリデーションが実施された。

0.2% Tween 20 含有の酸性化尿中ダプロデュスタット濃度の分析法は、1～1000 ng/mL の定量範囲で GSK により開発され、その妥当性が確認された。本法は、内標準物質に [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863 を使用し、液−液抽出により、ターボイオンスプレーインターフェースを用いた HPLC-MS/MS 法で MRM により分析した。当初はヒトの代謝物に関する情報がなく、アシルグルクロン酸抱合体の生成が懸念されたため、初期の GSK 法では尿を酸性化処理していた。その後のヒト代謝物の検討により、アシルグルクロン酸抱合体は検出されず、後半の分析法では酸性化の過程は削除された。

[redacted]社は、0.2% Tween 20 含有の尿中ダプロデュスタット及び代謝物分析法を 0.1～100 ng/mL の定量範囲で開発し、その妥当性を確認した。本法は血漿の分析法と同様の手順で固相抽出した後 HPLC-MS/MS 法で分析した。[redacted]法 P1126 は当初、M4、M5 及び M13 の測定のために立体異性体 GSK2499166、GSK2531399 及び GSK2531400 が標準物質として用いられた。これらの標準物質は後に、M4、M5 及び M13 の主要な立体異性体 GSK2487818、GSK2506102 及び GSK2531401 に変更する目的でバリデーションが行われ、初期及び後半の分析法の同等性が確認された。

腹腔液中のダプロデュスタット及び代謝物分析法については、血漿の分析法に従い、0.1～100 ng/mL の定量範囲により[redacted]社でバリデーション試験が実施された。

2.7.1.1.5.2.　　QC 試料分析の概要

各臨床試験の実試料分析の際は、3～5 濃度の分析対象物質を含む QC 試料を実試料と共に保存した。分析単位ごとに作成した検量線用試料と共にその QC 試料を分析した。各分析単位の採用基準は、QC 試料の測定値と理論濃度の差が 15%を超えるものが 1/3 以下、かつ各 QC 試料の 50%以上が理論濃度の 15%以内とした。各試験での測定報告値には、上記採用基準に適合した分析単位から得られた測定値を用いた。各試験におけるすべての精度及び真度について付録表 2.7.1.4-3 に示す。

ダプロデュスタット及びその代謝物の実試料分析の再現性（ISR）の確認は、臨床試験の実試料を用いて行われた。ISR 結果の 2/3 以上が、初回報告値及び再分析値の平均の±20%の範囲内であり、ヒト血漿、ヒト血漿／PBS、尿及び腹腔液中のダプロデュスタット及びその代謝物の定量値の再現性が確認された。

2.7.1.2.　　個々の試験結果の要約

生物薬剤学試験の試験デザイン、目的、投与群の一覧を付録表 2.7.1.4-5 に、ダプロデュスタット及び主な代謝物の PK データの一覧をそれぞれ付録表 2.7.1.4-6 及び付録表 2.7.1.4-7 に示す。1 試験に複数の目的及び投与群がある（例えば、パート A で生物薬剤学、パート B で薬物相互作用を検討する）場合、本項では生物薬剤学に関連するデータのみを示し、生物薬剤学以外のデータは 2.7.2 に示す。

生物薬剤学試験のすべての試験において、PK パラメータはノンコンパートメント法を用いて解析した。本項における要約統計量は主に、Cmax 及び AUC は幾何平均値及び変動係数（CV%）で示す。統計学的比較には、各パラメータの対数変換値に基づき算出した幾何平均値の比及びその 90%信頼区間（CI）を用いた。

2.7.1.2.1.　　絶対的バイオアベイラビリティ

2.7.1.2.1.1.　　絶対的バイオアベイラビリティ試験（200232 試験）

本試験は、外国人健康成人男性 6 例を対象として、ダプロデュスタットを単回静脈内マイクロトレーサー投与（非放射標識ダプロデュスタットを同時に経口投与）及び単回経口投与したときのマスバランス、絶対的バイオアベイラビリティ及び PK の検討を目的とした、非盲検、単施設、非ランダム化、2 期、単一投与群、クロスオーバー試験であった。各投与期の間には少なくとも 14 日間の休薬期間を設けた。

第 1 期（錠剤の経口投与及び液剤の静脈内投与）では、空腹時にダプロデュスタット 6 mg を経口投与し、1 時間後に 50 µg の[^{14}C]-ダプロデュスタット（約 4.63 kBq; 125 nCi）を静脈内投与した。投与 144 時間後まで PK 用の血液検体を採取した。また、マスバランスの検討のため、十二指腸から胆汁も採取した。

第 2 期（液剤の経口投与）では、ダプロデュスタットのマスバランスを評価するため、空腹時に[^{14}C]-ダプロデュスタット 25 mg の液剤を経口投与した。

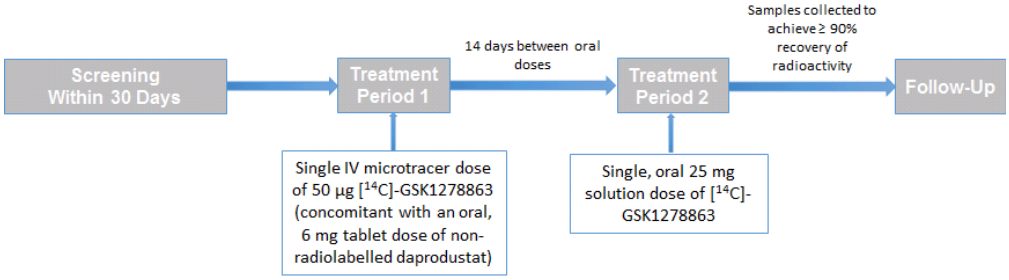


図 2.7.1.2-1　　投与計画（200232 試験）

Source: Study 200232 CSR

6 例の被験者が試験に組み入れられ、試験を完了した。健康成人男性における PK パラメータを表 2.7.1.2-1 に示す。また、本試験のマスバランスの成績は 2.7.2.2.1.2.1.4 に示す。

ダプロデュスタット 6 mg 錠を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、AUC(0-inf)に基づき 65%（90%CI：55.0-77.2）と中程度であった。

表 2.7.1.2-1　　健康成人にダプロデュスタットを単回経口投与及び静脈内投与したときのダプロデュスタットの PK パラメータ（200232 試験）

投与群	n	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-t) (ng·h/mL)	AUC(0-inf) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
ダプロデュスタット 6 mg 錠 経口投与	6	2.12 (1.42-4.00)	96.1 (17)	198 (17)	199 (17)	1.88 (22)
[^{14}C]-ダプロデュスタット 50 µg 静脈内投与	6	0.983 (0.983-0.983)	2.01 (26)	2.64 (20)	2.65 (27)*	2.07 (7)*

Source: 200232 試験 CSR Table 8
tmax は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均値（CV%）
*: n = 3

2.7.1.2.2.　　相対的バイオアベイラビリティ

2.7.1.2.2.1.　　粒子径の影響試験（PHI114703 試験）

本試験は、外国人健康成人を対象にダプロデュスタット 100 mg を投与したときの PK に X90 粒子径（[redacted]、[redacted] 及び [redacted] µm）が与える影響を検討することを目的とした、単施設、ランダム化、非盲検、3 期クロスオーバー試験であった。

被験者を 6 つの投与群（ABC、CAB、BCA、ACB、CBA 又は BAC）のうち 1 つに割り付け、3 つの投与期において、空腹時に 100 mg 錠を単回経口投与した（表 2.7.1.2-2）。各投与期の間には 7 日間の休薬期間を設けた。ダプロデュスタット及びその代謝物（M2、M3、M4、M5、M6 及び M13）の PK に対する粒子径の影響を評価するために、投与 24 時間後まで血液検体を採取した。

表 2.7.1.2-2　　投与法（PHI114703 試験）

投与レジメン	投与量	投与した錠剤
A	100 mg	GSK1278863 100 mg (X90=[redacted] µm) 1 錠
B	100 mg	GSK1278863 100 mg (X90=[redacted] µm) 1 錠
C	100 mg	GSK1278863 100 mg (X90=[redacted] µm) 1 錠

Source: PHI114703 試験 CSR Table 3

30 例の被験者が組み入れられ、試験を完了した。X90 粒子径[redacted]、[redacted] 及び[redacted] μm のダプロデュスタット錠を投与した時の AUC(0-inf)の比の 90%CI は、生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲内であった。また、[redacted]（付録 2.7.1.4-6）。

以上の結果より、製剤製造で使用する有効成分は、X90 粒子径最大[redacted]μm まで使用可能であることが示された。

2.7.1.2.3.　生物学的同等性

2.7.1.2.3.1.　2 mg 錠及び 4 mg 錠間の生物学的同等性試験（207727 試験）

本試験は、日本人健康成人男性を対象とした、ダプロデュスタット 2 mg 錠及び 4 mg 錠間の生物学的同等性及びダプロデュスタットの PK に及ぼす食事の影響の検討を目的とした、単施設、単回投与、非盲検、ランダム化、2 期クロスオーバー試験であった。

本試験は 2 つのパートから構成され、パート 1 は、ダプロデュスタット 2 mg 錠及び 4 mg 錠の生物学的同等性の検討を目的とし、生物学的同等性ガイドラインに基づき実施した。被験者にダプロデュスタット 2 mg 錠 2 錠又は 4 mg 錠 1 錠を空腹時に経口投与し、各投与の間には 5 日以上の休薬期間を設けた。投与 24 時間後まで血液検体を採取した。

パート 2 は、ダプロデュスタットの PK に及ぼす食事の影響の検討を目的とした。試験デザインの詳細及び結果は 2.7.1.2.4.2.に示す。

パート 1 には 52 例の被験者が組み入れられ、51 例が試験を完了した。

パート 1 のダプロデュスタットの血漿中濃度推移を図 2.7.1.2-2 に示す。ダプロデュスタット錠（2 mg 錠 2 錠及び 4 mg 錠 1 錠）の PK パラメータ及び生物学的同等性の検討結果をそれぞれ表 2.7.1.2-3 及び表 2.7.1.2-4 に示す。

AUC(0-t)及び Cmax の幾何平均値の比（2 mg 錠 2 錠／4 mg 錠 1 錠）の 90%CI はいずれも生物学的同等性ガイドラインの基準である 0.80～1.25 の範囲内であった。したがって、ダプロデュスタット 2 mg 錠及び 4 mg 錠の生物学的同等性が示された。

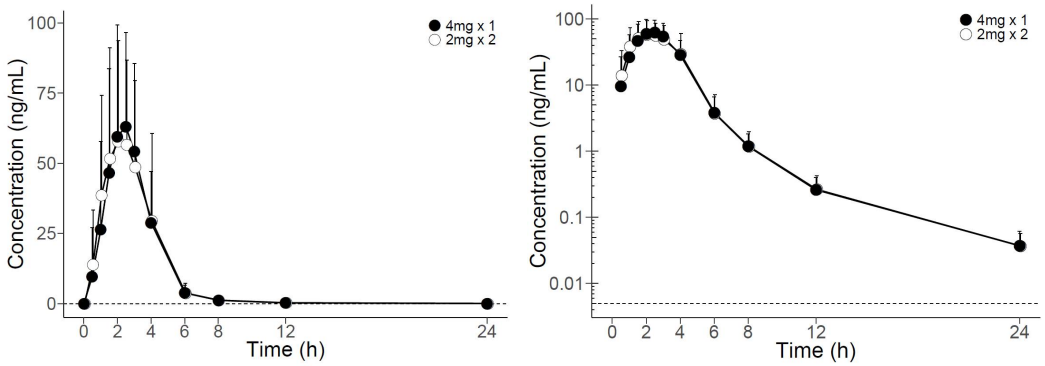


図 2.7.1.2-2　健康成人にダプロデュスタットを単回投与したときの血漿中濃度推移（207727 試験）

Source: 207727 試験 CSR Table3.1 より作成
平均値 ＋ 標準偏差、破線：LLQ =0.005 ng/mL

表 2.7.1.2-3　健康成人にダプロデュスタットを単回投与したときの PK パラメータ（207727 試験）

投与群	n	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC(0-t) (ng·hr/mL)	AUC(0-inf) (ng·hr/mL)	t1/2 (hr)
2 mg 錠×2 錠	51*	88.88 (37.0) [80.36, 98.30]	2.00 (1.00, 4.00)	182.84 (30.7) [168.02, 198.97]	183.02 (30.7) [168.20, 199.16]	3.24 (14.9) [3.11, 3.38]
4 mg 錠×1 錠	52	85.14 (37.0) [77.05, 94.07]	2.00 (1.00, 4.00)	179.69 (30.4) [165.43, 195.18]	179.87 (30.4) [165.60, 195.37]	3.26 (11.8) [3.15, 3.37]

Source: 207727 試験 CSR Table 13
tmax は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均値(CV%)[95%CI]
*: 1 例は第 1 期（4 mg 錠×1 錠）の投与のみ完了した。

表 2.7.1.2-4　ダプロデュスタット 2 mg 錠及び 4 mg 錠の生物学的同等性の検討結果（207727 試験）

パラメータ	比（2 mg 錠×2 錠／4 mg 錠×1 錠）
Cmax	1.04 [0.97, 1.12]
AUC(0-t)	1.02 [0.97, 1.07]
AUC(0-inf)	1.02 [0.97, 1.07]

Source: 207727 試験 CSR Table 15
調整済幾何平均値の比[90%CI]

2.7.1.2.4.　バイオアベイラビリティに対する食事の影響

2.7.1.2.4.1.　健康成人における食事の影響試験（PHI113634 試験）

本試験は、外国人健康成人を対象として、ダプロデュスタット及び代謝物の PK に対する食事及び CYP2C8 の阻害薬（gemfibrozil）の影響を検討することを目的とした非盲検試験であった。試験デザインを表 2.7.1.2-5 に示す。

表 2.7.1.2-5　投与法（PHI113634 試験）

投与方法	投与日
ダプロデュスタット 100 mg 単回投与	第 1 日
ダプロデュスタット 100 mg 単回投与 + 高脂肪食	第 3 日
Gemfibrozil（600 mg 1 日 2 回、3 日間）	第 5-7 日
Gemfibrozil 600 mg 1 日 2 回 + ダプロデュスタット 100 mg 単回投与	第 8 日
Gemfibrozil 600 mg 1 日 2 回	第 9 日

Source: PHI113634 試験 CSR Table 1

被験者は第 1 日のダプロデュスタット投与 8 時間前から投与 4 時間後まで絶食した。被験者には第 3 日のダプロデュスタット投与 10 時間前から投与 4 時間後までの絶食期間を設け、蛋白質、炭水化物及び脂質がそれぞれ約 150、250 及び 500～600 カロリーの高脂肪／高カロリー食[FDA, 2002]の摂取後にダプロデュスタット錠を経口投与した。血漿中のダプロデュスタット及びその代謝物を測定するため、第 1、3 及び 8 日の投与 48 時間後まで血液検体を採取した。

23 例の被験者が組み入れられ、21 例が試験を完了した。Gemfibrozil がダプロデュスタット及びその代謝物の PK に与える影響の検討結果は 2.7.2.2.1.3.1.に示す。

ダプロデュスタット及びその代謝物の PK パラメータを表 2.7.1.2-6 に示す。ダプロデュスタット及びその代謝物の PK に対する高脂肪／高カロリー食の影響を評価した結果は表 2.7.1.2-7 に示す。

ダプロデュスタット 100 mg を高脂肪／高カロリー食後に投与したとき、ダプロデュスタットの Cmax 及び AUC(0-inf)はそれぞれ 29 及び 8%低下し、tmax は 1 時間遅延した。Cmax 及び AUC(0-inf)の幾何平均値の比（食後／空腹時）（90%CI）はそれぞれ 0.71 (0.61-0.82)及び 0.92 (0.84-1.01)であり、AUC(0-inf)の 90%CI は生物学的同等性の基準の範囲内であった。

表 2.7.1.2-6 健康成人にダプロデュスタットを空腹時及び食後に単回投与したときのダプロデュスタット及び代謝物の PK パラメータ（PHI113634 試験）

投与群	n	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-t) (ng·h/mL)	AUC(0-inf) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
ダプロデュスタット						
ダプロデュスタット 100 mg、空腹時	23	1.00 (1.00-4.00)	2110 (32)	5235 (33)	5243 (33)	2.51 (34)
ダプロデュスタット 100 mg、食後	21	2.00 (1.00-6.00)	1466 (46)	4647 (19)	4655 (19)	2.23 (31)
M2						
ダプロデュスタット 100 mg、空腹時	23	3.00 (2.00-6.00)	140 (26)	778 (29)	789 (29)	2.64 (20)
ダプロデュスタット 100 mg、食後	21	4.00 (2.00-6.00)	145 (28)	848 (28)	858 (29)	2.74 (21)
M3						
ダプロデュスタット 100 mg、空腹時	23	3.00 (2.00-6.00)	129 (25)	746 (29)	756 (28)	2.77 (19)
ダプロデュスタット 100 mg、食後	21	4.00 (2.00-6.00)	134 (26)	819 (28)	832 (28)	2.74 (21)
M4						
ダプロデュスタット 100 mg、空腹時	23	3.00 (2.00-4.00)	111 (27)	490 (27)	495 (27)	1.92 (10)
ダプロデュスタット 100 mg、食後	21	3.00 (2.00-6.00)	107 (24)	509 (24)	515 (24)	1.95 (22)
M6						
ダプロデュスタット 100 mg、空腹時	23	3.00 (2.00-6.00)	63.8 (22)	349 (23)	356 (23)	2.30 (8)
ダプロデュスタット 100 mg、食後	21	4.00 (2.00-6.00)	64.5 (23)	371 (24)	379 (24)	2.39 (22)
M5						
ダプロデュスタット 100 mg、空腹時	23	3.00 (2.00-6.00)	31.0 (23)	182 (27)	188 (26)	2.55 (12)
ダプロデュスタット 100 mg、食後	21	4.00 (2.00-8.00)	31.6 (22)	198 (25)	208 (25)	2.77 (23)
M13						
ダプロデュスタット 100 mg、空腹時	23	4.00 (3.00-6.00)	77.8 (32)	499 (36)	514 (36)	2.81 (12)
ダプロデュスタット 100 mg、食後	21	4.00 (3.00-6.00)	74.8 (27)	520 (31)	536 (32)	2.92 (21)

Source: PHI113634 試験 CSR Tables 7-13
tmax は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均値（CV%）

表 2.7.1.2-7 ダプロデュスタット及び代謝物の PK に対する食事の影響の検討結果（PHI113634 試験）

測定対象	比（食後／空腹時）			
	tmax*	Cmax	AUC(0-t)	AUC(0-inf)
ダプロデュスタット	1.00 [0.50, 1.50]	0.71 [0.61, 0.82]	0.92 [0.84, 1.01]	0.92 [0.84, 1.01]
M2	0.50 [0.00, 1.00]	1.04 [0.95, 1.12]	1.10 [1.03, 1.18]	1.10 [1.03, 1.18]
M3	0.50 [0.00, 1.00]	1.04 [0.97, 1.12]	1.11 [1.04, 1.19]	1.11 [1.04, 1.19]
M4	0.50 [0.00, 1.00]	0.97 [0.89, 1.06]	1.05 [0.99, 1.12]	1.05 [0.99, 1.12]
M6	0.50 [0.00, 1.00]	1.02 [0.95, 1.10]	1.08 [1.01, 1.15]	1.08 [1.02, 1.15]
M5	0.50 [0.00, 1.00]	1.03 [0.96, 1.10]	1.11 [1.04, 1.19]	1.13 [1.06, 1.21]
M13	1.00 [0.00, 1.50]	0.98 [0.90, 1.08]	1.08 [1.00, 1.17]	1.08 [1.00, 1.16]

Source: PHI113634 試験 CSR Table 14
幾何最小二乗平均値の比[90%CI]
*: 差の推定値[90%CI]

2.7.1.2.4.2.　市販予定製剤を用いた日本人健康成人における食事の影響試験（207727 試験）

パート 1（生物学的同等性）では、ダプロデュスタット 2 mg 錠及び 4 mg 錠の生物学的同等性の検討を目的とした。試験デザインの詳細及び結果は 2.7.1.2.3.1.に示す。

パート 2（食事の影響）では、ダプロデュスタットの PK に及ぼす食事の影響の検討を目的とした。被験者にダプロデュスタット 4 mg 錠を空腹時又は CKD の食事療法基準食（CKD に対する食事療法基準[Jpn J Nephrol, 2014]に基づく食事）の摂取後に経口投与した。本試験に使用したダプロデュスタット 4 mg 錠は市販予定製剤であった。CKD の食事療法基準食として 500～700 kcal、蛋白質 12～16 g、食塩 1 g 以上 2 g 未満、カリウム 500 mg 以下の食事を使用した。各投与期の間には 5 日以上の休薬期間を設けた。投与 24 時間後まで PK 用の血液検体を採取した。

パート 2 には 12 例の被験者が組み入れられ、すべての被験者が試験を完了した。ダプロデュスタットの血漿中濃度-時間プロファイルを図 2.7.1.2-3 に示す。ダプロデュスタットの PK パラメータ及び食事の影響の検討結果をそれぞれ表 2.7.1.2-8 及び表 2.7.1.2-9 に示す。

AUC(0-inf)及び Cmax の幾何平均値の比（食後／空腹時）（90%CI）はそれぞれ 0.91 (0.82-1.01)及び 0.89 (0.73-1.08)であった。空腹時及び食後の tmax の中央値（範囲）はそれぞれ 1.75 (1.00-4.00)及び 2.75 (1.00-3.00)であった。

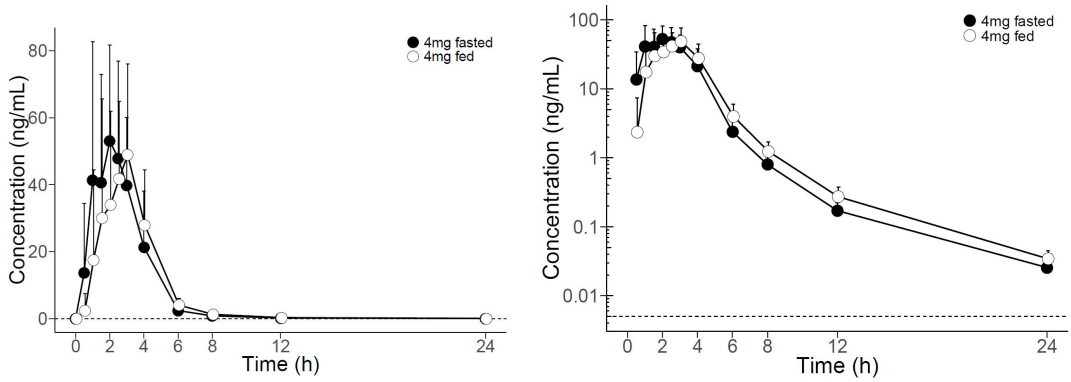


図 2.7.1.2-3　健康成人にダプロデュスタットを空腹時及び食後に単回投与したときの血漿中濃度推移（207727 試験）

Source: 207727 試験 CSR Table3.2
平均値 + 標準偏差
破線: LLQ =0.005 ng/mL

表 2.7.1.2-8　健康成人にダプロデュスタットを空腹時及び食後に単回投与したときのダプロデュスタットの PK パラメータ（207727 試験）

投与群	n	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC(0-t) (ng·hr/mL)	AUC(0-inf) (ng·hr/mL)	t1/2 (hr)
ダプロデュスタット 4 mg、食後	12	67.82 (26.7) [57.39, 80.15]	2.75 (1.00, 3.00)	142.96 (18.0) [127.65, 160.10]	143.12 (18.0) [127.79, 160.28]	3.22 (9.7) [3.02, 3.42]
ダプロデュスタット 4 mg、空腹時	12	76.19 (29.8) [63.32, 91.68]	1.75 (1.00, 4.00)	156.42 (19.3) [138.56, 176.59]	156.55 (19.2) [138.69, 176.71]	3.24 (8.0) [3.08, 3.41]

Source: 207727 試験 CSR Table 14
tmax は中央値（範囲）、その他の PK パラメータはすべて幾何平均値（%CV）[95%CI]

表 2.7.1.2-9　ダプロデュスタットの PK パラメータに対する食事の影響の検討結果（207727 試験）

パラメータ	比（食後／空腹時）
Cmax	0.89 [0.73, 1.08]
AUC(0-t)	0.91 [0.82, 1.01]
AUC(0-inf)	0.91 [0.82, 1.01]

Source: 207727 試験 CSR Table 16
調整済幾何平均値の比[90% CI]

2.7.1.3.　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1.　生物学的同等性

第 III 相試験製剤と市販予定製剤の溶出試験における検討の結果、生物学的同等性ガイドラインにおける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（2.7.1.1.4.1.）。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双方に適合した。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臨床薬理試験（207727 試験）を実施することにより、生物学的同等性が示された。

以上より、生物学的同等性ガイドラインに基づき実施された in vitro 溶出試験結果（2.7.1.1.4.1.）及びヒトでの生物学的同等性試験（207727 試験：2.7.1.2.3.1.）の結果、すべての含量間（1 mg、2 mg、4 mg 及び 6 mg 錠）において生物学的同等性が示された。

2.7.1.3.2.　バイオアベイラビリティ

2.7.1.3.2.1.　相対的バイオアベイラビリティ

2.7.1.3.2.1.1.　粒子径の影響

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[redacted]、[redacted]及び[redacted]μm 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及び曝露量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 X90 粒子径は最大[redacted]μm まで許容されることが示唆された。

2.7.1.3.2.1.2.　相対的バイオアベイラビリティ

第 III 相試験で使用した製剤は、市販予定製剤との生物学的同等性が確認されている（2.7.1.3.1）。第 III 相試験製剤は、第 I 相試験［肝機能低下者への単回投与 200231 試験（2.7.2.2.1.2.3.4）、絶対的バイオアベイラビリティを検討した 200232 試験（2.7.1.2.1.1.）及び生物学的同等性及び CKD の食事療法基準食の影響を検討した 207727 試験（2.7.1.2.4.2.）］においても使用した。健康成人に第 II 相試験製剤及び市販予定製剤を単回経口投与したときの曝露量を比較したところ、ダプロデュスタットの曝露量は各製剤コード間において同様であった（表 2.7.1.3-1）。

表 2.7.1.3-1　　健康成人にダプロデュスタットを空腹時単回投与したときの曝露量の比較

製剤コード	100 mg AN	100 mg AN	25 mg AV	5 mg AL, AU	4 mg CS
試験相	I, IIa	I, IIa	I, IIb	I, IIa, IIb	I, III
試験番号 投与量 (mg) 対象被験者 n	PHI113634 100 外国人 23	PHI115385 100 日本人 13	200229 25 外国人 20	PHI115573 5 外国人 8	207727 4 日本人 52
DN AUC(0-inf) (ng·h/mL/mg)	52.4 (33)*	49.0 (37)	37.5 (36)*	39.6 (26)	45.0 (30)
DN Cmax (ng/mL/mg)	21.1 (32)*	21.9 (37)	17.7 (47)*	20.4 (22)	21.3 (37)

Source: 付録表 2.7.1.4-6 及び付録表 2.7.2.5-2 より算出
幾何平均値（%CV)
DN: Dose Normalized, 1 mg あたりに用量調整した（*: ダプロデュスタット単独投与時）
PHI115385、PHI115573 及び 200229 試験の詳細は 2.7.2.2.1.に示す。
製剤コードの詳細は付録表 2.7.1.4-1 に示す。

2.7.1.3.2.2.　　絶対的バイオアベイラビリティ

200232 試験において、ダプロデュスタット錠の絶対的バイオアベイラビリティを検討したところ、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。なお、200232 試験で用いた 6 mg 錠の処方は、第 III 相試験、200231 及び 207727 試験で用いた市販予定製剤と同じであった。

2.7.1.3.3.　　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、CKD の食事療法基準食の影響を検討した。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)の低下は PHI113634 及び 207727 試験においてそれぞれ 8 及び 9%とわずかであり、いずれの試験でも、AUC(0-inf)の調整済幾何平均値の比（食後／空腹時）の 90%CI は生物学的同等性の基準の範囲内であった。食後には、胃内 pH が上昇すると考えられるが、PHI113634 及び 207727 試験における食後投与の PK への影響はわずかであった。ダプロデュスタットの作用機序は、PHD 阻害を介したエリスロポエチンの刺激及びヘモグロビンの増加であり、臨床試験成績に基づくと、ダプロデュスタットの有効性は総投与量又は AUC に依存すると考えられる（2.7.2.1.1）。第 II 相及び第 III 相試験においては、ダプロデュスタットは食事の有無や内容に制限を設けずに投与された。

第 I 相及び第 II 相試験成績を用いた母集団 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錠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と考えられた。また、ダプロデュスタット錠は pH の上昇に伴い溶解性が高くなるものの（2.3.P.2.2.3.1.）、食事の影響試験における食後投与の PK への影響はわずかであり、ダプロデュスタット錠の絶対的バイオアベイラビリティ（65% : 200232 試験）が増加しても、その

変化の程度は限定的と考えられることから、食事による胃内 pH の変化がダプロデュスタットの PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2.7.1.3.4.　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。

2.7.1.4.　付録

表 2.7.1.4-1　臨床試験に用いた製剤の要約

Study Identifier	Study Phase	Formula Code	Drug Product Batch No.	Dosage Form	Input Drug Substance Batch
PHX111427	I	AD	081158212	Daprodustat Tablets, 2 mg	M80524001
		AE	081158178	Daprodustat Tablets, 5 mg	M80524001
		AF	081158198	Daprodustat Tablets, 25 mg	M80524001
		AG	081158215	Daprodustat Tablets, 100 mg	M80524001
PHI112842	I	AE	081158178	Daprodustat Tablets, 5 mg	M80524001
		AF	081158198	Daprodustat Tablets, 25 mg	M80524001
		AG	081158215	Daprodustat Tablets, 100 mg	M80524001
PHI112843	I	AF	081158198	Daprodustat Tablets, 25 mg	M80524001
		AG	081158215	Daprodustat Tablets, 100 mg	M80524001
PHI115385	I	AL	091221564	Daprodustat Tablets, 5 mg	091214093
		AM	101248774	Daprodustat Tablets, 25 mg	091214093
		AN	101248873	Daprodustat Tablets, 100 mg	091214093
PHI115573	I	AL	091221564	Daprodustat Tablets, 5 mg	091214093
		AU	101274342	Daprodustat Tablets, 5 mg	101257943
200229	I	AV	132376045	Daprodustat Tablets, 25 mg	101257943
200232	I	CT	162395414	Daprodustat Tablets, 6 mg	8863B3B005 8863B3B007
200231	I	CT	162401269	Daprodustat Tablets, 6 mg	8863B3B012
PHI113634	I	AN	101248873	Daprodustat Tablets, 100 mg	091214093
PHI113635	I	AV	111316038	Daprodustat Tablets, 25 mg	101257943
		BM	132376046	Daprodustat Tablets, 100 mg	101257943
PHI114703	I	AN	101248873	Daprodustat Tablets, 100 mg	091214093
		AX	101275802	Daprodustat Tablets, 100 mg	NE-021129-Batch-02-2007
		AX	101275804	Daprodustat Tablets, 100 mg	NE-021129-Batch-01-2007
207727	I	CE	162395412	Daprodustat Tablets, 2 mg	8863B3B007
		CS	162395413	Daprodustat Tablets, 4 mg	8863B3B007
PHI112844	IIa	AL	091221564	Daprodustat Tablets, 5 mg	091214093
		AM	091221562	Daprodustat Tablets, 25 mg	091214093
		AN	091221560	Daprodustat Tablets, 100 mg	091214093
PHI116099	IIa	AS	111290292	Daprodustat Tablets, 1 mg	101257943
		AS	121350438	Daprodustat Tablets, 1 mg	101257943
		AS	132375953	Daprodustat Tablets, 1 mg	101257943
		AT	111315838	Daprodustat Tablets, 2 mg	101257943

Study Identifier	Study Phase	Formula Code	Drug Product Batch No.	Dosage Form	Input Drug Substance Batch
		AT	111290297	Daprodustat Tablets, 2 mg	101257943
		AU	111290308	Daprodustat Tablets, 5 mg	101257943
		AU	121354978	Daprodustat Tablets, 5 mg	101257943
		AU	132376001	Daprodustat Tablets, 5 mg	101257943
PHI116581	IIa	AY	111290290	Daprodustat Tablets, 0.5 mg	101257943
		AY	121354918	Daprodustat Tablets, 0.5 mg	101257943
		AT	111315838	Daprodustat Tablets, 2 mg	101257943
		AU	101274342	Daprodustat Tablets, 5 mg	101257943
		AU	111316018	Daprodustat Tablets, 5 mg	101257943
		AU	111333998	Daprodustat Tablets, 5 mg	101257943
PHI116582	IIa	AY	111290290	Daprodustat Tablets, 0.5 mg	101257943
		AY	121354918	Daprodustat Tablets, 0.5 mg	101257943
		AT	111315838	Daprodustat Tablets, 2 mg	101257943
		AU	111316018	Daprodustat Tablets, 5 mg	101257943
		AU	111333998	Daprodustat Tablets, 5 mg	101257943
PHI113633	IIb	AS	111290292	Daprodustat Tablets, 1 mg	101257943
		AS	132375953	Daprodustat Tablets, 1 mg	101257943
		AS	132379063	Daprodustat Tablets, 1 mg	101257943
		BN	142380788	Daprodustat Tablets, 1 mg	091214093
		AT	111315838	Daprodustat Tablets, 2 mg	101257943
		AT	132376000	Daprodustat Tablets, 2 mg	101257943
		AT	132379117	Daprodustat Tablets, 2 mg	101257943
		BP	142380810	Daprodustat Tablets, 2 mg	091214093
		AU	121354978	Daprodustat Tablets, 5 mg	101257943
		AU	111316019	Daprodustat Tablets, 5 mg	101257943
		AU	111333998	Daprodustat Tablets, 5 mg	101257943
		AU	132379118	Daprodustat Tablets, 5 mg	101257943
		AL	142380811	Daprodustat Tablets, 5 mg	091214093
		AV	111316038	Daprodustat Tablets, 25 mg	101257943
		AV	132376045	Daprodustat Tablets, 25 mg	101257943
		AM	121354939	Daprodustat Tablets, 25 mg	091214093
PHI113747	IIb	AY	132375766	Daprodustat Tablets, 0.5 mg	101257943
		AY	111290290	Daprodustat Tablets, 0.5 mg	101257943
		AS	132375953	Daprodustat Tablets, 1 mg	101257943
		AS	111290292	Daprodustat Tablets, 1 mg	101257943
		AS	132379063	Daprodustat Tablets, 1 mg	101257943

May 15 2020 20:09:10

Study Identifier	Study Phase	Formula Code	Drug Product Batch No.	Dosage Form	Input Drug Substance Batch
		BN	142380788	Daprodustat Tablets, 1 mg	091214093
		AT	111315838	Daprodustat Tablets, 2 mg	101257943
		AT	132376000	Daprodustat Tablets, 2 mg	101257943
		AT	111290297	Daprodustat Tablets, 2 mg	101257943
		AT	132379117	Daprodustat Tablets, 2 mg	101257943
		AU	132376001	Daprodustat Tablets, 5 mg	101257943
		AU	111316019	Daprodustat Tablets, 5 mg	101257943
		AU	132379118	Daprodustat Tablets, 5 mg	101257943
204716	III	CD	162395411	Daprodustat Tablets, 1 mg	8863B3B007
		CE	162395412	Daprodustat Tablets, 2 mg	8863B3B007
		CS	162395413	Daprodustat Tablets, 4 mg	8863B3B007
		CT	162395414	Daprodustat Tablets, 6 mg	8863B3B005 8863B3B007
201753	III	CD	162395411	Daprodustat Tablets, 1 mg	8863B3B007
		CD	172402640	Daprodustat Tablets, 1 mg	8863B3B009
		CE	162395412	Daprodustat Tablets, 2 mg	8863B3B007
		CE	172402641	Daprodustat Tablets, 2 mg	8863B3B009
		CS	162395413	Daprodustat Tablets, 4 mg	8863B3B007
		CS	172402642	Daprodustat Tablets, 4 mg	8863B3B009
		CT	162395414	Daprodustat Tablets, 6 mg	8863B3B005 8863B3B007
		CT	162401269	Daprodustat Tablets, 6 mg	8863B3B012
201754	III	CD	162395411	Daprodustat Tablets, 1 mg	8863B3B007
		CD	172402640	Daprodustat Tablets, 1 mg	8863B3B009
		CE	162395412	Daprodustat Tablets, 2 mg	8863B3B007
		CE	172402641	Daprodustat Tablets, 2 mg	8863B3B009
		CS	162395413	Daprodustat Tablets, 4 mg	8863B3B007
		CS	172402642	Daprodustat Tablets, 4 mg	8863B3B009
		CT	162395414	Daprodustat Tablets, 6 mg	8863B3B005 8863B3B007
		CT	162400671	Daprodustat Tablets, 6 mg	8863B3B012

表 2.7.1.4-2　生体試料中の薬物濃度分析法の要約

Daprodustat, and metabolites (including relevant stereoisomeric forms) used as analytical standards:
Parent= GSK1278863 or Daprodustat
Metabolites of Daprodustat:
M2= GSK2391220
M3= GSK2506104 and stereoisomer GSK2531403
M4= GSK2487818 and stereoisomer GSK2499166
M5= GSK2506102 and stereoisomer GK2531399
M6= GSK2531398
M13= GSK2531401 and stereoisomer GSK2531400

Validation Report No	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
CD2008/00893/00 (GSK1278863 in Acidified Human Plasma)	PHI112844 PHX111427	GSK1278863HUPLVALA (GSK) GSK1278863 and internal standard [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863 were extracted from 50 µL of acidified human plasma by means of protein precipitation. Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion mode.	
		LLQ	1 ng/mL
		Validated Range	1 to 1000 ng/mL
		Within-run Precision (%CV)	0.9 to 6.1 % RSD
		Between-run Precision (%CV)	1.5 to 5.3 %
		Within-run Accuracy (%Bias)	-2.0 to 9.4 % Bias
		Stability	Processed Sample stability: 96 hours at room temperature Freeze thaw matrix stability: 3 cycles at from -20°C to room temperature. Room temperature matrix stability: 24 hours at room temperature.
2010N105297_00 (The metabolites of GSK1278863: GSK2391220,	PHI112844	GSK1278863HUPLVALB (GSK) GSK2391220, GSK2531403, GSK2499166, GSK2531399, GSK2531398, and GSK2531400 and internal standards [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2391220 and [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531401 were extracted from 50 µL of acidified human plasma by means of protein precipitation. Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion	

Validation Report No	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
GSK2531403, GSK2499166, GSK2531399, GSK2531398, and GSK2531400 in Acidified Human Plasma)		mode.	
		LLQ	1 ng/mL
		Validated Range	1 to 1000 ng/mL for all analytes
		Within-run Precision (%CV)	0.9 to 7.2% RSD for GSK2391220 1.2 to 7.6% RSD for GSK2531403 1.3 to 4.5% RSD for GSK2499166 0.7 to 4.1% RSD for GSK2531399 1.2 to 8.1% RSD for GSK2531398 1.3 to 8.0% RSD for GSK2531400
		Between-run Precision (%CV)	0 to 3.4% RSD for GSK2391220 0.5 to 2.9% RSD for GSK2531403 0.6 to 2.7% RSD for GSK2499166 0 to 3.1% RSD for GSK2531399 0 to 2.4% RSD for GSK2531398 0 to 3.1% RSD for GSK2531400
		Within-run Accuracy (%Bias)	-4.1 to 8.2% Bias for GSK2391220 -6.5 to 4.7% Bias for GSK2531403 -4.0 to 6.9% Bias for GSK2499166 -4.4 to 6.4% Bias for GSK2531399 -1.8 to 4.7% Bias for GSK2531398 -3.7 to 8.6% Bias for GSK2531400
		Stability	Processed Sample stability: 6 days at ambient temperature Freeze thaw matrix stability: 4 cycles from -20°C to ambient temperature. Room temperature matrix stability: 24 hours at ambient temperature Long term frozen matrix stability: 257 days at -20°C Whole blood stability: 4 hours at ambient temperature
2010N109680_00 (GSK1278863 in Human Plasma)	PHI113634 PHI114703 PHI115385 PVD114272	GSK1278863HUPLVALC (GSK) GSK1278863 and internal standard [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863 were extracted from 50 µL of human plasma by means of protein precipitation. Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion mode.	
		LLQ	1 ng/mL
		Validated Range	1 to 1000 ng/mL
		Within-run Precision (%CV)	1.0 to 8.1 % RSD

Validation Report No	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
		Between-run Precision (%CV)	0.3 to 7.6 %
		Within-run Accuracy (%Bias)	-12.2 to 2.9 % Bias
		Stability	Processed Sample stability: 96 hours at ambient temperature Freeze thaw matrix stability: 3 cycles at from -20°C to ambient temperature. Room temperature matrix stability: 24 hours at ambient temperature Whole blood stability: 4 hours at 37°C
2011N111699_00 (The metabolites of GSK1278863: GSK2391220, GSK2531403, GSK2499166, GSK2531399, GSK2531398, and GSK2531400 in Human Plasma)	PHI113634 PHI114703 PHI115385 PVD114272	GSK1278863HUPLVALD (GSK) GSK2391220, GSK2531403, GSK2499166, GSK2531399, GSK2531398, and GSK2531400 and internal standards [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2391220 and [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531401 were extracted from 50 µL of human plasma by means of protein precipitation. Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion mode.	
		LLQ	1 ng/mL
		Validated Range	1 to 1000 ng/mL for all analytes
		Within-run Precision (%CV)	1.1 to 5.1% RSD for GSK2391220 1.0 to 5.5% RSD for GSK2531403 1.1 to 4.0% RSD for GSK2499166 1.1 to 3.9% RSD for GSK2531399 1.1 to 4.8% RSD for GSK2531398 0.8 to 5.6% RSD for GSK2531400
		Between-run Precision (%CV)	0.3 to 1.9 % RSD for GSK2391220 0.8 to 1.7% RSD for GSK2531403 0 to 1.6% RSD for GSK2499166 0 to 1.5% RSD for GSK2531399 0 to 1.9% RSD for GSK2531398 0 to 3.4% RSD for GSK2531400
		Within-run Accuracy (%Bias)	1.8 to 11.1% Bias for GSK2391220 -1.2 to 8.4 % Bias for GSK2531403 -1.9 to10.3 % Bias for GSK2499166 -2.2 to 9.8% Bias for GSK2531399 -5.2 to10.3 % Bias for GSK2531398 -2.9 to 10.0% Bias for GSK2531400
		Stability	Processed Sample stability: 6 days at ambient temperature Freeze thaw matrix stability: 3 cycles from -20°C to ambient temperature. Room temperature matrix stability: 24 hours at ambient

Validation Report No	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
			temperature
CD2009/00008/00 (GSK1278863 in Acidified Human Urine)	PHX111427	GSK1278863HUURVALA (GSK) GSK1278863 and internal standard [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863 were extracted from 50 µL of acidified human urine with 0.2% Tween by means of liquid-liquid extraction. Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion mode.	
		LLQ	1 ng/mL
		Validated Range	1 to 1000 ng/mL
		Within-run Precision (%CV)	<10.4% RSD
		Between-run Precision (%CV)	< 8.3%
		Within-run Accuracy (%Bias)	-8.7 to 8.6% Bias
		Stability	Processed Sample stability: 4 days at room temperature Freeze thaw matrix stability: 3 cycles at from -20°C to room temperature. Room temperature matrix stability: 24 hours at room temperature.
2011N130000_00 (GSK1278863 in Human Plasma)	N/A	P1105.00 ([redacted]) GSK1278863 and internal standards [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863 were extracted from 100 µL human plasma by means of liquid-liquid extraction. Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion mode.	
		LLQ	0.100 ng/mL
		Validated Range	0.100 to 100 ng/mL
		Within-run Precision (%CV)	2.08 to 9.75% RSD
		Between-run Precision (%CV)	3.99 to 7.52% RSD
		Within-run Accuracy (%Bias)	-8.00 to 0.519% Bias
		Stability	Freeze thaw matrix stability: 5 cycles at -20°C and -70°C Room temperature matrix stability: 27.5 hours at room temperature Post-preparative extract stability: 55.5 hours stored at 5°C Long term frozen matrix stability: 5 days at -20°C and -70°C Whole blood stability: 4 hours at 37°C.
2011N130002_00 (GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2531403, GSK2499166, GSK2531399,	PHI115573 PHI116008	P1115.00 ([redacted]) GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2531403, GSK2499166, GSK2531399, GSK2531398, and GSK2531400 and internal standards [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2391220, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531398 and [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531401 were extracted from 100 µL human plasma by means of polymeric SPE (Biotage Evolute ABN). Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion mode.	
		LLQ	0.100 ng/mL

Validation Report No	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
GSK2531398, and GSK2531400 in Human Plasma)		Validated Range	0.100 to 100 ng/mL for all analytes
		Within-run Precision (%CV)	0.612 to 7.19% RSD for GSK1278863 1.29 to 7.42% RSD for GSK2391220 0.768 to 7.19% RSD for GSK2531403 1.38 to 6.25% RSD for GSK2499166 1.03 to 4.86% RSD for GSK2531399 0.837 to 6.22% RSD for GSK2531398 1.51 to 5.97% RSD for GSK2531400
		Between-run Precision (%CV)	2.77 to 6.17% RSD for GSK1278863 2.77 to 8.21% RSD for GSK2391220 3.11 to 7.39% RSD for GSK2531403 3.50 to 9.64% RSD for GSK2499166 3.18 to 7.27% RSD for GSK2531399 3.18 to 7.58% RSD for GSK2531398 2.86 to 7.85% RSD for GSK2531400
		Within-run Accuracy (%Bias)	-0.948 to 6.26 % Bias for GSK1278863 -1.62 to 6.02 % Bias for GSK2391220 -5.72 to 11.7% Bias for GSK2531403 -2.16 to 6.23% Bias for GSK2499166 -3.23 to 9.26% Bias for GSK2531399 -4.69 to 4.30% Bias for GSK2531398 -6.77 to 6.18% Bias for GSK2531400
		Stability	Freeze thaw matrix stability: 5 cycles at -20°C and -70°C Room temperature matrix stability: 29.25 hours at room temperature Post-preparative extract stability: 204 hours for parent and 278 hours for metabolites stored at 5°C Long term frozen matrix stability: 91 days at -20°C, 59 days at -70°C Whole blood stability: 4 hours at 37°C.
2012N146881_00 (GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human	PHI116581 PHI116582	P1115.01 ([redacted]) GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 and internal standards [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2391220, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531398 and [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531401 were extracted from 100 µL human plasma by means of polymeric SPE (Biotage Evolute ABN). Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion mode. Method Modification 1 - Qualification of the new certified stereoisomers provided by GSK. Qualification was performed by analyzing a partial validation run containing calibration standards (CALs) and quality controls (QCs) prepared with the new standards,	

Validation Report No	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
Plasma)		specificity and fortified specificity prepared with the new standards, and stability QCs prepared during the original validation with the old standards. Method Modification 2 - Adding a second period to the acquisition method for the metabolites (GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401) to adjust the dwell times. Method revision from P1115.00 to P1115.01- The analyte naming convention changed and the change was made throughout the method: GSK2499166 (M4) is now GSK2487818A (M4); GSK2531399 (M5) is now GSK2506102A (M5); GSK2531400 (M13) is now GSK2531401A (M13) GSK requested [redacted] that the new analyte names are used for reporting of data with the letter "A" omitted.	
		LLQ	0.100 ng/mL
		Validated Range	0.100 to 100 ng/mL for all analytes
		Within-run Precision (%CV)	Modification 1- 1.24 to 13.0% RSD for GSK1278863 1.70 to 4.33% RSD for GSK2391220 1.39 to 8.12% RSD for GSK2531403 1.28 to 5.01% RSD for GSK2487818 1.60 to 6.38% RSD for GSK2506102 1.27 to 5.69% RSD for GSK2531398 1.29 to 3.38% RSD for GSK2531401 Modification 2- 2.20 to 5.19% RSD for GSK2391220 2.15 to 8.50% RSD for GSK2531403 2.15 to 5.21% RSD for GSK2487818 2.35 to 4.86% RSD for GSK2506102 2.52 to 4.20% RSD for GSK2531398 1.43 to 3.18% RSD for GSK2531401
		Within-run Accuracy (%Bias)	Modification 1- -3.31 to 7.67% Bias for GSK1278863 0.676 to 3.35% Bias for GSK2391220 0.186 to 3.68% Bias for GSK2531403 -2.76 to -0.0767% Bias for GSK2487818 -0.114 to 13.9% Bias for GSK2506102 -4.12 to 3.05% Bias for GSK2531398 0.549 to 3.39% Bias for GSK2531401

Validation Report No	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
			Modification 2- 1.16 to 10.2% Bias for GSK2391220 1.09 to 11.2% Bias for GSK2531403 -0.681 to 14.3% Bias for GSK2487818 -0.586 to 14.6% Bias for GSK2506102 -2.55 to 13.4% Bias for GSK2531398 -0.163 to 4.61% Bias for GSK2531401
		Additional Stability	Freeze thaw matrix stability: 7 cycles at -20°C. Long term frozen in K_2EDTA matrix stability: 174 days at -20°C. Long term frozen in K_3EDTA matrix stability: 417 days at -20°C and at -70°C.
2018N377802_00 (GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma)	PWH115760 (Part A)	P1115.02 ([redacted]) GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 and internal standards [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2391220, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531398 and [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531401 were extracted from 100 µL human plasma by means of polymeric SPE (Biotage Evolute ABN). Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion mode. Method revision from P1115.01 to P1115.02- Tomtec Quadra was replaced with Hamilton Nimbus. Analyte naming convention changed throughout the method: P1115.01 P1115.02 GSK2487818A GSK2487818 GSK2506102A GSK2506102 GSK2531401A GSK2531401	
		LLQ	0.100 ng/mL
		Validated Range	0.100 to 100 ng/mL for all analytes
		Within-run Precision (%CV)	N/A
		Within-run Accuracy (%Bias)	N/A
		Additional Stability	N/A
2014N198951_00 (GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma)	200229 PHI113633 PHI113747 PHI116099	P1115.03 ([redacted]) GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 and internal standards [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2391220, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531398 and [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531401 were extracted from 100 µL human plasma by means of polymeric SPE (Biotage Evolute ABN). Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion mode. Method revision from P1115.02 to P1115.03- The strength of ethylene glycol reagent was corrected from 100% to 99%. To prepare instrument reagents, filtration through 0.2 µm filter was removed and made optional. Laboratory best practices no longer require filtration. No additional validation work was required for these changes.	

Validation Report No	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
		Additional analyte stability in frozen matrix, stability of standards in solution, lipemia evaluation, matrix factor data were generated.	
		LLQ	0.100 ng/mL
		Validated Range	0.100 to 100 ng/mL for all analytes
		Within-run Precision (%CV)	N/A
		Within-run Accuracy (%Bias)	N/A
		Additional Stability	Long term frozen in matrix stability: 803 days at -20°C and -70°C
2015N251655_00 (GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma)	200942 204836 PHI114837 204716 200884	P1115.04 ([redacted]) GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 and internal standards [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2391220, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531398 and [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531401 were extracted from 100 µL human plasma by means of polymeric SPE (Biotage Evolute ABN). Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion mode. Method revision from P1115.03 to P1115.04- Changed final injection plates from 2-mL Tru Taper and 1-mL round collection plates to 2-mL Waters 96-well plates. The change in final injection plate type was qualified. An analyte interference evaluation was performed.	
		LLQ	0.100 ng/mL
		Validated Range	0.100 to 100 ng/mL for all analytes
		Within-run Precision (%CV)	N/A
		Within-run Accuracy (%Bias)	N/A
		Additional Stability	N/A
2018N377802_00 (GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma)	200232 201753 201754 200807 (ongoing, started with P1631, will switch to this method) 200808 (ongoing, started with P1631, will switch to this method) 201410 (ongoing) 204837 (ongoing)	P1115.05 ([redacted]) GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 and internal standards [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2391220, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531398 and [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531401 were extracted from 100 µL human plasma by means of polymeric SPE (Biotage Evolute ABN). Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion mode. Method revision from P1115.04 to P1115.05- M3 metabolite was updated from GSK2531403 to GSK2506104 throughout method after the equivalency of GSK2506104 to GSK2531403 was demonstrated under method P1403.00.	
		LLQ	0.100 ng/mL
		Validated Range	0.100 to 100 ng/mL for all analytes
		Within-run Precision (%CV)	N/A
		Within-run Accuracy (%Bias)	N/A
		Stability	Long term frozen in matrix stability (in presence of GSK2506104 as M3):

Validation Report No	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
	205665 (ongoing) 205270 (ongoing, LE) 205767 (ongoing, LE) 201771 (not yet started, LE)		57 days at -20°C and -70°C.
2013N175241_00 (GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma)	PHI113635	P1229.00 ([redacted]) GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 and internal standards [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2391220, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531398 and [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531401 were extracted from 50 µL human plasma by means of polymeric SPE (Biotage Evolute ABN). Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion mode.	
		LLQ	2.50 ng/mL for GSK1278863 0.200 ng/mL for all metabolites
		Validated Range	2.50 to 2500 ng/mL for GSK1278863 0.200 to 200 ng/mL for all metabolites
		Within-run Precision (%CV)	1.15 to 5.88% RSD for GSK1278863 0.994 to 6.91% RSD for GSK2391220 1.26 to 8.93% RSD for GSK2531403 0.758 to 9.91% RSD for GSK2487818 1.38 to 6.92% RSD for GSK2506102 1.36 to 10.2% RSD for GSK2531398 0.920 to 4.76% RSD for GSK2531401
		Between-run Precision (%CV)	3.03 to 7.28% RSD for GSK1278863 3.11 to 6.71% RSD for GSK2391220 2.93 to 9.15% RSD for GSK2531403 2.88 to 13.7% RSD for GSK2487818 2.18 to 7.66% RSD for GSK2506102 1.97 to 8.54% RSD for GSK2531398 2.57 to 6.44% RSD for GSK2531401
		Within-run Accuracy (%Bias)	-2.86 to 14.1% Bias for GSK1278863 -4.02 to 18.7% Bias for GSK2391220 -4.72 to 11.4% Bias for GSK2531403 -6.34 to 10.3% Bias for GSK2487818 -6.35 to 14.3% Bias for GSK2506102 -8.59 to 17.5% Bias for GSK2531398 -3.80 to 10.8% Bias for GSK2531401
		Stability	Freeze thaw matrix stability: 5 cycles at -20°C and -70°C

Validation Report No	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
			Room temperature matrix stability: 26.5 hours at room temperature Post-preparative extract stability: 180.5 hours for parent and 171.5 hours for metabolites stored at 2-8°C Long term frozen matrix stability: 13 days at -20°C and -70°C Whole blood stability: 4 hours at 37°C
2015N232321_00 (GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma)	PHI113635	P1229.00 ([redacted]) GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 and internal standards [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2391220, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531398 and [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531401 were extracted from 50 µL human plasma by means of polymeric SPE (Biotage Evolute ABN). Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion mode.	
		LLQ	2.50 ng/mL for GSK1278863 0.200 ng/mL for all metabolites
		Validated Range	2.50 to 2500 ng/mL for GSK1278863 0.200 to 200 ng/mL for all metabolites
		Within-run Precision (%CV)	N/A
		Between-run Precision (%CV)	N/A
		Within-run Accuracy (%Bias)	N/A
		Additional Stability	Thawed matrix stability at 2-8°C: 23.75 hours Long term frozen matrix stability: 249 and 424 days at -20°C and -70°C
2018N377803_00 (GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma)	200884	P1229.01 ([redacted]) GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 and internal standards [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2391220, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531398 and [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531401 were extracted from 50 µL human plasma by means of polymeric SPE (Biotage Evolute ABN). Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion mode. Method revision from P1229.00 to P1229.01: Standards Preparation: Updated units for all stocks from ng/mL to µg/mL. GSK1278863 Injection Parameters: Updated analyte name from GSK1278863 to GSK1278863 (Parent). Updated [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863 dwell time from 500 to 50 per original validation.	
		LLQ	2.50 ng/mL for GSK1278863 0.200 ng/mL for all metabolites
		Validated Range	2.50 to 2500 ng/mL for GSK1278863 0.200 to 200 ng/mL for all metabolites
		Within-run Precision (%CV)	N/A
		Between-run Precision (%CV)	N/A

Validation Report No	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
		Within-run Accuracy (%Bias)	N/A
		Stability	N/A
2015N267976_00 (GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma)	PWH115760 (Part B)	P1403.00 ([redacted]) GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 and internal standards [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2391220, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531398 and [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531401 were extracted from 250 µL human plasma by means of polymeric SPE (Biotage Evolute ABN). Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion mode.	
		LLQ	5.00 pg/mL for GSK1278863 10.0 pg/mL for all metabolites
		Validated Range	5.00 to 2500 pg/mL for GSK1278863 10.0 to 5000 pg/mL for all metabolites
		Within-run Precision (%CV)	0.717 to 6.55% RSD for GSK1278863 0.996 to 9.51% RSD for GSK2391220 1.09 to 6.98% RSD for GSK2531403 1.09 to 8.86% RSD for GSK2487818 0.656 to 6.05% RSD for GSK2506102 0.787 to 9.35% RSD for GSK2531398 0.778 to 12.0% RSD for GSK2531401
		Between-run Precision (%CV)	1.33 to 4.36% RSD for GSK1278863 1.53 to 7.01% RSD for GSK2391220 1.61 to 5.10% RSD for GSK2531403 1.38 to 6.16% RSD for GSK2487818 1.50 to 8.10% RSD for GSK2506102 1.36 to 7.84% RSD for GSK2531398 1.79 to 14.3% RSD for GSK2531401
		Within-run Accuracy (%Bias)	-3.62 to 3.23% Bias for GSK1278863 -6.13 to 6.17% Bias for GSK2391220 -1.18 to 3.84% Bias for GSK2531403 -1.99 to 2.67% Bias for GSK2487818 -5.84 to 10.0% Bias for GSK2506102 -3.05 to 7.11% Bias for GSK2531398 -11.1 to 16.9% Bias for GSK2531401
		Stability	Freeze thaw matrix stability: 5 cycles at -20°C and -70°C Room temperature matrix stability: 29.95 hours at room temperature Post-preparative extract stability: 289.80 hours for parent and 278.45 hours for metabolites stored at 2 to 8°C

Validation Report No	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
			Long term frozen matrix stability: 23 days at -20°C and -70°C Whole blood stability: 2 hours on ice bath, at room temperature and 37°C.
2017N346883_00 (GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2506104, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma)	200231 207727	P1403.01 ([redacted]) GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2506104, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 and internal standards [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2391220, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531398 and [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531401 were extracted from 250 µL human plasma by means of polymeric SPE (Biotage Evolute ABN). Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion mode. Method Revision (P1403.00 to P1403.01) Stock solution equivalency, intra-assay precision and accuracy, recovery, and stability data were generated. Method P1403 was originally validated using GSK2531403 as the M3 enantiomer. The predominant circulating M3 enantiomer is GSK2506104. This method modification testing was completed to verify that switching to use GSK2506104 in analytical methods when used to support analytical studies is equivalent. Upon completion of the required testing, the method was revised to update all references to GSK2531403 throughout the method to reflect the GSK2506104 enantiomer for M3.	
		LLQ	5.00 pg/mL for GSK1278863 10.0 pg/mL for all metabolites
		Validated Range	5.00 to 2500 pg/mL for GSK1278863 10.0 to 5000 pg/mL for all metabolites
		Within-run Precision (%CV)	2.04 to 11.5% RSD for GSK1278863 (contain GSK2506104 as M3) 1.03 to 5.08% RSD for GSK1278863 (contain GSK2531403 as M3) 1.38 to 9.83% RSD for GSK2391220 (contain GSK2506104 as M3) 1.56 to 16.1% RSD for GSK2391220 (contain GSK2531403 as M3) 1.48 to 9.98% RSD for GSK2506104 (contain GSK2506104 as M3) 0.966 to 11.9% RSD for GSK2531403 (contain GSK2531403 as M3) 1.66 to 11.2% RSD for GSK2487818 (contain GSK2506104 as M3) 1.64 to 14.1% RSD for GSK2487818 (contain GSK2531403 as M3) 1.33 to 11.0% RSD for GSK2506102 (contain GSK2506104 as M3) 1.35 to 7.16% RSD for GSK2506102 (contain GSK2531403 as M3) 0.797 to 10.3% RSD for GSK2531398 (contain GSK2506104 as M3) 1.19 to 6.43% RSD for GSK2531398 (contain GSK2531403 as M3) 1.61 to 9.33% RSD for GSK2531401 (contain GSK2506104 as M3) 1.71 to 12.4% RSD for GSK2531401 (contain GSK2531403 as M3)
		Within-run Accuracy (%Bias)	-4.15 to 2.56% Bias for GSK1278863 (contain GSK2506104 as M3) -1.31 to 9.08% Bias for GSK1278863 (contain GSK2531403 as M3) -7.79 to -1.49% Bias for GSK2391220 (contain GSK2506104 as M3)

Validation Report No	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
			-4.38 to 2.21% Bias for GSK2391220 (contain GSK2531403 as M3) -4.35 to 14.0% Bias for GSK2506104 (contain GSK2506104 as M3) 2.34 to 19.6% Bias for GSK2531403 (contain GSK2531403 as M3) -6.71 to 2.53% Bias for GSK2487818 (contain GSK2506104 as M3) -4.78 to 13.8% Bias for GSK2487818 (contain GSK2531403 as M3) -3.90 to 3.93% Bias for GSK2506102 (contain GSK2506104 as M3) 0.658 to 4.05% Bias for GSK2506102 (contain GSK2531403 as M3) -4.12 to 4.86% Bias for GSK2531398 (contain GSK2506104 as M3) -1.32 to 5.19% Bias for GSK2531398 (contain GSK2531403 as M3) -4.43 to 19.6% Bias for GSK2531401 (contain GSK2506104 as M3) -8.54 to 6.84% Bias for GSK2531401 (contain GSK2531403 as M3)
		Additional Stability	Long term frozen matrix stability (GSK2506104 as M3): 16 days at -20°C and -70°C
2018N360351_00 (GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma)		P1403.01 ([redacted]) GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 and internal standards [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2391220, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531398 and [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531401 were extracted from 250 µL human plasma by means of polymeric SPE (Biotage Evolute ABN). Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion mode. Partial validation- During the course of the original validation, inter-assay precision and accuracy (P&A) runs were completed using a Leap autosampler. After completion of the P&A runs, the autosampler was switched to a Shimadzu, causing the retention times to shift out. A bridging experiment containing inter-assay P&A samples was conducted to verify that the shifted retention times caused by use of a Shimadzu autosampler has no impact on the assay.	
		LLQ	5.00 pg/mL for GSK1278863 10.0 pg/mL for all metabolites
		Validated Range	5.00 to 2500 pg/mL for GSK1278863 10.0 to 5000 pg/mL for all metabolites
		Within-run Precision (%CV)	1.14 to 6.05% RSD for GSK1278863 0.509 to 2.66% RSD for GSK2391220 1.26 to 3.14% RSD for GSK2531403 0.929 to 2.77% RSD for GSK2487818 1.37 to 3.72% RSD for GSK2506102 1.05 to 4.68% RSD for GSK2531398 1.16 to 3.82% RSD for GSK2531401
		Within-run Accuracy (%Bias)	-5.35 to 4.51% Bias for GSK1278863 -3.89 to 18.0% Bias for GSK2391220 -4.84 to 13.3% Bias for GSK2531403

Validation Report No	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
			-5.57 to 6.16% Bias for GSK2487818 -3.71 to 6.19% Bias for GSK2506102 -5.07 to 0.174% Bias for GSK2531398 -5.05 to 8.22% Bias for GSK2531401
		Additional Stability	Long term frozen matrix stability: 525 days at -20°C, 442 days at -70°C
2018N363536_00 (GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2506104, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma)	200231 200807 (Ongoing. started with P1631, switching to P1115.05) 200808 (Ongoing, started with P1631, but switching to P1115.05) 201410 (ongoing)	P1631.00 ([redacted]) GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2506104, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 and internal standards [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2391220, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531398 and [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531401 were extracted from 250 µL human plasma by means of polymeric SPE (Waters Oasis MAX). Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion mode.	
		LLQ	5.00 pg/mL for GSK1278863 10.0 pg/mL for all metabolites
		Validated Range	5.00 to 2500 pg/mL for GSK1278863 10.0 to 5000 pg/mL for all metabolites
		Within-run Precision (%CV)	0.796 to 5.25% RSD for GSK1278863 0.951 to 9.58% RSD for GSK2391220 0.886 to 11.2% RSD for GSK2506104 1.09 to 9.59% RSD for GSK2487818 0.385 to 6.87% RSD for GSK2506102 1.08 to 8.41% RSD for GSK2531398 0.703 to 7.25% RSD for GSK2531401
		Between-run Precision (%CV)	1.29 to 4.48% RSD for GSK1278863 1.89 to 6.71% RSD for GSK2391220 1.56 to 8.35% RSD for GSK2506104 1.98 to 7.77% RSD for GSK2487818 1.46 to 6.84% RSD for GSK2506102 1.55 to 5.57% RSD for GSK2531398 1.40 to 7.29% RSD for GSK2531401
		Within-run Accuracy (%Bias)	-5.86 to 2.71% Bias for GSK1278863 -0.331 to 5.54% Bias for GSK2391220 -8.32 to 1.21% Bias for GSK2506104 -12.4 to 2.09% Bias for GSK2487818 -5.75 to 2.82% Bias for GSK2506102 -4.55 to -0.213% Bias for GSK2531398 -8.60 to 1.23% Bias for GSK2531401

Validation Report No	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
		Stability	Freeze thaw matrix stability: 5 cycles at -20°C and -70°C (pre-established in P1403) Room temperature matrix stability: 29.95 hours at room temperature (pre-established in P1403) Post-preparative extract stability: 117.40 hours for parent and 119.93 hours for metabolites stored at 2-8°C Whole blood stability: 2 hours at room temperature, 37°C and ice bath. (Pre-established in P1403) Long term frozen matrix stability: 16 days at -20°C and -70°C (pre-established in P1403)
2011N130003_00 (GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2531403, GSK2499166, GSK2531399, GSK2531398, and GSK2531400 in Human Urine)	PHI115573	P1126.00 ([redacted]) GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2531403, GSK2499166, GSK2531399, GSK2531398, and GSK2531400 and internal standards [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2391220, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531398 and [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531401 were extracted from 100 µL human urine containing 0.2% Tween 20 /pH 4.5 by means of polymeric SPE (Biotage Evolute ABN). Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion mode.	
		LLQ	0.100 ng/mL
		Validated Range	0.100 to 100 ng/mL for all analytes
		Within-run Precision (%CV)	1.08 to 11.8% RSD for GSK1278863 1.13 to 9.27% RSD for GSK2391220 1.01 to 8.13% RSD for GSK2531403 0.785 to 10.6% RSD for GSK2499166 1.24 to 10.5% RSD for GSK2531399 0.848 to 7.76% RSD for GSK2531398 1.33 to 8.34% RSD for GSK2531400
		Between-run Precision (%CV)	2.58 to 7.88% RSD for GSK1278863 1.92 to 7.93% RSD for GSK2391220 2.01 to 6.58% RSD for GSK2531403 2.62 to 7.83% RSD for GSK2499166 1.38 to 9.23% RSD for GSK2531399 2.04 to 6.40% RSD for GSK2531398 2.65% to 7.21% RSD for GSK2531400
		Within-run Accuracy (%Bias)	-1.71 to 8.49% Bias for GSK1278863 -3.87 to 1.33% Bias for GSK2391220 -7.40 to 5.64% Bias for GSK2531403 -0.667 to 6.86% Bias for GSK2499166 -15.0 to 0.708% Bias for GSK2531399

Validation Report No	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
			-4.25 to 7.07% Bias for GSK2531398 -3.43 to 5.21% Bias for GSK2531400
		Stability	Freeze thaw matrix stability: 5 cycles at -20°C and -70°C Room temperature matrix stability: 26.75 hours at room temperature Post-preparative extract stability: 154.5 hours for parent and 168.75 hours for metabolites stored at 5°C Long term frozen matrix stability: 7 days at -20°C and -70°C
2012N155850_00 (GSK1278863 and GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Urine)	N/A	P1126.01 ([redacted]) GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 and internal standards [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2391220, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531398 and [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531401 were extracted from 100 µL human urine containing 0.2% Tween 20/pH 4.5 by means of polymeric SPE (Biotage Evolute ABN). Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion mode. Additional analyte stability, method revision, and non-specific binding data. Method Modification 1- The analyte naming convention changed with current lots of standard and the change was made throughout the method. GSK2499166 (M4) is now GSK2487818 (M4); GSK2531399 (M5) is now GSK2506102 (M5); GSK2531400 (M13) is now GSK2531401 (M13) Method Modification 2- Adding a second period to the acquisition method for the metabolites (GSK2391220, GSK2531403, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401) to adjust the dwell times. A partial validation containing intra-assay precision, accuracy and specificity were conducted. It was also used to validate the change between two automated procedures. Method Modification 3- Evaluations to verify the acceptability of sample collection procedures which do not match the method conditions. To verify a change in pH from 4.5 (per method) to 4.0, a partial validation run containing intra-assay precision and accuracy, and specificity was performed.	
		LLQ	0.100 ng/mL
		Validated Range	0.100 to 100 ng/mL for all analytes
		Within-run Precision (%CV)	Method Modification 2- 2.12 to 7.93 % RSD for GSK1278863 1.04 to 3.58% RSD for GSK2391220 1.57 to 5.05% RSD for GSK2531403 0.602 to 7.70% RSD for GSK2487818 1.36 to 14.6% RSD for GSK2506102 1.55 to 4.80% RSD for GSK2531398

Validation Report No	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
			2.35 to 3.88% RSD for GSK2531401 Method Modification 3- 3.16 to 12.7% RSD for GSK1278863 0.872 to 6.73% RSD for GSK2391220 1.55 to 8.56% RSD for GSK2531403 1.41 to 6.92% RSD for GSK2487818 1.98 to 3.34% RSD for GSK2506102 1.76 to 4.13% RSD for GSK2531398 1.91 to 6.31% RSD for GSK2531401
		Within-run Accuracy (%Bias)	Method Modification 2- -7.56 to 4.52% Bias for GSK1278863 -2.79 to 5.40% Bias for GSK2391220 -9.34 to 6.53% Bias for GSK2531403 -11.3 to 7.70% Bias for GSK2487818 -14.5 to 6.92% Bias for GSK2506102 -12.3 to 8.11% Bias for GSK2531398 -1.94 to 3.19% Bias for GSK2531401 Method Modification 3- -3.80 to 5.37% Bias for GSK1278863 -1.85 to 2.11% Bias for GSK2391220 -13.0 to 2.08% Bias for GSK2531403 -11.1 to 4.60% Bias for GSK2487818 -9.88 to 4.45% Bias for GSK2506102 -8.13 to 6.53% Bias for GSK2531398 -0.748 to 1.67% Bias for GSK2531401
		Stability	Long term frozen matrix stability: 716 days at -20°C and -70°C/pH 4.5 for GSK1278863 and high-level metabolites; 394 days for GSK1278863 and all metabolites at -20°C/pH 4.0
2014N202250_01 (GSK1278863 and GSK2391220, GSK2506104, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and	200942	P1277.00 ([redacted]) GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2506104, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 and internal standards [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2391220, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531398 and [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531401 were extracted from 100 µL human Peritoneal Fluid by means of polymeric SPE (Biotage Evolute ABN). Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion mode.	
		LLQ	0.100 ng/mL
		Validated Range	0.100 to 100 ng/mL for all analytes

Validation Report No	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
GSK2531401 in Human Peritoneal Fluid)		Within-run Precision (%CV)	1.01 to 9.66% RSD for GSK1278863 1.15 to 8.79% RSD for GSK2391220 1.36 to 9.42% RSD for GSK2506104 1.58 to 9.67% RSD for GSK2487818 1.26 to 9.86% RSD for GSK2506102 1.11 to 9.29% RSD for GSK2531398 0.949 to 9.64% RSD for GSK2531401
		Between-run Precision (%CV)	2.19 to 7.29% RSD for GSK1278863 2.70 to 5.21% RSD for GSK2391220 2.51 to 7.21% RSD for GSK2506104 2.60 to 6.00% RSD for GSK2487818 1.71 to 6.51% RSD for GSK2506102 3.19 to 8.95% RSD for GSK2531398 2.93 to 6.39% RSD for GSK2531401
		Within-run Accuracy (%Bias)	-1.79 to 8.26% Bias for GSK1278863 -3.74 to 6.79% Bias for GSK2391220 -1.87 to 8.89% Bias for GSK2506104 -4.66 to 10.2% Bias for GSK2487818 -4.87 to 4.59% Bias for GSK2506102 -10.4 to 7.82% Bias for GSK2531398 -2.19 to 11.6% Bias for GSK2531401
		Stability	Freeze thaw matrix stability: 5 cycles at -20°C and -70°C Room temperature matrix stability: 25.75 hours at room temperature Post-preparative extract stability: 60.25 hours for GSK1278863 and 209.5 hours for metabolites stored at 2-8°C Long term frozen matrix stability: 14 days for GSK1278863; 12 days for GSK2391220 and 11 days for GSK2506104, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 at -20°C and -70°C.
2017N324027_00 (GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2506104, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human	200942	P1277.00 ([redacted]) GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2506104, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 and internal standards [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2391220, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531398 and [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531401 were extracted from 100 µL human peritoneal fluid by means of polymeric SPE (Biotage Evolute ABN). Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion mode. Additional analyte stability in frozen matrix data were generated.	
		LLQ	0.100 ng/mL
		Validated Range	0.100 to 100 ng/mL for all analytes

Validation Report No	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
Peritoneal Fluid)		Within-run Precision (%CV)	N/A
		Between-run Precision (%CV)	N/A
		Within-run Accuracy (%Bias)	N/A
		Additional Stability	Long term frozen matrix stability: 629 days for GSK1278863 and all metabolites at -20°C and -70°C.
2013N160023_01 (GSK1278863, and metabolites GSK2487818 and GSK2506102 in Human Plasma / Phosphate Buffered Saline (1:1, v/v)	PHI115573	P1189.00 ([redacted]) GSK1278863 and two metabolites GSK2487818 and GSK2506102 and internal standards [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2391220 and [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531398 were extracted from 250 µL human plasma / phosphate buffered saline (1:1, v/v) by means of polymeric SPE (Biotage Evolute ABN). Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion mode.	
		LLQ	0.0100 ng/mL for GSK1278863 0.0150 ng/mL for GSK2487818 and GSK2506102
		Validated Range	0.0100 to 10.0 ng/mL for GSK1278863 0.0150 to 15.0 ng/mL for GSK2487818 and GSK2506102
		Within-run Precision (%CV)	0.974 to 10.5% RSD for GSK1278863 1.19 to 18.0% RSD for GSK2487818 1.44 to 14.1% RSD for GSK2506102
		Between-run Precision (%CV)	1.89 to 8.17% RSD for GSK1278863 4.57 to 13.2% RSD for GSK2487818 2.58 to 12.6% RSD for GSK2506102
		Within-run Accuracy (%Bias)	-0.823 to 6.55% Bias for GSK1278863 -9.15 to 6.56% Bias for GSK2487818 -4.15 to 9.49% Bias for GSK2506102
		Stability	Freeze thaw matrix stability: 5 cycles at -20°C and -70°C Freeze warm matrix stability: 5 cycles incubated at 37°C (-20°C and -70°C) Room temperature matrix stability: 25.25 hours at room temperature Post-preparative extract stability: 174.25 hours for GSK1278863 and 86.0 hours for GSK2487818 and GSK2506102 stored at 2-8°C Long term frozen matrix stability: 15 days for GSK1278863 and 23 days for GSK2487818 and GSK2506102 at -20°C and -70°C. Individual matrix stability: Phosphate buffered saline: 24 hours at 37°C or room temperature Human plasma: 24 hours at 37°C or room temperature
2014N194044_00	N/A	P1189.01 ([redacted])	

Validation Report No	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
(GSK1278863, and metabolites GSK2487818 and GSK2506102 in Human Plasma / Phosphate Buffered Saline (1:1, v/v)		GSK1278863 and two metabolites GSK2487818 and GSK2506102 and internal standards [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2391220 and [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531398 were extracted from 250 µL human plasma / phosphate buffered saline (1:1, v/v) by means of polymeric SPE (Biotage Evolute ABN). Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion mode. Additional analyte stability in frozen matrix data were generated. Method Revision P1189.00 to P1189.01: to allow the use of the Hamilton Nimbus microlab	
		LLQ	0.0100 ng/mL for GSK1278863 0.0150 ng/mL for GSK2487818 and GSK2506102
		Validated Range	0.0100 to 10.0 ng/mL for GSK1278863 0.0150 to 15.0 ng/mL for GSK2487818 and GSK2506102
		Within-run Precision (%CV) (Method revision run)	0.898 to 4.49% RSD for GSK1278863 1.29 to 5.27% RSD for GSK2487818 0.877 to 4.69% RSD for GSK2506102
		Within-run Accuracy (%Bias) (Method revision run)	-5.39 to -1.73% Bias for GSK1278863 -7.50 to -3.96 % Bias for GSK2487818 -4.30 to -2.53 % Bias for GSK2506102
		Additional Stability	Long term frozen matrix stability: 347 days for GSK1278863, GSK2487818 and GSK2506102 at -20°C.
2016N284759_00 (GSK1278863, and metabolites GSK2487818 and GSK2506102 in Human Plasma / Phosphate Buffered Saline (1:1, v/v)	200942	P1189.02 ([redacted]) GSK1278863 and two metabolites GSK2487818 and GSK2506102 and internal standards [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2391220 and [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531398 were extracted from 250 µL human plasma / phosphate buffered saline (1:1, v/v) by means of polymeric SPE (Biotage Evolute ABN). Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion mode. Additional post-preparative extract stability data for GSK2487818 and GSK2506102 were generated. Method Revision P1189.01 to P1189.02: The equilibrium dialysis qualification requirements and inter-batch criteria were updated.	
		LLQ	0.0100 ng/mL for GSK1278863 0.0150 ng/mL for GSK2487818 and GSK2506102
		Validated Range	0.0100 to 10.0 ng/mL for GSK1278863 0.0150 to 15.0 ng/mL for GSK2487818 and GSK2506102
		Within-run Precision (%CV) (Method revision run)	N/A
		Within-run Accuracy (%Bias) (Method revision run)	N/A
		Additional Stability	Post-preparative extract stability: 110.35 hours for GSK2487818 and

Validation Report No	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
			GSK2506102 stored at 2-8°C
2018N365717_00 (GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2506104, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma / Phosphate Buffered Saline (1:1, v/v)	200231	P1632.00 ([redacted]) GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2506104, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 and internal standards [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2391220, [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531398 and [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK2531401 were extracted from 250 µL human plasma / phosphate buffered saline (1:1, v/v) by means of polymeric SPE (Waters Oasis MAX). Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion mode.	
		LLQ	0.0100 ng/mL for GSK1278863 0.0150 ng/mL for all metabolites
		Validated Range	0.0100 to 10.0 ng/mL for GSK1278863 0.0150 to 15.0 ng/mL for metabolites
		Within-run Precision (%CV)	2.09 to 4.69% RSD for GSK1278863 1.40 to 4.34% RSD for GSK2391220 0.619 to 5.45% RSD for GSK2506104 1.24 to 6.26% RSD for GSK2487818 1.26 to 5.18% RSD for GSK2506102 1.41 to 5.06% RSD for GSK2531398 1.31 to 5.81% RSD for GSK2531401
		Between-run Precision (%CV)	3.15 to 3.57% RSD for GSK1278863 2.08 to 3.90% RSD for GSK2391220 2.51 to 4.77%RSD for GSK2506104 2.44 to 4.87% RSD for GSK2487818 2.14 to 4.37% RSD for GSK2506102 1.83 to 4.37% RSD for GSK2531398 2.24 to 3.97% RSD for GSK2531401
		Within-run Accuracy (%Bias)	-2.71 to 4.51% Bias for GSK1278863 -9.94 to -4.69% Bias for GSK2391220 -7.21 to -1.30% Bias for GSK2506104 -9.22 to -3.92% Bias for GSK2487818 -11.8 to -1.76% Bias for GSK2506102 -8.28 to -0.915% Bias for GSK2531398 -9.17 to -2.41% Bias for GSK2531401
		Stability	Freeze thaw matrix stability: 5 cycles frozen at -20°C and -70°C and thawed at room temperature Freeze warm matrix stability: 5 cycles frozen at -20°C and -70°C and thawed at 37°C Room temperature matrix stability: 24.46 hours at room temperature

<table>
<tr><th>Validation Report No</th><th>Clinical Study No.</th><th colspan="5">Summary of Method and Validation Parameters</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="5">Post-preparative extract stability: 191.90 hours for GSK1278863 and 180.82 hours for metabolites stored at 2-8°C
Long term frozen matrix stability: 15 days for GSK1278863 at -20°C and 14 days at -70°C; 14 days for all metabolites at -20°C and -70°C.</td></tr>
<tr><td rowspan="9">2018N380589_00 (GSK1278863 and metabolites GSK2391220, GSK2506104, GSK2487818, GSK2506102, GSK2531398, and GSK2531401 in Human Plasma)</td><td rowspan="9"></td><td colspan="5">P1631.00, P1403.01, and P1115.05 ([redacted])
A bridging experiment was performed in order to demonstrate that the methods P1631.00, P1403.01, and P1115.05 can be used interchangeably for analysis of analytical samples. Plasma samples from completed protocol 200942 were combined to create 20 pooled samples of approximately 1.50 mL each. Each pooled sample was analyzed in singlet with methods P1115.05, P1403.01, and P1631.00. Cross-validation samples are considered acceptable if two-thirds of the results have a relative percent difference (RPD) of ≤20% when compared across methods. All of the cross-validation results compared within 20%.
RPD (%) = 100 x [(A-B) / ((A + B) / 2)]</td></tr>
<tr><td></td><td>P1115 vs P1403
(Total % bridging sample pass)</td><td>P1115 vs P1631
(Total % bridging sample pass)</td><td>P1403 vs P1631
(Total % bridging sample pass)</td></tr>
<tr><td>GSK1278863</td><td>90.00</td><td>95.00</td><td>100.00</td></tr>
<tr><td>GSK2391220</td><td>85.00</td><td>95.00</td><td>100.00</td></tr>
<tr><td>GSK2506104</td><td>85.00</td><td>100.00</td><td>90.00</td></tr>
<tr><td>GSK2487818</td><td>80.00</td><td>100.00</td><td>90.00</td></tr>
<tr><td>GSK2506102</td><td>90.00</td><td>95.00</td><td>100.00</td></tr>
<tr><td>GSK2531398</td><td>95.00</td><td>100.00</td><td>100.00</td></tr>
<tr><td>GSK2531401</td><td>90.00</td><td>100.00</td><td>100.00</td></tr>
<tr><td rowspan="6">RM2009/00585/01 (GSK1278863 in Acidified Human Plasma)</td><td rowspan="6">PHI112842
PHI112843</td><td colspan="5">MS-316-00/MV-286-09 ([redacted])
GSK1278863 and internal standard [$^{13}C_5{}^{15}N$]-GSK1278863 were extracted from 50 µL of acidified human plasma by means of protein precipitation. Extracts were analysed using HPLC-MS/MS using an electrospray interface operated in negative ion mode.</td></tr>
<tr><td colspan="2">LLQ</td><td colspan="3">1.002 ng/mL</td></tr>
<tr><td colspan="2">Validated Range</td><td colspan="3">1.002 to 1002.128 ng/mL</td></tr>
<tr><td colspan="2">Within-run Precision (%CV)</td><td colspan="3">0.5 to 7.2% RSD</td></tr>
<tr><td colspan="2">Between-run Precision (%CV)</td><td colspan="3">4.0 to 10.3 %</td></tr>
<tr><td colspan="2">Within-run Accuracy (%Bias)</td><td colspan="3">-14.8 to 14.0% Bias</td></tr>
<tr><td colspan="2">Stability</td><td colspan="3">Processed Sample stability: 100 hours at room temperature and 152 hours at 2-8°C
Freeze thaw matrix stability: 3 cycles at from -20°C and -70°C to room temperature;
Room temperature matrix stability: 16 hours at room temperature.</td></tr>
</table>

Validation Report No	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
			Whole blood stability: 1 hours at room temperature Long term frozen matrix stability: 160 days at -20°C and -70°C

May 15 2020 20:09:10

表 2.7.1.4-3 QC 試料分析の要約

Study (Report No.)	Total number of QC samples*	Average overall precision (≤ %CV)	Accuracy (%bias range)
PHI112844 (GlaxoSmithKline Document Number 2011N118581_00)	39 GSK1278863	6.4	-4.8 to -1.1
	35 (24)** GSK2391220	5.5	1.9 to 8.7
	35 (24)** GSK2531403	4.7	0.8 to 6.2
	35 (24)** GSK2499166	4.9	0.1 to 8.1
	35 (24)** GSK2531399	4.0	0.5 to 6.6
	35 (24)** GSK2531398	103.7	-0.2 to 30.9
	35 (24)** GSK2531400	8.4	0.1 to 7.7
PHI113634 (GlaxoSmithKline Document Number 2011N114694_00)	34 GSK1278863	7.3	-2.1 to 3.7
	34 GSK2391220	6.3	-4.6 to -1.0
	34 GSK2531403	6.1	-3.4 to 1.0
	34 GSK2499166	6.8	-4.2 to -0.3
	34 GSK2531399	6.5	-2.5 to 2.8
	34 GSK2531398	6.6	-2.0 to 3.2
	34 GSK2531400	7.8	-4.3 to -2.2
PHI114703 (GlaxoSmithKline Document Number 2011N118510_00)	30 GSK1278863	4.2	-0.1 to 5.7
	28 GSK2391220	3.7	-0.6 to 7.0
	28 GSK2531403	5.4	0.1 to 7.8
	28 GSK2499166	4.6	0.9 to 8.8
	28 GSK2531399	6.3	1.5 to 9.1
	28 GSK2531398	5.8	1.5 to 8.2
	28 GSK2531400	6.4	0.2 to 7.9

Study (Report No.)	Total number of QC samples*	Average overall precision (≤ %CV)	Accuracy (%bias range)
PHI115385 (GlaxoSmithKline Document Number 2011N122518_00)	49 GSK1278863 41 GSK2391220 41 GSK2531403 41 GSK2499166 41 GSK2531399 41 GSK2531398 41 GSK2531400	4.6 7.9 6.7 6.0 8.7 9.3 7.4	-4.6 to 3.1 -6.1 to 1.7 -4.5 to 2.9 -3.2 to 3.8 -2.3 to 3.4 -1.0 to 3.8 -6.2 to 2.7
PHX111427 (Plasma) (GlaxoSmithKline Document Number 2018N374478_00)	45 GSK1278863	8.5	0.1 to 9.3
PHX111427(Urine) (GlaxoSmithKline Document Number 2018N374478_00)	4 GSK1278863	6.6	-3.9 to 3.3
PVD114272 (GlaxoSmithKline Document Number 2012N135439_00)	16 GSK1278863 15 GSK2391220 15 GSK2531403 15 GSK2499166 15 GSK2531399 15 GSK2531398 15 GSK2531400	4.8 8.9 8.2 8.8 7.9 8.4 8.4	-4.6 to 7.0 -3.9 to 0.5 -2.4 to -0.1 -1.5 to 0.6 -2.7 to -0.2 1.1 to 3.4 -3.0 to 0.3
200229 (GlaxoSmithKline Document Number 2015N236372_00)	18 GSK1278863 14 GSK2391220 14 GSK2531403 14 GSK2487818 16 GSK2506102 14 GSK2531398 14 GSK2531401	6.50 5.35 6.64 7.86 9.55 10.3 7.73	1.53 to 4.19 -6.67 to -4.23 -0.101 to 4.41 1.71 to 5.63 -3.86 to 1.68 -0.389 to 2.88 0.938 to 3.46

Study (Report No.)	Total number of QC samples*	Average overall precision (≤ %CV)	Accuracy (%bias range)
200231 (plasma) (GlaxoSmithKline Document Number 2017N350027_00, using P1403.01)	16 GSK1278863 16 GSK2391220 16 GSK2506104 16 GSK2487818 12 GSK2506102 16 GSK2531398 16 GSK2531401	12.6 5.01 10.2 8.28 5.98 5.38 4.75	-4.03 to 8.86 -7.75 to -2.08 -5.93 to 2.41 -3.14 to 3.38 -4.82 to -1.41 -3.25 to -1.12 -1.98 to 0.745
200231 (plasma) (GlaxoSmithKline Document Number 2017N350027_00, using P1631.00)	14 GSK1278863 14 GSK2391220 14 GSK2506104 14 GSK2487818 14 GSK2506102 14 GSK2531398 14 GSK2531401	6.42 2.76 4.90 2.75 1.97 2.22 3.58	-4.00 to 1.68 -3.29 to 1.87 -1.40 to 0.709 -2.13 to 2.81 -1.60 to 1.46 -1.84 to 0.925 -3.24 to 0.725
200231 (Plasma:PBS) (GlaxoSmithKline Document Number 2017N350028_00)	26 GSK1278863 26 GSK2391220 26 GSK2506104 26 GSK2487818 26 GSK2506102 26 GSK2531398 26 GSK2531401	3.32 3.15 3.11 3.78 3.81 3.35 3.42	-1.00 to 1.61 -2.55 to -1.03 -2.31 to 0.531 -2.17 to 0.167 -1.92 to 0.630 -2.56 to -0.196 -1.44 to 1.00
200232 (GlaxoSmithKline Document Number 2017N350026_01)	12 GSK1278863 10 GSK2391220 10 GSK2506104 10 GSK2487818 10 GSK2506102 10 GSK2531398 10 GSK2531401	3.99 4.43 5.72 6.30 7.13 5.84 4.46	0.560 to 5.85 -2.21 to -0.400 -1.48 to 2.37 0.266 to 3.34 -1.20 to 2.72 -1.39 to 3.36 0.388 to 2.17

Study (Report No.)	Total number of QC samples*	Average overall precision (≤ %CV)	Accuracy (%bias range)
200942 (Plasma) (GlaxoSmithKline Document Number 2015N246162_00)	16 GSK1278863 14 GSK2391220 14 GSK2531403 14 GSK2487818 14 GSK2506102 14 GSK2531398 14 GSK2531401	5.17 4.48 4.42 4.61 5.22 5.04 4.04	-1.97 to 2.02 -1.06 to 0.199 -1.16 to 0.339 0.114 to 1.56 -3.46 to 0.708 -0.404 to 1.58 -2.07 to 1.15
200942 (Plasma:PBS) (GlaxoSmithKline Document Number 2015N246163_00)	10 GSK1278863 8 GSK2487818 8 GSK2506102	5.15 4.64 6.66	-1.60 to 0.446 -2.99 to -0.116 -2.04 to 1.09
200942 (Peritoneal Fluid) (GlaxoSmithKline Document Number 2015N246164_00)	10 GSK1278863 10 GSK2391220 10 GSK2506104 10 GSK2487818 10 GSK2506102 10 GSK2531398 10 GSK2531401	5.45 6.02 6.94 9.37 5.16 6.58 6.76	-4.47 to -0.476 -5.05 to 3.08 -1.47 to 2.44 -2.81 to 0.872 -2.01 to 3.58 -2.33 to 3.74 -3.04 to 2.35
201771 (Plasma)	GSK1278863 GSK2391220 GSK2506104 GSK2531401	Planned (LE, NO PK)	
204836 (GlaxoSmithKline Document Number 2016N305911_00)	40 GSK1278863 36 GSK2391220 34 GSK2531403 36 GSK2487818 34 GSK2506102 34 GSK2531398 36 GSK2531401	5.84 8.46 7.79 7.67 6.68 5.66 4.06	-0.403 to 1.96 -1.78 to 4.33 -0.689 to 2.39 -0.336 to 1.89 -0.203 to 1.30 -0.299 to 2.35 -1.18 to 0.754

May 15 2020 20:09:10

Study (Report No.)	Total number of QC samples*	Average overall precision (≤ %CV)	Accuracy (%bias range)
204837 (GlaxoSmithKline Document Number 20XXNXXXXX_00)	GSK1278863 GSK2391220 GSK2506104 GSK2487818 GSK2506102 GSK2531398 GSK2531401	Ongoing	
205270 (Plasma)	GSK1278863 GSK2391220 GSK2506104 GSK2487818 GSK2506102 GSK2531398 GSK2531401	Ongoing (LE, NO PK)	
205665 (GlaxoSmithKline Document Number 201xNxxxx_00)	GSK1278863 GSK2391220 GSK2506104 GSK2487818 GSK2506102 GSK2531398 GSK2531401	Ongoing	
205767	GSK1278863 GSK2391220 GSK2506104 GSK2487818 GSK2506102 GSK2531398 GSK2531401	Ongoing (LE, NO PK)	

Study (Report No.)	Total number of QC samples*	Average overall precision (≤ %CV)	Accuracy (%bias range)
PHI112842 (GlaxoSmithKline Document Number RM2009/00585/01)	58-60 GSK1278863	8.0	2.6 to 5.1
PHI112843 (GlaxoSmithKline Document Number 2019N409204_00)	30 GSK1278863 16 GSK1278663	7.4 8.5	-6.4 to 2.7 5.4 to 10.0
PHI113633 (GlaxoSmithKline Document Number 2014N208533_00)	38 GSK1278863 34 GSK2391220 34 GSK2531403 32 GSK2487818 34 GSK2506102 32 GSK2531398 32 GSK2531401	20.3 10.8 8.92 8.11 7.58 8.17 8.23	-0.105 to 4.49 -1.72 to 3.05 -4.83 to -1.87 -2.80 to 0.541 -6.40 to -2.17 -2.48 to 0.0221 -2.19 to 1.04
PHI113635 (GlaxoSmithKline Document Number 2014N224862_00)	44 GSK1278863 44 GSK2391220 44 GSK2531403 44 GSK2487818 38 GSK2506102 46 GSK2531398 44 GSK2531401	7.11 11.0 5.68 5.31 7.21 7.15 7.10	-0.842 to 4.83 0.716 to 4.00 -1.16 to 2.14 -0.302 to 2.53 -0.779 to 0.460 -1.35 to 0.809 -0.115 to 3.67
PHI113747 (GlaxoSmithKline Document Number 2014N208535_00)	36 GSK1278863 36 GSK2391220 36 GSK2531403 36 GSK2487818 36 GSK2506102 36 GSK2531398 36 GSK2531401	5.40 5.73 8.23 7.24 8.31 8.12 6.30	0.689 to 2.86 -5.81 to -2.19 -2.13 to 3.23 0.253 to 4.18 -2.80 to -1.01 -0.829 to 1.27 -0.959 to 2.54

May 15 2020 20:09:10

Study (Report No.)	Total number of QC samples*	Average overall precision (≤ %CV)	Accuracy (%bias range)
PHI114837 (GlaxoSmithKline Document Number 2016N269957_00)	6 GSK1278863	7.04	-1.25 to 5.59
	4 GSK2391220	6.50	1.60 to 5.75
	4 GSK2531403	8.94	5.48 to 10.7
	4 GSK2487818	6.61	6.99 to 11.1
	4 GSK2506102	6.92	0.887 to 12.2
	4 GSK2531398	5.83	1.30 to 13.6
	4 GSK2531401	7.72	-1.37 to 4.23
PHI115573 (Plasma) (GlaxoSmithKline Document Number 2012N155179_00)	16 GSK1278863	4.55	0.945 to 3.42
	16 GSK2391220	4.30	-2.19 to 3.61
	16 GSK2531403	5.53	-2.53 to 2.98
	16 GSK2487818	5.29	0.776 to 5.32
	16 GSK2506102	4.95	2.37 to 6.37
	16 GSK2531398	4.69	0.886 to 4.51
	16 GSK2531401	3.57	-0.0327 to 5.17
PHI115573 (Urine) (GlaxoSmithKline Document Number 2012N155180_00)	10 GSK1278863	5.37	0.838 to 4.51
	10 GSK2391220	4.00	-2.74 to 2.53
	10 GSK2531403	4.59	-0.690 to 2.98
	10 GSK2487818	4.18	0.547 to 4.07
	10 GSK2506102	4.05	1.85 to 5.18
	10 GSK2531398	3.93	1.96 to 6.11
	10 GSK2531401	5.64	-1.94 to 2.41
PHI115573 (Plasma:PBS) (GlaxoSmithKline Document Number 2013N180143_01)	18 GSK1278863	5.04	-0.758 to 0.612
	14 GSK2487818	4.15	-5.12 to -1.86
	14 GSK2506102	6.18	-1.10 to 3.31

May 15 2020 20:09:10

Study (Report No.)	Total number of QC samples*	Average overall precision (≤ %CV)	Accuracy (%bias range)
PHI116008 (GlaxoSmithKline Document Number 2012N150366_00)	28 (27)*** GSK1278863	14.5	0.345 to 7.12
	26 (25)*** GSK2391220	3.81	0.107 to 5.07
	26 GSK2531403	5.83	-0.266 to 4.61
	26 GSK2487818	6.18	0.655 to 3.96
	24 GSK2506102	6.48	3.74 to 5.86
	26 GSK2531398	7.12	0.505 to 4.19
	26 (25)*** GSK2531401	5.16	-0.211 to 2.59
PHI116581 (GlaxoSmithKline Document Number 2013N161265_00)	14 GSK1278863	6.29	1.09 to 2.82
	14 GSK2391220	4.34	-0.548 to 2.01
	14 GSK2531403	4.12	-1.19 to 0.0907
	14 GSK2487818	6.30	0.169 to 1.33
	14 GSK2506102	10.9	0.0827 to 8.13
	14 GSK2531398	14.8	0.407 to 2.73
	14 GSK2531401	4.59	-0.723 to 1.45
PHI116582 (GlaxoSmithKline Document Number 2013N164912_00)	18 GSK1278863	10.0	0.384 to 3.92
	18 GSK2391220	10.0	-2.34 to 2.67
	18 GSK2531403	9.58	-2.80 to 1.72
	18 GSK2487818	9.10	-1.04 to 3.14
	18 GSK2506102	10.5	1.10 to 5.43
	18 GSK2531398	8.99	0.488 to 6.21
	18 GSK2531401	9.73	-3.22 to 2.39
PHI116099 (GlaxoSmithKline Document Number 2014N203905_00)	24 GSK1278863	10.1	2.43 to 5.13
	18 GSK2391220	6.59	2.95 to 6.33
	18 GSK2531403	7.32	2.30 to 4.69
	18 GSK2487818	7.29	0.805 to 7.39
	20 (19)*** GSK2506102	8.47	-0.00432 to 6.03
	18 (17)*** GSK2531398	6.95	-0.122 to 6.36
	18 GSK2531401	5.41	2.13 to 5.26

May 15 2020 20:09:10

Study (Report No.)	Total number of QC samples*	Average overall precision (≤ %CV)	Accuracy (%bias range)
201753 (GlaxoSmithKline Document Number 2017N352857_00)	58 GSK1278863	11.8	0.0546 to 3.35
201754 (GlaxoSmithKline Document Number 2018N355338_00)	48 GSK1278863	7.98	-0.670 to 3.00
204716 (GlaxoSmithKline Document Number 2017N332798_00)	16 GSK1278863	3.82	-2.67 to 1.49
207727 (GlaxoSmithKline Document Number 2018N372776_00)	70 GSK1278863	12.4	-0.857 to 0.814

* The number of QC samples is for each QC concentration level;
**The number of QC samples in parentheses are QCs for all the analytical runs except for run “PHI112844HUPL001METAB”
***The number of QC samples in parentheses are those with statistical outliers excluded.

表 2.7.1.4-4 臨床試験で使用した分析法の要約

Study ID/Matrix	Study Description	Assay Method Report Number	Bioanalytical Report
PHI112844 Acidified Plasma	PoC study in Renal Impaired	GSK method CD2008/00893/00; 2010N105297_00	2011N118581_00
PHI113634 Plasma	Food Effect Study	GSK method 2010N109680_00; 2011N111699_00	2011N114694_00
PHI114703 Plasma	Relative bioavailability	GSK method 2010N109680_00; 2011N111699_00	2011N118510_00
PHI115385 Plasma	Japanese single dose study	GSK method 2010N109680_00; 2011N111699_00	2011N122518_00
PHX111427 Acidified Plasma	Single Dose FTIH in Healthy subjects	GSK method CD2008/00893/00	2018N374478_00
PHX111427 Acidified Urine	Single Dose FTIH in Healthy subjects	GSK method CD2009/00008/00	2018N374478_00
PVD114272 Plasma	Ischemic pre-conditioning PoC Study	GSK method 2010N109680_00; 2011N111699_00	2012N135439_00
200229 Plasma	Single dose, drug-drug interaction study	[redacted] method (P1115.03); 2014N198951_00	2015N236372_00
200231 Plasma	Single dose comparison in patients with hepatic impairment vs healthy volunteers.	[redacted] method (P1403.01; P1631.00); 2017N346883_00; 2018N363536_00	2017N350027_00
200231 (Plasma:PBS)	Single dose comparison in patients with hepatic impairment vs healthy volunteers.	[redacted] method (P1632.00); 2018N365717_00	2017N350028_00
200232 Plasma	Single dose, BA and PK study of in healthy volunteers	[redacted] method (P1115.05); 2018N377802_00	2017N350026_01
200942 Plasma	Repeated dose in subjects with ESRD, Renal Disease undergoing peritoneal dialysis to assess PK	[redacted] method (P1115.04); 2015N251655_00	2015N246162_00
200942 Plasma:PBS	Repeated dose in subjects with ESRD, Renal Disease undergoing peritoneal dialysis to assess PK	[redacted] method (P1189.02); 2016N284759_00	2015N246163_00
200942 Peritoneal Fluid	Repeated dose in subjects with ESRD, Renal Disease undergoing peritoneal dialysis to assess PK	[redacted] method (P1277.00); 2014N202250_01; 2017N324027_00	2015N246164_00
PHI112842 Acidified	Repeat Dose in healthy subjects	[redacted] method (MS-316-00/MV-286-09);	RM2009/00585/01

Plasma		RM2009/00585/01	
PHI112843 Acidified Plasma	Single Dose in Renal Impaired subjects	[redacted] method (MS-316-00/MV-286-09); RM2009/00585/01	0006680572
PHI113633 Plasma	24 Week Switch/Maintenance Study in HDD CKD Subjects	[redacted] method (P1115.03); 2014N198951_00	2014N208533_00
PHI113635 Plasma	Healthy volunteer, single dose, safety and tolerability and QTc study	[redacted] method (P1229.00); 2013N175241_00; 2015N232321_00	2014N224862_00
PHI113747 Plasma	24 Week Switch/Maintenance Study in ND CKD Subjects	[redacted] method (P1115.03); 2014N198951_00	2014N208535_00
PHI114837 Plasma	Single-arm US study in rhEPO hypo responsive HD CKD anemia patients	[redacted] method (P1115.04); 2015N251655_00	2016N269957_00
PHI115573 Plasma	Renal PK study	[redacted] method (P1115.00); 2011N130002_00	2012N155179_00
PHI115573 Urine	Renal PK study	[redacted] method (P1126.00); 2011N130003_00	2012N155180_00
PHI115573 Plasma:PBS	Renal PK study	[redacted] method (P1189.00); 2013N160023_01	2013N180143_01
PHI116008 Plasma	Placebo controlled study to evaluate the effects on pulmonary artery pressure in healthy volunteers	[redacted] method (P1115.00); 2011N130002_00	2012N150366_00
PHI116581 Plasma	4 weeks correction study in ND subjects	[redacted] method (P1115.01); 2012N146881_00	2013N161265_00
PHI116582 Plasma	4 weeks switch study in HD subjects	[redacted] method (P1115.01); 2012N146881_00	2013N164912_00
PHI116099 Plasma	Japanese HD CKD Pts, 4 weeks repeated dose, safety, efficacy and PK study	[redacted] method (P1115.03); 2014N198951_00	2014N203905_00
201753 Plasma	Japanese NDD patients, 52 weeks, Efficacy and safety study	[redacted] method (P1115.05); 2018N377802_00	2017N352857_00
201754 Plasma	Japanese HDD patients, 52 weeks, Efficacy and safety study	[redacted] method (P1115.05); 2018N377802_00	2018N355338_00
204716 Plasma	Japan ESA non-user & hemodialysis patients, 24 weeks, efficacy and safety study	[redacted] method (P1115.04); 2015N251655_00	2017N332798_00
207727 Plasma	Japan BE and food effect study in healthy males	[redacted] method (1403.01); 2017N346883_00	2018N372776_00

表 2.7.1.4-5 生物薬剤学試験の一覧表

Study Identifier Study Status Study Report Location Study Phase	Study Objective(s)	Study Design	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	No. of Subjects (Gender M/F) Mean Age (standard deviation)	Treatment Details (Drug/Dose/Form/Route/Frequency/ Duration)
200232; Completed (Full CPSR); m5.3.1.1; Phase I	[^{14}C]-GSK1278863 PK, Safety, Absolute bioavailability, Mass balance	Open-label, non-randomized, 2-period, single-sequence, crossover in healthy males	Healthy subjects	6 (6/0) 40.7 y (8.57)	Period 1: 6 mg daprodustat; tablet; Oral; SD, 50 µg [^{14}C]-GSK1278863 IV infusion 1 h later Period 2: 25 mg [^{14}C]-GSK1278863, Oral solution, SD
PHI113634; Completed (Full CPSR); m5.3.1.1/5.3.3.4; Phase I	SD PK with food and gemfibrozil	Open-Label, randomized, single-sequence study to assess the PK of daprodustat coadministered with a high fat meal or CYP2C8 Inhibitor (gemfibrozil)	Healthy subjects	23 (23/0) 28.8 y (6.10)	100 mg daprodustat alone, with food, and with steady-state gemfibrozil; tablet; Oral; SD
207727; Completed (Full CPSR); m5.3.1.2; Phase I	PK, Food effect, Safety	SD, open-label, randomised, 2-way crossover study in healthy Japanese male subjects to evaluate bioequivalence of daprodustat tablets (2 mg vs. 4 mg) (Part 1) and the food effect on the PK of daprodustat (Part 2)	Healthy Japanese male subjects	Part 1: 52 (52/0) 27.9 y (6.91) Part 2: 12 (12/0) 30.0 y (7.51)	Part 1 (Bioequivalence): 4 mg daprodustat (2 x 2 mg tablets) SD or 4 mg daprodustat (1 x 4 mg tablet) SD; tablet; Oral Part 2 (Food effect): 4 mg daprodustat SD in fed or fasted state; tablet; Oral
PHI114703; Completed (Full CPSR); m5.3.1.2; Phase I	Particle size relative bioavailability	Randomized, open-label, 3-period crossover study of effect of particle size on the PK of single oral 100 mg doses of daprodustat	Healthy subjects	30 (27/3) 35.1 y (11.9)	100 mg daprodustat ([redacted], [redacted], or [redacted] µm 90th percentile particle size); tablet; Oral; SD

CPSR = Clinical Pharmacology Study Report
F = Female
IV = Intravenous(ly)
M = Male
PK = Pharmacokinetic
SD = Single-dose
y = Years

表 2.7.1.4-6 生物薬剤学試験のダプロデュスタットの PK パラメータの要約

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen	Daprodustat Summary PK Parameters				
			Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
200232 m5.3.1.1	Open-label, non-randomized, 2-period, single-sequence, crossover in healthy males Healthy subjects N=6	Single Oral; 6 mg	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 2.12 (1.42-4.00)	6 96.1 (17) -	6 199 (17) -	6 1.88 (22) -
		Single IV infusion; 50 µg [^{14}C]-GSK1278863 (IV infusion started at 1 h after oral dose)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 0.983 (0.983-0.983)	6 2.01 (26) -	3 2.65 (27) -	3 2.07 (7) -
		Single Oral; 25 mg [^{14}C]-GSK1278863	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 0.500 (0.500-0.517)	6 545 (34) -	6 940 (29) -	6 2.50 (30) -
PHI113634 m5.3.1.1/ m5.3.3.4	Open-Label, randomized, single-sequence study to assess the PK of daprodustat coadministered with a high fat meal or CYP2C8 Inhibitor (gemfibrozil) Healthy Subjects N=23	Single Oral; 100 mg Alone (Fasted)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	23 - 1.00 (1.00-4.00)	23 2110 (32) -	23 5243 (33) -	23 2.51 (34) -
		Single Oral; 100 mg Alone (Fed)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	21 - 2.00 (1.00-6.00)	21 1466 (46) -	21 4655 (19) -	21 2.23 (31) -
		Single Oral; 100 mg with Gemfibrozil	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	21 - 4.00 (2.00-4.00)	21 8161 (19) -	21 93655 (23) -	21 9.26 (24) -
207727 m5.3.1.2	SD, open-label, randomised, 2-way crossover study in healthy Japanese male subjects to evaluate bioequivalence of daprodustat tablets (2 mg vs. 4 mg) (Part 1) and the food effect (Part 2) Healthy Japanese male subjects Part 1: N=52 Part 2: N=12	Single Oral; Part 1: 4 mg (2 x 2 mg tablets)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	51 - 2.00 (1.00-4.00)	51 88.9 (37) -	51 183 (31) -	51 3.24 (15) -
		Single Oral; Part 1: 4 mg (1 x 4 mg tablet)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	52 - 2.00 (1.00-4.00)	52 85.1 (37) -	52 180 (30) -	52 3.26 (12) -
		Single Oral; Part 2: 4 mg fed state	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	12 - 2.75 (1.00-3.00)	12 67.8 (27) -	12 143 (18) -	12 3.22 (10) -
		Single Oral; Part 2: 4 mg fasted state	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	12 - 1.75 (1.00-4.00)	12 76.2 (30) -	12 157 (19) -	12 3.24 (8) -
PHI114703 m5.3.1.2	Randomized, open-label, 3-period crossover study of effect of particle size on the PK of single oral 100 mg	Single Oral; 100 mg ([redacted] µm)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	30 - 1.00 (0.50-3.00)	30 1735 (25) -	30 4072 (22) -	30 2.30 (25) -
		Single Oral; 100 mg ([redacted] µm)	n	30	30	30	30

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen	Daprodustat Summary PK Parameters				
			Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
	doses of daprodustat Healthy subjects N=30		Geo Mean (%CV) Median (Range)	- 2.00 (1.00-3.00)	1667 (34) -	4108 (27) -	2.30 (18) -
		Single Oral; 100 mg ([redacted] µm)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	30 - 1.50 (1.00-3.07)	30 1537 (38) -	30 3827 (28) -	30 2.30 (31) -

Median(Range) for tmax; Geo Mean(%CV) for other parameters
AUC = Area under the Concentration versus time curve
Cmax = Maximum observed plasma concentration
Geo Mean = Geometric MeanIV = Intravenous(ly)
N = Number of subjects in the population
n = Number of subjects in the sample
PK = Pharmacokinetic
SD = Single-doset
t1/2 = Elimination half-life
tmax = Time to reach the maximum concentration

表 2.7.1.4-7 生物薬剤学試験の代謝物の PK パラメータの要約

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen	Metabolite	Summary PK Parameters				
				Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
200232 m5.3.1.1	Open-label, non-randomized, 2-period, single-sequence, crossover in healthy males Healthy subjects N=6	Single Oral; 6 mg	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 3.50 (2.98-6.00)	6 7.52 (14) -	6 33.8 (15) -	6 1.98 (8) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 4.00 (2.98-6.00)	6 7.36 (14) -	6 34.1 (12) -	6 2.08 (8) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 3.50 (1.98-6.00)	6 6.04 (19) -	6 21.7 (16) -	6 1.57 (13) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 3.50 (2.98-6.00)	6 1.82 (17) -	6 8.62 (16) -	6 2.00 (16) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 3.50 (2.98-6.00)	6 3.53 (13) -	6 15.0 (13) -	6 1.70 (15) -
			M13	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 4.00 (3.00-6.00)	6 6.42 (24) -	6 34.5 (22) -	6 2.32 (12) -
		Single Oral; 25 mg [^{14}C]-GSK1278863	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 2.00 (1.50-4.00)	6 31.5 (30) -	5 140 (19) -	5 3.15 (26) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 2.00 (2.00-4.00)	6 30.4 (28) -	5 140 (17) -	5 3.39 (11) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 2.00 (1.50-4.00)	6 25.5 (33) -	6 92.1 (17) -	6 1.86 (11) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 2.00 (2.00-4.00)	6 6.81 (26) -	6 33.1 (16) -	6 2.27 (5) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 2.00 (2.00-4.00)	6 13.6 (26) -	6 61.8 (15) -	6 1.98 (4) -
			M13	n	6	6	6	6

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen	Metabolite	Summary PK Parameters				
				Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
				Geo Mean (%CV) Median (Range)	- 2.00 (2.00-4.00)	21.9 (37) -	124 (26) -	2.92 (10) -
PHI113634 m5.3.1.1/ m5.3.3.4	Open Label, randomized, single-sequence study to assess the PK of daprodustat coadministered with a high fat meal or CYP2C8 Inhibitor (gemfibrozil) Healthy Subjects N=23	Single Oral; 100 mg Alone (Fasted)	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	23 - 3.00 (2.00-6.00)	23 140 (26) -	23 789 (29) -	23 2.64 (20) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	23 - 3.00 (2.00-6.00)	23 129 (25) -	23 756 (28) -	23 2.77 (19) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	23 - 3.00 (2.00-4.00)	23 111 (27) -	23 495 (27) -	23 1.92 (10) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	23 - 3.00 (2.00-6.00)	23 31.0 (23) -	23 188 (26) -	23 2.55 (12) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	23 - 3.00 (2.00-6.00)	23 63.8 (22) -	23 356 (23) -	23 2.30 (7.9) -
			M13	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	23 - 4.00 (3.00-6.00)	23 77.8 (32) -	23 514 (36) -	23 2.81 (12) -
		Single Oral; 100 mg Alone (Fed)	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	21 - 4.00 (2.00-6.00)	21 145 (28) -	21 858 (29) -	21 2.74 (21) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	21 - 4.00 (2.00-6.00)	21 134 (26) -	21 832 (28) -	21 2.74 (21) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	21 - 3.00 (2.00-6.00)	21 107 (24) -	21 515 (24) -	21 1.95 (22) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	21 - 4.00 (2.00-8.00)	21 31.6 (22) -	21 208 (25) -	21 2.77 (23) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	21 - 4.00 (2.00-6.00)	21 64.5 (23) -	21 379 (24) -	21 2.39 (22) -
			M13	n	21	21	21	21

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen	Metabolite	Summary PK Parameters				
				Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
				Geo Mean (%CV) Median (Range)	- 4.00 (3.00-6.00)	74.8 (27) -	536 (32) -	2.92 (21) -
		Single Oral; 100 mg with Gemfibrozil	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	21 - 12.0 (12.0-16.0)	21 14.0 (42) -	19 301 (33) -	19 14.6 (24) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	21 - 12.0 (12.0-24.0)	21 12.7 (42) -	- - -	- - -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	21 - 12.0 (12.0-16.0)	21 9.55 (38) -	- - -	- - -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	21 - 12.0 (12.0-24.0)	21 2.24 (41) -	- - -	- - -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	21 - 12.0 (12.0-24.0)	21 5.77 (46) -	- - -	- - -
			M13	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	4 - 12.0 (12.0-24.0)	4 1.52 (24) -	- - -	- - -
PHI114703 m5.3.1.2	Randomized, open-label, 3-period crossover study of effect of particle size on the PK of single oral 100 mg doses of daprodustat Healthy subjects: N=30	Single Oral; 100 mg (■μm)	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	30 - 3.00 (2.00-4.00)	30 110 (28) -	30 513 (29) -	30 2.50 (30) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	30 - 3.00 (2.00-4.00)	30 101 (25) -	30 489 (26) -	30 2.50 (25) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	30 - 2.05 (2.00-4.00)	30 90.5 (28) -	30 340 (29) -	30 1.70 (22) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	30 - 3.00 (2.00-4.03)	30 22.6 (24) -	30 112 (25) -	30 2.20 (14) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	30 - 3.00 (2.00-4.00)	30 49.3 (25) -	30 228 (26) -	30 2.00 (17) -
			M13	n	30	30	30	30

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen	Metabolite	Summary PK Parameters				
				Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
				Geo Mean (%CV) Median (Range)	- 3.00 (2.00-4.05)	70.4 (34) -	391 (30) -	2.50 (20) -
		Single Oral; 100 mg ([redacted] μm)	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	30 - 3.00 (2.00-4.00)	30 106 (26) -	30 516 (28) -	30 2.40 (27) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	30 - 3.00 (2.00-4.00)	30 96.1 (24) -	30 489 (26) -	30 2.40 (24) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	30 - 3.00 (2.00-4.00)	30 86.3 (27) -	30 343 (29) -	30 1.70 (21) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	30 - 3.00 (2.00-4.00)	30 21.8 (25) -	30 113 (25) -	30 2.20 (18) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	30 - 3.00 (2.00-4.00)	30 48.1 (24) -	30 231 (26) -	30 2.00 (19) -
			M13	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	30 - 3.00 (2.00-4.00)	30 70.7 (37) -	30 405 (32) -	30 2.60 (24) -
		Single Oral; 100 mg ([redacted] μm)	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	30 - 3.00 (2.00-6.00)	30 104 (27) -	30 496 (26) -	30 2.50 (27) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	30 - 3.00 (2.00-6.00)	30 93.7 (25) -	30 471 (24) -	30 2.60 (26) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	30 - 3.00 (2.00-4.08)	30 83.6 (30) -	30 328 (28) -	30 1.80 (21) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	30 - 3.00 (2.00-6.00)	30 20.8 (23) -	30 108 (21) -	30 2.30 (17) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	30 - 3.00 (2.00-4.08)	30 46.8 (26) -	30 222 (25) -	30 2.20 (20) -
			M13	n	30	30	30	30

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen	Metabolite	Summary PK Parameters				
				Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
				Geo Mean (%CV) Median (Range)	- 3.00 (2.00-6.00)	68.1 (28) -	387 (30) -	2.70 (27) -

Median(Range) for tmax; Geo Mean(%CV) for other parameters
AUC = Area under the Concentration versus time curve
Cmax = Maximum observed plasma concentration
Geo Mean = Geometric mean
N = Number of subjects in the population
n = Number of subjects in the sample
PK = Pharmacokinetic
t1/2 = Elimination half-life
tmax = Time to reach the maximum concentration

May 15 2020 20:09:10

2.7.2.　臨床薬理試験

2.7.2.1.　背景及び概観

ダプロデュスタット（GSK1278863）は、腎性貧血の治療薬として開発された低分子の低酸素誘導因子（HIF）プロリン水酸化酵素（PHDs）阻害薬である。

本項では、ダプロデュスタットのヒト薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び PK/PD 関係（第 III 相試験の開始用量及び用量調整の根拠データ）の概要を示す。

臨床薬理試験の主要な臨床薬理学的特性の概要を 2.7.2.1.にまとめた。個々の試験から得られた PK 及び PD の要約を 2.7.2.2.に、全試験をとおした比較及び解析を 2.7.2.3 に示す。また、臨床薬理データを評価した試験の一覧を付録表 2.7.2.5-1、単回及び反復投与後の血漿中ダプロデュスタットの PK パラメータの一覧をそれぞれ付録表 2.7.2.5-2 及び付録表 2.7.2.5-3 に、単回投与及び反復投与後の血漿中代謝物の PK パラメータの一覧をそれぞれ付録表 2.7.2.5-4 及び表 2.7.2.5-5 に、併用薬の PK パラメータを付録表 2.7.2.5-6 にまとめた。

なお、臨床薬理試験の安全性データの概要を 2.7.4「臨床的安全性」に示す。

2.7.2.1.1.　諸言

本項において、初期の臨床試験では、開発コード（GSK1278863）を表記に使用しており、一部の試験では、遊離酸である GSK1278863A を使用しているが、活性物質の特性の違いを意図したものではない。ダプロデュスタットにはヒト血漿中で 6 種の主な循環血中代謝物が認められる。代謝物は原則として「M」番号で表記し、図表内では必要に応じて生体内分析の標準物質の番号で表す。また、ダプロデュスタットの代謝物の表記には、M2（GSK2391220）、M3（GSK2506104 及び立体異性体 GSK2531403）、M4（GSK2487818 及び立体異性体 GSK2499166）、M5（GSK2506102 及び立体異性体 GSK2531399）、M6（GSK2531398）、M13（GSK2531401 及び立体異性体 GSK2531400）を使用した。定量に用いた分析法はアキラルであり、各代謝物の立体異性体は区別していない。代謝物 M2 を除くすべての代謝物がキラル中心をもち、そのため複数の立体異性体として存在する可能性がある。ヒトの PK データの測定法は 2.7.1.1.5 に詳述する。

ダプロデュスタットの PK は、臨床薬理試験で 2～500 mg の用量範囲で検討し、第 III 相試験の臨床用量範囲は 1～24 mg であった。

薬力学的マーカーは、エリスロポエチン（EPO）、網状赤血球、ヘモグロビン（Hgb）、ヘマトクリット、及び赤血球数である。Hgb が有効性の主要評価項目であり、その他にもダプロデュスタットの薬力学的作用経路に関与するマーカーがあり、臨床試験では、貧血治療で併用される鉄補充療法の影響により解釈は困難となるが、ダプロデュスタット投与後の鉄の利用及び代謝に関わるマーカー［ヘプシジン、血清鉄、フェリチン、総鉄結合能（TIBC）/不飽和鉄結合能（UIBC）］についても検討した。

初期の臨床開発において、ダプロデュスタットの単回及び反復投与後の PK 及び PD を検討した（表 2.7.2.1-1）。Hgb は、50 mg を超える用量で、4 週間あたり 2 g/dL を超える速度で急速に上昇したことから、第 II 相試験においては、各被験者に応じた開始用量と用量漸

増の投与法で検討した。第 III 相試験の用量設定は、第 II 相試験データ（2.7.2.3.7.2）の用量反応（Dose-Hgb）解析を用いたモデル化及びシミュレーションにより裏付けた。

ダプロデュスタットが Hgb に及ぼす影響は、カスケードを介する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。本申請では、1 日 1 回投与後のデータを中心に示すが、海外の臨床試験（204836 試験）では、週 3 回投与レジメンも評価した（2.7.3.2.2.3.3）。週 3 回投与、週 1 回投与及び月 1 回投与の投与間隔は、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）において日常的に用いられているが、エポエチンアルファ（Epogen）の週 3 回投与で得られたデータから、投与量の増加に比例して投与間隔の延長が可能であることが示唆されている。すなわち、透析を受けていない腎性貧血を有する慢性腎臓病患者（CKD）において、エポエチンアルファを 50 IU/kg の週 3 回、10,000 IU/週、20,000 IU、2 週間ごと、又は 40,000 IU、4 週間ごとのいずれかで皮下投与した場合、4 種類のレジメンすべてで Hgb 値が維持できたことが報告されている[McGowan, 2008]。ダプロデュスタットによる Hgb の用量反応は 1～24 mg の 1 日 1 回投与において概して線形であり（2.7.2.3.7.2.1）、ダプロデュスタットにおいても用量比例的な用量と投与間隔の関係が示唆された。週 3 回投与の結果（204836 試験）より、週当たりの総投与量が同様の場合、Hgb への効果は同様であったことから、ダプロデュスタットの効果は、総投与量又は AUC に関係することを示唆している。

2.7.2.1.2.　臨床薬理プログラムの要約

2.7.2.1.2.1.　臨床薬理評価に用いた試験

ダプロデュスタットの PK、PD 及び PK/PD 関係の特性の評価に用いた臨床薬理試験は 14 試験（このうち 2 試験は、生物薬剤学試験に該当）であり、母集団 PK 及び母集団 PK/PD 解析には、第 II 相試験 8 試験、第 III 相試験 3 試験（表 2.7.2.1-1）のデータを含めて解析した。母集団 PK 及び母集団 PK/PD 解析に含めた試験の概略を 2.7.2.3.1.1 に示す。

表 2.7.2.1-1　ダプロデュスタットの臨床薬理学的評価を裏付ける試験

開発相	試験番号	試験の記述
I	PHI115385	日本人及び白人を対象とした単回投与試験
	PHX111427	健康成人を対象とした単回投与試験
	PHI112842	健康成人を対象とした 14 日間反復投与試験
	200232	健康成人を対象としたマスバランスの試験
	PHI112843	腎機能低下者を対象とした単回投与試験
	PHI115573	腎機能低下者（血液透析被験者含む）を対象とした 14 日間反復投与試験
	200942	腎機能低下者（腹膜透析を行っている末期腎不全被験者）を対象とした 14 日間反復投与試験
	200231	肝機能低下者を対象とした単回投与試験
	PHI113634	強い CYP2C8 阻害薬の相互作用及び食事（高脂肪食）の影響試験
	200229	CYP2C8 及び OATP1B1 等の阻害薬／基質との相互作用試験
	PHI116008	健康成人を対象とした反復投与（5 日間）における肺動脈収縮期圧の検討
	PHI113635	健康成人を対象とした単回投与による thorough QT/QTc 試験
IIa	204836	腎性貧血を有する CKD（HD、ESA user）患者を対象とした 29 日間投与試験（週 3 回投与に切り替え）
	PHI114837	腎性貧血を有する CKD 患者を対象としたダプロデュスタットに切り替えたときの ESA への慢性的低反応性試験（16 週投与）
	PHI116099	腎性貧血を有する日本人 CKD（HD）患者における用量反応性試験（4 週投与）
	PHI116581	腎性貧血を有する CKD（ND、ESA naïve）患者の 4 週投与試験
	PHI116582	腎性貧血を有する CKD（HD、ESA user）患者を対象とした 4 週投与試験
	PHI112844	透析前貧血及び血液透析患者を対象とした 28 日投与試験
IIb	PHI113747	腎性貧血を有する CKD（ND）患者を対象とした 24 週投与試験
	PHI113633	腎性貧血を有する CKD（ESA user、HD）患者を対象とした 24 週投与試験
III	204716	腎性貧血を有する日本人 CKD（HD、ESA naïve）患者を対象とした 24 週投与試験
	201753	腎性貧血を有する日本人 CKD（ND 及び PD）患者を対象とした 52 週投与試験
	201754	腎性貧血を有する日本人 CKD（HD、ESA user）患者を対象とした 52 週投与試験

ND: 保存期、保存期慢性腎臓病、HD:血液透析、PD:腹膜透析

2.7.2.1.3.　ダプロデュスタットの臨床薬理試験の要約

ダプロデュスタットの PK 特性を表 2.7.2.1-2 に要約する。

表 2.7.2.1-2　ダプロデュスタットの薬物動態特性

パラメータ		PK 特性に関する記述
吸収	tmax（経口投与）	1-4hr[a]
	絶対的バイオアベイラビリティ	65%[b]
	定常状態に達する期間	1 日
分布	分布容積（静脈内投与）	14.3L[b]
	血漿タンパク結合率	血清アルブミンに対して約 99%
代謝・排泄	主要代謝経路	主に CYP2C8 により代謝。一部は、CYP3A4 が寄与 6 つの代謝物のうち、3 代謝物は DRM の 10%超
	排泄経路	放射標識体の成績[b]に基づくと、主に糞中排泄（73.6%）で一部尿中排泄（21.4%）
	t1/2	1.5-4 hr
	血漿クリアランス（静脈内投与）	18.9 L/h[b]
	腎クリアランス	腎機能正常者: 0.152 mL/min ステージ 3/4 CKD: 0.097 mL/min
外因性要因（相互作用）	強い CYP2C8 阻害薬（gemfibrozil）	併用禁忌
	CYP2C8 阻害薬（クロピドグレル、トリメトプリム等）	併用注意
	CYP2C8 基質（ピオグリタゾン等）	用量調整の必要はない
	中程度の CYP2C8 誘導剤（リファンピシン）	併用注意
	OATP1B1/OATP1B3 基質（ロスバスタチン等）	用量調整の必要はない
	BCRP の阻害薬（プラゾシン等）	用量調整の必要はない
内因性要因	肝機能低下者	注意して投与 肝機能低下の程度にかかわらず、減量を考慮する 重度肝機能低下者における検討は実施していない
	腎機能低下者	血液透析日、血液透析の前後にかかわらず投与可能
	母集団 PK の共変量（2.7.2.3.1.2）	年齢、性別、CKD のステージ等による用量調整の必要はない

a: 単回及び反復投与
b: 単回投与
DRM: 薬物関連物質

2.7.2.2.　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1.　薬物動態試験

人種の表記は、地理的な所在地ではなく、電子症例報告書（eCRF）の「人種」によるカテゴリーに基づいている。日本人の他、アジア系（東アジア系、南アジア系、東南アジア系）、黒人／アフリカ系アメリカ人、白人／ヨーロッパ系、白人／アラブ／北アフリカ系、アメリカインディアン／アラスカ先住民、ハワイ先住民／太平洋島民、Mixed などに分類した。

個々の試験に表示したダプロデュスタットの PK パラメータは、標準的なノンコンパートメント法を用いて解析した。PK パラメータの要約統計量は主に幾何平均値と被験者間変動係数（CV%）、統計学的比較については、パラメータの対数変換値に基づき算出した幾何平均値及び 90%信頼区間（CI）の比を用いて報告する。

2.7.2.2.1.1.　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

ヒト in vitro 試験の要約を以下に、詳細な成績は 2.6.4 及び 2.6.5 に示す。

これらの in vitro の成績を基に臨床薬物動態学的薬物相互作用の可能性を評価した。

In vitro 試験では、ダプロデュスタット又は代謝物（M2、M3、M4、M5、M6 及び M13）を用い、血漿蛋白結合率、膜透過性、CYP 及び薬物トランスポーターに対する基質、阻害及び誘導について検討した。

ダプロデュスタット（0.2~50 µg/mL）の in vitro でのヒト血漿蛋白結合率は 98%超であり、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）。ヒトでの主な 6 種の代謝物のうち、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（約 68～98%）、低濃度（10 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%）。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）。

In vitro において、ダプロデュスタットの酸化的代謝には主に CYP2C8 が関与し、CYP3A4 の寄与はわずかであった。CYP2C8 阻害薬又は誘導薬と併用投与したとき薬物相互作用を起こす可能性があると考えられたことから、健康成人を対象とした gemfibrozil 又はトリメトプリムとの薬物相互作用試験を実施した。CYP2C8 の強い阻害薬である gemfibrozil では、ダプロデュスタットの曝露量は著しく増加したが、弱い阻害薬であるトリメトプリムでは明らかな影響はなかった（2.7.2.2.1.3.）。

また、in vitro において、MDCKII-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（pH5.5 及び pH7.4）を用いると高かった。ダプロデュスタットはヒト BCRP の基質であるが、Pgp、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K の基質ではなかった。ダプロデュスタットを強力なヒト BCRP 阻害薬と併用投与すると薬物動態学的薬物相互作用が起こる可能性があると考えられたが、母集団 PK 解析（2.7.2.3.1.2.）から、BCRP 及び OATP 阻害薬の投与はダプロデュスタットの PK に影響を及ぼさないと考えられた（2.7.2.3.5.）。

OATP1B1 及び OATP1B3 を発現させた細胞を用いた試験で、ダプロデュスタットは OATP1B1 の基質であり、M13 は OATP1B3 の基質で、M2、M4、M5 及び M6 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であった。また、in vitro での腎トランスポーターの検討では、6 種の代謝物のうち、M2 は OAT1 及び OAT3 の弱い基質であり、M3 及び M13 は OAT3 の基質であった。

In vitro で、ダプロデュスタットは CYP2C8 を阻害し、IC50 は 21 μM であったが、ダプロデュスタット及び 6 種の代謝物は CYP1A2、CYP2A6（代謝物を除く）、CYP2B6（代謝物を除く）、CYP2C8（ダプロデュスタットを除く）、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害せず、時間依存的阻害もみられなかった。ダプロデュスタットの予定臨床用量（1～24 mg）での血漿中濃度を考慮すると、臨床でダプロデュスタットの CYP2C8 阻害作用に関し薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられ［EMA, 2012; FDA, 2017; MHLW, 2018］、ピオグリタゾン（CYP2C8 の基質）との臨床での薬物相互作用試験で、ダプロデュスタット 25 又は 100 mg はピオグリタゾンの曝露量に影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.1.3.2.）。また、ダプロデュスタットは in vitro で CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しなかった。

ダプロデュスタットは Pgp 及び BCRP を阻害しなかった。代謝物の Pgp 及び BCRP 阻害作用については不明であるが、代謝物は主に肝臓の CYP2C8 により生成されること、Pgp 及び BCRP は主に腸管での吸収に関連していることから、薬物相互作用の可能性は低いと考えられる。ダプロデュスタットは in vitro でヒト OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害するが、M2、M3、M4、M5、M6 及び M13 は、50 μM まで OATP1B1 を阻害しなかった。これらの in vitro 成績及びダプロデュスタットとロスバスタチン（OATP1B1/OATP1B3 の基質）を併用投与する臨床での薬物相互作用試験の結果より、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質と併用投与したとき薬物相互作用を起こす可能性は低い（2.7.2.2.1.3.2.）。ダプロデュスタット及び 6 種の代謝物は、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害しないことから、腎機能低下者においても腎トランスポーターを介して薬物相互作用を起こす可能性は低いことが示唆される。

2.7.2.2.1.2.　臨床薬物動態試験

2.7.2.2.1.2.1.　健康成人における薬物動態

2.7.2.2.1.2.1.1.　日本人及び白人の健康成人における単回投与（PHI115385 試験）

本試験は、日本人及び白人健康成人におけるダプロデュスタットの単回投与時の PK の特性、用量比例性、代謝物の検討を目的として実施した単施設（オーストラリア）、第 I 相、2 パートの単回投与試験であった。

パート 1 は、日本人健康成人 19 例が参加した単盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量漸増試験であった。各被験者は 4 期の投与期に参加し、空腹時にダプロデュスタットの 4 用量（10、25、50 及び 100 mg）中 3 用量及びプラセボの単回投与を受けた。パート 2 は、白人健康成人 14 例が参加した非盲検、固定用量試験であり、各被験者は 3 期の投与期に参加し、空腹時にダプロデュスタットの 3 用量（10、25 及び 100 mg）の単回投与を受けた。

いずれのパートにおいても、各投与期の休薬期間は 7～10 日間とし、96 時間にわたり、経時的に PK 用の血漿検体を収集した。

日本人及び白人健康成人におけるダプロデュスタットの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-1 に、ダプロデュスタット及び代謝物の PK パラメータの要約を表 2.7.2.2-1～表 2.7.2.2-7 に示す。

日本人及び白人健康成人にダプロデュスタット単回経口投与後、速やかに最高血漿中濃度に達し（tmax：1.00～2.50 時間）、ほとんどの被験者で、投与後 8 時間までは定量可能で（図 2.7.2.2-1）あり、投与後 24 時間では定量下限（LLQ）未満であった。消失半減期は約 0.9～2.1 時間（幾何平均値）であった。

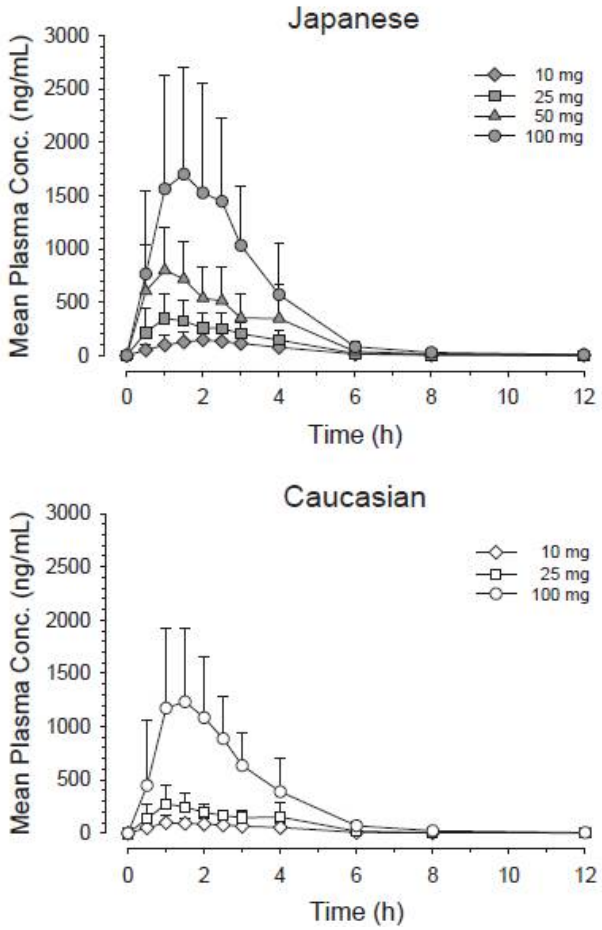


図 2.7.2.2-1　　日本人及び白人健康成人にダプロデュスタットを単回投与したときのダプロデュスタットの血漿中濃度推移（PHI115385 試験）

Source: PHI1115385 試験 CSR Table 3.01 より作成
平均値＋標準偏差(n =13-15)
LLQ=1.00 ng/mL
Japanese: 日本人、12 時間値は 11/14 例（10 mg）、4/15 例（25 mg）で LLQ 未満
Caucasiain: 白人、12 時間値は 14/14 例（10 mg）、8/14 例（25 mg）で LLQ 未満

日本人と白人の比較

ダプロデュスタットを経口投与したとき、日本人におけるダプロデュスタット及び各代謝物（M2、M3、M4、M5 及び M6）の AUC(0-∞)及び Cmax（幾何平均値）は、白人と比較し

て 1.2～1.4 倍及び 1.1～1.7 倍高かった。日本人における M13 の AUC(0-∞)及び Cmax は、白人と概ね同程度であった。

表 2.7.2.2-1　日本人及び白人健康成人にダプロデュスタットを単回投与したときのダプロデュスタットの PK パラメータ（PHI115385 試験）

投与量	n	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC(0-∞) (ng·hr/mL)	t1/2 (hr)
日本人					
10 mg	14	160 (51) [122,211]	2.00 (1.00-4.00)	432 (55) [321,582]	1.02 (35) [0.84,1.24]
25 mg	15	428 (43) [342,537]	2.50 (0.50-4.00)	1036 (33) [869,1235]	1.39 (35) [1.15,1.68]
50 mg	14	994 (27) [854,1156]	1.25 (0.50-4.00)	2258 (26) [1945,2620]	1.79 (16) [1.63,1.97]
100 mg	13	2190 (37) [1767,2714]	1.50 (1.00-4.00)	4899 (37) [3944,6085]	2.13 (34) [1.74,2.60]
白人					
10 mg	14	135 (40) [108,169]	2.00 (1.00-4.00)	319 (32) [267,381]	0.909 (22) [0.80,1.03]
25 mg	14	317 (44) [250,404]	1.00 (0.50-4.00)	810 (33) [674,973]	1.16 (31) [0.98,1.38]
100 mg	12	1514 (37) [1208,1898]	1.50 (0.50-4.00)	3360 (35) [2704,4175]	1.79 (27) [1.51,2.13]

Source: PHI115385 試験 CSR Table 9、Table 3.08 及び 3.09
tmax は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均（CV%）［95%CI］

表 2.7.2.2-2　日本人及び白人健康成人にダプロデュスタットを単回投与したときの M2 の PK パラメータ（PHI115385 試験）

投与量	n	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC(0-∞) (ng·hr/mL)	t1/2 (hr)
日本人					
10 mg	14	16.747 (34.3)	3.000 (2.50 - 4.00)	78.75 (21.8)	1.853 (22.9)
25 mg	15	39.406 (35.9)	3.000 (1.50 - 6.00)	184.71 (29.7)	1.788 (9.9)
50 mg	14	73.671 (37.5)	2.250 (2.00 - 6.00)	347.91 (26.2)	1.848 (8.2)
100 mg	13	131.020 (28.2)	3.000 (2.00 - 4.03)	588.65 (26.6)	2.014 (22.1)
白人					
10 mg	14	10.550 (35.8)	3.000 (2.00 - 6.00)	49.90 (28.6)[1]	1.962 (22.3)[1]
25 mg	14	24.535 (29.6)	2.750 (2.00 - 6.00)	122.48 (28.3)	1.881 (12.6)
100 mg	12	95.068 (21.1)	3.000 (2.00 - 4.00)	431.08 (20.3)	2.201 (45.7)

Source: PHI115385 試験 CSR Table10
tmax は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均（CV%）
1：n=13

表 2.7.2.2-3　日本人及び白人健康成人にダプロデュスタットを単回投与したときの M3 の PK パラメータ（PHI115385 試験）

投与量	n	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC(0-∞) (ng·hr/mL)	t1/2 (hr)
日本人					
10 mg	14	15.083 (34.1)	3.000 (2.50 - 4.00)	73.17 (21.6)	1.922 (23.4)
25 mg	15	35.665 (32.3)	3.000 (1.50 - 6.00)	171.05 (27.6)	1.819 (10.8)
50 mg	14	66.335 (35.7)	2.750 (2.00 - 6.00)	319.24 (23.9)	1.898 (7.4)
100 mg	13	115.913 (26.9)	3.000 (2.00 - 4.03)	542.37 (25.2)	2.086 (19.2)
白人					
10 mg	14	10.293 (33.1)	3.000 (2.00 - 6.00)	52.36 (28.4)[1]	2.090 (19.6)[1]
25 mg	14	23.381 (29.2)	3.500 (2.00 - 6.00)	121.72 (27.1)	1.915 (10.0)
100 mg	12	86.122 (19.2)	3.000 (2.00 - 4.00)	411.40 (19.5)	2.326 (47.2)

Source: PHI115385 試験 CSR Table 11
tmax は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均（CV%）
1：n=12

表 2.7.2.2-4 日本人及び白人健康成人にダプロデュスタットを単回投与したときの M4 の PK パラメータ（PHI115385 試験）

投与量	n	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC(0-∞) (ng·hr/mL)	t1/2 (hr)
日本人					
10 mg	14	14.315 (38.6)	3.000 (2.00 - 4.00)	57.76 (24.7)[1]	1.4163 (27.9)[1]
25 mg	15	34.732 (37.2)	2.500 (1.50 - 4.00)	133.45 (31.1)	1.4105 (19.0)
50 mg	14	64.594 (32.1)	2.500 (1.50 - 4.00)	255.22 (27.3)	1.3544 (17.5)
100 mg	13	114.891 (26.6)	2.500 (1.50 - 4.03)	422.34 (26.2)	1.6108 (11.8)
白人					
10 mg	14	9.393 (38.3)	3.000 (2.00 - 6.00)	35.83 (37.3)[2]	1.3777 (17.1)[2]
25 mg	14	20.524 (36.3)	2.500 (2.00 - 6.00)	87.08 (34.9)[3]	1.3728 (20.0)[3]
100 mg	12	81.126 (25.2)	2.500 (2.00 - 4.00)	295.78 (27.7)	1.6050 (16.0)

Source: PHI115385 試験 CSR Table 12
tmax は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均（CV%）
1：n=13
2：n=10
3：n=13

表 2.7.2.2-5 日本人及び白人健康成人にダプロデュスタットを単回投与したときの M5 の PK パラメータ（PHI115385 試験）

投与量	n	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC(0-∞) (ng·hr/mL)	t1/2 (hr)
日本人					
10 mg	14	3.065 (38.3)	3.000 (2.50 - 4.00)	17.526 (15.0)[1]	2.208 (13.1)[1]
25 mg	15	7.501 (28.6)	3.000 (1.50 - 6.00)	40.212 (19.3)[2]	2.262 (30.2)[2]
50 mg	14	13.803 (31.9)	3.000 (2.00 - 6.00)	69.539 (21.2)[2]	2.070 (25.6)[2]
100 mg	13	24.792 (22.5)	3.000 (2.00 - 4.03)	118.738 (21.6)	2.074 (10.6)
白人					
10 mg	14	2.247 (29.1)	3.000 (2.00 - 6.00)	15.359 (25.4)[1]	3.187 (59.1)[1]
25 mg	14	5.416 (31.0)	4.000 (2.00 - 6.00)	28.794 (26.0)[3]	2.292 (18.6)[3]
100 mg	12	17.902 (16.4)	3.000 (2.00 - 4.00)	88.788 (15.7)	2.133 (13.7)

Source: PHI115385 試験 CSR Table13
tmax は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均（CV%）
1：n=8
2：n=13
3：n=12

表 2.7.2.2-6 日本人及び白人健康成人にダプロデュスタットを単回投与したときの M6 の PK パラメータ（PHI115385 試験）

投与法	n	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC(0-∞) (ng·hr/mL)	t1/2 (hr)
日本人					
10 mg	14	7.489 (37.9)	3.000 (2.50 - 4.00)	39.62 (36.1)	2.250 (86.0)
25 mg	15	17.975 (32.0)	3.000 (1.50 - 6.00)	85.80 (29.4)[1]	1.813 (15.3)[1]
50 mg	14	34.213 (30.4)	2.500 (2.00 - 6.00)	160.13 (22.9)	1.741 (15.0)
100 mg	13	59.145 (24.5)	3.000 (2.00 - 4.03)	268.17 (25.9)	1.919 (10.0)
白人					
10 mg	14	5.474 (32.0)	3.500 (2.00 - 6.00)	26.13 (29.8)[2]	1.894 (20.3)[2]
25 mg	14	11.978 (29.7)	3.000 (2.00 - 6.00)	61.09 (30.7)[3]	1.831 (13.6)[3]
100 mg	12	42.481 (21.9)	3.000 (2.00 - 4.00)	193.68 (23.7)	1.904 (11.2)

Source: PHI115385 試験 CSR Table14
tmax は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均値（CV%）
1：n=14
2：n=11
3：n=13

表 2.7.2.2-7　日本人及び白人健康成人にダプロデュスタットを単回投与したときの M13 の PK パラメータ（PHI115385 試験）

投与量	n	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC(0-∞) (ng·hr/mL)	t1/2 (hr)
日本人					
10 mg	14	9.163 (34.2)[1]	4.00 (3.0 - 6.0)[1]	50.32 (25.3)[2]	2.180 (23.5)[2]
25 mg	15	19.952 (34.1)	3.00 (2.0 - 4.0)	110.03 (23.2)	2.209 (26.2)
50 mg	14	34.654 (40.3)	3.00 (2.0 - 6.0)	188.72 (33.2)	2.065 (8.4)
100 mg	13	64.842 (16.4)	3.00 (2.0 - 6.0)	351.99 (15.1)	2.189 (9.0)
白人					
10 mg	14	8.031 (34.5)	4.00 (2.0 - 6.0)	48.18 (24.7)[2]	2.619 (26.2)[2]
25 mg	14	18.062 (34.0)	4.00 (2.0 - 6.0)	104.11 (23.3)	2.201 (16.5)
100 mg	12	60.360 (29.0)	3.00 (2.5 - 4.0)	331.67 (26.4)	2.250 (11.6)

Source: PHI115385 試験 CSR Table15
tmax は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均値（CV%）
1：n=13
2：n=12

用量比例性に関するダプロデュスタットの曝露量の統計解析の要約を表 2.7.2.2-8 に示す。

10～100 mg におけるダプロデュスタットの Cmax、AUC(0-t)、AUC(0-∞)の回帰の傾きは、対数変換した（$\log_e$）用量の傾きと比較して約 1 であり、ほぼ用量依存的増加が認められた。

日本人に 10～100 mg を単回経口投与したときの代謝物の比（分子量調整した 6 代謝物の総 AUC／未変化体の AUC）は 0.46～0.70 であり、6 種の代謝物の総量は薬物関連物質の 32～41%（範囲）であった[Hara, 2015]。

表 2.7.2.2-8　日本人及び白人健康成人にダプロデュスタット 10-100 mg を単回投与したときのダプロデュスタットの用量比例性（Power Model、PHI115385 試験）

パラメータ	傾き	90%CI
日本人		
Cmax	1.132	1.057-1.208
AUC(0-t)	1.043	0.975-1.112
AUC(0-∞)	1.041	0.973-1.110
白人		
Cmax	1.054	0.974-1.134
AUC(0-t)	1.021	0.982-1.059
AUC(0-∞)	1.018	0.980-1.056

Source: PHI115385 試験 CSR Table 16

2.7.2.2.1.2.1.2.　健康成人における単回投与（PHX111427 試験）

本試験では、6 つのコホートに分けダプロデュスタット 2、5、15、50、150 又は 300 mg を外国人健康成人 36 例［男性（28 例）及び女性（8 例）、黒人－アフリカ系アメリカ人／アフリカ先住民 4 例、白人－白人／ヨーロッパ系 31 例及び Mixed1 例の被験者］に投与した。

各コホート内で、計 6 例をランダム化し、ダプロデュスタット又はプラセボを 2 対 1 の割合（実薬 4 例 対 プラセボ 2 例）で空腹時に単回経口投与する試験（米国で実施）であった。

本試験では、血液検体を投与後 96 時間まで、尿検体を投与後 24 時間にわたり採取しダプロデュスタット濃度を測定し、ダプロデュスタットを投与した 24 例の血漿及び尿の PK データを解析した。

ダプロデュスタットは単回投与後速やかに吸収され、tmax（中央値）は投与後 1.25～2.00 時間であった。各コホートの t1/2 の幾何平均値は 0.8～4.0 時間であり、投与量（2～300 mg）の増量に伴い、血漿中ダプロデュスタットの曝露量［AUC(0-∞)及び Cmax］は、ほぼ比例して増加した。

表 2.7.2.2-9　健康成人にダプロデュスタットを単回投与したときの PK パラメータ（PHX111427 試験）

投与量	n	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	AUC(0-t) (ng·h/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
2 mg	4	29.4 (15.3)	2.00 (1.00-4.00)	74.3 (11.6)	78.0 (14.1)	0.79 (11.2)
5 mg	4	93.8 (31.5)	1.58 (1.00-2.00)	198 (32.0)	200 (31.7)	0.83 (9.8)
15 mg	4	286 (30.1)	1.50 (0.50-2.00)	647 (18.4)	650 (18.1)	1.40 (44.9)
50 mg	4	521 (42.4)	1.25 (1.00-3.00)	1685 (30.7)	1694 (30.8)	2.39 (22.0)
150 mg	4	1849 (37.9)	2.00 (1.50-2.50)	5185 (33.7)	5193 (33.6)	2.73 (26.1)
300 mg	4	3678 (21.7)	1.75 (1.50-3.00)	10793 (24.7)	10809 (24.7)	3.99 (10.9)

Source: PHX111427 試験 CSR Table 11.2
tmax は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均値（CV%）

表 2.7.2.2-10　健康成人にダプロデュスタット 2-300 mg を単回投与したときの PK パラメータの用量比例性（Power Model、PHX111427 試験）

パラメータ	傾き	90%CI	
		下限	上限
Cmax	0.92	0.86	0.99
AUC (0-t)	0.98	0.93	1.02
AUC (0-∞)	0.97	0.92	1.02

Source: PHX111427 試験 CSR Table 12

尿中 PK パラメータは、ダプロデュスタット 300 mg を投与した被験者でのみ検討した。ダプロデュスタットの尿中排泄率は極めて低く、腎クリアランスは 0.05 mL/min（幾何平均値）であり、未変化体の尿中回収率は 0.01%と低かった。

2.7.2.2.1.2.1.3.　健康成人における反復投与（PHI112842 試験）

本試験は、外国人健康成人 30 例［白人 28 例及びその他 2 例で構成］が本試験（オーストラリアで実施）に参加し、20 例にダプロデュスタットを 14 日間反復投与したときの PK、蓄積性、定常状態への到達及び線形性を評価することを目的とした、単盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量漸増試験であった。

各用量コホートにおいて、6 例の被験者がダプロデュスタット又はプラセボを 2 対 1 の割合でダプロデュスタット 5 用量［15、50、75、100 mg の 1 日 1 回、及び 25 mg の 1 日 2 回（午後投与は午前投与後 12 時間に実施）］を空腹時に 14 日間反復投与した。

初回投与（第 1 日）の投与後 24 時間及び第 14 日の投与後 96 時間にわたり、経時的に PK 用の血漿検体を収集した。

健康成人におけるダプロデュスタットの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-2 に、ダプロデュスタットの PK パラメータを表 2.7.2.2-11 に示す。

ダプロデュスタットの反復経口投与後、速やかに最高血漿中濃度に達し（tmax の中央値：1～4 時間）、消失半減期（初回投与）は約 1.0～2.3 時間（幾何平均値）であった。

本試験の最高用量である 100 mg までの反復投与後において、ダプロデュスタットの曝露量［Cmax、AUC(0-24)、AUC(0-∞)］は、概ね用量に依存して増加した。ダプロデュスタットの 14 日間の反復投与後、蓄積は認められず、第 2 日には定常状態に達すると考えられた。

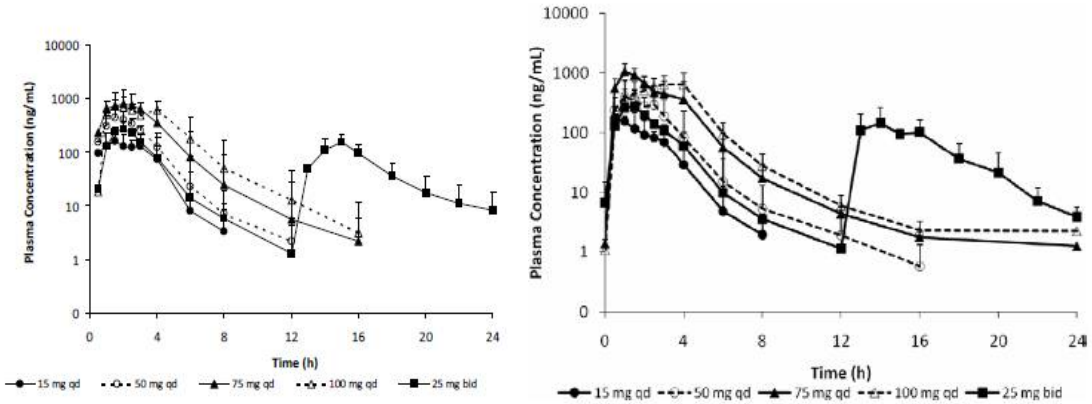


図 2.7.2.2-2　健康成人にダプロデュスタット反復投与後の血漿中濃度推移（PHI112842 試験、左：Day1，右：Day14）

Source: PHI112842 試験 CSR Figure 2, 3
平均値+標準偏差(n=3-4)
bid：1 日 2 回投与、qd：1 日 1 回投与

表 2.7.2.2-11　健康成人にダプロデュスタット反復投与後の PK パラメータ（PHI112842 試験）

パラメータ	測定日	15 mg 1 日 1 回 (n=4)	50 mg 1 日 1 回 (n=4)	75 mg 1 日 1 回 (n=4)	25 mg 1 日 2 回 AM (n=4)	25 mg 1 日 2 回 PM (n=3)	100 mg 1 日 1 回 (n=4)
Cmax (ng/mL)	Day 1	236.797 (31.41)	448.419 (35.29)	939.015 (13.72)	305.582 (13.21)	174.684 (14.41)	946.264 (59.31)
	Day 14	197.975 (7.07)	462.172 (32.19)	1060.69 (30.67)	332.286 (13.42)	198.959 (12.96)	856.074 (8.02)
tmax (h)	Day 1	1.500 (1.00, 3.00)	1.750 (1.00, 3.02)	2.250 (1.50, 3.00)	2.000 (1.50, 2.50)	14.500 (14.00, 15.02)	3.500 (1.50, 4.00)
	Day 14	1.000 (1.00, 3.00)	1.250 (1.00, 2.50)	1.258 (1.02, 4.00)	1.000 (0.98, 1.50)	14.000 (14.00, 15.98)	3.250 (1.00, 4.00)
AUC(0-12)又は AUC(12-24) (ng·h/mL)	Day 1	-	-	-	681.623 (19.51)[1]	560.548 (10.58)[2]	-
	Day 14	-	-	-	682.573 (10.38)[1]	616.017 (8.21)[2]	-
AUC(0-24) (ng·h/mL)	Day 1	515.540 (18.06)	1188.72 (29.46)	2708.39 (16.37)	1243.17 (15.29)		2852.09 (28.42)
	Day 14	383.728 (11.83)	1019.78 (35.60)	2753.75 (20.34)	1300.01 (7.50)		2592.49 (12.45)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	Day 1	515.669 (18.06)	1189.09 (29.49)	2709.39 (16.35)	682.771 (19.60)[3]	-	2854.58 (28.45)
t1/2 (h)	Day 1	1.068 (28.23)	1.690 (44.52)	2.247 (36.99)	1.045 (23.15)	-	2.327 (29.89)
Day14/Day1 累積係数 (Ro)[4]	-	0.744 (0.666, 0.832)	0.858 (0.745, 0.988)	1.017 (0.762, 1.356)	1.052 (0.895, 1.235)		0.909 (0.720, 1.148)

Source: PHI112842 試験 CSR Table 101546.1 及び Table 101546.2
tmax は中央値（最小値、最大値）、累積係数は比（90%CI）、その他のパラメータはすべて幾何平均値（CV%）

1. 25 mg 1 日 2 回投与群の午前の投与後の AUC(0-12)を示す
2. 25 mg 1 日 2 回投与群の午後の投与後の AUC(12-24)を示す。PM 投与は AM 投与後 12 時間に実施
3. 25 mg を午前中に投与した後の AUC(0-∞)を示す
4. Ro=AUC(0-τ) day 14/AUC(0-τ) day 1

2.7.2.2.1.2.1.4.　マスバランス（200232 試験）

本試験の目的は、ダプロデュスタット単回経口投与時のマスバランス及び絶対的バイオアベイラビリティ（2.7.1.2.1）を評価する外国人健康成人男性 6 例（白人－白人／ヨーロッパ系 5 例及び白人－アラブ／北アフリカ系 1 例）を対象とした単施設、非ランダム化、2 期、固定順序のクロスオーバー試験であり、各投与期の間に 14 日以上の休薬期間を設定した。

第 1 期：ダプロデュスタット 6 mg 錠の空腹時単回経口投与後 1 時間に[^{14}C]-ダプロデュスタット 50 µg（約 4.63kBq; 125 nCi）を 1 時間かけて静脈内投与した。血漿中ダプロデュスタット濃度の測定用に、投与後 144 時間まで経時的に血液検体を採取した。胆汁検体も採取した。

第 2 期：[^{14}C]-ダプロデュスタット 25 mg（約 2.31MBq; 62.5 µCi）液剤を経口投与し、血漿、尿、糞便検体を投与後 168 時間まで採取した。

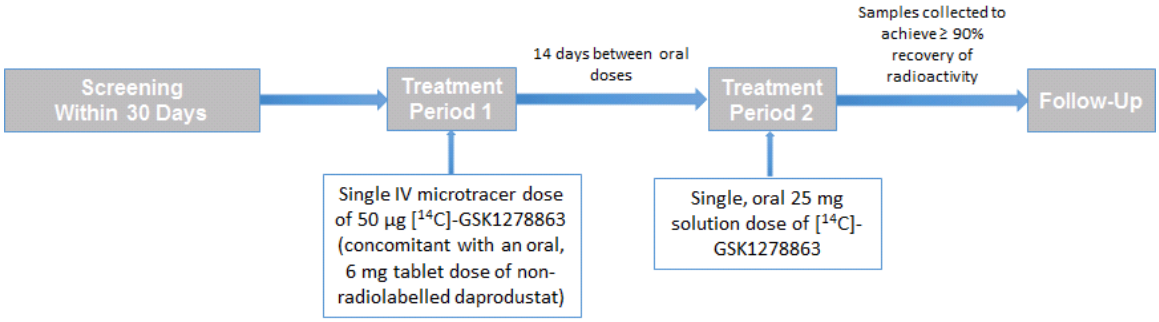


図 2.7.2.2-3　　200232 試験の投与法の概略

Source: 200232 試験 CSR Figure1

総血漿放射能及び[^{14}C]-ダプロデュスタットの血漿中濃度は、1 時間静脈内投与後速やかに最高値に達した。

経口液剤の投与後、吸収は速やかで総血漿放射能の tmax は投与後 0.76 時間（中央値）、血漿中ダプロデュスタットの tmax（中央値）は投与後 0.5 時間であった。

25 mg の[^{14}C]-ダプロデュスタット液剤を経口投与した結果、投与後 96 時間までに、放射性薬物関連物質の総量（未変化体及び代謝物）として、投与量の大部分（平均 89%）、投与後 168 時間までに投与量の 94.6%が糞中及び尿中回収され、内訳は、尿中排泄：21.4%、糞中排泄：73.6%（平均値）であった。ダプロデュスタットの主な排泄経路は胆汁を介した糞便中排泄であり、腎クリアランスは副次的排泄経路であった。本試験の胆汁及び糞中データの詳細は、2.6.4.4.3.6.2 及び 2.6.5.10.7.に示す。

静脈内及び経口投与後の血漿中の総循環放射能の約 40%を[^{14}C]-ダプロデュスタットが占め、残りの 60%は代謝物に起因していた。

ダプロデュスタットの定常状態の分布容積（Vss）推定値は 14.3 L であり、これは細胞外液の容積［18.2 L; Davies, 1993］とほぼ同等であり、組織への浸透が低い全身循環外への薬物の分布を示している。代謝物は未変化体よりも広く分布した。

[^{14}C]-ダプロデュスタットの静脈内投与後のダプロデュスタットのクリアランス(CL)（幾何平均値）は低かった（18.9 L/hr）。

ダプロデュスタット錠を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、AUC(0-inf)に基づくと約 65%と中程度であった。

静脈内及び経口投与後の血漿代謝物の割合（総放射能に対する代謝物の比率）は、約 0.62 及び 0.58 で同様であり、腸壁内での代謝がほとんどないことを示唆した。経口液剤投与後、ダプロデュスタットの約 80%は消化管を通して吸収され(Fabs)、薬物の約 18%が初回通過効果を受け、血漿に到達する前に除去される(Eh)と推定される。

2.7.2.2.1.1.2.2.　対象疾患の患者集団における薬物動態

2.7.2.2.1.1.2.2.1.　日本人 HD 患者第 III 相試験（204716 試験）

本試験は、24 週間の第 III 相、非盲検、非対照、多施設共同試験であり、腎性貧血を有する ESA 非使用の日本人血液透析（HD）患者を対象に、ダプロデュスタットの有効性、安全性及び PK を評価し、治療開始用量の適切性を評価すること等を目的とした。

被験者は、ダプロデュスタット 4 mg（開始用量）を 1 日 1 回 4 週間経口投与後、事前に規定した用量調節アルゴリズム（2.7.3.1.3.2.2 表 2.7.3.1-10）にしたがい、Hgb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に到達・維持するようにダプロデュスタットを 8 つの用量（1、2、4、6、8、12、18、24 mg）を用いて用量調節（休薬含む）し、1 日 1 回 20 週間経口投与した（2.7.3.1.2.2.2.2.）。

ダプロデュスタットの血漿中濃度測定のため、PK 用検体を Week12 及び Week24 の投与 1、2、3 及び 4 時間後に採取した。

被験者 28 例が組み入れられ、すべての被験者が試験を完了した。PK サンプルが採取、解析された PK 解析集団の被験者数は 27 例であった。PK パラメータはノンコンパートメントモデル法を用いて算出され、Week12 及び Week24 のデータは区別せず、投与量別にまとめて要約した。

PK パラメータの要約を表 2.7.2.2-12 に示す。tmax は被験者間で 1～4 時間とばらつきがみられた。曝露量に関しても大きなばらつきがみられたが、Cmax 及び AUC(0-4)は概ね用量増加に伴い増加した。

表 2.7.2.2-12　腎性貧血を有する ESA 非使用の日本人 HD 患者のダプロデュスタットの PK パラメータ（204716 試験）（PK 解析集団）

投与量	n	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-4) (ng·h/mL)
1 mg	1	2.00	27.5	43.3
2 mg	12	3.53 (1.00-4.17)	16.7 (7.23, 38.8)	30.9 (13.2, 72.6)
4 mg	22	2.03 (1.00-4.20)	52.6 (39.7, 69.7)	91.8 (65.1, 130)
6 mg	13	3.08 (1.02-4.25)	114 (85.3, 152)	171 (122, 241)
8 mg	3	2.95 (2.03-3.00)	195 (161, 235)	355 (136, 924)
12 mg	1	2.00	311	749
18 mg	1	3.02	93.4	126

Source: 204716 試験 CSR Table 45
tmax は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均値（95%CI）
n=1 は個別値を示す

2.7.2.2.1.1.2.2.2.　日本人 HD 患者第 III 相試験（201754 試験）

本試験は、52 週間の第 III 相、二重盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同試験であり、腎性貧血を有する日本人 HD 患者を対象に、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及び優越性を評価し、また、使用中の ESA から切替え後のダプロデュスタットの開始用量の適切性について評価すること等を目的とした。

HD 患者 271 例を、ダプロデュスタット群又はダルベポエチンアルファ群に 1：1 の割合でランダム化し、ダプロデュスタット群の HD 患者には、ダプロデュスタット 4 mg の 1 日 1 回経口投与を 4 週間行った。Week 4 から Week 52 まで、用量調節アルゴリズム

（2.7.3.1.3.2.2 表 2.7.3.1-10）にしたがい、維持用量 1～24 mg の範囲内で用量調節（休薬含む）を行った。用量の変更は 4 週毎に可能とした。

対照群のダルベポエチンアルファ群の HD 患者には、各患者の前治療の ESA 用量に基づくダルベポエチンアルファの週 1 回静脈内投与を行った（2.7.3.1.2.2.2.1.）。

ダプロデュスタットの血漿中濃度を測定するため、Week12 及び Week24 の投与 1、2、3 及び 4 時間後に PK 用血液検体を採取した。

被験者 271 例がランダム化され（ダプロデュスタット群 136 例、ダルベポエチンアルファ群 135 例）、そのうちダプロデュスタット群 115 例及びダルベポエチンアルファ群 120 例の被験者が試験を完了した。PK 解析集団の被験者数は 125 例であった。

PK パラメータはノンコンパートメントモデル法を用いて算出し、Week12 及び Week24 は区別せず、投与量別にまとめて要約した。

PK パラメータの要約を表 2.7.2.2-13 に示す。tmax は被験者間で 1～4 時間とばらつきがみられた。曝露量に関しても大きなばらつきがみられたが、Cmax 及び AUC(0-4)は概ね用量増加に伴い増加した。

表 2.7.2.2-13　　腎性貧血を有する日本人 HD 患者のダプロデュスタットの PK パラメータ（201754 試験）（PK 解析集団）

用量	n	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-4) (ng·h/mL)
1 mg	8	3.01 (1.92-4.00)	16.1 (7.81, 33.2)	27.6 (11.2, 67.7)
2 mg	24	2.54 (0.917-4.12)	25.2 (16.8, 37.7)	44.5 (28.7, 69.0)
4 mg	91	2.98 (0.917-4.17)	42.5 (31.9, 56.6)	72.7 (54.4, 97.0)
6 mg	61	2.33 (1.00-4.25)	83.6 (57.6, 121)	141 (98.7, 200)
8 mg	38	3.00 (1.00-4.15)	106 (78.8, 142)	170 (122, 239)
12 mg	17	3.00 (1.92-4.03)	109 (67.2, 175)	151 (81.7, 277)
18 mg	5	3.00 (1.30-4.00)	307 (153, 616)	489 (189, 1265)

Source: 201754 試験 CSR Table 70 及び Table 5.3
tmax は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均値（95%CI）

2.7.2.2.1.2.2.3.　　日本人患者第 III 相試験（ND/PD 患者）（201753 試験）

本試験は、52 週間の第 III 相、非盲検、多施設共同試験であり、腎性貧血を有する日本人の保存期患者（ND 患者）及び腹膜透析患者（PD 患者）を対象に、Hgb 値を指標として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を評価、また、ダプロデュスタットの開始用量の適切性を評価すること等を目的とした。

腎性貧血を有する日本人 ND 患者を ESA 使用の有無及びベースラインの Hgb 値で層別し（表 2.7.2.2-14）、ダプロデュスタット群又はエポエチンベータペゴル群に 1：1 の割合でランダム化して 52 週間 1 日 1 回経口投与した（コホート 1 及びコホート 3）。コホート 2 においては、日本人 PD 患者にダプロデュスタットを 52 週間 1 日 1 回経口投与した。

ダプロデュスタットの開始用量及び被験者数（PK 解析集団例数）を表 2.7.2.2-14 に示す。

いずれも開始用量で 1 日 1 回 4 週間経口投与し、Week 4 から Week 52 まで、全コホートの全被験者において、維持用量 1～24 mg の範囲内で用量調節（休薬含む）を行った。ダプロデュスタットの用量の変更は 4 週毎に可能とした（2.7.3.1.2.2.1.1.）。

血漿中ダプロデュスタット濃度の測定のため、ダプロデュスタット投与例の Week 12 及び Week 24 の投与 1、2、3 及び 4 時間後に血液検体を採取した。

表 2.7.2.2-14　各コホートのダプロデュスタットの開始用量及び被験者数（201753 試験）

対象患者	コホート	投与群及び開始用量	無作為に割り付けた被験者数（PK 解析集団）	
ND	コホート 1[a]	ダプロデュスタット群（開始用量: 4 mg）	169 (79)	299[d] (142)
		エポエチンベータペゴル群		
	コホート 3[b]	ダプロデュスタット群[c]（開始用量: 2 mg 又は 4 mg）	130 (63)	
		エポエチンベータペゴル群		
PD	コホート 2	ダプロデュスタット群（開始用量: 4 mg）	56 (52)	

Source: 201753 試験 CSR Table 23, Table 93, Table 1.12-1.14
a：ESA 使用者 50 人以上及び ESA 非使用者 50 人以上をコホート 1 に無作為に割り付けた。
b：ND 患者をコホート 3 に無作為に割り付け、治験実施計画書の改訂（改訂 03）後に ESA 非使用者を少なくとも 80 例以上無作為に割り付けた。
c：コホート 3 におけるダプロデュスタットの開始用量は以下の通りである
ESA 非使用者（ベースライン Hgb ≥8.0～<9.0 g/dL）：4 mg
ESA 非使用者（ベースライン Hgb ≥9.0～<11.0 g/dL）：2 mg
ESA 使用者：4 mg
d: ND 被験者 299 例：ダプロデュスタット群 149 例、エポエチンベータペゴル群 150 例

ダプロデュスタットを 1 日 1 回経口投与した時の血漿中ダプロデュスタットの PK パラメータを投与量別に表 2.7.2.2-15 に、更に透析状況（ND/PD）別に表 2.7.2.2-16 に要約した。PK パラメータはノンコンパートメントモデル法を用いて算出し、Week12 及び Week24 は区別せず、投与量別にまとめて要約した。

tmax は 1～4 時間の範囲であった。曝露量に大きなばらつきがみられたが、PD 及び ND 患者のいずれにおいても、Cmax 及び AUC(0-4)は概ね用量増加に伴い増加した。ND 患者に比べて、PD 患者の曝露量［AUC(0-4)及び Cmax］は、低い傾向であった（表 2.7.2.2-16)。

表 2.7.2.2-15　投与量別のダプロデュスタットの PK パラメータの要約（201753 試験）（PK 解析集団）

投与量	n	tmax[a] (h)	Cmax[b] (ng/mL)	AUC(0-4)[b] (ng·h/mL)
1 mg	13	2.00 (0.75, 3.05)	17.65 (14.25, 21.86)	35.32 (28.24, 44.18)
2 mg	68	2.02 (0.70, 4.00)	35.07 (29.05, 42.33)	63.02 (52.31, 75.92)
4 mg	113	1.97 (0.58, 4.08)	58.61 (51.20, 67.09)	101.93 (87.63, 118.57)
6 mg	83	2.00 (0.68, 4.28)	81.19 (69.36, 95.03)	152.50 (130.16, 178.67)
8 mg	66	2.02 (0.83, 4.17)	91.07 (74.73, 110.99)	167.65 (135.47, 207.48)
12 mg	16	2.01 (0.83, 4.33)	94.12 (66.38, 133.47)	190.10 (138.04, 261.78)
18 mg	7	2.02 (0.92, 3.92)	197.93 (69.92, 560.27)	435.68 (172.30, 1101.70)
24mg[c]	1	1.27	226.00	404.06

Source: 201753 試験 CSR Table 5.3, Table 5.4
採血ポイント数が 4 未満又は採血時間の逸脱があった被験者の PK パラメータは除外した
投与 12 及び 24 週のデータを合わせた
a：中央値（最小値、最大値）
b：幾何平均値（95% CI）
c：個別値

表 2.7.2.2-16　投与量及び透析状況別のダプロデュスタットの PK パラメータの要約（201753 試験）（PK 解析集団）

投与量	AUC(0-4) (ng·h/mL)		Cmax (ng/mL)	
	ND	PD	ND	PD
1 mg	(n=12) 35.40 (40.2) (27.68, 45.26)	(n=1) 34.42[a]	(n=12) 18.22 (36.1) (14.58, 22.76)	(n=1) 12.10[a]
2 mg	(n=59) 67.38 (91.8) (54.96, 82.61)	(n=9) 40.64 (56.1) (27.18, 60.76)	(n=59) 37.90 (90.8) (30.97, 46.39)	(n=9) 21.08 (67.1) (13.19, 33.69)
4 mg	(n=92) 116.42 (82.9) (100.22, 135.22)	(n=21) 56.95 (117.5) (37.27, 87.02)	(n=92) 65.16 (77.8) (56.51, 75.15)	(n=21) 36.84 (81.6) (26.61, 51.00)
6 mg	(n=52) 174.33(74.3) (144.95, 209.66)	(n=31) 121.84 (91.4) (91.54, 162.17)	(n=52) 90.04 (76.2) (74.58, 108.70)	(n=31) 68.25 (90.1) (51.44, 90.54)
8 mg	(n=41) 210.83 (70.9) (172.39, 257.85)	(n=25) 115.13 (143.8) (74.37, 178.23)	(n=41) 113.38 (66.2) (93.73, 137.16)	(n=25) 63.58 (123.8) (42.71, 94.66)
12 mg	(n=8) 226.35 (80.8) (125.16, 409.34)	(n=8) 159.65 (47.2) (109.77, 232.20)	(n=8) 123.51 (72.2) (71.86, 212.26)	(n=8) 71.73 (62.8) (44.31, 116.14)
18 mg	(n=3) 772.73 (189.9) (35.87, 16645.68)	(n=4) 283.48 (72.2) (101.14, 794.58)	(n=3) 351.74 (258.1) (10.16, 12180.88)	(n=4) 128.59 (90.2) (37.67, 439.04)
24 mg	(n=1) 404.06[a]	-	(n=1) 226.00[a]	-

Source: 201753 試験 CSR Table 500.4
幾何平均値（%CV）（95%CI）
a：個別値
採血ポイント数が 4 未満又は採血時間の逸脱があった被験者の PK パラメータは除外した
投与 12 及び 24 週のデータを合わせた

2.7.2.2.1.2.3.　特別な集団における薬物動態

2.7.2.2.1.2.3.1.　腎機能低下者における単回投与（PHI112843 試験）

本試験は、単施設、第 I 相、2 パート試験であり、17 例の外国人健康成人及び腎機能低下者（白人 16 例及びその他 1 例）が本試験（ニュージーランドで実施）に参加し、16 例の PK データを用いて解析した。

- パート 1：中等度腎機能低下者［推算糸球体ろ過量（eGFR）30-59 mL/min/1.73 m^2］又は重度腎機能低下者（eGFR 15-29 mL/min/1.73 m^2）及び腎機能正常者（健康成人：eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2）を対象に、単回投与、2 期クロスオーバー、ランダム化投与順序、投与順序及び用量の単盲検で実施した。
- パート 2：血液透析を行っている腎機能低下者を対象に、単回投与、2 期、固定投与順序、非盲検デザインで実施した。パート 2 では、第 1 期の透析日の透析前（投与後 2 時間に透析を開始）及び第 2 期の非透析日（投与前日に透析を実施。透析後翌日）に治験薬を投与した。

パート 1 及びパート 2 ともに、投与後 48 時間まで経時的に血液検体を採取し、血漿中のダプロデュスタットを測定した。パート 2 では、血液透析中に採取した。

投与法

パート	コホート及び対象被験者	投与順序	N	投与レジメン及び投与量(mg)
1	1：中等度腎機能低下者及び重度腎機能低下者	AB 又は BA	8	A：50+プラセボ
			8	B：150
	2：腎機能正常者（健康成人）	AB 又は BA	4	A：50+プラセボ
			5	B：150
2	3：血液透析を行っている重度腎機能低下者	BB	4	B：150

Source: PHI112843 試験 CSR Table 2 及び Table 10.1

健康成人及び腎機能低下者におけるダプロデュスタットの AUC(0-∞)は用量（50 mg 及び 150 mg）に概ね比例して増加した。AUC(0-∞)の被験者間変動は大きく、健康成人（コホート 2）及び中等度又は重度の腎機能低下者（コホート 1）の間に Cmax 及び AUC(0-∞)の顕著な違いは認められなかった。血液透析を行っている腎機能低下者（コホート 3）における非透析日のダプロデュスタットの Cmax 及び AUC(0-∞)は、中等度又は重度の腎機能低下者（コホート 1）と同様であった。循環血の動脈と静脈から採取した検体で測定された薬物濃度に一貫した差は認められなかった。

表 2.7.2.2-17　　用量及びコホート別の PK パラメータの要約

パラメータ	中等度－重度腎機能低下者 (ND) (コホート 1) N=8				健康成人 (コホート 2) N=4				重度腎機能低下者(HD) (コホート 3) N=4	
	n	50 mg	n	150 mg	n	50 mg	n	150 mg	n	150 mg
Cmax (ng/mL)	8	628 (66.0)	8	1768 (44.8)	4	580 (20.6)	4	1448 (43.3)	8	1852 (44.8)
tmax (h)	8	1.00 (1.00-3.00)	8	1.50 (1.00-4.00)	4	2.50 (1.00-3.00)	4	1.50 (1.00-3.00)	8	1.00 (1.00-2.50)
AUC(0-24) (ng·h/mL)	4	1726 (63.8)	4	3618 (35.5)	4	1400 (28.9)	4	3632 (33.0)	8	4707 (57.8)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	8	1387 (53.9)	8	4233 (35.4)	4	1400 (28.9)	4	3636 (32.9)	8	4714 (58.0)
t1/2 (h)	8	1.423 (22.9)	8	1.902 (49.0)	4	1.906 (9.3)	4	1.890 (65.7)	8	2.934 (72.0)

Source: 112843 試験 CSR Table 18
コホート 3 の第 1 期は透析日に実施された。コホート 3 の第 2 投与期は非透析日に実施された。
tmax は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均値（CV%）

2.7.2.2.1.2.3.2.　腎機能低下者における反復投与（PHI115573 試験）

外国人腎機能正常者（健康成人：eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2）、血液透析を行っていないステージ 3/4/5 の腎機能低下者（ND 被験者：eGFR ≤59 mL/min/1.73 m^2）及び血液透析を行っているステージ 5 の腎機能低下者（HD 被験者：eGFR <15 mL/min/1.73 m^2）における血液透析日及び非透析日における定常状態のダプロデュスタット及び 6 種の代謝物の PK を評価することを目的とした非盲検、並行群間試験であった。

健康成人 8 例、ND 被験者 6 例、HD 被験者 8 例の計 22 例の被験者（黒人－アフリカ系アメリカ人／アフリカ先住民 10 例、白人－白人／ヨーロッパ系 9 例、白人－アラブ／北アフリカ系 1 例、アメリカインディアン又はアラスカ先住民 1 例、アジア人－中央／南アジア系 1 例で構成）が本試験（米国で実施）に参加し、1 日 1 回 14 日間（第 1～14 日）のダプロデュスタット 5 mg の経口投与を行った。HD 被験者のみ第 15 日［非透析日（透析日と透析日の間の日）］の投与も行った。

貧血を伴うステージ 5 の ND 被験者の組入れは困難であり、組み入れられなかった。CKD のステージは、Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation 又は the Isotope dilution mass spectrometry-traceable MDRD 式に基づいた。

第 1 日の投与後 24 時間まで及び第 14 日の投与後 72 時間まで経時的に血液検体を採取し、血漿中のダプロデュスタット及び代謝物濃度を測定した。また、ダプロデュスタット及び代謝物の血漿蛋白質結合率の評価も行った。

血漿中のダプロデュスタット及び代謝物の PK パラメータを表 2.7.2.2-18、累積係数の評価を表 2.7.2.2-19 に示す。

腎機能低下者にダプロデュスタット単回及び反復投与後のダプロデュスタットの定常状態時の Cmax は、腎機能正常者（健康成人）に比べて 18～21%低かった。ダプロデュスタットの AUC(0-τ)は、腎機能正常者（健康成人）、ND 被験者又は HD 被験者［透析日（第 14 日：投与後 2～2.5 時間に透析を開始）及び非透析日（第 15 日：透析日と透析日の間の日）］において顕著な差はなく、ダプロデュスタットの PK は血液透析の影響を受けなかった。

ND 被験者及び HD 被験者（透析日）では、曝露量（AUC）が高く、代謝物の消失が減少する結果、代謝物の大半が累積する（表 2.7.2.2-19）。6 種の代謝物について、反復投与による見かけの時間依存性は認められなかった。

表 2.7.2.2-18 ダプロデュスタット 5 mg 反復投与後のダプロデュスタット及び代謝物の Day14/15 の PK パラメータ（PHI115573 試験）

測定対象	対象被験者	n	Cmax[1] (ng/mL)	tmax[2] (h)	AUC(0-τ)[1] (ng·h/mL)	t1/2 (h)[1]	%DRM[3] (AUC[0-τ])
ダプロデュスタット	腎機能正常者	8	93.0 (28.7)	1.00 (1.0-2.0)	190 (27.0)	2.55 (9.5)	54.7 (7.45)
	ステージ 3/4 ND	6	74.5 (34.7)	2.00 (0.5-3.3)	176 (40.1)	2.33 (16.6)	33.3 (15.4)
	ステージ 5 HD 透析日	8	73.5 (55.0)	1.55 (0.5-3.0)	213 (69.1)	2.86 (42.0)	39.4 (15.8)
	ステージ 5 HD 非透析日	8	75.9 (36.8)	1.00 (0.5-2.0)	188 (48.1)	7.25 (261)	21.0 (6.66)
M2	腎機能正常者	8	8.47 (23.4)	3.00 (2.0-4.0)	41.3 (25.6)	2.92 (36.1)[5]	11.1 (2.08)
	ステージ 3/4 ND	6	10.4 (33.4)	4.02 (3.0-6.0)	90.0 (46.5)	7.59 (58.5)[6]	14.8 (3.08)
	ステージ 5 HD 透析日	8	9.59 (76.7)	2.00 (2.0-8.0)	91.7 (56.7)	9.79 (23.0)	14.9 (3.68)
	ステージ 5 HD 非透析日	8	14.7 (35.1)	4.00 (3.0-6.0)	198 (48.2)	8.89 (13.6)[4]	19.3 (2.92)
M3	腎機能正常者	8	8.32 (21.1)	3.00 (2.0-4.0)	42.4 (25.7)	2.91 (33.8)[5]	11.4 (2.23)
	ステージ 3/4 ND	6	10.9 (31.0)	4.02 (3.0-6.0)	110 (53.7)	11.3 (88.6)	18.4 (4.79)
	ステージ 5 HD 透析日	8	10.7 (70.7)	2.00 (2.0-8.0)	116 (53.0)	15.1 (28.2)	18.8 (4.38)
	ステージ 5 HD 非透析日	8	15.6 (34.0)	5.00 (4.0-8.0)	251 (42.1)	11.4 (25.4)	24.4 (2.70)
M4	腎機能正常者	8	6.89 (25.5)	2.00 (2.0-3.0)	24.8 (25.9)	1.71 (30.1)	6.60 (0.980)
	ステージ 3/4 ND	6	7.89 (36.0)	3.50 (2.0-4.0)	39.7 (46.7)	3.05 (59.2)	6.57 (1.61)
	ステージ 5 HD 透析日	8	6.81 (56.0)	2.00 (2.0-8.0)	38.8 (56.8)	3.28 (23.5)	6.23 (1.20)
	ステージ 5 HD 非透析日	8	10.4 (25.7)	3.50 (2.0-4.0)	66.6 (49.8)	3.74 (37.1)[4]	6.56 (1.40)
M5	腎機能正常者	8	2.03 (17.3)	3.00 (2.0-4.0)	10.3 (26.4)	2.45 (26.3)	2.80 (0.669)
	ステージ 3/4 ND	6	2.68 (34.8)	4.02 (3.0-6.0)	29.4 (64.4)	8.10 (73.0)	5.05 (1.71)
	ステージ 5 HD 透析日	8	2.62 (67.2)	2.00 (2.0-2.2)	29.5 (54.6)[4]	19.8 (42.2)[4]	5.19 (1.05)[4]
	ステージ 5 HD 非透析日	8	3.74 (35.4)	6.00 (4.0-8.0)	64.6 (39.4)	13.5 (28.1)	6.30 (0.833)
M6	腎機能正常者	8	4.02 (20.7)	3.00 (2.0-4.0)	18.3 (23.9)	2.14 (21.2)	4.89 (0.874)
	ステージ 3/4 ND	6	4.83 (35.8)	4.02 (3.0-6.0)	38.1 (52.8)	4.47 (42.3)	6.31 (1.58)
	ステージ 5 HD 透析日	8	3.70 (56.7)	2.00 (2.0-12.0)	31.9 (51.4)[4]	6.86 (28.5)[4]	5.58 (0.930)[4]
	ステージ 5 HD 非透析日	8	6.35 (28.5)	4.00 (3.0-6.0)	71.7 (45.8)	6.56 (14.2)[4]	7.01 (1.10)
M13	腎機能正常者	8	5.91 (22.7)	3.00 (3.0-4.0)	32.4 (34.7)	2.68 (21.3)	8.55 (2.22)
	ステージ 3/4 ND	6	7.36 (35.8)	4.02 (3.0-6.0)	89.1 (65.4)	9.34 (64.2)	15.5 (8.04)
	ステージ 5 HD 透析日	8	5.32 (58.2)	2.00 (0.5-2.2)	71.9 (41.0)[4]	33.4 (39.1)[4]	12.9 (5.42)[4]
	ステージ 5 HD 非透析日	8	7.52 (47.4)	8.00 (6.0-16.0)	146 (47.6)	15.1 (18.0)	15.4 (7.10)

Source: PHI115573 試験 CSR Table 11.5
1：幾何平均値（%CV）
2：中央値（範囲）
3：薬物関連物質中のパーセント：平均値（標準偏差）
4：n = 7
5：n = 6
6：n = 5

表 2.7.2.2-19　ダプロデュスタット及び代謝物の累積係数（PHI115573 試験）

測定対象	幾何最小二乗平均値の比[90% CI]	
	腎機能正常者	ステージ 3/4 ND
ダプロデュスタット	0.96 [0.88, 1.05]	0.93 [0.74, 1.17]
M2	1.12 [1.04, 1.22]	1.17 [1.10, 1.25]
M3	1.12 [1.04, 1.21]	1.25 [1.11, 1.40]
M4	1.04 [0.96, 1.14]	1.04 [0.95, 1.13]
M5	1.12 [1.05, 1.20]	1.35 [1.13, 1.61]
M6	1.05 [0.99, 1.12]	1.10 [0.98, 1.23]
M13	1.14 [1.03, 1.26]	1.40 [1.10, 1.78]

Source: PHI115573 試験 CSR Table 20
累積係数は第 1 及び 14 日の AUC(0-τ)を用いて算出した

また、尿中のダプロデュスタット及び代謝物の排泄率（% dose）及び腎クリアランス（CLr）を表 2.7.2.2-20、ダプロデュスタット及び代謝物の透析抽出比及び透析クリアランス（CLd）を表 2.7.2.2-21 に、血漿中のダプロデュスタット及び代謝物（腎機能正常者と腎機能低下者の統計的比較）を表 2.7.2.2-22 に示した。

ダプロデュスタットは実質的に尿中排泄又は透析で除去されなかったが、代謝物の排泄は腎機能及び透析に依存していた。ダプロデュスタットの CLd は、投与後 3 及び 4 時間で 7.61 及び 7.00 mL/min であり、抽出比は無視できる程度であったが、代謝物の CLd は 140～167 mL/min であり、透析抽出比は>0.425 であった（表 2.7.2.2-21）。4 時間後の CLd の算出は 1 例のデータであったため、結論づけることはできなかった。

ダプロデュスタットは、腎機能正常者、ND 被験者又は HD 被験者において、蓄積しなかった。

定常状態では、全被験者群でダプロデュスタットの血漿蛋白結合率は 99%以上であった。腎機能低下者（ND 被験者及び HD 被験者）における代謝物 M4 及び M5 の投与 3 時間後の平均血漿蛋白結合率は、腎機能正常者（約 45 及び 55%）に比べて低値であり、それぞれ約 31～41%及び約 34～50%であった。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

ダプロデュスタットの 6 種の代謝物の AUC は、ND 被験者及び HD 被験者（透析日）では、腎機能正常者よりも 1.6～2.9 倍高かった（表 2.7.2.2-22）。また、6 種の代謝物の Cmax は、腎機能正常者と比較した場合、ND 被験者及び HD 被験者（透析日）において 0.9～1.3 倍であり、概してやや高かった。このうち代謝物 M4、M6 及び M13 の Cmax は、腎機能正常者と比較した場合、HD 被験者（透析日）ではわずかに低かった（0.90～0.99 倍）。

HD 被験者の非透析日のデータにおいて、6 種の代謝物の曝露量が最も高く、腎機能正常者よりも AUC が 2.7～6.2 倍、Cmax が 1.3～1.9 倍高かった。6 種の代謝物の AUC（0.45～0.58 倍）及び Cmax（0.58～0.71 倍）は、非透析日と比べて透析日に延長した M13 を除き、消失半減期は透析日と非透析日で同様であった（表 2.7.2.2-18 及び表 2.7.2.2-22）。

表 2.7.2.2-20　腎機能正常者及び腎機能低下者にダプロデュスタット 5 mg 反復投与後の尿中排泄率及び腎クリアランス（Day 14）（PHI115573 試験）

測定対象	対象被験者	n	24 時間尿中排泄率 (%Dose Excreted) [a]	CLr (mL/min) [b]
ダプロデュスタット	腎機能正常者	8	0.049 (0.0571)	0.152 (82.9)
	ステージ 3/4 ND	4	0.035 (0.0290)	0.097 (244)
M2	腎機能正常者	8	3.74 (0.980)	73.2 (9.10)
	ステージ 3/4 ND	6	2.21 (1.02)	18.2 (80.6)
M3	腎機能正常者	8	4.48 (1.16)	85.6 (11.3)
	ステージ 3/4 ND	6	3.04 (1.18)	21.1 (87.0)
M4	腎機能正常者	8	2.11 (0.431)	69.4 (7.40)
	ステージ 3/4 ND	6	1.17 (0.768)	19.1 (84.3)
M5	腎機能正常者	8	1.05 (0.271)	82.4 (10.9)
	ステージ 3/4 ND	6	0.783 (0.240)	21.1 (86.9)
M6	腎機能正常者	8	1.57 (0.373)	69.9 (9.30)
	ステージ 3/4 ND	6	0.974 (0.495)	18.5 (84.8)
M13	腎機能正常者	8	3.41 (1.17)	83.5 (9.20)
	ステージ 3/4 ND	6	2.23 (0.689)	20.0 (77.8)

Source: PHI115573 試験 CSR Table 16
a：平均値（標準偏差）
b：幾何平均値（%CV）
CLr：腎クリアランス

表 2.7.2.2-21　ステージ 5 の腎機能低下者にダプロデュスタット 5 mg 反復投与後の透析抽出比及び透析クリアランス（Day 14）（PHI115573 試験）

測定対象	対象被験者	n	測定時間(h)	透析抽出比 [a]	CLd (mL/min)[b]
ダプロデュスタット	ステージ 5 HD-透析日	8	3	-0.018 (0.044)	7.61 (98.3)
			4	-0.028 (0.029)	7.00[c]
M2		8	3	0.460 (0.198)	151 (108)
			4	0.474 (0.181)	167 (71.0)
M3		8	3	0.459 (0.191)	154 (96.6)
			4	0.463 (0.182)	160 (81.0)
M4		8	3	0.433 (0.179)	152 (67.6)
			4	0.451 (0.171)	160 (68.5)
M5		8	3	0.429 (0.195)	140 (105)
			4	0.438 (0.180)	147 (93.5)
M6		8	3	0.425 (0.181)	143 (92.8)
			4	0.434 (0.170)	150 (84.6)
M13		8	3	0.509 (0.207)	166 (114)
			4	0.505 (0.204)	162 (130)

Source: PHI115573 試験 CSR Table 17
a：平均値（標準偏差）
b：幾何平均値（%CV）
c：1 例からの採血であるため、%CV は算出されなかった
CLd：透析クリアランス

表 2.7.2.2-22　　ダプロデュスタット及び代謝物の統計的比較（PHI115573 試験）

測定対象–PK パラメータ	幾何最小二乗平均値の比 [90%CI]				
	ステージ 3/4 ND vs. 正常 (Day 1)	ステージ 3/4 ND vs. 正常 (Day 14)	ステージ 5 HD[2] vs. 正常 (Day 14)	ステージ 5 HD[2] Day 15 vs. 正常 Day 14	ステージ 5 HD[2] Day 14 vs. ステージ 5 HD Day 15
ダプロデュスタット					
AUC[1]	0.97 [0.66, 1.42]	0.93 [0.62, 1.40]	1.12 [0.77, 1.64]	0.99 [0.68, 1.45]	1.13 [0.99, 1.29]
Cmax	0.59 [0.38, 0.91]	0.80 [0.52, 1.24]	0.79 [0.53, 1.19]	0.82 [0.54, 1.22]	0.97 [0.76, 1.23]
M2					
AUC[1]	2.21 [1.63, 3.00]	2.18 [1.51, 3.15]	2.22 [1.58, 3.13]	4.78 [3.40, 6.73]	0.46 [0.43, 0.50]
Cmax	1.07 [0.74, 1.54]	1.23 [0.85, 1.77]	1.13 [0.81, 1.59]	1.74 [1.24, 2.44]	0.65 [0.55, 0.77]
M3					
AUC[1]	2.61 [1.88, 3.62]	2.60 [1.81, 3.74]	2.74 [1.96, 3.83]	5.92 [4.24, 8.27]	0.46 [0.43, 0.50]
Cmax	1.10 [0.78, 1.54]	1.31 [0.94, 1.84]	1.28 [0.94, 1.75]	1.87 [1.37, 2.56]	0.69 [0.59, 0.80]
M4					
AUC[1]	1.63 [1.21, 2.19]	1.60 [1.10, 2.33]	1.57 [1.11, 2.22]	2.69 [1.90, 3.80]	0.58 [0.54, 0.64]
Cmax	1.01 [0.72, 1.41]	1.14 [0.82, 1.60]	0.99 [0.72, 1.35]	1.52 [1.11, 2.07]	0.65 [0.54, 0.79]
M5					
AUC[1]	2.73 [1.91, 3.90]	2.84 [1.96, 4.13]	2.94 [2.08, 4.16]	6.24 [4.42, 8.82]	0.47 [0.42, 0.52]
Cmax	1.07 [0.77, 1.50]	1.32 [0.95, 1.84]	1.29 [0.95, 1.76]	1.84 [1.35, 2.50]	0.70 [0.60, 0.82]
M6					
AUC[1]	2.08 [1.53, 2.84]	2.08 [1.44, 3.01]	1.90 [1.35, 2.67]	3.92 [2.79, 5.51]	0.48 [0.45, 0.52]
Cmax	1.07 [0.77, 1.48]	1.20 [0.87, 1.66]	0.92 [0.68, 1.24]	1.58 [1.17, 2.13]	0.58 [0.50, 0.68]
M13					
AUC[1]	2.78 [1.89, 4.09]	2.75 [1.86, 4.06]	2.01 [1.40, 2.90]	4.50 [3.14, 6.46]	0.45 [0.39, 0.51]
Cmax	1.00 [0.72, 1.40]	1.25 [0.89, 1.74]	0.90 [0.66, 1.23]	1.27 [0.93, 1.73]	0.71 [0.60, 0.83]

Source: PHI115573 試験 CSR Table 19

1：AUC は、Day 1 については AUC(0-∞)、Day 14/15 については、AUC(0-τ)を示す。

2: ステージ 5 の HD データ：Day14 の透析日（投与後 2～2.5 時間に透析を開始）及び Day15 の非透析日（透析日と透析日の間の日）

2.7.2.2.1.2.3.3.　　腹膜透析を行っている末期腎不全者における反復投与（200942 試験）

外国人末期腎不全（ESRD）の腹膜透析を行っている被験者（PD 被験者）を対象に定常状態におけるダプロデュスタット及び代謝物の PK の特性を評価すること並びに定常状態におけるダプロデュスタット及び代謝物の血漿蛋白質結合の特性を評価することを目的とした試験であった。

PD 被験者 8 例［連続携行式腹膜透析（CAPD）を行っている被験者 1 例及び自動腹膜透析（APD）を行っている被験者 7 例］が本試験（米国で実施）に参加し、PK データが得られた 8 例は、白人－白人／ヨーロッパ系 4 例、黒人－アフリカ系アメリカ人 3 例及びアメリカインディアン又はアラスカ先住民 1 例の被験者で構成された。

本試験では、2 ヵ月間以上の腹膜透析を行っている ESRD を有し、スクリーニング前 3 ヵ月以内のいずれかの時点において週当たりの尿素 Kt/V の総和（尿及び腹膜透析量）（K：透析速度、t：時間、V：体内水分量）が 1.7 を超える被験者を組み入れた。

コホート 1 では CAPD、コホート 2 では APD を行っている被験者が組み入れられ、計 8 例の PD 被験者がダプロデュスタット（5 mg）の 1 日 1 回 14 日間経口投与を受けた。

第 1 日及び第 14 日には、投与後 24 及び 72 時間まで経時的に血液検体を採取し、血漿中のダプロデュスタットを測定した。

第 1 日及び第 14 日の血漿中ダプロデュスタット及び代謝物の PK パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2-23 及び表 2.7.2.2-24 に示す。

PD 被験者にダプロデュスタットを 14 日間反復投与したとき、第 1 日（初回投与）及び第 14 日（反復投与後）のいずれにおいてもダプロデュスタットは速やかに吸収され、それぞれ投与後 1 及び 2 時間（中央値）に最高血漿中濃度に達し、t1/2（幾何平均値）は約 2 時間と短く、全身循環血から速やかに消失した。PD 被験者に反復投与後、ダプロデュスタットに累積は認められず、反復投与後のダプロデュスタットの PK は時間非依存性を示した。

PD 被験者に 14 日間ダプロデュスタットを経口投与後、代謝物の tmax はダプロデュスタットより遅く、tmax（中央値）は投与後 4～8 時間、代謝物の t1/2（幾何平均値）は 3.7～26 時間であった（表 2.7.2.2-24）。ダプロデュスタット及び代謝物は定常状態に達した。M4 以外の代謝物には、ある程度の累積が認められた。累積係数を表 2.7.2.2-25 に示した。

M2、M3、M13 が DRM［薬物関連物質の総曝露量（AUC）］の 10%を超え、PD 被験者において、主要なダプロデュスタット代謝物であった。

また、ダプロデュスタット及び代謝物の血漿蛋白質結合率を投与前、投与後 3 時間、12 時間のデータで評価した。ダプロデュスタットは 99%超で、代謝物（M4 及び M5）は約 69～76%であった。

表 2.7.2.2-23　PD 被験者にダプロデュスタット 5 mg 初回投与後（Day 1）のダプロデュスタット及び代謝物の PK パラメータ（200942 試験）

測定対象	n	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	AUC(0-τ) (ng·h/mL)	t1/2 (h)	%DRM (AUC(0-τ))
CAPD							
ダプロデュスタット	1	0.50 (0.5-0.5)	90.4 (NC)	185 (NC)	185 (NC)	1.63 (NC)	17.0 (NC)
M2	1	3.00 (3.0-3.0)	19.9 (NC)	ND	246 (NC)	ND	20.9 (NC)
M3	1	6.00 (6.0-6.0)	18.6 (NC)	ND	291 (NC)	ND	24.8 (NC)
M4	1	3.00 (3.0-3.0)	19.4 (NC)	117 (NC)	116 (NC)	3.66 (NC)	9.88 (NC)
M5	1	4.00 (4.0-4.0)	3.82 (NC)	ND	59.1 (NC)	ND	5.02 (NC)
M6	1	4.00 (4.0-4.0)	9.30 (NC)	105 (NC)	97.0 (NC)	5.79 (NC)	8.24 (NC)
M13	1	8.00 (8.0-8.0)	9.92 (NC)	ND	174 (NC)	ND	14.2 (NC)
APD							
ダプロデュスタット	7	1.00 (1.0-3.0)	58.8 (96.7)	139 (93.6)	139 (93.5)	1.99 (25.8)	24.9 (16.8)
M2	7	4.00 (3.0-8.0)	11.4 (44.3)	ND	148 (47.7)	ND	19.3 (4.47)
M3	7	6.00 (2.0-8.0)	11.2 (36.7)	ND	170 (45.5)	ND	22.2 (4.74)
M4	7	4.00 (2.0-6.0)	10.1 (25.7)	68.5 (39.9)	67.4 (39.1)	3.36 (22.7)	8.71 (1.42)
M5	7	8.00 (3.0-12.0)	2.55 (42.7)	ND	44.8 (37.8)[1]	ND	5.64 (0.851)[1]
M6	7	4.00 (3.0-8.0)	5.37 (44.2)	74.0 (51.3)	63.1 (45.5)	7.07 (35.9)	8.20 (1.64)
M13	7	8.00 (3.0-12.0)	4.72 (78.4)	ND	104 (48.6)[1]	ND	13.9 (5.89)[1]
Total (CAPD + APD)							
ダプロデュスタット	8	1.00 (0.5-3.0)	62.0 (89.5)	144 (85.6)	144 (85.6)	1.94 (24.9)	23.9 (15.8)
M2	8	4.00 (3.0-8.0)	12.2 (46.1)	ND	158 (48.1)	ND	19.5 (4.18)
M3	8	6.00 (2.0-8.0)	11.9 (38.8)	ND	182 (46.7)	ND	22.5 (4.48)
M4	8	4.00 (2.0-6.0)	11.0 (33.8)	73.3 (42.1)	72.2 (41.5)	3.40 (21.2)	8.85 (1.37)
M5	8	7.00 (3.0-12.0)	2.69 (42.2)	ND	46.6 (36.0)[2]	ND	5.56 (0.812)[2]
M6	8	4.00 (3.0-8.0)	5.75 (45.8)	77.3 (49.0)	66.6 (45.0)	6.89 (33.9)	8.20 (1.52)
M13	8	8.00 (3.0-12.0)	5.17 (78.5)	ND	112 (48.9)[2]	ND	13.9 (5.38)[2]

Source: 200942 試験 CSR Table 10 及び Table 11.2
tmax は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均値（CV%）
NC: 算出せず; ND: 評価せず
1：n = 6、2：n = 7

表 2.7.2.2-24　PD 被験者にダプロデュスタット 5 mg 反復投与後（Day14）のダプロデュスタット及び代謝物の PK パラメータ（200942 試験）

測定対象	n	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-τ) (ng·h/mL)	t1/2 (h)	%DRM (AUC(0-τ))	CLd (mL/h)
CAPD							
ダプロデュスタット	1	2.00 (2.0-2.0)	57.8 (NC)	163 (NC)	1.81 (NC)	13.3 (NC)	12.1 (NC)
M2	1	4.00 (4.0-4.0)	20.5 (NC)	258 (NC)	9.22 (NC)	19.5 (NC)	155 (NC)
M3	1	4.00 (4.0-4.0)	23.4 (NC)	360 (NC)	13.1 (NC)	27.2 (NC)	156 (NC)
M4	1	3.00 (3.0-3.0)	18.4 (NC)	114 (NC)	3.00 (NC)	8.63 (NC)	124 (NC)
M5	1	4.00 (4.0-4.0)	5.05 (NC)	83.0 (NC)	16.2 (NC)	6.27 (NC)	168 (NC)
M6	1	4.00 (4.0-4.0)	9.22 (NC)	97.7 (NC)	5.83 (NC)	7.38 (NC)	151 (NC)
M13	1	8.00 (8.0-8.0)	13.3 (NC)	242 (NC)	20.8 (NC)	17.6 (NC)	202 (NC)
APD							
ダプロデュスタット	4	2.00 (1.0-4.0)	30.3 (104)	131 (78.8)	2.53 (35.7)	16.7 (8.26)	NC
M2	4	5.00 (4.0-6.0)	11.0 (33.1)	162 (50.7)	10.3 (27.2)	17.1 (2.72)	31.7 (166)
M3	4	6.00 (4.0-6.0)	13.3 (48.2)	229 (69.4)	14.6 (43.5)	24.6 (6.36)	36.2 (183)
M4	4	4.00 (3.0-4.0)	7.26 (40.4)	59.7 (51.5)	3.90 (25.3)	6.29 (0.971)	13.1 (195) [a]
M5	4	5.00 (4.0-6.0)	3.59 (46.5)	65.2 (63.0)	17.8 (65.4)	6.94 (1.50)	40.1 (170)
M6	4	5.00 (4.0-6.0)	4.86 (35.6)	66.0 (53.5)	7.31 (40.0)	6.97 (1.12)	28.4 (178)
M13	4	9.00 (6.0-12.0)	10.4 (17.4)	206 (20.1)	27.0 (54.2)	21.4 (6.32)	48.9 (200)
全コホート（CAPD + APD）							
ダプロデュスタット	5	2.00 (1.0-4.0)	34.5 (94.3)	137 (67.1)	2.37 (34.5)	16.0 (7.31)	12.1 (NC) [b]
M2	5	4.00 (4.0-6.0)	12.4 (41.1)	178 (49.0)	10.1 (24.0)	17.6 (2.59)	43.5 (186)
M3	5	6.00 (4.0-6.0)	14.9 (49.7)	250 (63.2)	14.3 (37.7)	25.1 (5.64)	48.4 (190)
M4	5	4.00 (3.0-4.0)	8.75 (57.6)	67.9 (54.6)	3.70 (25.0)	6.76 (1.34)	23.0 (302) [c]
M5	5	4.00 (4.0-6.0)	3.84 (43.1)	68.4 (54.7)	17.4 (55.5)	6.81 (1.34)	53.4 (178)
M6	5	4.00 (4.0-6.0)	5.52 (43.2)	71.4 (49.6)	6.99 (35.9)	7.05 (0.99)	39.7 (202)
M13	5	8.00 (6.0-12.0)	10.9 (18.7)	213 (18.9)	25.6 (47.9)	20.7 (5.73)	64.9 (200)

Source: 200942 試験 CSR Table 11、Table 11.2 及び Table 11.7
tmax は中央値（範囲）、%DRM は平均値（標準偏差）、その他のパラメータはすべて幾何平均値（CV%）
NC：算出せず
%DRM：薬物関連物質の総曝露量（AUC）のパーセント
a: n=3, b: n=1, c: n=4

表 2.7.2.2-25　ダプロデュスタット及び代謝物の累積係数

測定対象	比（AUC(0-τ) Day 14 /AUC(0-τ) Day 1） 全コホート（APD 及び CAPD）
ダプロデュスタット	0.896 [0.645, 1.24]
M2	1.18 [1.04, 1.33]
M3	1.42 [1.13, 1.77]
M4	1.02 [0.944, 1.10]
M5	1.58 [1.20, 2.08]
M6	1.12 [1.02, 1.23]
M13	1.95 [1.30, 2.92]

Source: 200942 試験 CSR Table 11.9
幾何最小二乗平均値の比 [90% CI]

2.7.2.2.1.2.3.4.　肝機能低下者における薬物動態（200231 試験）

本試験は、外国人の肝機能低下者と性別、年齢及び BMI を一致させた健康成人（対照）におけるダプロデュスタット及び代謝物の PK 等を比較することを目的とした非盲検、非ランダム化、並行群間の単回投与試験であった。

本試験のパート 1 及びパート 2 では以下の被験者を対象とした。

- パート 1
  - コホート 1：中等度（Child-Pugh クラス B：スコア 7-9）の肝機能低下者 8 例
  - コホート 2：コホート 1 に対応する健康成人 8 例
- パート 2
  - コホート 3：軽度（Child-Pugh クラス A：スコア 5-6）の肝機能低下者 12 例
  - コホート 4：コホート 3 に対応する健康成人 9 例

本試験の各パートの全被験者において、空腹時にダプロデュスタット 6 mg を単回経口投与した。第 1 日に経時的な血液検体採取を行い、投与 48 時間後まで血漿中のダプロデュスタット及び代謝物を測定した。

被験者 37 例が本試験に参加し、全例が試験を完了した。PK データが得られたのは 32 例のみで、このうち 1 例は、1.5 及び 3 時間の血液検体が欠損しているため除外した。本試験（米国で実施）に参加した被験者は、白人／ヨーロッパ系（26 例）、白人／アラブ／北アフリカ系（5 例）、黒人／アフリカ系（5 例）、アジア系（1 例）で構成された。

ダプロデュスタット及び代謝物の PK パラメータを表 2.7.2.2-26 に、非結合型のダプロデュスタットの PK パラメータを表 2.7.2.2-27 に示した。また、肝機能低下者と対応する健康成人との比較を表 2.7.2.2-28 に示す。

各コホート別のダプロデュスタットの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-4 に示した。

中等度の肝機能低下者（コホート 1）では対応する健康成人（コホート 2）に比べて、ダプロデュスタットの Cmax、AUC(0-t)及び AUC(0-∞)の幾何平均値が約 2.0 倍高かった。

M13 の Cmax では健康成人と肝機能低下者で同程度であったのを除き、肝機能低下者の 6 種の代謝物の Cmax、AUC(0-t)及び AUC(0-∞)の幾何平均値は、健康成人に比べて 1.2～1.7 倍高かった。

パート 2 では、軽度の肝機能低下者（コホート 3）と対応する健康成人（コホート 4）との間でダプロデュスタットの Cmax は同程度であった。しかし、軽度の肝機能低下者（コホート 3）では対応する健康成人（コホート 4）に比べて、ダプロデュスタットの AUC(0-t)及び AUC(0-∞)が約 1.5 倍高く、更に、すべての代謝物の Cmax、AUC(0-t)及び AUC(0-∞)が 1.3～2.0 倍高かった。

非結合型ダプロデュスタット濃度はダプロデュスタットの総曝露量を反映し、軽度及び中等度の肝機能低下者では、対応する健康成人に比べて、曝露量［非結合型の AUC(0-∞)］がそれぞれ 2.2 倍及び 2.3 倍増加した。

概して、コホート 1～4 におけるすべての測定対象（未変化体及び代謝物）について、tmax（中央値：ダプロデュスタット 1.5～2 時間、代謝物 3～4 時間）及び t1/2（平均値：ダプロデュスタット 4～4.5 時間、代謝物 2.7～5.6 時間）は同程度であった。

表 2.7.2.2-26　　ダプロデュスタット及び代謝物の PK パラメータ

測定対象 PK パラメータ	パート 1 コホート 1 中等度の肝機能低下者 (n=8)	パート 1 コホート 2 健康成人 (n=8)	パート 2 コホート 3 軽度の肝機能低下者 (n=8)	パート 2 コホート 4 健康成人 (n=7)
ダプロデュスタット				
AUC(0-t) (ng·h/mL)	296 (111.2)	148 (31.8)	300 (39.9)	206 (37.2)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	296 (111.1)	148 (31.7)	300 (39.9)	206 (37.2)
Cmax (ng/mL)	140 (108.8)	70.6 (51.7)	113 (42.6)	112 (35.7)
tmax (h)	1.50 (1.0, 3.0)	2.00 (1.0, 3.0)	1.50 (1.0, 3.0)	1.50 (1.0, 4.0)
t1/2 (h)	3.99 (33.2)	4.41 (29.8)	4.53 (27.4)	4.28 (38.7)
M2				
AUC(0-t) (ng·h/mL)	77.5 (57.0)	46.9 (31.0)	91.1 (44.9)	46.8 (27.9)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	77.6 (56.9)	47.1 (30.9)	91.4 (44.7)	47.2 (26.9)
Cmax (ng/mL)	13.0 (46.2)	10.2 (28.7)	15.8 (40.8)	8.85 (40.0)
tmax (h)	3.00 (3.0, 6.0)	3.50 (2.0, 4.0)	3.00 (3.0, 4.0)	3.00 (2.0, 4.0)
t1/2 (h)	4.18 (26.9)	5.64 (37.1)	4.81 (21.2)	4.74 (49.6)
M3				
AUC(0-t) (ng·h/mL)	-	-	91.5 (41.2)	49.8 (29.2)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	-	-	91.8 (41.0)	50.1 (28.3)
Cmax (ng/mL)	-	-	15.5 (38.8)	8.93 (37.9)
tmax (h)	-	-	3.50 (3.0, 4.0)	3.00 (2.0, 6.0)
t1/2 (h)	-	-	4.67 (20.2)	4.50 (45.0)
M4				
AUC(0-t) (ng·h/mL)	47.3 (67.7)	28.8 (30.6)	63.5 (40.3)	31.5 (29.0)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	47.6 (67.4)	29.0 (30.3)	63.6 (40.1)	31.8 (28.4)
Cmax (ng/mL)	10.0 (55.0)	8.03 (28.5)	13.6 (34.7)	7.72 (35.6)
tmax (h)	3.00 (2.0, 6.0)	3.00 (1.5, 4.0)	3.00 (2.0, 4.0)	3.00 (2.0, 4.0)
t1/2 (h)	2.66 (38.3)	3.64 (83.8)	4.11 (47.8)	3.06 (88.9)
M5				
AUC(0-t) (ng·h/mL)	16.7 (43.9)	11.0 (30.9)	19.3 (36.8)	11.2 (27.1)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	16.8 (43.9)	11.3 (29.4)	19.4 (36.6)	11.3 (26.7)
Cmax (ng/mL)	2.65 (34.6)	2.25 (23.0)	3.24 (35.7)	1.98 (33.4)
tmax (h)	3.50 (3.0, 6.0)	4.00 (2.0, 4.0)	3.50 (3.0, 4.0)	3.00 (2.0, 6.0)
t1/2 (h)	3.20 (23.4)	2.73 (36.4)	3.41 (30.8)	3.31 (56.7)
M6				
AUC(0-t) (ng·h/mL)	33.9 (49.3)	20.8 (27.8)	41.3 (31.4)	20.8 (24.0)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	33.9 (49.2)	20.9 (27.7)	41.5 (31.2)	21.0 (23.5)
Cmax (ng/mL)	5.95 (41.7)	4.67 (24.1)	7.33 (28.2)	4.01 (31.7)
tmax (h)	3.50 (3.0, 6.0)	3.50 (2.0, 4.0)	3.00 (3.0, 4.0)	3.00 (2.0, 6.0)
t1/2 (h)	3.13 (26.0)	3.26 (56.3)	3.81 (38.4)	2.99 (57.1)
M13				
AUC(0-t) (ng·h/mL)	51.9 (34.1)	39.5 (32.3)	46.6 (66.8)	31.8 (41.3)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	52.1 (34.0)	39.6 (32.1)	46.7 (66.5)	32.0 (40.9)
Cmax (ng/mL)	7.41 (35.0)	7.12 (28.0)	6.79 (65.5)	5.08 (43.4)
tmax (h)	4.00 (3.0, 6.0)	4.00 (3.0, 6.0)	4.00 (3.0, 4.0)	4.00 (3.0, 6.0)
t1/2 (h)	3.94 (22.8)	3.94 (33.1)	4.29 (21.2)	3.55 (34.2)

Source: 200231 試験 CSR Table 13, Table 3.3 及び Table 3.5
tmax 以外のパラメータは幾何平均値（CV%）、tmax は中央値（最小値、最大値）
パート 1 の PK 評価用血漿検体の分析中に生じたマトリックス関連阻害のため、代謝物 GSK2506104（M3）の PK パラメータは算出不能（NC）であり、代謝物 GSK2487818（M4）の PK パラメータは、マトリックス効果の影響が定量不能であるという理由で、定量可能と判断された。

表 2.7.2.2-27　　非結合型ダプロデュスタットの PK パラメータ（200231 試験）

PK パラメータ	パート 1		パート 2	
	コホート 1 中等度肝機能低下者 (N=8)	コホート 2 健康成人 (N=8)	コホート 3 軽度肝機能低下者 (N=8)	コホート 4 健康成人 (N=8)
非結合型 AUC(0-t) (ng·h/mL)				
n	8	8	7	6
幾何平均値	0.9552	0.4198	2.6727	1.1984
%CVb	160.1	33.2	576.4	225.1
非結合型 AUC(0-inf) (ng·h/mL)				
n	8	8	7	6
幾何平均値	0.9556	0.4200	2.6761	1.1992
%CVb	160.0	33.2	578.3	225.1
非結合型 Cmax (ng/mL)				
n	8	8	7	6
幾何平均値	0.4507	0.2000	0.9881	0.6222
%CVb	156.3	54.4	475.2	253.1

Source: 200231 試験 CSR Table 14

非結合型ダプロデュスタットの PK パラメータ［非結合型 Cmax、非結合型 AUC(0-t)、及び非結合型 AUC(0-∞)］は、総ダプロデュスタットの PK パラメータの値に、各被験者から得られる単独の計算値、fu 値（コホート 4 の被験者 000017 は例外で、算出可能な fu 値が 2 つあり、平均値を使用）を乗じて算出した。コホート 3 の被験者 000122 及びコホート 4 の被験者 000028 の非結合型 PK パラメータは、ダプロデュスタットの非結合型濃度がいずれも定量又は報告不可のため、得られなかった。

表 2.7.2.2-28　　ダプロデュスタット及び代謝物の PK パラメータの統計解析

測定対象 PK パラメータ	コホート: 対象	N	n	幾何最小二乗 平均値	コホート の比較	幾何最小二乗 平均値の比	比の 90%CI
ダプロデュスタット							
AUC(0-t) (ng·h/mL)	1:中等度 HI	8	8	296	1/2	1.9973	(1.1061, 3.6066)
	2:健康成人	8	8	148			
	3:軽度 HI	8	8	300	3/4	1.4566	(1.0344, 2.0513)
	4:健康成人	8	7	206			
AUC(0-inf) (ng·h/mL)	1:中等度 HI	8	8	296	1/2	1.9973	(1.1063, 3.6057)
	2:健康成人	8	8	148			
	3:軽度 HI	8	8	300	3/4	1.4574	(1.0350, 2.0523)
	4:健康成人	8	7	206			
Cmax (ng/mL)	1:中等度 HI	8	8	140	1/2	1.9786	(1.0557, 3.7084)
	2:健康成人	8	8	70.6			
	3:軽度 HI	8	8	113	3/4	1.0097	(0.7122, 1.4316)
	4:健康成人	8	7	112			
t1/2 (h)	1:中等度 HI	8	8	3.9867	1/2	0.9050	(0.6900, 1.1869)
	2:健康成人	8	8	4.4054			
	3:軽度 HI	8	8	4.5251	3/4	1.0574	(0.7876, 1.4197)
	4:健康成人	8	7	4.2792			
Free AUC(0-t) (ng·h/mL)	1:中等度 HI	8	8	0.955	1/2	2.2752	(1.0962, 4.7224)
	2:健康成人	8	8	0.420			
	3:軽度 HI	8	7	2.67	3/4	2.2302	(0.4258, 11.6806)
	4:健康成人	8	6	1.20			
Free AUC(0-inf) (ng·h/mL)	1:中等度 HI	8	8	0.956	1/2	2.2751	(1.0964, 4.7213)
	2:健康成人	8	8	0.420			
	3:軽度 HI	8	7	2.68	3/4	2.2315	(0.4256, 11.6996)
	4:健康成人	8	6	1.20			
Free Cmax(ng/mL)	1:中等度 HI	8	8	0.451	1/2	2.2539	(1.0524, 4.8270)

測定対象 PK パラメータ	コホート: 対象	N	n	幾何最小二乗 平均値	コホート の比較	幾何最小二乗 平均値の比	比の 90%CI
	2:健康成人	8	8	0.200			
	3:軽度 HI	8	7	0.988	3/4	1.5879	(0.3137, 8.0367)
	4:健康成人	8	6	0.622			
M2							
AUC(0-t) (ng·h/mL)	1:中等度 HI	8	8	77.5	1/2	1.6509	(1.1285, 2.4150)
	2:健康成人	8	8	46.9			
	3:軽度 HI	8	8	91.1	3/4	1.9478	(1.3935, 2.7224)
	4:健康成人	8	7	46.8			
AUC(0-inf) (ng·h/mL)	1:中等度 HI	8	8	77.6	1/2	1.6471	(1.1267, 2.4079)
	2:健康成人	8	8	47.1			
	3:軽度 HI	8	8	91.4	3/4	1.9375	(1.3919, 2.6968)
	4:健康成人	8	7	47.2			
Cmax (ng/mL)	1:中等度 HI	8	8	13.0	1/2	1.2791	(0.9241, 1.7705)
	2:健康成人	8	8	10.2			
	3:軽度 HI	8	8	15.8	3/4	1.7852	(1.2498, 2.5498)
	4:健康成人	8	7	8.85			
t1/2 (h)	1:中等度 HI	8	8	4.1830	1/2	0.7415	(0.5617, 0.9787)
	2:健康成人	8	8	5.6415			
	3:軽度 HI	8	8	4.8118	3/4	1.0143	(0.7332, 1.4032)
	4:健康成人	8	7	4.7439			
M3							
AUC(0-t) (ng·h/mL)	3:軽度 HI	8	8	91.5	3/4	1.8392	(1.3350, 2.5340)
	4:健康成人	8	7	49.8			
AUC(0-inf) (ng·h/mL)	3:軽度 HI	8	8	91.8	3/4	1.8312	(1.3342, 2.5133)
	4:健康成人	8	7	50.1			
Cmax (ng/mL)	3:軽度 HI	8	8	15.5	3/4	1.7337	(1.2343, 2.4353)
	4:健康成人	8	7	8.93			
t1/2 (h)	3:軽度 HI	8	8	4.6675	3/4	1.0380	(0.7695, 1.4002)
	4:健康成人	8	7	4.4967			
M4							
AUC(0-t) (ng·h/mL)	1:中等度 HI	8	8	47.3	1/2	1.6421	(1.0732, 2.5125)
	2:健康成人	8	8	28.8			
	3:軽度 HI	8	8	63.5	3/4	2.0161	(1.4711, 2.7630)
	4:健康成人	8	7	31.5			
AUC(0-inf) (ng·h/mL)	1:中等度 HI	8	8	47.6	1/2	1.6404	(1.0744, 2.5048)
	2:健康成人	8	8	29.0			
	3:軽度 HI	8	8	63.6	3/4	2.0030	(1.4654, 2.7378)
	4:健康成人	8	7	31.8			
Cmax (ng/mL)	1:中等度 HI	8	8	10.0	1/2	1.2487	(0.8675, 1.7974)
	2:健康成人	8	8	8.03			
	3:軽度 HI	8	8	13.6	3/4	1.7628	(1.2898, 2.4092)
	4:健康成人	8	7	7.72			
t1/2 (h)	1:中等度 HI	8	8	2.6559	1/2	0.7299	(0.4387, 1.2145)
	2:健康成人	8	8	3.6385			
	3:軽度 HI	8	8	4.1059	3/4	1.3427	(0.7635, 2.3615)
	4:健康成人	8	7	3.0578			
M5							
AUC(0-t) (ng·h/mL)	1:中等度 HI	8	8	16.7	1/2	1.5169	(1.0994, 2.0930)
	2:健康成人	8	8	11.0			
	3:軽度 HI	8	8	19.3	3/4	1.7303	(1.2932, 2.3151)
	4:健康成人	8	7	11.2			

測定対象 PK パラメータ	コホート: 対象	N	n	幾何最小二乗 平均値	コホート の比較	幾何最小二乗 平均値の比	比の 90%CI
AUC(0-inf) (ng·h/mL)	1:中等度 HI	8	8	16.8	1/2	1.4931	(1.0876, 2.0498)
	2:健康成人	8	8	11.3			
	3:軽度 HI	8	8	19.4	3/4	1.7113	(1.2818, 2.2847)
	4:健康成人	8	7	11.3			
Cmax (ng/mL)	1:中等度 HI	8	8	2.65	1/2	1.1802	(0.9165, 1.5197)
	2:健康成人	8	8	2.25			
	3:軽度 HI	8	8	3.24	3/4	1.6413	(1.2055, 2.2347)
	4:健康成人	8	7	1.98			
t1/2 (h)	1:中等度 HI	8	8	3.1966	1/2	1.1703	(0.9000, 1.5219)
	2:健康成人	8	8	2.7314			
	3:軽度 HI	8	8	3.4087	3/4	1.0296	(0.6996, 1.5151)
	4:健康成人	8	7	3.3108			
M6							
AUC(0-t) (h•ng/mL)	1:中等度 HI	8	8	33.9	1/2	1.6240	(1.1599, 2.2736)
	2:健康成人	8	8	20.8			
	3:軽度 HI	8	8	41.3	3/4	1.9870	(1.5426, 2.5594)
	4:健康成人	8	7	20.8			
AUC(0-inf) (ng·h/mL)	1:中等度 HI	8	8	33.9	1/2	1.6222	(1.1594, 2.2696)
	2:健康成人	8	8	20.9			
	3:軽度 HI	8	8	41.5	3/4	1.9740	(1.5365, 2.5360)
	4:健康成人	8	7	21.0			
Cmax (ng/mL)	1:中等度 HI	8	8	5.95	1/2	1.2726	(0.9520, 1.7012)
	2:健康成人	8	8	4.67			
	3:軽度 HI	8	8	7.33	3/4	1.8289	(1.3992, 2.3904)
	4:健康成人	8	7	4.01			
t1/2 (h)	1:中等度 HI	8	8	3.1287	1/2	0.9585	(0.6664, 1.3786)
	2:健康成人	8	8	3.2641			
	3:軽度 HI	8	8	3.8096	3/4	1.2721	(0.8409, 1.9245)
	4:健康成人	8	7	2.9947			
M13							
AUC(0-t) (ng·h/mL)	1:中等度 HI	8	8	51.9	1/2	1.3143	(0.9887, 1.7470)
	2:健康成人	8	8	39.5			
	3:軽度 HI	8	8	46.6	3/4	1.4646	(0.9086, 2.3609)
	4:健康成人	8	7	31.8			
AUC(0-inf) (ng·h/mL)	1:中等度 HI	8	8	52.1	1/2	1.3145	(0.9896, 1.7462)
	2:健康成人	8	8	39.6			
	3:軽度 HI	8	8	46.7	3/4	1.4603	(0.9081, 2.3484)
	4:健康成人	8	7	32.0			
Cmax (ng/mL)	1:中等度 HI	8	8	7.41	1/2	1.0409	(0.7927, 1.3668)
	2:健康成人	8	8	7.12			
	3:軽度 HI	8	8	6.79	3/4	1.3367	(0.8288, 2.1557)
	4:健康成人	8	7	5.08			
t1/2 (h)	1:中等度 HI	8	8	3.9432	1/2	1.0004	(0.7833, 1.2778)
	2:健康成人	8	8	3.9414			
	3:軽度 HI	8	8	4.2869	3/4	1.2072	(0.9398, 1.5508)
	4:健康成人	8	7	3.5510			

Source: 200231 試験 CSR Table 15

HI : 肝機能低下者

自然対数変換後のパラメータ、総／非結合型 AUC(0-t)、総／非結合型 AUC(0-∞)、総／非結合型 Cmax、及び t1/2 について、コホートを固定効果とした分散分析を実施した。

非結合型ダプロデュスタットの PK パラメータ（非結合型 Cmax、非結合型 AUC(0-t)、及び非結合型 AUC(0-∞)）は、総ダプロデュスタットの PK パラメータの値に、各被験者から得られた唯一の算出可能な非結合型分率（fu）（コホート 4

の被験者 000017 は例外で、算出可能な 2 つの fu 値の平均値を使用）を乗じて算出した。自然対数変換後のパラメータ、総／非結合型 AUC(0-t)、総／非結合型 AUC(0-∞)、総／非結合型 Cmax、及び t1/2 について、コホートを固定効果とした分散分析を実施した。
コホート 3 の被験者 000122 及びコホート 4 の被験者 000028 の非結合型 PK パラメータは、ダプロデュスタットの非結合型濃度がいずれも定量不能又は報告不能であったため、すべて推定不能であった。コホート 4 の被験者 000027 のデータは本表に示していない。

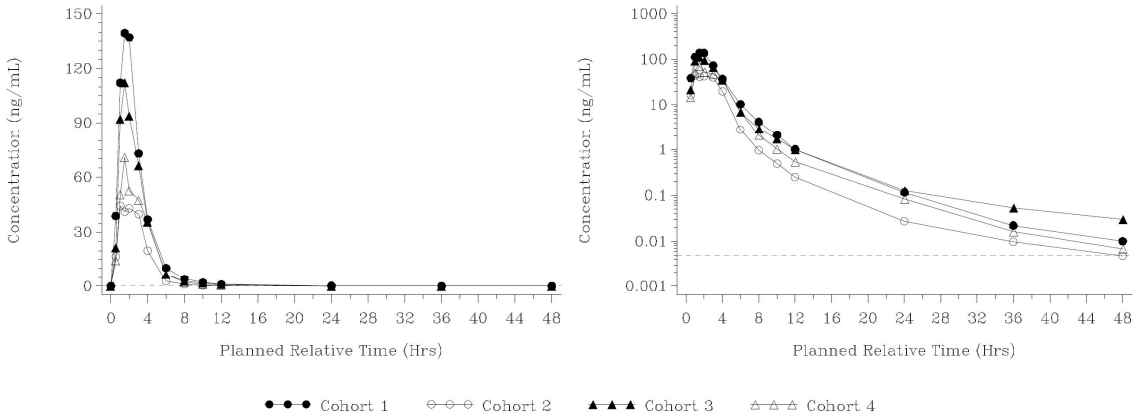


図 2.7.2.2-4　　ダプロデュスタットの平均血漿中濃度推移

Source: 200231 CSR Figure 1
平均値(n=7-8)
Cohort 1：中等度肝機能低下者、Cohort 2：Cohort 1 に対応する健康成人、
Cohort 3：軽度肝機能低下者、Cohort 4：Cohort 3 に対応する健康成人

2.7.2.2.1.3.　　相互作用試験

2.7.2.2.1.3.1.　　強い CYP2C8 阻害薬 gemfibrozil との相互作用試験（PHI113634 試験）

ダプロデュスタットは、In vitro において主に CYP2C8 により酸化的代謝を受けることが示されていることから、強い CYP2C8 阻害薬である gemfibrozil 経口投与の定常状態時に、ダプロデュスタットを単回併用投与したときのダプロデュスタットの PK を評価する非盲検、固定投与順序の試験を行った。

なお、本試験では空腹時及び高カロリー／高脂肪食の食後にダプロデュスタットを単回投与したときの PK も評価した（2.7.1.2.4.1）。

表 2.7.2.2-29　　PHI113634 試験のデザイン

投与法	試験日
ダプロデュスタット 100 mg 単回投与	1
ダプロデュスタット 100 mg 単回投与 + 食事	3
Gemfibrozil 600 mg 1 日 2 回投与（3 日間）	5-7
Gemfibrozil 600 mg 1 日 2 回投与 + ダプロデュスタット 100 mg 単回投与	8
Gemfibrozil 600 mg 1 日 2 回投与	9

Source: PHI113634 試験 CSR Table 1

第 1 日、第 3 日及び第 8 日の投与 48 時間後まで経時的に血液検体を採取し、血漿中のダプロデュスタット及び代謝物濃度を測定した。

外国人健康成人 23 例（全例がアジア人-中央／南アジア系の被験者で構成）が本試験（インドで実施）に参加した。

ダプロデュスタット単剤並びに gemfibrozil とダプロデュスタット併用時のダプロデュスタット及び代謝物の PK パラメータを表 2.7.2.2-30 に、gemfibrozil 併用によるダプロデュスタット及び代謝物の PK に及ぼす影響の統計的評価（gemfibrozil 併用時及び非併用時の幾何最小二乗平均値の比）を表 2.7.2.2-31 に示す。

ダプロデュスタットと gemfibrozil を併用投与したとき、ダプロデュスタットの Cmax 及び AUC(0-∞)は、ダプロデュスタット単剤投与に比べてそれぞれ 3.9 及び 18.6 倍増加した。Gemfibrozil を併用投与したときの 6 種の代謝物の Cmax 及び AUC(0-t)は、ダプロデュスタット単剤投与に比べてそれぞれ 90%以上及び 67%以上低値であった。

表 2.7.2.2-30　ダプロデュスタット及び代謝物の PK パラメータ
（ダプロデュスタット単剤及び gemfibrozil 併用時、PHI113634 試験）

投与	n	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-t) (ng·h/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
ダプロデュスタット						
ダプロデュスタット単剤	23	1.00 (1.00-4.00)	2110 (32)	5235 (33)	5243 (33)	2.51 (34)
ダプロデュスタット +gemfibrozil	21	4.00 (2.00-4.00)	8161 (19)	90894 (22)	93655 (23)	9.26 (24)
M2						
ダプロデュスタット単剤	23	3.00 (2.00-6.00)	140 (26)	778 (29)	789 (29)	2.64 (20)
ダプロデュスタット+ gemfibrozil	21	12.0 (12.0-16.0)	14.0 (42)	258 (33)	301[a] (33)	14.6[a] (24)
M3						
ダプロデュスタット単剤	23	3.00 (2.00-6.00)	129 (25)	746 (29)	756 (28)	2.77 (19)
ダプロデュスタット+ gemfibrozil	21	12.0 (12.0-24.0)	12.7 (42)	243 (37)	ND	ND
M4						
ダプロデュスタット単剤	23	3.00 (2.00-4.00)	111 (27)	490 (27)	495 (27)	1.92 (10)
ダプロデュスタット+ gemfibrozil	21	12.0 (12.0-16.0)	9.55 (38)	149 (44)	ND	ND
M6						
ダプロデュスタット単剤	23	3.00 (2.00-6.00)	63.8 (22)	349 (23)	356 (23)	2.30 (8)
ダプロデュスタット+ gemfibrozil	21	12.0 (12.0-24.0)	5.77 (46)	95.7 (68)	ND	ND
M5						
ダプロデュスタット単剤	23	3.00 (2.00-6.00)	31.0 (23)	182 (27)	188 (26)	2.55 (12)
ダプロデュスタット+ gemfibrozil	21	12.0 (12.0-24.0)	2.24 (41)	28.5[b] (34)	ND	ND
M13						
ダプロデュスタット単剤	23	4.00 (3.00-6.00)	77.8 (32)	499 (36)	514 (36)	2.81 (12)
ダプロデュスタット+ gemfibrozil	4	12.0 (12.0-24.0)	1.52 (24)	ND	ND	ND

Source: PHI113634 試験 CSR Tables 7-13
tmax は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均値（CV%）
ダプロデュスタット 単剤：ダプロデュスタット 100 mg
ダプロデュスタット+gemfibrozil：ダプロデュスタット 100 mg + gemfibrozil 600 mg（定常状態）
ND：評価せず
a：n=19
b：n=14

表 2.7.2.2-31　ダプロデュスタット及び代謝物の PK に及ぼす gemfibrozil の影響（PHI113634 試験）

測定対象	幾何最小二乗平均値の比 [90%CI]（ダプロデュスタット+gemfibrozil 併用／ダプロデュスタット単剤）		
	Cmax	AUC(0-t)	AUC(0-∞)
ダプロデュスタット	3.92 [3.50, 4.38]	18.0 [16.6, 19.6]	18.6 [17.0, 20.2]
M2	0.10 [0.09, 0.12]	0.33 [0.30, 0.37]	0.38 [0.34, 0.43]
M3	0.10 [0.09, 0.11]	0.33 [0.29, 0.37]	ND
M4	0.09 [0.07, 0.10]	0.31 [0.26, 0.36]	ND
M5	0.07 [0.06, 0.08]	0.16 [0.13, 0.18]	ND
M6	0.09 [0.08, 0.11]	0.28 [0.23, 0.34]	ND
M13	0.02 [0.01, 0.03]	ND	ND

Source: PHI113634 試験 CSR Table15
ダプロデュスタット単剤：ダプロデュスタット 100 mg（レジメン A）
Gemfibrozil 併用：ダプロデュスタット 100 mg + gemfibrozil 600 mg（定常状態）（レジメン C2）
ND：評価せず

2.7.2.2.1.3.2.　CYP2C8 及び OATP1B1 の基質・阻害薬との相互作用試験（200229 試験）

本試験は、以下の評価を目的とした、並行で実施する 2 パート（パート A 及び B）で構成される試験であり、被験者はどちらかのパートにのみ参加した。

- パート A：CYP2C8 及び OATP1B1 の基質との臨床的に重要な薬物相互作用の可能性を検討するため、CYP2C8（ピオグリタゾン）及び OATP1B1/ OATP1B3（ロスバスタチン）プローブ基質の PK に及ぼすダプロデュスタット経口投与の影響を評価
- パート B：ダプロデュスタット及び 6 種類の主な代謝物の PK に及ぼす弱い CYP2C8 阻害薬（トリメトプリム）の影響を評価

パート A：

非盲検、ランダム化、単回投与、2 期クロスオーバーのデザインであり、以下の 2 つのコホートに割り付けた。

- コホート 1：被験者を投与 AB 又は BA にランダム化した。
- コホート 2：被験者を投与 EB 又は BE にランダム化した。

投与 A	Day 1：ピオグリタゾン 15 mg、ロスバスタチン 10 mg 及びダプロデュスタット 25 mg を併用投与 Day 2：ダプロデュスタット 25 mg 単剤を投与
投与 B	Day 1：ピオグリタゾン 15 mg、ロスバスタチン 10 mg を併用投与
投与 E	Day 1：ピオグリタゾン 15 mg、ロスバスタチン 10 mg 及びダプロデュスタット 100 mg を併用投与 Day 2：ダプロデュスタット 100 mg 単剤を投与

各投与法の Day 1 投与後 48 時間まで経時的に血液検体を採取し、血漿中の薬物濃度を測定した。

各投与法 A～E の間に約 7 日の休薬期間を設けた。

パートB：

非盲検、ランダム化、単一投与順序のデザインであった。

投与 C	Day 3～7 までの 5 日間：トリメトプリム 200 mg×1 日 2 回投与（BID）（1 日 400 mg） Day 6：朝、ダプロデュスタット 25 mg 単回経口投与及びトリメトプリム 200 mg 経口投与の併用投与を行い、夕方、トリメトプリム 200 mg のみ投与
投与 D	Day 1：ダプロデュスタット 25 mg を投与

Day 1 及び 6 の投与後 48 時間まで経時的に血液検体を採取し、血漿中のダプロデュスタット及び代謝物濃度を測定した。

本試験（米国で実施）には、計 70 例の外国人健康成人男女［パート A のコホート 1：30 例、コホート 2：20 例、パート B：20 例］が参加し、その構成は、黒人－アフリカ系アメリカ人／アフリカ先住民：22 例、白人－白人／ヨーロッパ系及び白人－アラブ／北アフリカ系：44 例、アメリカインディアン又はアラスカ先住民：2 例、ハワイ先住民又はその他太平洋島民：2 例］で構成された。

ダプロデュスタット及び代謝物の PK パラメータ（単剤投与及びトリメトプリム併用時）を表 2.7.2.2-32 に示す。また、ダプロデュスタット及び代謝物の PK に及ぼすトリメトプリムの影響の評価（トリメトプリム併用投与時及び非併用投与時のダプロデュスタット及び代謝物の血漿中 PK の幾何最小二乗平均値の比）を表 2.7.2.2-33 に示す。

トリメトプリム 200 mg とダプロデュスタット 25 mg の併用投与は、ダプロデュスタットの AUC 及び Cmax をそれぞれ 1.48 及び 1.28 倍増加させた。ダプロデュスタットをトリメトプリムと併用投与した結果、M13 の AUC 及び Cmax はそれぞれ 32%及び 40%低下した。その他の代謝物の AUC には概ね影響しなかったが、Cmax は平均で約 7～15%低下した（表 2.7.2.2-33）。

表 2.7.2.2-32 ダプロデュスタット及び代謝物の PK パラメータ
（ダプロデュスタット単剤及びトリメトプリム併用時、200229 試験）

投与	n	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-t) (ng·h/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
ダプロデュスタット						
ダプロデュスタット単剤	20	1.02 (0.52-4.02)	442 (47)	936 (36)	937 (36)	3.05 (30)
ダプロデュスタット+トリメトプリム	19	1.02 (0.52-3.02)	560 (31)	1372 (37)	1374 (37)	5.28 (48)
M2						
ダプロデュスタット単剤	20	3.02 (2.02-5.02)	35.2 (33)	161 (33)	162 (33)	2.96 (23)
ダプロデュスタット+トリメトプリム	19	3.02 (2.02-5.02)	31.3 (27)	157 (30)	158 (30)	3.22 (23)
M3						
ダプロデュスタット単剤	20	3.02 (2.02-5.02)	32.7 (31)	153 (30)	154 (30)	2.93 (23)
ダプロデュスタット+トリメトプリム	19	3.02 (2.02-5.02)	28.5 (25)	148 (27)	149 (27)	3.25 (21)
M4						
ダプロデュスタット単剤	20	2.02 (2.02-5.02)	30.0 (34)	111 (33)	112 (33)	2.09 (35)
ダプロデュスタット+トリメトプリム	19	3.02 (2.02-4.02)	27.4 (26)	115 (32)	115 (32)	2.39 (37)
M5						
ダプロデュスタット単剤	20	3.02 (2.02-5.02)	7.77 (27)	36.7 (26)	37.5 (26)	2.52 (27)
ダプロデュスタット+トリメトプリム	19	3.02 (2.02-5.02)	6.53 (23)	34.9 (23)	35.5 (23)	2.73 (15)
M6						
ダプロデュスタット単剤	20	3.02 (2.02-5.02)	17.1 (30)	75.5 (29)	76.3 (28)	2.17 (15)
ダプロデュスタット+トリメトプリム	19	3.02 (2.02-5.02)	15.1 (22)	76.9 (25)	77.6 (25)	2.69 (26)
M13						
ダプロデュスタット単剤	20	3.02 (2.02-5.02)	23.5 (33)	126 (28)	127 (28)	2.78 (15)
ダプロデュスタット+トリメトプリム	19	3.02 (3.02-5.02)	13.9 (34)	83.6 (30)	84.5 (30)	3.05 (15)

Source: 200229 試験 CSR Table 3.06
tmax は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均値（CV%）
ダプロデュスタット単剤: ダプロデュスタット 25 mg（単回）
ダプロデュスタット+トリメトプリム: ダプロデュスタット 25 mg（単回）+トリメトプリム 200 mg（1 日 2 回 5 日間）

表 2.7.2.2-33 ダプロデュスタット及び代謝物の PK に及ぼすトリメトプリムの影響
（統計的比較、200229 試験）

測定対象	ダプロデュスタット+トリメトプリム [a] vs. ダプロデュスタット単剤 [b]		
	Cmax	AUC(0-t)	AUC(0-∞)
ダプロデュスタット	1.28 (1.09, 1.51)	1.48 (1.39, 1.59)	1.48 (1.39, 1.59)
M2	0.90 (0.85, 0.96)	0.99 (0.95, 1.04)	0.99 (0.95, 1.04)
M3	0.89 (0.83, 0.94)	0.98 (0.94, 1.03)	0.98 (0.94, 1.03)
M4	0.93 (0.86, 1.00)	1.05 (1.01, 1.09)	1.05 (1.01, 1.09)
M5	0.85 (0.80, 0.91)	0.96 (0.91, 1.01)	0.96 (0.91, 1.00)
M6	0.89 (0.84, 0.95)	1.03 (0.98, 1.07)	1.02 (0.98, 1.07)
M13	0.60 (0.54, 0.67)	0.68 (0.62, 0.73)	0.68 (0.63, 0.73)

Source: 200229 試験 CSR Table 14
a：ダプロデュスタット 25 mg（単回）+トリメトプリム 200 mg（1 日 2 回 5 日間）
b：ダプロデュスタット 25 mg（単回）
幾何最小二乗平均値の比（90%CI）

また、ピオグリタゾン及びロスバスタチンに対するダプロデュスタットが及ぼす影響の統計的評価（ダプロデュスタット併用時及び非併用時の幾何最小二乗平均値の比）を表 2.7.2.2-34 及び表 2.7.2.2-35 に示す。

ダプロデュスタット（25 又は 100 mg）とピオグリタゾン 15 mg の併用投与において、ダプロデュスタットはピオグリタゾンの PK に影響を及ぼさないことが示された（表 2.7.2.2-34）。また、ダプロデュスタット（25 又は 100 mg）とロスバスタチン 10 mg の併用投与において、ダプロデュスタットはロスバスタチンの PK に影響を及ぼさないことが示された（表 2.7.2.2-35）。

表 2.7.2.2-34　ピオグリタゾンの PK パラメータに対するダプロデュスタットの影響（200229 試験）

ピオグリタゾンの PK パラメータ			投与の比較 [b]	
投与 [a]				
コホート 1	ピオグリタゾン + ロスバスタチン（ダプロデュスタット非併用時）n=30	ピオグリタゾン + ロスバスタチン+ ダプロデュスタット（ダプロデュスタット 25 mg 併用時）n=30	コホート 1	ダプロデュスタット 25 mg 併用時 vs ダプロデュスタット非併用時
Cmax (ng/mL)	596 (40)	647 (36)	Cmax	1.09 (0.99, 1.19)
AUC(0-t) (ng· h/mL)	5016 (36)	5043 (29)	AUC(0-t)	1.01 (0.95, 1.07)
AUC(0-∞) (ng· h/mL)	5728 (35)	5744 (29)	AUC(0-∞)	1.00 (0.95, 1.06)
tmax (h)	2.02 (0.52-6.02)	1.52 (0.52-4.12)	-	
t1/2 (h)	6.93 (32)	6.60 (33)	-	
投与 [a]			投与の比較 [b]	
コホート 2	ピオグリタゾン + ロスバスタチン（ダプロデュスタット非併用時）n=20	ピオグリタゾン + ロスバスタチン+ ダプロデュスタット（ダプロデュスタット 100 mg 併用時）n=19	コホート 2	ダプロデュスタット 100 mg 併用時 vs ダプロデュスタット非併用時
Cmax (ng/mL)	547 (35)	617 (30)	Cmax	1.13 (1.01, 1.25)
AUC(0-t) (ng· h/mL)	5095 (31)	5065 (29)	AUC(0-t)	1.00 (0.93, 1.07)
AUC(0-∞) (ng· h/mL)	5912 (33)	5759 (29)	AUC(0-∞)	0.98 (0.91, 1.04)
tmax (h)	1.77 (1.02-8.02)	2.02 (1.02-4.03)	-	
t1/2 (h)	7.67 (33)	6.97 (28)	-	

Source: 200229 試験 CSR Table 3.04, Table 3.05 及び Table 3.07
tmax は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均値（CV%）
a: コホート 1 の各薬剤の用量：ピオグリタゾン：15 mg、ロスバスタチン：10 mg、ダプロデュスタット：25 mg
コホート 2 の各薬剤の用量：ピオグリタゾン：15 mg、ロスバスタチン：10 mg、ダプロデュスタット：100 mg
b: 幾何最小二乗平均値の比 及び 90%CI.

表 2.7.2.2-35 ロスバスタチンの PK パラメータに対するダプロデュスタットの影響（200229 試験）

ロスバスタチンの PK パラメータ			投与の比較 [b]	
投与 [a]				
コホート 1	ピオグリタゾン + ロスバスタチン（ダプロデュスタット非併用時）n=30	ピオグリタゾン + ロスバスタチン+ダプロデュスタット（ダプロデュスタット 25 mg 併用時）n=30	コホート 1	ダプロデュスタット 25 mg 併用時 vs ダプロデュスタット非併用時
Cmax (ng/mL)	4.08 (48)	4.01 (56)	Cmax	0.98 (0.91, 1.07)
AUC(0-t) (ng· h/mL)	39.5 (48)	37.4 (53)	AUC(0-t)	0.95 (0.88, 1.02)
AUC(0-∞) (ng· h/mL)	42.0[c] (45)	41.7 (52)	AUC(0-∞)	0.98 (0.90, 1.05)
tmax (h)	4.02 (1.52-6.02)	4.02 (1.02-6.02)	-	
t1/2 (h)	12.5[c] (46)	15.5 (56)	-	
投与 [a]			投与の比較 [b]	
コホート 2	ピオグリタゾン + ロスバスタチン（ダプロデュスタット非併用時）n=20	ピオグリタゾン + ロスバスタチン+ダプロデュスタット（ダプロデュスタット 100 mg 併用時）n=19	コホート 2	ダプロデュスタット 100 mg 併用時 vs ダプロデュスタット非併用時
Cmax (ng/mL)	5.04 (46)	4.68 (42)	Cmax	0.94(0.83, 1.07)
AUC(0-t) (ng· h/mL)	43.2 (44)	40.3 (44)	AUC(0-t)	0.96 (0.86, 1.08)
AUC(0-∞) (ng· h/mL)	48.5[d] (40)	48.5[e] (43)	AUC(0-∞)	1.03 (0.91, 1.17)
tmax (h)	3.02 (1.02-4.03)	3.02 (1.02-4.10)	-	
t1/2 (h)	14.4[d] (41)	21.6[e] (63)	-	

Source: 200229 試験 CSR Table 10
tmax は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均値（CV%）
a: コホート 1 の各薬剤の用量：ピオグリタゾン：15 mg、ロスバスタチン：10 mg、ダプロデュスタット：25 mg
コホート 2 の各薬剤の用量：ピオグリタゾン：15 mg、ロスバスタチン：10 mg、ダプロデュスタット：100 mg
b: 幾何最小二乗平均値の比 及び 90%CI.
c: n=29
d: n=18
e: n=17

2.7.2.2.2.　臨床薬力学試験

2.7.2.2.2.1.　ダプロデュスタットの薬力学的特性

本項では、臨床薬理試験における薬力学マーカーの結果を示す。各試験デザインの詳細は、臨床薬物動態試験の項（2.7.2.2.1.2.）に示す。なお、臨床試験における治療効果に関する薬力学成績及び安全性成績［血管内皮増殖因子（VEGF）含む］についてはそれぞれ 2.7.3.及び 2.7.4.に示す。

2.7.2.2.2.1.1.　ダプロデュスタットの作用機序

ダプロデュスタットは、HIF-PHDs（PHD1、PHD2 及び PHD3）の阻害を介して転写因子である HIFα の蓄積及び HIF 応答性遺伝子の転写を誘導し、その結果、赤血球産生を促進させる。この作用は、低酸素状態に対する内因性生体反応の一部である。低酸素状態によって PHDs が阻害されると、水酸化されていない HIFα サブユニットが蓄積し、HIFβ サブユニットと二量体を形成して EPO 等の HIF 応答性遺伝子の転写を促進させる。HIF は鉄代謝、鉄利用、VEGF の発現増加を介する血管新生、細胞外マトリックス代謝、アポトーシス、エネルギー代謝、グルコース代謝、血管緊張、細胞接着及び運動能等の制御にも幅広く関与する。

2.7.2.2.2.1.2.　腎性貧血の臨床試験に用いた薬力学マーカー

Hgb はダプロデュスタットの有効性の主要な指標であり、腎性貧血の臨床試験において治療効果のバイオマーカーとして用いた。その他に、HIF-PHDs の阻害を介する作用に関連する以下のバイオマーカーの測定も行った。

- 赤血球産生の評価項目：EPO、網状赤血球、Hgb、ヘマトクリット、総赤血球数
  - これらの評価項目は、HIF-PHD 阻害に伴い上昇すると考えられ、赤血球産生過程の順に論じた。
- 鉄代謝及び鉄利用の評価項目：ヘプシジン、血清鉄、フェリチン、TIBC、UIBC
  - HIF-PHD 阻害により赤血球産生が促進されると、ヘプシジン、血清鉄及びフェリチンは低下し、TIBC 及び UIBC は上昇すると考えられる。
- その他の評価項目：VEGF
  - VEGF の局所的な産生は、増殖網膜症を合併する糖尿病患者における腎臓の血管新生並びに加齢黄斑変性症における、脈絡漏出、浮腫及び血管新生と関連する[Campochiaro, 2007]。
  - VEGF は第 II 相試験でより詳細に検討されており、2.7.4.3.2 に成績を示す。

EPO 及び鉄は赤血球産生における赤血球の分化及び成熟過程に関与する（図 2.7.2.2-5）。赤血球産生過程に伴い、薬力学マーカーの変化は連続的に起こることが報告されている[Besarab, 2009]。

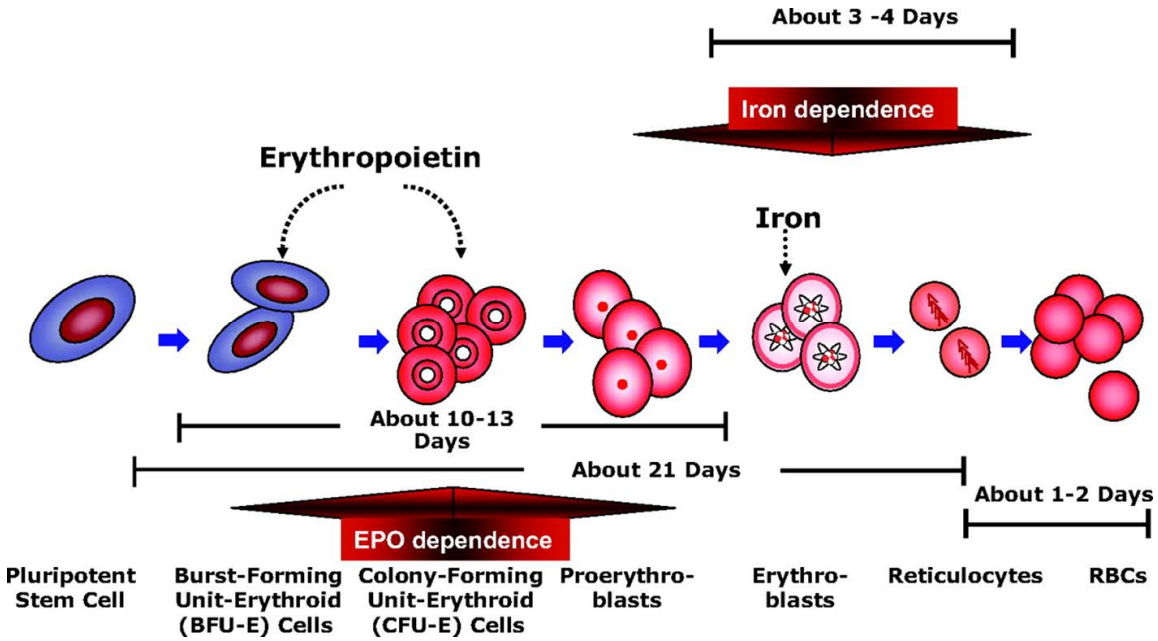


図 2.7.2.2-5　　赤血球の分化及び成熟過程

Source: [Besarab, 2009]

臨床薬理試験で検討した主な薬力学的評価項目を表 2.7.2.2-36 に示す。

表 2.7.2.2-36　　各臨床薬理試験における主な薬力学的評価項目

試験番号	対象被験者及び投与期間	EPO	網状赤血球	Hgb、ヘマトクリット、赤血球数	ヘプシジン	血清鉄	フェリチン	TIBC、UIBC	VEGF
PHX111427	外国人健康成人 単回投与	x	x	x	-	x	x	x	x
PHI115385	日本人及び外国人健康成人 単回投与	x	x	x	-	x	x	x	x
PHI112842	外国人健康成人 14 日間反復投与	x	x	x	x	x	x	x	x
PHI112843	腎機能低下者（外国人） 単回投与	x	x	x	x	x	x	x	x
PHI115573	腎機能低下者（外国人） 14（又は 15）日間反復投与	x	-	-	x	-	-	-	-
200942	末期腎不全（外国人） 14 日間反復投与	x	-	-	x	-	-	-	-
200231	肝機能低下者（外国人） 単回投与	x	-	-	-	-	-	-	-
PHI116008	外国人健康成人 5 日間反復投与	x	-	-	x	-	x	-	-
PHI113635	外国人健康成人 単回投与	x	-	-	-	-	-	-	x

2.7.2.2.2.1.3.　健康成人における薬力学の検討

2.7.2.2.2.1.3.1.　エリスロポエチン及び造血系

エリスロポエチン

2～300 mg の単回投与試験（PHX111427：2.7.2.2.1.2.1.2.）、10～100 mg の単回投与試験（PHI115385：2.7.2.2.1.2.1.1.）及び 15～100 mg の 14 日間反復投与試験（PHI112842：2.7.2.2.1.2.1.3.）において、EPO 濃度を測定した。各試験における EPO の測定時点を以下に示す。

- PHX111427 試験：投与前（第-1 日）、投与後 2、6、8、10、12、24、96 時間
- PHI115385 試験：投与前（第-1 日）、投与後 2、6、10、24、96 時間
- PHI112842 試験：第 1、2、3、4、7、14 日の投与前、第 15、18、21 日（第 1 及び 14 日は投与後 6、8、10、12、24 時間にも実施）

ダプロデュスタットを単回投与したとき、EPO 濃度は、投与後 6～8 時間まで用量増加に伴い上昇し、この上昇は 50 mg 以上の投与量で顕著であった（PHX111427 試験：図 2.7.2.2-6、PHI115385 試験：図 2.7.2.2-7）。PHI115385 試験では、プラセボ投与の投与後 6 時間において、日本人の EPO 濃度が高値を示したが、日本人被験者 1 例の EPO 濃度が、他の被験者に比べ数百倍高かったことが原因と考えられる。また、100 mg 投与では、日本人における EPO 濃度が白人に比べて高かったが、他の投与量では白人と日本人の EPO 濃度推移は同様であった。同じ用量を投与したときのダプロデュスタットの曝露量は白人に比べて日本人で高く（2.7.2.2.1.2.1.1.）、EPO 濃度はダプロデュスタットの曝露量の影響を受けるため、一部の投与量では日本人における EPO 濃度が高くなったと考えられる。

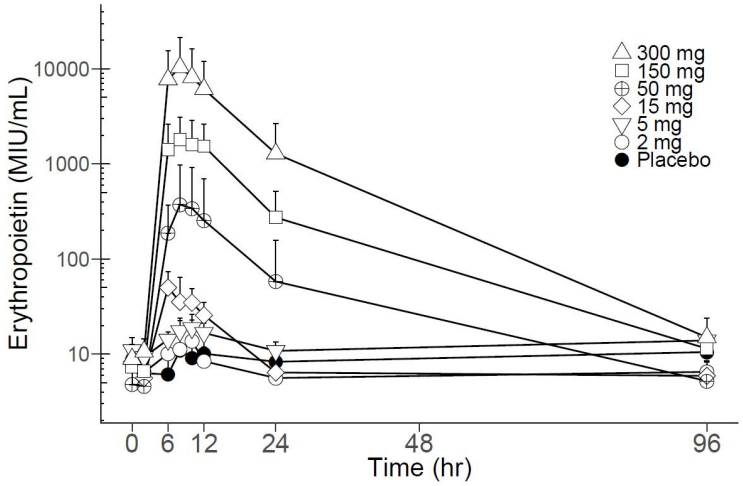


図 2.7.2.2-6　健康成人にダプロデュスタットを単回投与したときの EPO 濃度推移（PHX111427 試験）

Source: PHX111427 試験 CSR Table 12.4 より作成
平均値+標準偏差
ダプロデュスタット投与：n=3-4、プラセボ投与：n=10-12

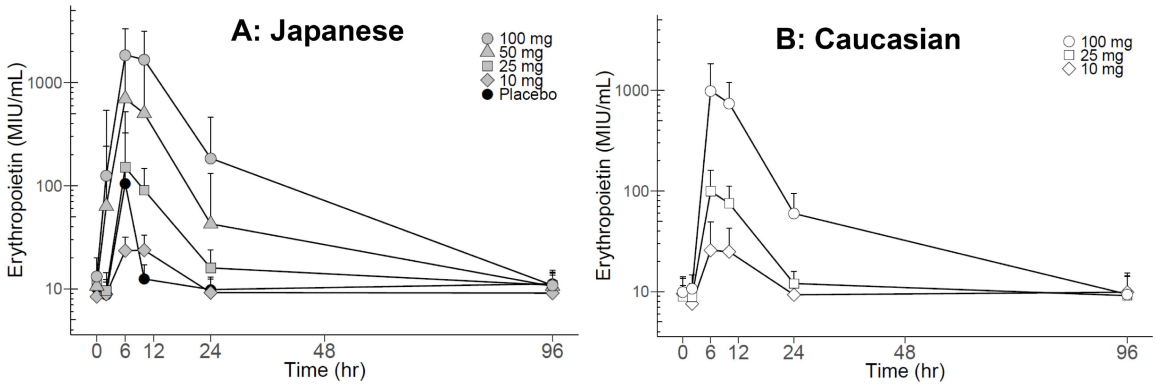


図 2.7.2.2-7　日本人及び白人の健康成人にダプロデュスタットを単回投与したときの EPO 濃度推移（PHI115385 試験）

Source: PHI115385 試験 CSR Table 4.03 より作成
平均値+標準偏差
日本人：n=13-19、白人：n=12-14
日本人プラセボ群には、投与後 6 時間に著しく高値（1825.8 MIU/mL）を示した 1 例のデータを含む

PHI112842 試験では、外国人健康成人にダプロデュスタットを 14 日間反復投与したとき、第 1 及び 14 日において EPO 濃度は用量増加に伴い上昇した。ダプロデュスタット 15～100 mg を投与したとき、平均 EPO 濃度は上昇し、投与後 6～10 時間に最大値に達した。いずれの投与量でも、EPO 濃度は投与後 24 時間にほぼベースライン値まで復した。第 1 及び 14 日の EPO 濃度推移は同様であったことから、ダプロデュスタットの反復投与により EPO 濃度は累積しないことが示された。

網状赤血球数

2～300 mg の単回投与試験（PHX111427：2.7.2.2.1.2.1.2.）、10～100 mg の単回投与試験（PHI115385：2.7.2.2.1.2.1.1.）及び 15～100 mg の 14 日間反復投与試験（PHI112842：2.7.2.2.1.2.1.3.）において、網状赤血球数を測定した。各試験における網状赤血球数の測定時点を以下に示す。

- PHX111427 試験：投与前（第-1 日）、投与後 24、72、96 時間、事後検査
- PHI115385 試験：投与前（第-1 日）、投与後 24、48、96 時間、事後検査
- PHI112842 試験：第-1 日、第 1、2、3、5、7、9、11、14 日の投与前、第 15、16、17、18、21、25、28 日

PHX111427 試験において、特にダプロデュスタット 300 mg を外国人健康成人に単回投与したとき、投与後 72 及び 96 時間、並びに事後検査時に網状赤血球数が上昇した。また、PHI115385 試験における日本人と白人の網状赤血球数はいずれも投与後 96 時間に上昇し（図 2.7.2.2-8 及び表 2.7.2.2-37）、網状赤血球数の推移は PHX111427 試験と同様であった。

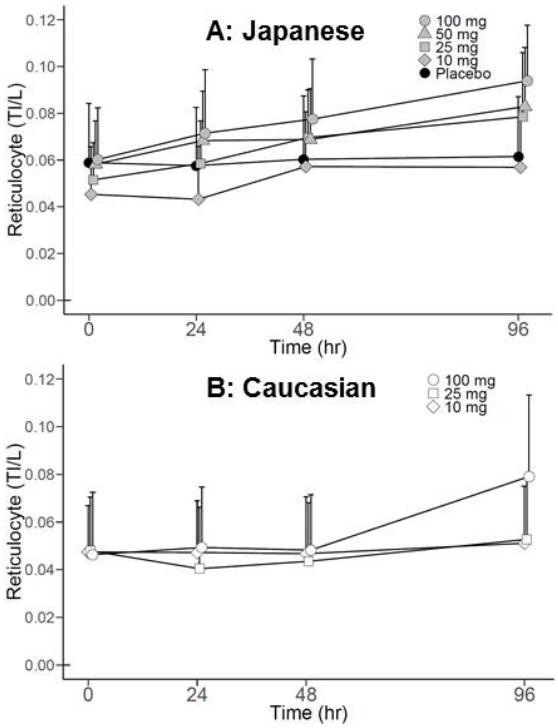


図 2.7.2.2-8　　日本人及び白人の健康成人にダプロデュスタットを単回投与したときの網状赤血球数推移（PHI115385 試験）

Source: PHI115385 試験 CSR Table 4.03 より作成
平均値+標準偏差
日本人：n=13-19、白人：n=12-14
TI/L：10^{12}/L

表 2.7.2.2-37　　日本人及び白人の健康成人にダプロデュスタットを単回投与したときの網状赤血球数（PHI115385 試験）

測定時点	プラセボ (n=19)	ダプロデュスタット			
		10 mg (n=14)	25 mg (n=15)	50 mg (n=14)	100 mg (n=13)
日本人					
ベースライン	0.0589 (0.02524)	0.0453 (0.02045)	0.0515 (0.01585)	0.0582 (0.01854)	0.0602 (0.02212)
投与 96 時間後	0.0615 (0.02560)	0.0569 (0.02310)	0.0785 (0.02747)	0.0829 (0.02530)	0.0939 (0.02374)
白人					
ベースライン	-	0.0474 (0.01942)	0.0479 (0.02262)[a]	-	0.0463 (0.02616)[b]
投与 96 時間後	-	0.0511 (0.02391)	0.0527 (0.02622)[a]	-	0.0791 (0.03426)[b]

Source: PHI115385 試験 CSR Table 4.03
平均値（標準偏差）
単位（絶対値）：TI/L（10^{12}/L）
a：n=14
b：n=12

PHI112842 試験において、外国人健康成人にダプロデュスタット 15～100 mg を 14 日間反復投与したとき、第 3 日以降に網状赤血球数が上昇した。網状赤血球数の上昇は、15 mg 1 日 1 回投与では第 15 日、50 mg、75 mg 及び 100 mg 1 日 1 回投与では第 7～9 日、25 mg 1 日 2 回投与では第 9 日に最大値を示し、第 21 日（投与期間終了から 7 日後）までにベースライン値に復した。15 mg 1 日 1 回投与では、網状赤血球数の上昇は大きくなかった。網状赤

血球数の推移を図 2.7.2.2-9 に、ベースライン時、第 7 及び 9 日の網状赤血球数を表 2.7.2.2-38 に示す。

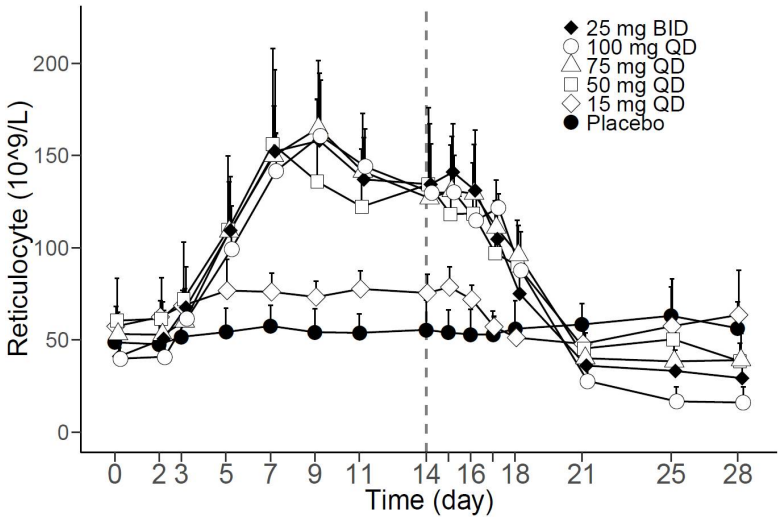


図 2.7.2.2-9 健康成人にダプロデュスタットを反復投与したときの網状赤血球数（PHI112842 試験）

Source: PHI112842 試験 CSR Table 12.3 より作成
平均値+標準偏差
プラセボ投与：n=10、ダプロデュスタット投与：n=3-4
点線：最終投与日、BID：1 日 2 回投与、QD：1 日 1 回投与

表 2.7.2.2-38 健康成人にダプロデュスタットを反復投与したときの網状赤血球数（PHI112842 試験）

測定日	プラセボ	ダプロデュスタット				
		15 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 1 回	75 mg 1 日 1 回	100 mg 1 日 1 回	25 mg 1 日 2 回
ベースライン	10 48.6 (9.79)	4 57.3 (10.91)	4 60.4 (23.11)	4 53.1 (11.97)	4 39.8 (10.67)	4 41.0 (4.82)
第 7 日	10 57.5 (11.36)	4 76.0 (10.23)	4 156.1 (51.79)	4 149.8 (27.08)	4 141.6 (20.44)	4 152.2 (44.40)
第 9 日	10 54.1 (12.75)	4 73.2 (8.50)	4 135.8 (44.61)	4 164.8 (36.53)	4 160.7 (30.10)	3 158.0 (36.59)

Source: PHI112842 試験 CSR Table 12.3
n, 平均値（標準偏差）
単位（絶対値）：10^9/L

ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数

2～300 mg の単回投与試験（PHX111427：2.7.2.2.1.2.1.2.）、10～100 mg の単回投与試験（PHI115385：2.7.2.2.1.2.1.1.）及び 15～100 mg の 14 日間反復投与試験（PHI112842：2.7.2.2.1.2.1.3.）において、Hgb、ヘマトクリット及び赤血球数を測定した。各試験における Hgb、ヘマトクリット及び赤血球数の測定時点を以下に示す。

- PHX111427 試験：投与前（第-1 日）、投与後 24、72、96 時間、事後検査
- PHI115385 試験：投与前（第-1 日）、投与後 24、48、96 時間、事後検査
- PHI112842 試験：第-1 日、第 1、2、3、5、7、9、11、14 日の投与前、第 15、16、17、18、21、25、28 日

PHX111427 及び PHI115385 試験において、ダプロデュスタットを単回投与したとき、投与後のいずれの時点でも、ダプロデュスタット投与とプラセボ投与の間で Hgb の推移に明らかな違いは認められなかった。また、PHI115385 試験において、Hgb、ヘマトクリット値及び赤血球数のベースラインからの変化量には日本人と白人との間で差は認められなかった。

PHI112842 試験において、外国人健康成人にダプロデュスタットを反復投与したときの Hgb 濃度推移を図 2.7.2.2-10 に、ベースライン時及び第 14 日の Hgb 濃度を表 2.7.2.2-39 に示す。プラセボ投与では、第 3 日に平均 Hgb 濃度がベースライン値を下回った。14 日間の投与期間において、Hgb のプラセボ投与に対する相対変化量は約 1 g/dL（10 g/L）超であった。

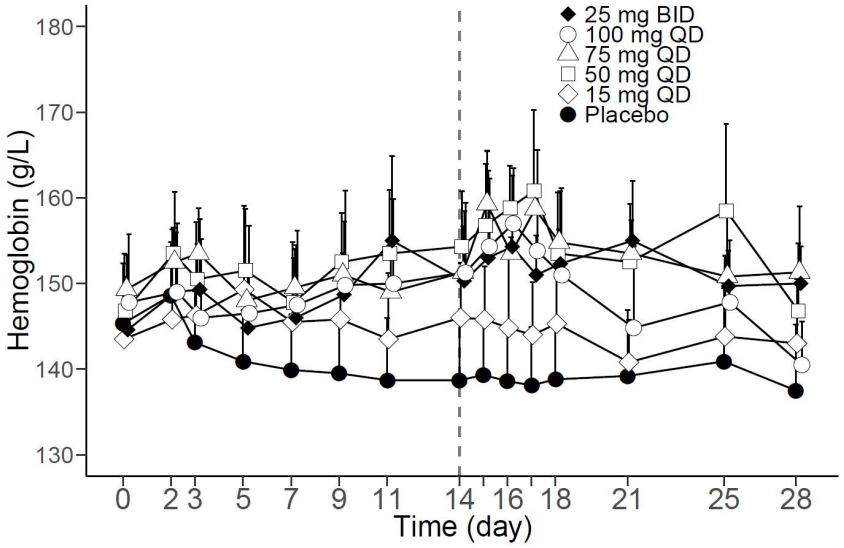


図 2.7.2.2-10　健康成人にダプロデュスタットを反復投与したときの Hgb 濃度推移（PHI112842 試験）

Source: PHI112842 試験 CSR Table 12.1.1 より作成
平均値+標準偏差
プラセボ投与：n=10、ダプロデュスタット投与：n=3-4
点線：最終投与日、BID：1 日 2 回投与、QD：1 日 1 回投与

表 2.7.2.2-39　健康成人にダプロデュスタットを反復投与したときの Hgb 濃度（PHI112842 試験）

測定日	プラセボ	ダプロデュスタット				
		15 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 1 回	75 mg 1 日 1 回	100 mg 1 日 1 回	25 mg 1 日 2 回
ベースライン	10 145.3 (7.04)	4 143.5 (9.96)	4 146.8 (3.97)	4 149.3 (4.01)	4 147.8 (7.96)	4 144.6 (3.50)
第 14 日	10 138.7 (7.17)	4 146.0 (6.38)	4 154.3 (6.50)	4 151.3 (5.38)	4 151.3 (8.10)	3 150.3 (8.14)

Source: PHI112842 試験 CSR Table 12.1.1
n, 平均値（標準偏差）
単位：g/L

PHI112842 試験において、ダプロデュスタットを反復投与したときの平均ヘマトクリット値は、すべての投与量で第 7～11 日頃にベースライン値を超えて上昇し、50 及び 100 mg 1

日 1 回投与では第 28 日にベースライン値を下回ったが、他の投与量では第 28 日までベースライン値以上を維持した。ヘマトクリット値の変化量は、いずれの投与量でも 0.04 L/L 以下であり、絶対値が 0.50 L/L を超えた被験者はいなかった。プラセボ投与では、平均ヘマトクリット値は第 3～28 日までベースライン値を下回っていた。平均赤血球数は、15 mg 1 日 1 回投与以外のいずれの用法・用量でも第 16 又は 17 日までに 0.2～0.5 × 10^{12}/L 上昇した。

2.7.2.2.2.1.3.2.　鉄代謝及び鉄利用のマーカー

ヘプシジン

15～100 mg の 14 日間反復投与試験（PHI112842：2.7.2.2.1.2.1.3.）において、ヘプシジン濃度を測定した。PHI112842 試験では、第 1、2、7、14 日の投与前、第 15、18、21 日（第 1 及び 14 日は投与後 6、8、10、12、24 時間も実施）に血液検体を採取した。

すべてのダプロデュスタットの投与量において、外国人健康成人におけるヘプシジン濃度は第 2～15 日頃にベースライン値以下に低下し、多くの値は定量下限（5 ng/mL）未満であった。ヘプシジン濃度は最終投与の 7 日後までに概ねベースライン値に復した。プラセボ投与ではヘプシジン濃度に明らかな変化は認められなかった。

血清鉄、フェリチン、総鉄結合能及び不飽和鉄結合能

2～300 mg の単回投与試験（PHX111427：2.7.2.2.1.2.1.2.）、10～100 mg の単回投与試験（PHI115385：2.7.2.2.1.2.1.1.）及び 15～100 mg の 14 日間反復投与試験（PHI112842：2.7.2.2.1.2.1.3.）では、血清鉄、フェリチン、TIBC 及び UIBC を測定した。各試験における血清鉄、フェリチン、TIBC 及び UIBC の測定時点を以下に示す。

- 血清鉄、フェリチン
  - PHX111427 試験：投与前（第-1 日）、投与後 24、72、96 時間、事後検査
  - PHI115385 試験：投与前（第-1 日）、投与後 24、48 時間、事後検査
  - PHI112842 試験：第-1 日、第 1、2、3、7、10、14 日の投与前、第 15、17、21、28 日
- TIBC 及び UIBC
  - PHX111427 試験：投与前（第-1 日）、投与後 96 時間
  - PHI115385 試験：投与前（第-1 日）、投与後 96 時間
  - PHI112842 試験：第 1、7、14 日の投与前、第 21 日

PHI115385 試験において、日本人及び白人にダプロデュスタットを単回投与したとき、フェリチン値、血清鉄値及び TIBC 値に明らかな変化は認められなかった。

PHX111427 試験において、外国人健康成人を対象としたダプロデュスタット 150 及び 300 mg の単回投与では、投与後 72 及び 96 時間の血清鉄値が顕著に低下し、2～300 mg 投与では投与後 72 及び 96 時間のフェリチン値に低下傾向がみられた。血清鉄及びフェリチンのベースライン値からの変化量をそれぞれ表 2.7.2.2-40 及び表 2.7.2.2-41 に示す。

表 2.7.2.2-40　健康成人にダプロデュスタットを単回投与したときの血清鉄のベースライン値からの変化量（PHX111427 試験）

測定時間	プラセボ (n=12)	ダプロデュスタット (n=4)					
		2 mg	5 mg	15 mg	50 mg	150 mg	300 mg
24 時間	-1.87 (5.236)	-4.75 (8.242)	-1.03 (1.701)	2.19 (3.456)	5.96 (5.845)	-5.46 (7.076)	-3.27 (6.732)
72 時間	-1.07 (5.118)	-1.43 (7.959)	-1.39 (3.870)	-0.36 (2.134)	-2.01 (3.431)	-7.66 (6.232)	-6.27 (6.128)
96 時間	-0.30 (5.460)	-0.90 (5.744)	1.07 (7.659)	3.58 (2.429)	0.90 (4.828)	-8.01 (5.973)	-7.03 (6.986)

Source: PHX111427 試験 CSR Table 10.7
平均値（標準偏差）
単位：μmol/L

表 2.7.2.2-41　健康成人にダプロデュスタットを単回投与したときのフェリチンのベースライン値からの変化量（PHX111427 試験）

測定時間	プラセボ (n=12)	ダプロデュスタット (n=4)					
		2 mg	5 mg	15 mg	50 mg	150 mg	300 mg
24 時間	4.67 (8.542)	0.75 (5.500)	-1.50 (8.185)	-7.25 (6.702)	0.25 (12.606)	-2.75 (7.676)	-9.75 (10.145)
72 時間	5.50 (17.506)	-0.25 (6.602)	-9.50 (12.234)	-11.75 (13.720)	-13.00 (11.314)	-15.25 (6.752)	-39.25 (35.538)
96 時間	3.83 (14.727)	-2.00 (10.488)	-6.75 (8.057)	-11.50 (7.416)	-16.75 (11.899)	-18.00 (7.703)	-52.75 (35.650)

Source: PHX111427 試験 CSR Table 12.3
平均値（標準偏差）
単位：ng/mL

PHI112842 試験において、外国人健康成人を対象としたダプロデュスタットの高用量（50、75 及び 100 mg 1 日 1 回）投与により、血清鉄及びフェリチンのベースライン値からの低下傾向、並びに TIBC 及び UIBC のベースライン値からの上昇傾向が認められた。血清鉄、フェリチン、TIBC 及び UIBC をそれぞれ表 2.7.2.2-42、表 2.7.2.2-43、表 2.7.2.2-44 及び表 2.7.2.2-45 に示す。

表 2.7.2.2-42　健康成人にダプロデュスタットを反復投与したときの血清鉄（PHI112842 試験）

測定日	プラセボ	ダプロデュスタット				
		15 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 1 回	75 mg 1 日 1 回	100 mg 1 日 1 回	25 mg 1 日 2 回
ベースライン	10 16.8 (3.07)	4 18.7 (3.56)	4 19.3 (1.86)	4 18.8 (3.46)	4 17.8 (5.54)	3 13.7 (2.45)
第 14 日	6 12.3 (2.70)	4 12.0 (2.25)	4 12.5 (8.55)	3 7.2 (1.26)	2 5.3 (0.38)	- -

Source: PHI112842 試験 CSR Table 12.8
n, 平均値（標準偏差）
単位：μmol/L

表 2.7.2.2-43　健康成人にダプロデュスタットを反復投与したときのフェリチン（PHI112842 試験）

測定日	プラセボ	ダプロデュスタット				
		15 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 1 回	75 mg 1 日 1 回	100 mg 1 日 1 回	25 mg 1 日 2 回
ベースライン	10 76.1 (25.27)	4 93.0 (89.16)	4 77.6 (17.17)	4 88.0 (23.16)	4 98.9 (60.41)	4 131.6 (104.68)
第 14 日	10 55.0 (19.88)	4 58.3 (65.48)	4 20.3 (3.77)	4 18.0 (4.32)	4 18.8 (10.44)	3 31.7 (22.50)

Source: PHI112842 試験 CSR Table 12.9
n, 平均値（標準偏差）
単位：µg/L

表 2.7.2.2-44　健康成人にダプロデュスタットを反復投与したときの TIBC（PHI112842 試験）

測定日	プラセボ	ダプロデュスタット				
		15 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 1 回	75 mg 1 日 1 回	100 mg 1 日 1 回	25 mg 1 日 2 回
ベースライン	7 296.5 (59.32)	3 288.3 (63.92)	3 305.4 (30.54)	3 303.6 (29.21)	3 315.7 (13.79)	3 308.9 (13.54)
第 14 日	6 307.7 (23.38)	4 331.3 (69.45)	4 369.0 (45.92)	3 398.7 (13.36)	2 409.4 (5.37)	- -

Source: PHI112842 試験 CSR Table 12.6
n, 平均値（標準偏差）
単位：µg/dL

表 2.7.2.2-45　健康成人にダプロデュスタットを反復投与したときの UIBC（PHI112842 試験）

測定日	プラセボ	ダプロデュスタット				
		15 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 1 回	75 mg 1 日 1 回	100 mg 1 日 1 回	25 mg 1 日 2 回
ベースライン	7 223.7 (46.99)	3 186.1 (84.65)	3 215.7 (67.22)	3 208.0 (18.72)	3 249.7 (13.97)	3 253.9 (19.61)
第 14 日	6 238.9 (27.37)	4 264.1 (78.14)	4 299.0 (75.61)	3 358.6 (11.05)	2 379.6 (3.25)	- -

Source: PHI112842 試験 CSR Table 12.7
n, 平均値（標準偏差）
単位：µg/dL

2.7.2.2.2.1.3.3.　その他のバイオマーカー：血管内皮増殖因子

血管内皮増殖因子

2～300 mg の単回投与試験（PHX111427：2.7.2.2.1.2.1.2.）、10～100 mg の単回投与試験（PHI115385：2.7.2.2.1.2.1.1.）、及び 15～100 mg の 14 日間反復投与試験（PHI112842：2.7.2.2.1.2.1.3.）では、VEGF 濃度を測定した。各試験における VEGF の測定時点を以下に示す。

- PHX111427 試験：投与前（第-1 日）、投与後 2、6、8、10、12、24、96 時間
- PHI115385 試験：投与前（第-1 日）、投与後 2、6、10、24、96 時間
- PHI112842 試験：第 1、2、14 日の投与前、第 15、18、21 日（第 1 及び 14 日は投与後 6、8、10、12、24 時間にも実施）

PHX111427 及び PHI115385 試験でダプロデュスタットを単回投与したとき、すべての投与量で概ね投与後 2～8 時間まで血漿中 VEGF 濃度が用量増加に伴い上昇し、その後、投与後 24 時間にかけて低下した。VEGF 濃度の上昇は 50 mg を超える用量で特に大きかった。日本人及び白人における VEGF 濃度の上昇は、100 mg 投与では日本人が白人を上回る傾向がみられたが、他のすべての投与量では類似しており、VEGF 濃度には大きなばらつきがみられた（PHI115385 試験）。PHX111427 及び PHI115385 試験における VEGF 濃度推移をそれぞれ図 2.7.2.2-11 及び図 2.7.2.2-12 に示す。

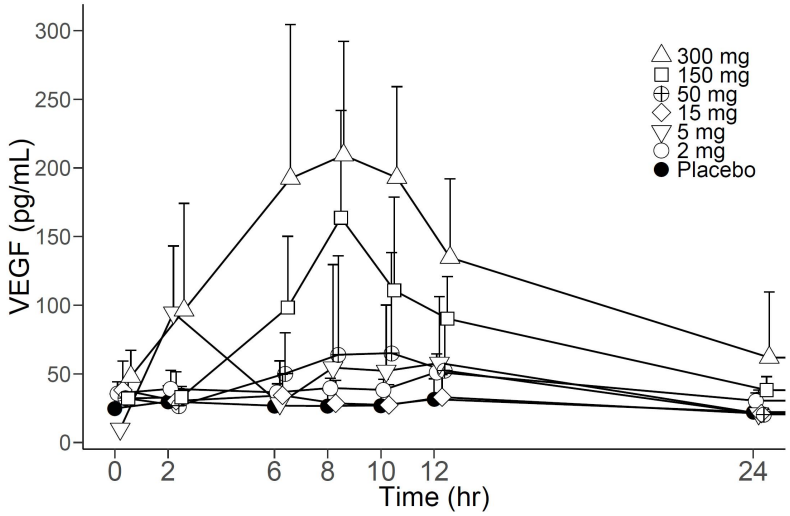


図 2.7.2.2-11　健康成人にダプロデュスタットを単回投与したときの VEGF 濃度推移（PHX111427 試験）

Source: PHX111427 試験 CSR Table 12.4 より作成
平均値+標準偏差
プラセボ投与：n=11-12、ダプロデュスタット投与：n=3-4

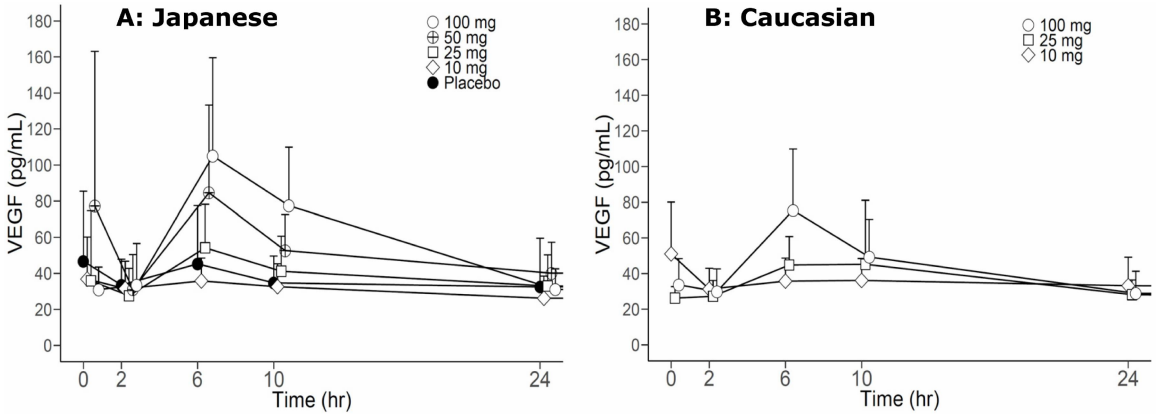


図 2.7.2.2-12　日本人及び白人の健康成人にダプロデュスタットを単回投与したときの VEGF 濃度推移（PHI115385 試験）

Source: PHI115385 試験 CSR Table 4.03 より作成
平均値+標準偏差
日本人：n=13-19、白人：n=11-14

PHI112842 試験において、外国人健康成人を対象としたダプロデュスタット 15 及び 50 mg 1 日 1 回並びに 25 mg 1 日 2 回投与では、第 1 及び 14 日の VEGF 濃度のベースライン値からの平均変化量がプラセボ投与を上回る傾向がみられたが、VEGF 濃度のばらつきは大きかった。本試験では、被験者数が少なく（各ダプロデュスタット投与量：4 例）、一貫した傾向はみられなかったため、VEGF 濃度に対するダプロデュスタットの影響について、明らかな結論は出せなかった。

2.7.2.2.2.1.4.　腎機能低下者における薬力学

ダプロデュスタットの薬力学マーカー（2.7.2.2.2.1.2.）について、腎機能低下者（外国人）における検討結果を以下に示す。腎機能低下者を対象にダプロデュスタット 50 及び 150 mg を単回投与した PHI112843 試験では最も多くの種類の薬力学的マーカーの検討を行った。

2.7.2.2.2.1.4.1.　エリスロポエチン及び造血系

エリスロポエチン

腎機能低下者を対象とした 50 及び 150 mg 単回投与試験（PHI112843：2.7.2.2.1.2.3.1.）、腎機能低下者を対象とした 5 mg の 14（又は 15）日間反復投与試験（PHI115573：2.7.2.2.1.2.3.2.）及び末期腎不全の腹膜透析［連続携行式腹膜透析（CAPD）及び自動腹膜透析（APD）］を行っている被験者（PD 被験者）を対象とした 5 mg の 14 日間反復投与試験（200942：2.7.2.2.1.2.3.3.）において、EPO を測定した。各試験における EPO の測定時点を以下に示す。

- PHI112843 試験：投与前、投与後 2、6、8、10、12、24、48 時間
- PHI115573 試験
  - 透析を行っていないステージ 3 又は 4 の腎機能低下者（ND 被験者）：第 1、3、7、11、14 日の投与前（第 1 及び 14 日は投与後 4、8、12、24 時間にも実施）
  - 血液透析を行っているステージ 5 の腎機能低下者（HD 被験者）：第 1、3、7、11、14、15 日の投与前（第 14 日は投与後 4、8、12 時間。第 15 日は投与後 4、8、12、24 時間にも実施）
- 200942 試験：第 1、3、7、11、14 日の投与前（第 1 及び 14 日は投与後 4、8、12、24 時間にも実施）

PHI112843 試験は、単回投与、2 期クロスオーバー試験であり、7～10 日の休薬期間を設けてダプロデュスタット 50 又は 150 mg を腎機能低下者（ND 被験者及び HD 被験者）又は健康成人に投与した。すべての投与期において、投与後 6～12 時間まで、平均 EPO 濃度は速やかに上昇した（図 2.7.2.2-13）。健康成人では投与後 48 時間に EPO 濃度はベースライン値付近まで復したが、ND 被験者及び HD 被験者ではベースライン値よりも高値であった。ダプロデュスタット 150 mg を投与した HD 被験者では、透析日（投与後 2 時間に透析を開始）の EPO 濃度が非透析日（投与日に透析非実施）を上回る傾向がみられ、最大値に到達

したのは投与後 6～12 時間であった。HD 被験者の数は少なく（4 例）、一貫した傾向はみられなかったため、透析による EPO 濃度への影響について、明らかな結論は出せなかった。

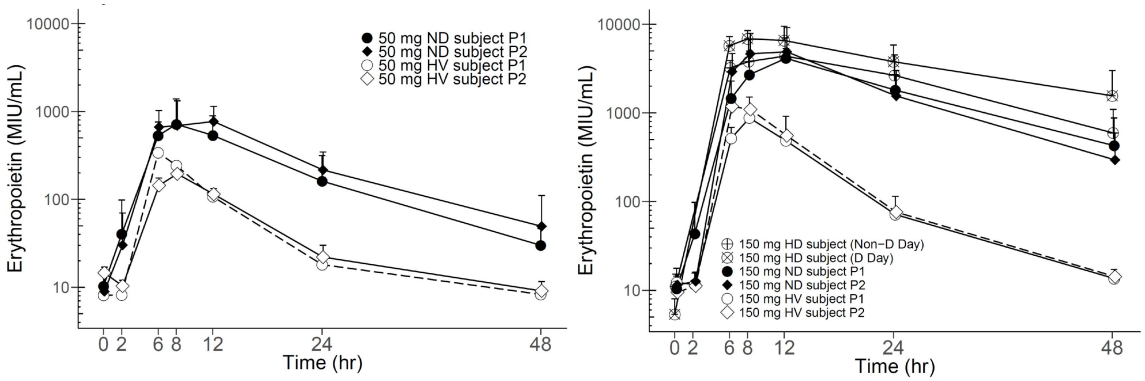


図 2.7.2.2-13　　腎機能低下者にダプロデュスタットを単回投与したときの EPO 濃度推移（PHI112843 試験）

Source: PHI112843 試験 CSR Table 12.2.1 及び 12.2.2 より作成
平均値+標準偏差
50 mg HV subject P1 及び 150 mg HV subject P2：n = 1、その他：n = 3-4
D Day：透析日（投与後 2 時間に透析を開始）、Non-D Day：非透析日（投与日に透析非実施）
HV：健康成人、P1：第 1 期、P2：第 2 期

PHI115573 試験では、ND 被験者及び HD 被験者にダプロデュスタット 5 mg を 14（又は 15）日間反復投与した。ND 被験者及び HD 被験者では、平均 EPO 濃度は上昇し、投与後 8～12 時間に最大値に達し、投与後 24 時間には概ねベースライン値まで低下した。

200942 試験では、腹膜透析（CAPD 及び APD）を行っている PD 被験者にダプロデュスタット 5 mg を 14 日間反復投与した。EPO 濃度のベースライン値は CAPD と APD の被験者は同様であり、ダプロデュスタット投与後に EPO 濃度は上昇し、投与後 8～12 時間に最大値に達し、投与後 24 時間には概ねベースライン値まで低下した。PD 被験者では、EPO 濃度は第 14 日に第 1 日と比べて低下する傾向がみられたが、EPO 濃度のばらつきは大きかった。

PHI115573 及び 200942 試験における EPO 濃度推移を図 2.7.2.2-14 に示す。これらの試験において、健康成人、ND 被験者、HD 被験者及び PD 被験者で EPO 濃度推移は同様であった。

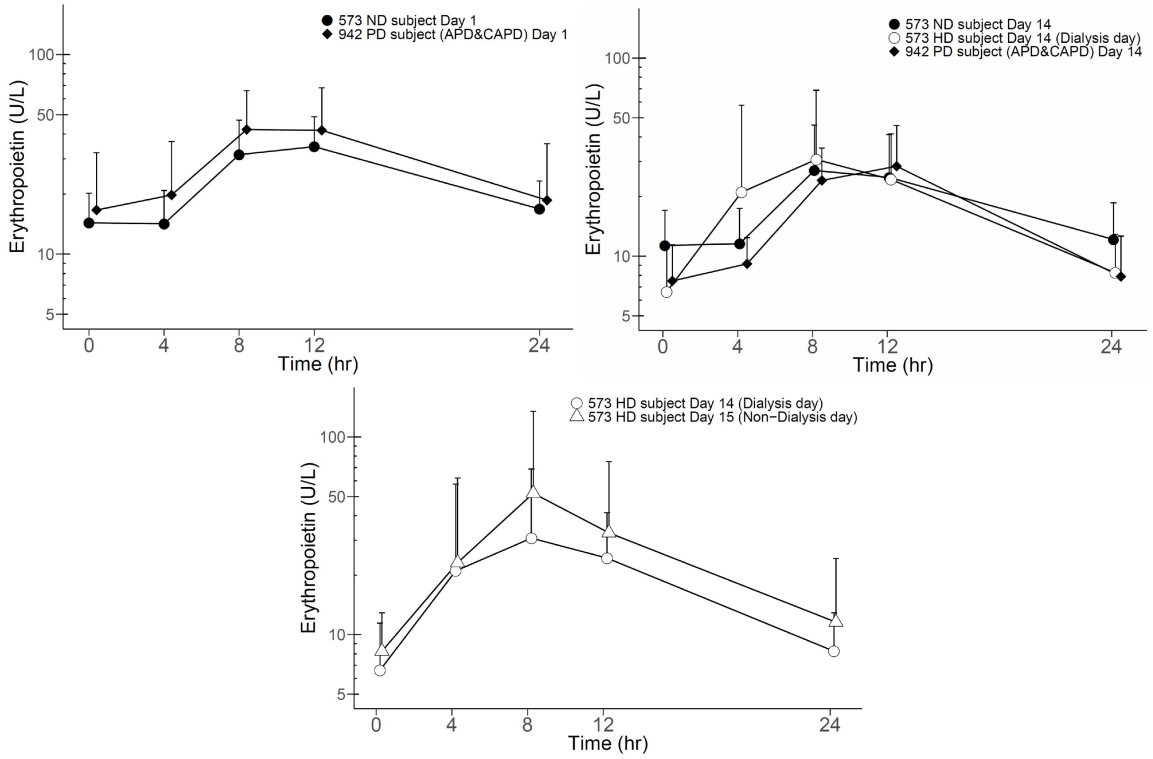


図 2.7.2.2-14　　腎機能低下者にダプロデュスタットを反復投与したときの EPO 濃度推移（PHI115573 及び 200942 試験）

Source: PHI115573 試験 CSR Table 12.1 及び 200942 試験 CSR Table 12.1 より作成
平均値+標準偏差
573：PHI115573 試験（n=6-7）、942：200942 試験（n=4-8）
Dialysis day：透析日（投与後 2～2.5 時間後に透析を開始）、Non-Dialysis day：非透析日（投与日に透析非実施）
投与量：5 mg

網状赤血球

腎機能低下者を対象とした 50 及び 150 mg 単回投与試験（PHI112843：2.7.2.2.1.2.3.1.）で網状赤血球数を測定した。本試験では、ベースライン、投与後 24、48 時間、事後検査期間（第 10～14 日）に血液検体を採取した。腎機能低下者（ND 被験者及び HD 被験者）及び健康成人のいずれにおいても概ね平均網状赤血球数は、ダプロデュスタットの投与後 48 時間に上昇した。平均網状赤血球数を表 2.7.2.2-46 に示す。

表 2.7.2.2-46　　腎機能低下者にダプロデュスタットを単回投与したときの網状赤血球数（PHI112843 試験）

投与量	投与群	投与期	n	投与前	投与後 24 時間	投与後 48 時間
50 mg	ND 被験者（コホート 1）	1	4	55.3 (18.68)	54.8 (17.80)	60.3 (19.09)
		2	4	60.0 (18.17)	78.5 (31.71)	78.8 (39.62)
	健康成人（コホート 2）	1	1	27.0	34.0	38.0
		2	3	53.0 (18.73)	57.0 (14.42)	59.0 (10.58)
150 mg	ND 被験者（コホート 1）	1	4	25.8 (13.60)	36.8 (18.46)	42.8 (19.91)
		2	4	58.5 (23.30)	67.8 (21.39)	71.3 (31.22)
	健康成人（コホート 2）	1	3	49.7 (6.11)	55.3 (9.45)	61.7 (10.12)
		2	1	35.0	42.0	39.0
	HD 被験者（コホート 3）	1（透析日）	4	23.0 (18.09)	27.5 (16.84)	33.0 (20.02)
		2（非透析日）	4	67.3 (40.53)[a]	76.3 (24.55)	76.5 (17.77)

Source: PHI112843 試験 CSR Table 12.1.1 及び Table 12.1.2
平均値（標準偏差）
単位（絶対値）：10^9/L
n = 1：個別値
a：n = 3

ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数

腎機能低下者を対象とした 50 及び 150 mg 単回投与試験（PHI112843：2.7.2.2.1.2.3.1.）で Hgb、ヘマトクリット及び赤血球数を測定した。これらの評価項目の測定のため、ベースライン、投与後 24、48 時間、事後検査期間（第 10～14 日）に血液検体を採取した。

ND 被験者及び健康成人のいずれの投与群でも、平均 Hgb 濃度は概ね時間経過と共に緩徐に上昇した。HD 被験者に 150 mg 投与したとき、透析日（投与後 2 時間に透析を開始）及び非透析日（投与日に透析非実施）でそれぞれ投与後 24 及び 48 時間に平均 Hgb 濃度がわずかに上昇したが、それぞれ投与後 48 時間及び投与後 13～14 日までにベースライン値まで復した（表 2.7.2.2-47）。

表 2.7.2.2-47　　腎機能低下者にダプロデュスタットを単回投与したときの Hgb 濃度（PHI112843 試験）

投与量	投与群	投与期	n	投与前	投与後 24 時間	投与後 48 時間
50 mg	ND 被験者（コホート 1）	1	4	124.5 (17.31)	126.0 (15.71)	126.5 (17.23)
		2	4	115.0 (4.24)	116.3 (9.29)	117.0 (8.60)
	健康成人（コホート 2）	1	1	131.0	140.0	140.0
		2	3	137.7 (7.51)	135.0 (13.75)	140.0 (14.53)
150 mg	ND 被験者（コホート 1）	1	4	109.3 (5.62)	114.5 (7.77)	116.5 (8.58)
		2	4	129.5 (17.41)	128.5 (14.48)	126.3 (16.28)
	健康成人（コホート 2）	1	3	138.3 (10.69)	143.0 (10.82)	142.3 (16.77)
		2	1	130.0	137.0	141.0
	HD 被験者（コホート 3）	1（透析日）	4	108.5 (11.96)	112.3 (18.50)	106.0 (16.51)
		2（非透析日）	4	106.0 (13.19)	104.3 (10.11)	110.3 (13.38)

Source: PHI112843 試験 CSR Table 12.5.1 及び Table 12.5.2
平均値（標準偏差）
単位：g/L
n = 1：個別値

ND 被験者にダプロデュスタット 50 及び 150 mg を投与したとき、投与後 24 時間の平均ヘマトクリット値はベースライン値をわずかに上回った。健康成人でも投与後のヘマトクリット値の上昇傾向がみられた。

平均赤血球数はすべての被験者において、ダプロデュスタット投与後 24 及び 48 時間にわずかに上昇した。健康成人及び HD 被験者では赤血球数は 7～10 日の休薬期間後にはベースライン値まで復したが、ND 被験者では高値が継続した。しかし、本試験の被験者数は少なく（各群 1～4 例）、赤血球数に対する腎機能低下の影響について、明らかな結論は出せなかった。

2.7.2.2.2.1.4.2.　鉄代謝及び鉄利用のマーカー

ヘプシジン

腎機能低下者を対象とした 50 及び 150 mg 単回投与試験（PHI112843：2.7.2.2.1.2.3.1.）、腎機能低下者を対象とした 5 mg の 14（又は 15）日間反復投与試験（PHI115573：2.7.2.2.1.2.3.2.）及び末期腎不全の腹膜透析（CAPD 及び APD）を行っている被験者（PD 被験者）を対象とした 5 mg の 14 日間反復投与試験（200942：2.7.2.2.1.2.3.3.）において、ヘプシジンを測定した。各試験におけるヘプシジンの測定時点を以下に示す。

- PHI112843 試験：投与前、投与後 6、24 時間
- PHI115573 試験：
  - 透析を行っていないステージ 3 及び 4 の腎機能低下者（ND 被験者）：第 1、3、7、11、14 日の投与前（第 1 及び 14 日は、投与後 4、8、12、24 時間にも実施）
  - 血液透析を行っているステージ 5 の腎機能低下者（HD 被験者）：第 1、3、7、11、14、15 日の投与前（第 14 日は投与後 4、8、12 時間、第 15 日は投与後 4、8、12、24 時間にも実施）
- 200942 試験：第 1、3、7、11、14 日の投与前（第 1 及び 14 日は投与後 4、8、12、24 時間にも実施）

ヘプシジンは、一般に腎機能低下者では健康成人と比べて高値を示し、透析中の腎機能低下者では非透析時に比べてさらに高く、ヘプシジン産生は赤血球産生により抑制されると考えられている[Babitt, 2010]。

PHI112843 試験において、腎機能低下者（ND 被験者及び HD 被験者）及び健康成人にダプロデュスタット 50 又は 150 mg を単回投与したとき、すべての投与群及び投与期で平均ヘプシジン値は投与後 24 時間にベースライン値を下回った。

PHI115573 試験において、HD 被験者におけるヘプシジン濃度は、試験期間をとおして ND 被験者に比べて著しく高かった。ND 被験者及び HD 被験者のいずれにおいても、ダプロデュスタット 5 mg を 1 日 1 回 14 又は 15 日間投与したとき、第 14 及び 15 日の平均ヘプシジン濃度は第 1 日と比べて低下する傾向が認められた。

200942 試験において、PD 被験者では、CAPD 被験者及び APD 被験者間でベースライン時のヘプシジン濃度は同様であった。CAPD 被験者及び APD 被験者共に、ヘプシジン濃度

は試験期間をとおして大きく変化しなかった。PHI115573 及び 200942 試験における平均ヘプシジン濃度を表 2.7.2.2-48 に示す。

表 2.7.2.2-48　　腎機能低下者にダプロデュスタットを反復投与したときのヘプシジン濃度（PHI115573 及び 200942 試験）

試験番号	投与群	n	第 1 日	第 3 日	第 7 日	第 11 日	第 14 日	第 15 日
PHI115573	ND 被験者	6	202.18 (122.581)	171.77 (118.748)	154.80 (115.284)	176.93 (149.867)	197.17 (202.726)	-
	HD 被験者	8	1081.39 (304.392)	928.03 (302.647)	944.19 (309.305)	976.51 (332.099)	983.09 (408.125)	828.33 (379.937)
200942	PD 被験者 (CAPD 及び APD)	8	1169.46 (1037.155)	1020.94 (619.116)	945.46 (425.031)	930.96 (416.327)	870.26 (404.364)	-

Source: PHI115573 試験 CSR Table22 及び 200942 試験 CSR Table 12.1
平均値（標準偏差）
単位：µg/L

血清鉄、フェリチン、総鉄結合能及び不飽和鉄結合能

腎機能低下者を対象とした 50 及び 150 mg 単回投与試験（PHI112843：2.7.2.2.1.2.3.1.）において血清鉄、フェリチン、TIBC 及び UIBC を測定した。これらの評価項目の測定のため、投与前、投与後 24（血清鉄及びフェリチンのみ）、48 時間、事後検査（血清鉄及びフェリチンのみ）に血液検体を採取した。

健康成人及び腎機能低下者（ND 被験者及び HD 被験者）のいずれの投与群でも、TIBC 及び UIBC の上昇傾向がみられ、ND 被験者への 150 mg 投与時以外において、血清鉄の上昇傾向がみられたが、明確な用量依存性は認められなかった。また、すべての投与群でフェリチンは投与後 24 時間に低下し、試験期間をとおしてベースライン値を下回っていた。しかし、被験者数は少なく（各群 1～4 例）、ばらつきは大きく、単回投与で測定時点も少なかったため、血清鉄及び鉄関連マーカーに対するダプロデュスタットの影響について、明らかな結論は出せなかった。

2.7.2.2.2.1.4.3.　　その他のマーカー：血管内皮増殖因子

血管内皮増殖因子

腎機能低下者を対象とした 50 及び 150 mg 単回投与試験（PHI112843：2.7.2.2.1.2.3.1.）において VEGF 濃度を測定した。VEGF 濃度測定のため、投与前、投与後 6、24 時間に血液検体を採取した。

ダプロデュスタット 50 及び 150 mg を単回投与したとき、すべての被験者で VEGF 濃度は投与後 6 時間に上昇し、その上昇は腎機能低下者（ND 被験者及び HD 被験者）でより顕著であった。VEGF 濃度に明確な用量依存性は認められなかった。いずれの投与群においても VEGF 濃度は、概して投与後 24 時間にはベースライン値に復する傾向があった。VEGF 濃度の経時推移を表 2.7.2.2-49 に示す。

表 2.7.2.2-49　　腎機能低下者にダプロデュスタットを単回投与したときの VEGF 濃度（PHI112843 試験）

投与量	投与群	投与期	n	投与前	投与後 6 時間	投与後 24 時間
50 mg	ND 被験者（コホート 1）	1	4	38.28 (19.091)	91.68 (45.375)	39.50 (13.826)
		2	4	22.90 (10.152)	68.23 (37.314)	31.98 (14.484)
	健康成人（コホート 2）	1	1	33.40	53.70	26.90
		2	3	30.80 (5.086)	53.93 (16.545)	26.37 (5.029)
150 mg	ND 被験者（コホート 1）	1	4	25.58 (7.295)	97.08 (44.882)	32.60 (7.156)
		2	3	43.90 (18.102)	156.50 (81.316)	46.37 (20.723)
	健康成人（コホート 2）	1	3	27.93 (7.358)	74.10 (31.637)	33.83 (7.922)
		2	1	24.20	64.50	20.30
	HD 被験者（コホート 3）	1（透析日）	4	60.63 (7.420)	259.03 (126.533)	84.13 (12.496)
		2（非透析日）	4	57.90 (18.559)	220.18 (121.342)	65.35 (16.365)

Source: PHI112843 試験 CSR Table 12.11.1 及び Table 12.11.2
平均値（標準偏差）
単位：pg/mL
n = 1：個別値

2.7.2.2.2.2.　特殊集団における薬力学

2.7.2.2.2.2.1.　肝機能低下者に単回投与した試験（200231 試験）

本試験は、肝機能低下者と対応する健康成人におけるダプロデュスタット及び代謝物の薬物動態等を評価することを目的とした非盲検、非ランダム化、並行群間の単回投与試験であった。

本試験のパート 1 及びパート 2 では以下の被験者を対象とした。

- パート 1
  - コホート 1：中等度の肝機能低下者 8 例
  - コホート 2：対応する健康成人（対照）8 例
- パート 2
  - コホート 3：軽度の肝機能低下者 12 例
  - コホート 4：対応する健康成人（対照）9 例

EPO 濃度の測定のため、投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、36、48 時間に血液検体を採取した。

中等度及び軽度の肝機能低下者、並びにそれぞれの対照の健康成人にダプロデュスタット 6 mg を単回投与したとき、EPO の平均 AUC は、対照の健康成人に比べて約 1.2～1.8 倍上昇した。この EPO の上昇は、肝機能低下者でみられたダプロデュスタットの曝露量増加の程度と一致した。

2.7.2.2.2.3. その他の薬力学的特性

2.7.2.2.2.3.1. 三尖弁逆流を有する被験者を対象とした肺動脈収縮期圧評価を目的とした反復投与試験（PHI116008 試験）

本試験は、三尖弁逆流を有する被験者においてダプロデュスタットの短期間（5 日間）投与が正常酸素及び低酸素状態下の肺動脈収縮期圧（PASP）にあたえる影響を検討する単施設、ランダム化、プラセボ対照、単盲検の試験であった。

軽度から中等度の三尖弁逆流を有する 49 例の被験者をダプロデュスタット 5 mg、ダプロデュスタット 100 mg 又はプラセボの 1 日 1 回 5 日間投与にそれぞれ 1：1：1 の割合で割り付けた。第 1 及び 5 日に投与後 24 時間まで血液検体を採取した。PASP（経胸壁心エコー検査により推定）及びパルス酸素濃度は、投与前（第-1 日）、第 1 及び 5 日の投与後 8、24 時間に測定した。EPO 濃度の測定のため、第 1 及び 5 日の投与前、投与後 0.5、1、2、4、6、8、10、12、24 時間に血液検体を採取した。

薬物動態の検討では 32 例、薬力学の検討では 49 例が解析対象であった。ダプロデュスタットの PK パラメータを表 2.7.2.2-50 に示す。

ダプロデュスタットを単回及び反復投与したとき、その吸収は速やかで、いずれの用量でも tmax の中央値は 1 時間であった。本試験で得られた PK は、他の健康成人における試験で同用量を投与したときの結果と同様であった。

表 2.7.2.2-50 ダプロデュスタットを 5 日間反復投与したときの PK パラメータ（PHI116008 試験）

投与群	測定日	n	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	AUC(0-t) (ng· h/mL)
5 mg	第 1 日	16	71.8 (55.8)	1.00 (0.48-4.00)	140 (34.4)
	第 5 日	15	56.7 (66.1)	1.03 (0.52-4.00)	133 (29.6)
100 mg	第 1 日	16	1940 (52.2)	1.00 (0.98-1.03)	3526 (30.7)
	第 5 日	16	2227 (22.5)	1.00 (0.52-1.03)	3663 (19.9)

Source: PHI116008 試験 CSR Table 9
tmax は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均値（%CV）

ダプロデュスタットのすべての代謝物の tmax は投与後約 2 時間であった。第 1 日と第 5 日との間でダプロデュスタットの曝露量及びすべての代謝物の血漿中代謝物－未変化体の曝露量比は同様であった。

肺動脈収縮期圧

本試験で得られた PASP の結果を表 2.7.2.2-51 及び図 2.7.2.2-15 に示す。低酸素状態下（13% O_2）では、PASP は一様に上昇した。正常酸素状態下の健康成人にダプロデュスタット 5 及び 100 mg を投与したとき、PASP への臨床的に意義のある影響はみられず、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なかった。

表 2.7.2.2-51　ダプロデュスタットを 5 日間反復投与したときの正常酸素及び低酸素状態下の PASP のベースライン値からの変化量（PHI116008 試験）

投与群	測定時点	ベースライン値からの変化量 ANCOVA			
		正常酸素状態下の PASP (mmHG)		低酸素状態下の PASP (mmHG)	
		調整済平均値 (標準誤差) [95%CI]	p 値	調整済平均値 (標準誤差) [95%CI]	p 値
5 mg vs. プラセボ	第 1 日、8 時間	0.91 (0.725) [-0.55,2.37]	0.2140	-0.44 (1.313) [-3.08,2.20]	0.7388
	第 1 日、24 時間	0.73 (1.039) [-1.36,2.82]	0.4875	-0.01 (1.063) [-2.14,2.12]	0.9941
	第 5 日、8 時間	1.49 (0.957) [-0.43,3.42]	0.1256	0.24 (1.518) [-2.80,3.28]	0.8761
	第 5 日、24 時間	0.84 (0.834) [-0.84,2.52]	0.3184	-0.57 (1.105) [-2.80,1.65]	0.6052
100 mg vs. プラセボ	第 1 日、8 時間	1.54 (0.725) [0.08,3.00]	0.0397	1.04 (1.290) [-1.55,3.64]	0.4222
	第 1 日、24 時間	2.07 (1.035) [-0.01,4.16]	0.0513	1.65 (1.080) [-0.52,3.83]	0.1332
	第 5 日、8 時間	2.13 (0.955) [0.20,4.06]	0.0311	2.31 (1.537) [-0.79,5.40]	0.1407
	第 5 日、24 時間	2.15 (0.812) [0.52,3.79]	0.0111	1.54 (1.104) [-0.69,3.76]	0.1709

Source: PHI116008 試験 CSR Table17 及び 18
ANCOVA=共変量解析

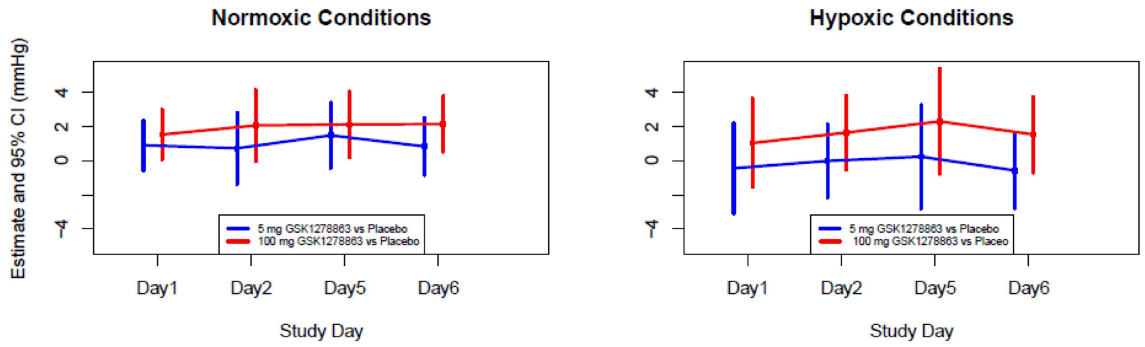


図 2.7.2.2-15　ダプロデュスタットを 5 日間反復投与したときの PASP のベースライン値からの変化量（PHI116008 試験）

Source: PHI116088 試験 CSR Figure 3
平均値±標準偏差
n=15-17

エリスロポエチン

健康成人にダプロデュスタット 100 mg を投与したとき、EPO 濃度は上昇し、第 1 日の AUC(0-24)及び Cmax（平均値）はそれぞれ 11922 mIU.h/mL 及び 1231 mIU/mL であり、投与後 6 時間（中央値）に最大値を示した。5 mg 投与時の EPO 濃度の上昇は比較的小さく、第 1 日の AUC(0-24)及び Cmax はそれぞれ 335 mIU.h/mL 及び 19 mIU/mL であった。

2.7.2.2.2.3.2.　健康成人を対象とした心室再分極に与える影響の検討（PHI113635 試験）

本試験は健康成人を対象として、高用量（500 mg）のダプロデュスタット単回投与時の PK、安全性及び忍容性（パート A）並びにダプロデュスタットの単回投与が心室再分極に与える影響（パート B）を検討するランダム化、単盲検、プラセボ及び陽性群対照、4 期クロスオーバー試験であった。

パート A では、6 例の被験者が組み入れられ、ダプロデュスタット 500 mg を単回投与した。パート B では 55 例の被験者が組み入れられ、ランダム化された投与群に従い、ダプロデュスタット 75 及び 500 mg の単回投与、モキシフロキサシン 400 mg（陽性対照）及びプラセボの投与を別々の投与期に受けた。各投与期の間には少なくとも 7 日間の休薬期間を設けた。パート A ではすべての被験者が試験を完了し、パート B では 53 例の被験者が試験を完了した。

ダプロデュスタット及び代謝物の血漿中濃度測定のため、投与後 24 時間まで頻回に採血を行った。パート B では各投与期の第 1 日の投与前、投与後 0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、18、24 時間に 12 誘導心電図（Mortara H12 plus, 1000 Hz ホルターモニター）を評価した。

薬物動態

本試験を計画・実施した当時、第 III 相試験実施のために検討されたダプロデュスタットの最高用量は 75 mg であった。ダプロデュスタット 75 mg と強力な CYP2C8 阻害薬（gemfiblozil）の併用により曝露量増加が最大となる場合を考慮して、治療域を超えた 500 mg 投与時の検討も行った。

健康成人にダプロデュスタット 75 及び 500 mg を投与したとき、Cmax の増加はわずかに用量増加の割合を下回り、AUC(0-inf)の増加はわずかに用量増加の割合を上回った（表 2.7.2.2-52）。治療域を超えたダプロデュスタット 500 mg の投与により、ダプロデュスタット 75 mg を強力な CYP2C8 阻害薬（gemfibrozil）と併用投与した場合の Cmax に近い値が得られた。

表 2.7.2.2-52　健康成人にダプロデュスタットを単回投与したときの PK パラメータ（PHI113635 試験）

投与群	n	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-inf) (ng·h/mL)
75 mg	53	1.03 (0.35-5.02)	1189 (36.9)	2830 (32.4)
500 mg	54	3.03 (0.57-5.77)	6329 (34.9)	22477 (33.9)

Source: PHI113635 試験 CSR Table 11
tmax は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均値（%CV）

本試験において、12 誘導ホルター心電図から得られた QTcF 及び心拍数の結果を以下に示す。

QTcF

ダプロデュスタット 75 及び 500 mg を単回投与した時、各測定時点の QTcF 間隔のベースライン値からの補正平均変化量のプラセボに対する差（ΔΔQTcF）は投与後 2 時間にわずかに低下し、投与後 12 時間に再び低下した。75 mg の投与後 12 時間の 90%CI の上限値はわずかに 0 msec を下回り（平均 ΔΔQTcF は約-2 msec）、ダプロデュスタット 500 mg の投与後 2～3 時間及び投与後 8～18 時間の 90%CI の上限値は 0 msec を下回った（投与後 12 時間の平均 ΔΔQTcF は約-5 msec）。モキシフロキサシン 400 mg の投与後 0.5 時間には ΔΔQTcF は上昇し始め、投与後 4 時間には最大値（約 12 msec）に達し、投与後 24 時間（約 4 msec）にか

けて復した。90%CI の上限値は投与後 2 時間に 10 msec を超え、投与後 6 時間まで上昇が持続した。

ダプロデュスタット投与及びモキシフロキサシン 400 mg 投与（陽性対照）における ΔΔQTcF を図 2.7.2.2-16 に示す。

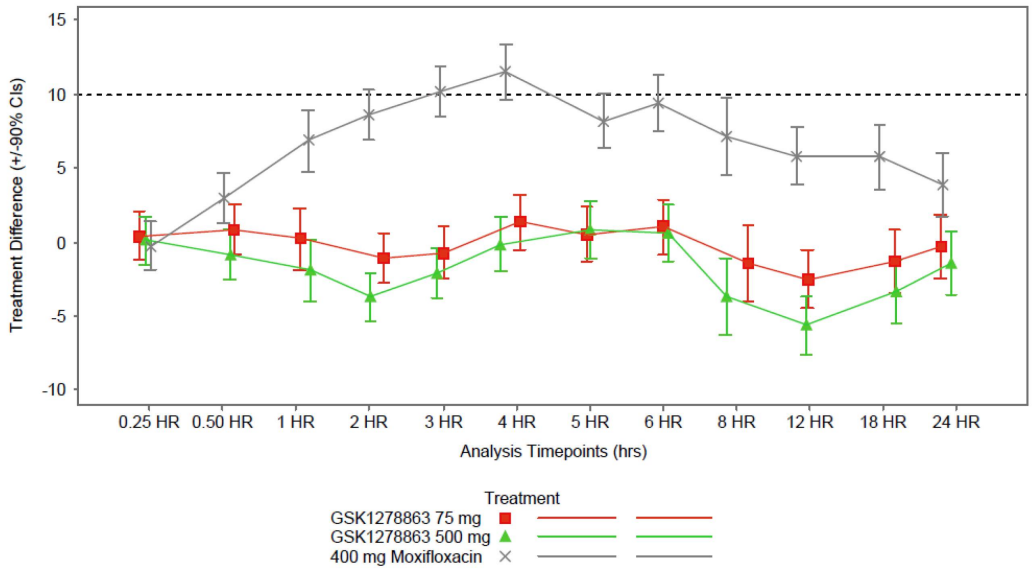


図 2.7.2.2-16 測定時点別 QTcF のベースラインからの補正平均変化量のプラセボとの差（PHI113635 試験）

Source: PHI113635 試験 CSR Figure 2
平均値及び 90%CI
n=52-54
GSK1278863=ダプロデュスタット

心拍数

測定時点別の心拍数のベースラインからの補正平均変化量のプラセボとの差を図 2.7.2.2-17 に示す。ダプロデュスタット 75 及び 500 mg の投与後、心拍数の平均変化量は増加した。75 及び 500 mg 投与では、心拍数の増加は最大値でそれぞれ約 6 及び 17 beats/min であり、両投与量ともに投与後 8 時間にみられた。モキシフロキサシン投与では、心拍数の増加は最大で投与後 1 時間に約 4 beats/min であり、投与後 8 時間の増加は約 3 beats/min であった。

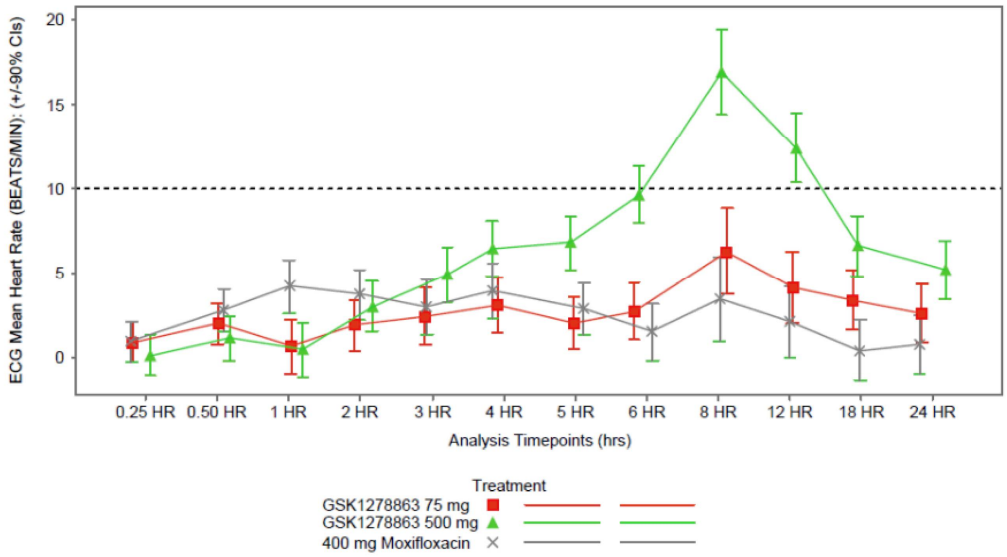


図 2.7.2.2-17　　測定時点別の心拍数のベースラインからの補正平均変化量のプラセボとの差（PHI113635 試験）

Source: PHI113635 試験 CSR Figure 8
平均値及び 90%CI
n=52-54
GSK1278863=ダプロデュスタット

QTcF の最大値の分布

QTcF の最大値分布を、事前に定めた範囲（≤450 msec、>450 msec かつ≤480 msec、>480 msec かつ≤500 msec）別にまとめて表 2.7.2.2-53 に示す。ダプロデュスタット 75 及び 500 mg 投与では、QTcF が 450 msec を超えた被験者はいなかった。プラセボ投与の 1 例及びモキシフロキサシン 400 mg 投与の 3 例では、QTcF が 450 msec を超えたが、いずれも 480 msec 以下であった。

表 2.7.2.2-53　　QTcF の最大値の分布（PHI113635 試験）

QTcF (msec)	ダプロデュスタット 75 mg (N=53)	ダプロデュスタット 500 mg (N=54)	プラセボ (N=54)	モキシフロキサシン 400 mg (N=54)
≤450 msec	53 (100%)	54 (100%)	53 (98%)	51 (94%)
>450 msec かつ≤480 msec	0	0	1 (2%)	3 (6%)
>480 msec かつ≤500 msec	0	0	0	0

Source: PHI113635 試験 CSR Table 14

以上の結果から、ダプロデュスタット投与により、QTcF 間隔に影響を与えないことが示された。

曝露量－反応解析

ダプロデュスタット及び代謝物の血漿中濃度と ΔΔQTcF をグラフで比較検討した（図 2.7.2.2-18）。ダプロデュスタットの loess 平滑化曲線は、濃度が異なっても相対的に平坦であった。M13 の濃度範囲上限でわずかに正の傾向が示唆されたが、この傾向は一部の被験者によるものであった。その他の代謝物はいずれも 0 を示す線の周囲に散らばり、この結果か

ら、本試験の用量範囲では特定の傾向はみられないことが示された。高濃度の M13 で QTcF に正の傾向がみられたため、本代謝物の濃度について曝露量－反応解析を実施した。

最終モデルは、ダプロデュスタット及び M13 の ΔΔQTcF に対する作用に関し別々の傾き項及び一般的切片を備える 2 つの線形モデルとし、$\Delta\Delta QTcF = Intercept + C_{p,p}*PS + C_{p,m}*MS + \varepsilon$ で表され、$C_{p,p}$ 及び $C_{p,m}$ はそれぞれダプロデュスタット及び M13 の血漿中濃度、PS 及び MS は対応する傾き、ε は残余誤差を示す。本解析の結果、治療用量範囲を超える用量で ΔΔQTcF に臨床的に意義のある延長はみられなかった。

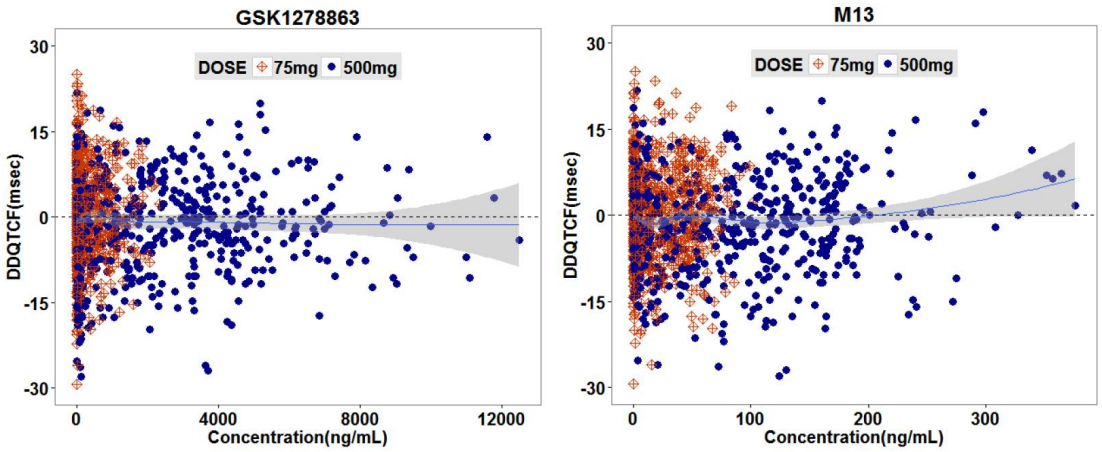


図 2.7.2.2-18　血漿中のダプロデュスタット及び M13 濃度に対する ΔΔQTcF のプロット（PHI113635 試験）

Source: PHI113635 試験 CSR Figure 9
GSK1278863=ダプロデュスタット
青線は局所回帰平滑化曲線、灰色の範囲はその 95%CI を示す。

エリスロポエチン及び血管内皮増殖因子

ダプロデュスタット投与前の EPO 及び VEGF 濃度は、すべての被験者で同様の値であった。

ダプロデュスタット 75 及び 500 mg の投与後、EPO 濃度は顕著に上昇し、投与後 8～12 時間に最大値（75 及び 500 mg 投与において、それぞれ 357.78 及び 5642.77 mIU/mL）に達した。その後ベースライン値に向かい低下したが、投与後 24 時間の値は高値を維持した。プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg 投与時の EPO 濃度は、試験期間をとおしてベースライン値と同程度であった。

ダプロデュスタット 75 及び 500 mg の投与時、VEGF 濃度は上昇し、いずれの用量でも投与後 8 時間に最大値（75 及び 500 mg 投与において、それぞれ 51.74 及び 191.35 pg/mL）に達し、投与後 24 時間に概ねベースライン値まで低下した。プラセボ及びモキシフロキサシン 400 mg 投与時は、24 時間の投与間隔をとおしてベースラインに近い値を維持した。

2.7.2.3.　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、日本人及び外国人健康成人又は腎機能低下者のダプロデュスタットの PK、PD 及び PK/PD 関係を各臨床薬理試験成績、並びに母集団 PK 解析（2.7.2.3.1.2.）、母集団 PK/PD 解析（2.7.2.3.6.1.）を用いて示す。母集団 PK 解析については、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）。また、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 相試験データ対する第 III 相母集団 PK 解析（2.7.2.3.1.2.2.）を実施した。

第 II 相試験のデータを用いた母集団 PD(Dose-Hgb)解析の結果、第 III 相試験の開始用量及び維持用量に関するシミュレーションの結果を 2.7.2.3.7.に示す。

これらの母集団解析の併合したデータセットの概要については、2.7.2.3.1.1.に示す。

2.7.2.3.1.　ダプロデュスタット及び代謝物の臨床薬物動態

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／慢性腎臓病（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た。また、ダプロデュスタットの定常状態における曝露量は、概して用量比例性を示した（2.7.2.3.1.2.1.）。

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（HD 被験者及び PD 被験者）で概ね同様であった（2.7.2.3.3.3.）。第 III 相母集団 PK 解析では、PD 被験者の曝露量は、ND 被験者又は HD 被験者よりも低かった（2.7.2.3.1.2.2.）。

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。ダプロデュスタットの代謝物として、主に 6 種類（M2、M3、M4、M5、M6、M13）がヒト血漿中に認められている。M2 を除くすべての代謝物にキラル中心があり、立体異性体が存在する。これらの代謝物のうち、M2、M3 及び M13 はヒトにおいて DRM の 10%を超える主要な代謝物である（PHI115573 及び 200942 試験）。

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 6 種の代謝物の t1/2（幾何平均値）は 1.7～33 時間であった（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

ットの主要代謝物に関し、単回投与から反復投与において明らかな時間依存的な PK の変化は認められなかった。

母集団 PK 解析で検討した用量範囲において、代謝物の PK の用量比例性が確認された（2.7.2.3.1.2.1.）。

健康成人及び腎機能低下者にダプロデュスタットを投与した時の 6 種の代謝物の AUC は、腎機能正常者に比べて腎機能低下者で増加した（2.7.2.3.3.3.）。

2.7.2.3.1.1. 母集団薬物動態及び母集団 PK/PD 解析に用いたデータ

母集団 PK 解析、母集団 PK/PD(EPO)解析及び母集団 PD(Dose-Hgb)解析に使用した試験情報（開発フェーズ、用量／投与期間、被験者数等の概要）を表 2.7.2.3-1 に示す。

第 I 相試験 12 試験及び第 II 相試験 8 試験から得られた血漿中濃度－時間（ダプロデュスタット及び代謝物）、用量、人口統計学的及び共変量データを併合し、第 I 相及び第 II 相母集団 PK 解析のデータセットとした（2.7.2.3.1.2.1.）。

第 III 相試験 3 試験から得られた血漿中濃度－時間（ダプロデュスタット）、用量、人口統計学的及び共変量情報を併合し、第 III 相母集団 PK 解析のデータセットとした（2.7.2.3.1.2.2.）。

第 II 相試験 6 試験のデータは、母集団 Dose-Hgb 解析（2.7.2.3.7.）のモデルの構築にも使用した。

表 2.7.2.3-1 第 I 相及び第 II 相母集団 PK 解析、第 III 相母集団 PK 解析、母集団 PK/EPO 解析、母集団 Dose-Hgb 解析に用いた試験情報の要約

Study Number	Phase	Dose / treatment duration	Population	Number of Patients with PK Data	Population PK Phase I and II	Population PK Phase III	PK/EPO	Dose-Hgb
PHI114703	I	100 mg ([redacted], [redacted], and [redacted] µm 90th percentile particle size); SD	HV	N=30 ([redacted] µm); N=30 ([redacted] µm); N=30 ([redacted] µm)	P, M			
PHX111427	I	2, 5, 15, 50, 150, 300 mg; SD	HV	N=4 (2 mg); N=4 (5 mg); N=4 (15 mg); N=4 (50 mg); N=4 (150 mg); N=4 (300 mg)	P		x	
PHI112842	I	15, 50, 75, 100 mg OD, 25 mg BID; 14 days RD	HV	N=4 (15 mg); N=4 (25 mg); N=4 (50 mg); N=4 (75 mg); N=4 (100 mg)	P		x	
PHI112843	I	50, 150 mg; SD	HV, Stage 3-5 RI	N=8 (50 mg stage 3/4 RI); N=8 (150 mg stage 3/4 RI); N=4 (50 mg HV); N=4 (150 mg HV); N=4 (150 mg stage 5 RI on DD); N=4 (150 mg stage 5 RI on non-DD)	P		x	

Study Number	Phase	Dose / treatment duration	Population	Number of Patients with PK Data	Population PK Phase I and II	Population PK Phase III	PK/EPO	Dose-Hgb
PHI115385	I	10, 25, 50, 100 mg; SD	HV (Japanese and Caucasian)	N=14 (10 mg J); N=15 (25 mg J); N=14 (50 mg J); N=13 (100 mg J); N=14 (10 mg C); N=14 (25 mg C); N=12 (100 mg C)	P, M		x	
200942	I	5 mg OD; 14 days RD	ESRD (on CAPD or APD)	N=1 (CAPD) N=7 (APD)	P, M		x	
PHI115573	I	5 mg OD; 14 or 15 days RD	HV, Stage 3-5 RI	N=8 (5 mg HV); N=6 (5 mg stage 3/4 RI); N=8 (5 mg stage 5 RI on DD); N=8 (5 mg stage 5 RI on non-DD)	P, M		x	
200232	I	ADME: 6 mg oral tablet SD, 50 µg [^{14}C]-daprodustat IV infusion 1 h later; 25 mg [^{14}C]-daprodustat oral solution SD	HV	N=6 (6 mg tablet and 50 µg [^{14}C]-daprodustat IV infusion N=6 (25 mg [^{14}C]-daprodustat oral solution)	P, M			
PHI113634	I	100 mg (alone, with food, with gemfibrozil); SD	HV	N=23 (fasted); N=21 (fed); N=21 (with gemfibrozil)	P, M			
PHI116008	I	5 mg, 100 mg OD; 5 days RD	HV	N=16 (5 mg); N=16 (100 mg); N=16 (placebo)	P, M		x	
200231	I	6 mg; SD	HV and mild/moderate HI	N=16 (HV); N=8 (mild HI); N=8 (moderate HI)	P, M		x	
207727	I	4 mg; SD	HV (Japanese)	N=51 (BE 2x2 mg); N=52 (BE 4 mg); N=12 (fasted); N=12 (fed)	P			
204836	IIa	10, 15, 25, 30 mg TIW; 29 days RD	HDD patients	N=19 (placebo); N=20 (10 mg); N=20 (15 mg); N=22 (25 mg); N=22 (30 mg)	P, M		x	
PHI114837	IIa	12 mg (with dose adjustment permitted every 4 weeks) OD for 16 weeks	HDD patients chronically hyporesponsive to ESA	N=15 (EPO data only)	P, M		x	
PHI116582	IIa	0.5, 2, 5 mg OD; 28 days RD	HDD patients	N=20 (rhEPO); N=21 (0.5 mg); N=21 (2 mg); N=21 (5 mg)	P, M		x	x
PHI116581	IIa	0.5, 2, 5 mg OD; 28 days RD	ND patients and non-ESA user	N=19 (placebo); N=17 (0.5 mg); N=18 (2 mg); N=18 (5 mg)	P, M		x	x
PHI112844	IIa	25, 50, 100 mg OD; 28 days RD	Anemic pre-dialysis and HD patients with CKD	N=10 (placebo); N=22 (10 mg); N=17 (25 mg); N=6 (50 mg); N=5 (100 mg)	P, M		x	x

Study Number	Phase	Dose / treatment duration	Population	Number of Patients with PK Data	Population PK Phase I and II	Population PK Phase III	PK/EPO	Dose-Hgb
PHI116099	IIa	4, 6, 8, 10 mg OD; 28 days RD	Japanese HDD patients	N=19 (4 mg); N=20 (6 mg); N=19 (8 mg); N=20 (10 mg)	P, M		x	x
PHI113633	IIb	4, 6, 8, 10, or 12 mg OD for 4 weeks then maintenance dose (up to 25 mg) OD for 20 weeks	HDD patients	N=2 (control); N=39 (4 mg); N=40 (6 mg); N=39 (8 mg); N=40 (10 mg); N=19 (12 mg);	P, M		x	x
PHI113747	IIb	1, 2, or 4 mg OD for 4 weeks then maintenance dose (up to 10 mg) OD for 20 weeks	ND patients	0.5-9 mg N=134 (rhEPO naive); N=35 (rhEPO user)	P, M		x	x
204716	III	4 mg OD for 4 weeks then maintenance dose (1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24 mg) OD for 20 weeks	Japanese HD subjects with CKD associated anaemia and not taking ESA agents	N=1 (1 mg); N=12 (2 mg); N=22 (4 mg); N=13 (6 mg); N=3 (8 mg); N=1 (12 mg); N=1 (18 mg)		P		
201753	III	2 or 4 mg OD for 4 weeks then maintenance dose (1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24 mg) OD weeks 4 to 52	Japanese non-dialysis and peritoneal dialysis subjects with anaemia associated with CKD	N=13 (1 mg); N=68 (2 mg); N=114 (4 mg); N=84 (6 mg); N=66 (8 mg); N=17 (12 mg); N=7 (18 mg); N=1 (24 mg)		P		
201754	III	4 mg OD for 4 weeks then maintenance dose (1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24 mg) OD weeks 4 to 52	Japanese HD subjects with CKD associated anaemia who are current ESA users	N=8 (1 mg); N=24 (2 mg); N=91 (4 mg); N=63 (6 mg); N=38 (8 mg); N=17 (12 mg); N=5 (18 mg)		P		

APD = automated peritoneal dialysis; BE = bioequivalence; BID = twice daily; C = Caucasian; CAPD = continuous ambulatory peritoneal dialysis; CKD = chronic kidney disease; DD = dialysis day; ESA = erythropoiesis stimulating agent; ESRD = end stage renal disease; HD = hemodialysis; HDD = hemodialysis dependant; HI = hepatic impairment; HV = healthy volunteers; IV = intravenous; J = Japanese; ND = non-dialysis dependent; OD = once daily;RD = repeat dose; RI = renal impairment; SD = single dose; TIW = three times weekly; P = parent (daprodustat); M = metabolite

2.7.2.3.1.2.　母集団薬物動態解析

2.7.2.3.1.2.1.　ダプロデュスタット及び代謝物の母集団薬物動態解析（第 I 相及び第 II 相母集団 PK 解析）

データセット

第 I 相試験 12 試験及び第 II 相試験 8 試験の計 20 試験、788 例の健康成人及び腎機能低下者／CKD 患者から採取したダプロデュスタット及び代謝物の血漿中濃度ー時間データ［第 I 相試験（166 例、3635 検体）及び第 II 相試験（622 例 3872 検体）］、投与量、人口統計学的及び共変量情報を併合し、それぞれ母集団 PK 解析のデータセットとした。

血漿中ダプロデュスタット濃度はすべての試験で測定したが、血漿中代謝物濃度は一部の試験でのみ測定した。

母集団 PK 解析に含めた第 I 相試験の人口統計学的特性［平均（範囲）］は、年齢 37.25 歳（1[redacted]-7[redacted] 歳）、体重 75.4 kg（50-118.8 kg）であった。このうち、75.4%が腎機能正常者（GFR ≥ 90 mL/min）、13.3%が軽度の腎機能低下者（GFR 60-89 mL/min）、2.6%が軽度～中等度の腎機能低下者（GFR 30-59 mL/min）、2.9%が中等度から重度の腎機能低下者（GFR 15-29 mL/min）、5.8%が透析を行っている重度の腎機能低下者（GFR < 15 mL/min）であった。人種の内訳は、日本人 26.4%、白人 46.0%、黒人又はアフリカ系アメリカ人 17.8%、中央／南アジア人 8.3%で、性別は男性 91.1%、女性 8.9%であった。

母集団 PK 解析に含めた第 II 相試験の人口統計学的特性［平均（範囲）］は、年齢 62.1 歳（2[redacted]-9[redacted] 歳）及び体重 75.3 kg（33.4-193.1 kg）であった。このうち、腎機能正常者（GFR ≥ 90 mL/min）は含まれず、0.3%は軽度腎機能低下者（GFR 60-89 mL/min）、8.7%は軽度～中等度腎機能低下者（GFR 30-59 mL/min）、17.5%は中等度～重度腎機能低下者（GFR 15-29 mL/min）、64.3%は透析を行っている重度腎機能低下者（GFR < 15 mL/min）、9.2%は透析を行っていない重度の腎機能低下者（GFR < 15 mL/min）であった。人種の内訳は、日本人 18.1%、白人 61.0%、黒人又はアフリカ系アメリカ人 12.7%、中央／南アジア人 2.9%、東アジア人 1.9%、東南アジア人 1.8%で、性別は男性 53.4%、女性 46.6%であった。

ダプロデュスタットの第 I 相モデル

NONMEM（v.7 level 4, ICON Development Solutions）の first order conditional estimation with interaction（FOCE-I）法を用いた非線形混合効果モデル解析により母集団 PK モデルを構築した。

ダプロデュスタットの PK モデルは段階的に構築した。最初は限定したデータセットを用い、その後にデータを追加するにしたがってモデルの構成及び共変量効果を更に検討した。最初の解析は、健康成人での静脈内投与（200232 試験）のダプロデュスタット PK、すなわち分布及び消失の推定から実施し、線形消失を伴う 2 コンパートメントモデルを適用した。当初より、クリアランス及び分布容積に指数の固定値（それぞれ 0.75 及び 1）を用いた体重 70 kg を中心とする allometric scaling を適用した。

その後、市販予定製剤を使用した 207727 試験の成績（第 I 相改良モデル）、あるいは 200231 試験の成績に対して追加のモデルの改良を行った。

共変量の効果は、変数増加／減少法により評価した。共変量候補として、用量／製剤処方、被験者の人口統計学的特性（年齢、性別、人種、体重、BMI、体表面積）、疾患状態（CKD ステージ、透析の有無、GFR、透析の種類、肝機能）、薬理遺伝学（PGx）データ（PGx - BCRP、PGx- CYP2C8）及び併用薬［CYP3A4 又は CYP2C8 阻害薬（クロピドグレル含む）又は誘導薬、リン吸着剤、BCRP 阻害薬、OATP 阻害薬］、食事条件（食事内容、食後又は空腹時）、その他（例えば、在宅 vs 医療機関投与）を含む内因性／外因性要因を評価した。

ダプロデュスタットの第 II 相モデル

第 II 相母集団 PK 解析では、第 I 相母集団 PK 解析の final モデルを第 II 相試験データに適用した。母集団 PK パラメータは第 I 相モデルの推定値に固定し、post-hoc 推定値及び visual predictive check（VPC）又は pred-corrected VPC（pcVPC）によって第 II 相のダプロデュスタットのデータを予測できるか確認し、第 I 相の PK モデルパラメータを活用できるかを確認した。その後、モデルパラメータ（第 II 相データでの食事の影響、透析の影響及び比例残差）を最適化した。

ランダム効果に残存する偏りと共変量の関係は、最初にグラフで評価した。第 II 相特異的な共変量の効果の探索的な検討は、最初に第 I 相モデルで特定された共変量に対して実施した。その後、第 II 相データに残る共変量をマルチステージに確認した。

代謝物のモデル

代謝物の PK 解析では、各被験者のダプロデュスタットの PK パラメータを post-hoc 推定値に固定した。代謝物の解析データセットには、ダプロデュスタットの post-hoc 推定値をもつ試験のみを含めた。

代謝物（M2、M3、M4、M5、M6 及び M13）の解析には、代謝物濃度－時間、投与量、人口統計学的及び共変量データを用い、試験データを順次追加するダプロデュスタット PK と同様の手法によりモデルを構築した。モデル構造は、ダプロデュスタットの代謝経路（図 2.7.2.3-2）とこれまでの知見、及び得られた PK 特性に基づいて選択した。ダプロデュスタット経口時の M2、M3、M4、M5、M6 及び M13 の 6 種の代謝物の薬物動態には、一次産生及び一次消失を伴う 1 コンパートメントモデルを適用した。5 種類の代謝物の産生は、個々のダプロデュスタット消失によって生じると仮定し、ダプロデュスタットの推定代謝経路に基づき、M13 の産生は M2 及び M4 の消失によって生じると仮定した。静脈内投与後の代謝物の PK に関する成績は得られておらず、ダプロデュスタットからそれぞれの一次代謝物に変換される割合が不明であるため、代謝物のパラメータは「見かけ」の値として推定した。したがって、ダプロデュスタットから各代謝物に代謝された割合は推定できなかったが、各代謝物の見かけの分布容積及び見かけのクリアランスの推定値によって間接的に説明された。共変量の効果はグラフで評価し、ダプロデュスタットの PK と同じ手順を用いて確認した。

第 I 相試験の代謝物データを用いて母集団 PK モデルを確立した後に、モデルを第 II 相試験の代謝物データに適用した。ダプロデュスタットの PK 解析と同様に、第 II 相試験で得られた血液検体はスパース法で採取しており、バラツキが大きかったことから、モデル構造の改良は実施せず、共変量解析は探索的に実施した。

推定値の算出

各被験者の曝露量推定値（AUC 及び Cmax）をダプロデュスタット及び代謝物 M2～M13 について算出し、第 I 相試験については、母集団 PK 解析の推定値と実測値（ノンコンパートメント解析）の比較により、モデルの適格性の評価に用いた。代謝物の曝露量（モル換算値）は、DRM［未変化体+代謝物：薬物関連物質の総曝露量（AUC）］に対する割合として算出した。

ダプロデュスタットの解析結果

ダプロデュスタットの PK は、一次消失を伴う 3 コンパートメントモデル（図 2.7.2.3-1）により記述され、経口投与後の吸収特性は、2 つの連続したトランジットコンパートメント、第 2 トランジットコンパートメントから中央コンパートメントへの移行は飽和する Vmax 式により記述した。

体重による PK の変動を説明するために、すべてのクリアランス及び分布容積の項に指数の固定値（それぞれ 0.75 及び 1.00）を用いた Allometric scaling を適用した。CL、ミカエリス定数（KM）、吸収速度定数（Ka）、バイオアベイラビリティ（F）に個体間変動を含め、残差変動には比例誤差モデルを組み入れた。

第 I 相母集団 PK 解析の final モデルの見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの中心分布容積（V/F）は、それぞれ 24.6 L/h 及び 26.9 L（いずれも体重 70 kg 相当）と推定され、Ka は 5.02/h であった。

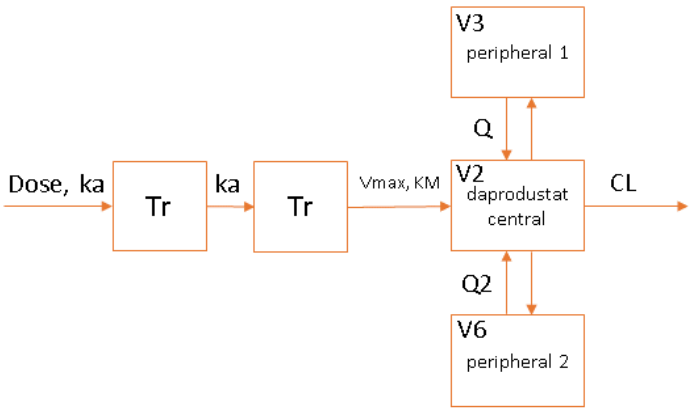


図 2.7.2.3-1　　ダプロデュスタットの PK モデル構造

Source: Population PK report Phase I and II, Figure 1.4:1

ダプロデュスタットの母集団 PK モデルの適合性の評価は、主に、VPC 及び／又は pcVPC により実施し、ダプロデュスタットの濃度及び変動が全時点にわたってよく記述されていることを確認した。

200231 試験及び 207727 試験を含まない第 I 相母集団 PK 解析の final モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3-2 に示す。

表 2.7.2.3-2　　第 I 相母集団 PK 解析の final モデルのパラメータ推定値

Parameter	Estimate	SE	RSE (%)	95% CI
CL (L/h)	24.6	0.555	2.25	(23.5 - 25.7)
V2 (L)	26.9	0.948	3.52	(25.0 - 28.8)
Q (L/h)	0.973	0.0465	4.78	(0.882 - 1.06)
V3 (L)	3.25	0.143	4.42	(2.97 - 3.53)
Q2 (L/h)	0.402	0.0392	9.74	(0.326 - 0.479)
V6 (L)	24	4.95	20.6	(14.3 - 33.7)
Ka (1/h)	5.02	0.421	8.38	(4.20 - 5.85)
Vmax (mg/h)	275	29.4	10.7	(217 - 332)
KM (mg)	162	10.7	6.59	(141 - 183)
F1 (fixed)	1.00	-	-	-
Allometric scaling CL (fixed)	0.750	-	-	-
Allometric scaling V (fixed)	1.00	-	-	-
gemfibrozil effect CL (-)	-0.893	0.00524	-0.587	(-0.904 - -0.883)
gemfibrozil effect F (-)	0.971	0.12	12.3	(0.736 - 1.21)
fed effect STDY 634 Vmax (-)	-0.626	0.0862	-13.8	(-0.795 - -0.457)
DIAL 1 effect CL (-)	-0.224	0.0577	-25.8	(-0.337 - -0.110)
Variability	Estimate	SE	RSE (%)	%CV
CL	0.028	0.00641	22.9	16.8
Ka	0.613	0.0834	13.6	92
F1	0.0749	0.0122	16.3	27.9
KM	0.39	0.114	29.3	69
Residual Error	Estimate	SE	RSE (%)	SD
proportional (SD)	0.47	0.0155	3.29	0.47

Source: Pop-PK phase1-2 report, Table 9.2:15
RSE (%) is calculated as SE/Estimate*100; 95% CI is calculated as Estimate +/- 1.96*SE; for back-transformed parameters 95% CI is back-transformed values of 95% CI; %CV is calculated as sqrt(exp(OM)-1)*100 in case of an exponential error model or sqrt(OM)/TH*100 in case of additive error model; SD is calculated as sqrt(SIG), if SIG is defined already as SD it will be the same as estimate

第 I 相母集団 PK 解析の final モデルでは、207727 試験における明確な吸収の遅延を記述できなかった。このため、食事条件を説明するために、トランジットコンパートメントを追加した。また、飽和する吸収特性は変更せず、207727 試験及び 207727 以外の試験の吸収速度は共に同じとし、モデルを改良した（第 I 相改良モデル）。この改良により、F への影響はなかった。

207727 試験を含む第 I 相母集団 PK 解析の final モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3-3 に示す。

表 2.7.2.3-3　207727 試験を含む第 I 相母集団 PK 解析の final モデル（第 I 相改良モデル）のパラメータ推定値

Parameter	Estimate	SE	RSE (%)	95% CI
CL (L/h)	24.6	0.677	2.76	(23.2 -25.9)
V2 (L)	26.2	1.21	4.61	(23.8 - 28.5)
Q (L/h)	0.917	0.0791	8.62	(0.763 - 1.07)
V3 (L)	3.26	0.146	4.49	(2.97 - 3.54)
Q2 (L/h)	0.359	0.0519	14.4	(0.257 - 0.461)
V6 (L)	27.1	10.1	37.1	(7.38 - 46.9)
Ka (1/h)	4.96	0.476	9.59	(4.03 - 5.90)
Vmax (mg/h)	299	116	38.9	(71.4 - 528)
KM (mg)	182	73.6	40.5	(37.5 - 326)
F1 (fixed)	1.00	-	-	-
Allometric scaling CL (fixed)	0.750	-	-	-
Allometric scaling V (fixed)	1.00	-	-	-
gemfibrozil effect CL (-)	-0.896	0.00551	-0.615	(-0.907 - -0.866)
gemfibrozil effect F (-)	0.898	0.115	12.8	(0.673 - 1.12)
fed effect STDY 634 Vmax (-)	-0.617	0.0849	-13.8	(-0.784 - -0.451)
DIAL 1 effect CL (-)	-0.22	0.0587	-26.7	(-0.335 - -0.105)
Variability	Estimate	SE	RSE (%)	%CV
CL	0.0249	0.00527	21.1	15.9
Ka	0.463	0.0586	12.7	76.7
F1	0.067	0.00942	14.1	26.3
KM	0.316	0.0981	31	61
Residual Error	Estimate	SE	RSE (%)	SD
proportional (SD)	0.471	0.0162	3.44	0.471
proportional 727 (SD)	0.556	0.0233	4.19	0.556

Source: Pop-PK phase1-2 report, Table 9.2:16
RSE (%) is calculated as SE/Estimate*100; 95% CI is calculated as Estimate +/- 1.96*SE; for back-transformed parameters 95% CI is back-transformed values of 95% CI; %CV is calculated as sqrt(exp(OM)-1)*100 in case of an exponential error model or sqrt(OM)/TH*100 in case of additive error model; SD is calculated as sqrt(SIG), if SIG is defined already as SD it will be the same as estimate

更に、200231 試験の肝機能低下者の吸収プロファイルは、市販予定製剤を使用した 207727 試験の空腹時投与後のプロファイルに類似していたことから、ダプロデュスタットの PK に及ぼす肝機能低下者の影響を評価するために、2 つの追加のトランジットコンパートメントを含む第 I 相改良モデルを適用した。207727 試験では開発初期の試験よりも LLQ が低かったことから、LLQ 未満の検体が少なく、PK 検体の最終採取ポイントがより長時間にわたり観察できたため、分布相以降に相当するデータが多かった。200231 試験のデータを追加した結果、第 1 末梢コンパートメントのコンパートメント間クリアランス（Q）及び分布容積（V3）の推定値が大きくなり、第 2 末梢コンパートメントのコンパートメント間クリアランス（Q2）及び分布容積（V6）の推定値が小さくなった。

200231 試験を含む第 I 相母集団 PK 解析の final モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3-4 に示す。

表 2.7.2.3-4　200231 試験を含む第 I 相母集団 PK 解析の final モデルのパラメータ推定値

Parameter	Estimate	SE	RSE (%)	95% CI
CL (L/h)	25.1	0.646	2.58	(23.8 - 26.3)
V2 (L)	27.1	1.12	4.13	(24.9 - 29.3)
Q (L/h)	1.03	0.0938	9.12	(0.845 - 1.21)
V3 (L)	3.37	0.207	6.16	(2.96 - 3.77)
Q2 (L/h)	0.402	0.0595	14.8	(0.286 - 0.519)
V6 (L)	24.0	8.23	34.3	(7.86 - 40.1)
Ka (1/h)	4.82	0.445	9.23	(3.95 - 5.70)
Vmax (mg/h)	264	83.8	31.8	(99.4 - 428)
KM (mg)	145	47.3	32.7	(52.2 - 238)
F1 (fixed)	1.00	-	-	-
Allometric scaling CL (fixed)	0.750	-	-	-
Allometric scaling V (fixed)	1.00	-	-	-
gemfibrozil effect CL (-)	-0.893	0.00591	-0.662	(-0.905 - -0.882)
gemfibrozil effect F (-)	0.983	0.125	12.7	(0.739 - 1.23)
fed effect STDY 634 Vmax (-)	-0.631	0.0766	-12.1	(-0.781 - -0.481)
DIAL 1 effect CL (-)	-0.227	0.0578	-25.4	(-0.341 - -0.114)
231 factor Q (-)	0.487	0.161	33.1	(0.171 - 0.803)
231 factor V3 (-)	0.812	0.222	27.3	(0.377 - 1.25)
231 factor Q2 (-)	-0.639	0.114	-17.9	(-0.863 - -0.415)
231 factor V6 (-)	-0.727	0.338	-46.5	(-1.39 - -0.0648)
HI mild and moderate factor on F (-)	0.484	0.225	46.4	(0.0443 - 0.924)
Variability	Estimate	SE	RSE (%)	%CV
CL	0.041	0.0109	26.5	20.5
Ka	0.537	0.0764	14.2	84.3
F1	0.0912	0.0146	16.0	30.9
KM	0.394	0.109	27.6	69.5
Residual Error	Estimate	SE	RSE (%)	SD
proportional (SD)	0.469	0.0158	3.36	0.469
proportional 231 (SD)	0.418	0.0341	8.15	0.418

Source: Pop-PK phase1-2 report Table 9.2:17
RSE (%) is calculated as SE/Estimate*100; 95% CI is calculated as Estimate +/- 1.96*SE; for back-transformed parameters 95% CI is back-transformed values of 95% CI; %CV is calculated as sqrt(exp(OM)-1)*100 in case of an exponential error model or sqrt(OM)/TH*100 in case of additive error model; SD is calculated as sqrt(SIG), if SIG is defined already as SD it will be the same as estimate

複数の第 I 相の母集団 PK 解析モデルで最終的に特定されたダプロデュスタットの曝露量（AUC 及び Cmax）に影響を及ぼす共変量、並びに、ダプロデュスタットの曝露量の相対的変化を表 2.7.2.3-5 に示す。

Gemfibrozil の併用は、AUC 及び Cmax にそれぞれ 18.5 倍及び 3.52 倍の増加を生じ、ダプロデュスタットの PK に最大の影響を及ぼす共変量であった。第 II 相モデルで、クロピドグレルの併用での AUC の増加は 2.65 倍であった。第 I 相モデルの他の共変量による AUC の変化はいずれも 2.65 倍未満であった。

表 2.7.2.3-5　第 I 相モデルで特定されたダプロデュスタットの曝露量に対する共変量効果の要約

Covariate	Fold change in AUC	Fold change in Cmax
Intrinsic Factors		
Body weight (observed range: 112 - 54.4 kg), as allometric exponent to CL and V	0.723 to 1.24	0.683 to 1.29
Mild to moderate hepatic impairment	1.48	1.48
Extrinsic Factors		
Food (high fat, high calorie meal vs. fasted)	1	0.65
Food (CKD meal vs. fasted)	1	0.874
Gemfibrozil co-administration	18.5	3.52
Haemodialysis	1.29	1.11

Source: Pop-PK phase1-2 report Figure 9.2:17, 9.2:18, 9.2:19, 9.2:20, 9.2:21, 9.2:22

第 II 相モデルでは、第 I 相モデルを参考にして共変量の候補を設定した。第 I 相及び第 II 相のモデルは別々に最適化されたため、第 II 相モデルで示された共変量の効果は交絡している可能性がある。また、第 II 相試験では血液検体をスパース法にて採取しており、第 II 相試験の共変量解析は探索的であったことから、Cmax に及ぼす共変量効果を特定できなかった。そのため、ダプロデュスタットの AUC に及ぼす影響のみを検討した（表 2.7.2.3-6）。

表 2.7.2.3-6　第 II 相モデルで特定されたダプロデュスタットの曝露量に対する共変量効果の要約

Covariate	Fold change in AUC
Intrinsic Factors	
Body weight (range: 116 - 45.5 kg), as allometric exponent to CL and V	0.703 to 1.40
GFR (37.3 to 4.14 mL/min)	1.07 to 1.25
Effect of non-dialysis	1.21
Race - Black/African American	1.43
Race - Caucasian	1.18
Extrinsic Factors	
CYP2C8 inhibitors[1]	1.16
Clopidogrel co-administration	2.65
Haemodialysis	1.20

Source: Pop-PK phase1-2 report, Figure 9.2:23
1: strong CYP2C8 inhibitors were excluded in Phase II clinical trials

母集団 PK 解析データセットでは、クロピドグレルは併用の有無のみを識別したデータであったが、ダプロデュスタットの PK 検体の採取時期に併用投与されたクロピドグレルの用量は、市販品の維持用量（主に 75 mg）と推測できる。これより、このクロピドグレルのダプロデュスタットの PK に及ぼす阻害作用は、中程度の阻害薬として分類できると考えられる。

CKD ステージ、CYP3A4 誘導薬の使用、CYP3A4 阻害薬の使用、BCRP 阻害薬の使用、BCRP の遺伝子、CYP2C8 の遺伝子及び投与条件（自宅 vs 病院）は、影響を及ぼさない（臨床的意義がない）共変量とみなし、第 II 相モデルにおいて、更なる検討は実施していない。

代謝物の解析結果

代謝物の母集団 PK モデルは、第 I 相 final モデルのダプロデュスタットの消失を代謝物の入力速度とし、各代謝物について一次消失を伴う 1 コンパートメントモデルで記述した。M13 では同じモデル構造で、M2 と M4 の消失を入力速度として記述した。M13 を除くすべての代謝物の CL/F と V/F に体重による allometric scaling（指数の固定値それぞれ 0.75 及び 1.00）を用い、良好に適合した。代謝物 PK モデルの適合性の主要な評価は VPC によって実施した。

母集団 PK 解析により、代謝物の PK は線形であり、用量比例性が確認された。

CKD の重症度（ステージ）、透析状況、人種は第 I 相代謝物モデルの有意な共変量として特定され、その後、第 II 相モデルのデータセットで最適化された。CKD の重症度が高くなるにつれて、6 つの代謝物（M2、M3、M4、M5、M6 及び M13）の CL/F は低下し、M13 については V/F が増加した。代謝物全体の CL を健康成人と比較した場合、重度の CKD（ND：GFR < 15 mL/min）では 69.6～89.3%の減少、HD 又は PD 被験者では 69.8～91.5%の減少と推定された。更に、M13 を除くすべての代謝物について、健康成人と比較して GFR ≦59 mL/min の被験者で V/F の減少が確認された。M13 については、GFR が 15 mL/min 未満の ND 及び HD 又は PD 被験者で V/F が等しく増加し、健康成人に対して 223%の増加であった。GFR が 15～59 mL/min の被験者で比較した場合、144%の増加であった。

血液透析及び血液（透析）濾過は、いずれも代謝物の CL/F 及び V/F を増加させ、その結果、曝露量は低下した。血液（透析）濾過に関しては、より強い効果が観察された。血液透析では、CL/F はすべての代謝物で 5.53～16.4%の増加であった。V/F は 25.4～75.5%増加し、M13 では 317%増加した。血液（透析）濾過では、すべての代謝物で CL/F が 10.2～46.7%増加した。V/F においては 39.2～96.4%増加し、M13 では 374%増加した。

M4 については、外国人に比べて日本人の V/F が 19.1%低下し、AUC には影響しなかったが、日本人の Cmax にわずかな増加が認められた。

概して、重度の CKD 被験者（GFR <15 mL/min：HD 及び PD 被験者）では、健康成人と比較して、未変化体（ダプロデュスタット）に対する代謝物の相対曝露量が高く、M2、M3 及び M13 の中央値が DRM の 10%を超えたが、M4、M5 及び M6 では 10%を超えなかった。透析日においても非透析日のデータと同様であった。健康成人では、6 種類のすべての代謝物で曝露量の中央値は DRM の 10%未満であった。

2.7.2.3.1.2.2.　ダプロデュスタットの母集団薬物動態解析（第 III 相母集団 PK 解析）

データセット

第 III 相母集団 PK 解析には、対象疾患患者である腎性貧血を有する CKD 患者［保存期（ND 患者）、血液透析（HD 患者）、腹膜透析患者（PD 患者）］を対象とした第 III 相試験（204716、201754 及び 201753 試験）で収集したダプロデュスタットの血漿中濃度－時間データ（346 例、2634 検体）、投与量、人口統計学及び共変量データを併合し、データセットとした。

母集団 PK 解析に含めた第 III 相試験の人口統計学的特性［平均（範囲）］は、日本人 100%、男性 70.5%、女性 29.5%であり、体重 60.4 kg（34.8-106.5 kg）、65.7 歳（2[redacted]-8[redacted] 歳）であり、65 歳超が 56%を占めた。腎機能正常者（健康成人）は含まれず、0.3%は軽度腎機能低下者（GFR 60-89 mL/min）、9.8%は腎機能の軽度～中等度低下者（GFR 30-59 mL/min）、19.7%は腎機能の中等度～重度低下者（GFR 15-29 mL/min）、58.7%は透析を行っている重度腎機能低下者（GFR < 15 mL/min）、11.6%は透析を行っていない重度腎機能低下者（GFR < 15 mL/min）であった。

ダプロデュスタットの第 III 相モデル

NONMEM（v.7 level 4, ICON Development Solutions）の FOCE-I 法を用いた非線形混合効果モデル解析により母集団 PK モデルを構築した。

207727 試験を含む第 I 相母集団 PK モデル（第 I 相改良モデル、表 2.7.2.3-3）を第 III 相母集団 PK 解析の Base モデルとして、第 III 相データに適用し、モデルを十分に適合させるために必要な修正を実施した。第 I 相改良モデルには、血液透析中の PK 検体採取の影響を除外し（以後は適応しない）、更に、F、吸収速度に関わるパラメータ（Ka 及び KM）及び残差変動のそれぞれに対する第 III 相試験の影響の追加修正を加え、第 III 相試験データに適用した。

共変量に対して post-hoc 推定値を視覚的にスクリーニングし、ダプロデュスタットの曝露量に影響を及ぼす可能性のある共変量候補を選定した。モデルの適合度は、標準的に用いられる評価指標及び pcVPC を用いて確認した。個々の被験者の曝露量［AUC(0−4)及び Cmax］を算出し、予測曝露量と実測値（ノンコンパートメントモデルの算出値）を比較することにより、モデルの適格性を評価した。代表的な被験者のシミュレーションによって用量比例性を確認し、モデルに含まれる共変量の影響を確認した。

第 III 相母集団 PK モデルは、一次消失を伴う 3 コンパートメントモデルで記述した。

207727 試験を含む第 I 相母集団 PK モデル（第 I 相改良モデル）を用いて第 III 相データを予測したとき、日本の第 III 相試験の被験者の多くは食後にダプロデュスタットを服用していた可能性が高いことが示唆された。したがって、第 III 相母集団 PK 解析では食後投与と仮定し、吸収過程については 7 つの連続したトランジットコンパートメント及び最後の連続したトランジットコンパートメントから中央コンパートメントへの移行は飽和する Vmax 式により記述した。

第 III 相母集団 PK 解析の final モデルのパラメータ値を表 2.7.2.3-7 に示す。なお、固定された（Fixed）パラメータは、第 I 相母集団 PK モデル（第 I 相改良モデル）（表 2.7.2.3-3）で推定されたものである。

表 2.7.2.3-7　　第 III 相母集団 PK 解析の final モデルのパラメータ推定値

Parameter	Estimate	SE	RSE (%)	95% CI
CL (L/h)	24.6 (fixed)	-	-	-
V2 (L)	26.2 (fixed)	-	-	-
Q (L/h)	0.917 (fixed)	-	-	-
V3 (L)	3.26 (fixed)	-	-	-
Q2 (L/h)	0.359 (fixed)	-	-	-
V6 (L)	27.1 (fixed)	-	-	-
Ka (1/h)	4.96 (fixed)	-	-	-
Vmax (1/h)	299 (fixed)	-	-	-
KM (mg)	182 (fixed)	-	-	-
F1	1 (fixed)	-	-	-
Allometric scaling CL	0.75 (fixed)	-	-	-
Allometric scaling V	1 (fixed)	-	-	-
PH3 F1 (-)	0.878	0.0271	3.09	(0.825 - 0.931)
PH3 ka (-)	2.34	0.158	6.78	(2.03 - 2.65)
PH3 KM (-)	1.79	0.119	6.64	(1.56 - 2.02)
PH3 DI1 ka (-)	0.524	0.0472	9.01	(0.432 - 0.617)
PH3 DI3 F1 (-)	0.689	0. 0544	7.89	(0.583 - 0.796)
Variability	Estimate	SE	RSE (%)	%CV
CL	0.0249 (fixed)	-	-	15.9
Ka	0.463 (fixed)	-	-	76.7
F1	0.067 (fixed)	-	-	26.3
KM	0.316 (fixed)	-	-	61.0
Residual Error	Estimate	SE	RSE (%)	SD
proportional (SD)	0.635	0.0141	2.22	0.635

Source: Pop-PK phase 3 report, Table 13.1:16
RSE (%) is calculated as SE/Estimate*100; 95% CI is calculated as Estimate +/- 1.96*SE; for back-transformed parameters 95% CI is back-transformed values of 95% CI; %CV is calculated as sqrt(exp(OM)-1)*100 in case of an exponential error model or sqrt(OM)/TH*100 in case of additive error model; SD is calculated as sqrt(SIG), if SIG is defined already as SD it will be the same as estimate

第 III 相母集団 PK の final モデルでは、ND 及び HD 患者の F が第 I 相母集団 PK モデルよりも 12%低いと推定された。PD 患者では第 I 相母集団 PK モデルの母集団推定値より F が 40%低いと推定された。Ka は、ND 及び PD 患者では第 I 相母集団 PK モデルの 2.34 倍、HD 患者では 0.524 倍と推定された。推定された KM は第 I 相母集団 PK モデルと比較して 1.79 倍と高く、比例残差誤差の標準偏差は第 III 相データの方が第 I 相データよりも大きかった（それぞれ 0.635 及び 0.471）。

ダプロデュスタットの第 III 相母集団 PK の final モデルはデータを適切に記述し、AUC(0−4)、AUC(0-inf)、Cmax のダプロデュスタット曝露量パラメータを適切に予測した。このモデルは、PK の時間依存的な変化を示さず、PK の線形性を示した。GFR と曝露量パラメータとの間に関連性は認められず、疾患の進行（CKD ステージの増加）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と考えられた。

グラフを用いた視覚的な評価により、ダプロデュスタットの曝露量に影響を及ぼす共変量を特定し、定量化した。年齢による CL（0.85～1.10 倍の変化）への影響、クロピドグレル

（CYP2C8 阻害薬）による F（37.7%の低下）及び CL（48.1%の低下）への影響、CYP2C8 阻害薬（CYP2C8 阻害作用を有する可能性のある薬剤）による F（62.4%の低下）及び CL（13.6%の低下）への影響が認められた。

透析に関連して特定された共変量は、第 III 相試験における PK 用の採血がスパース法であったため、モデル依存的に特定・定量化された可能性がある。このため、これらの作用が見かけの分布容積の変化によるかを確認することは困難である。クロピドグレルとの併用が AUC に最大の影響（1.75 倍の増加）及ぼす共変量として特定された。母集団 PK 解析データセットのクロピドグレルは、併用の有無のみを識別したデータであったが、ダプロデュスタットの PK 検体の採取時期に併用投与されたクロピドグレルの用量は、市販品の維持用量（主に 75 mg）が投与されていたと推測できる。このことから、このクロピドグレルのダプロデュスタットの PK に及ぼす阻害作用は、中程度の阻害薬として分類できると考えられる。

これらの因子がダプロデュスタットの曝露量に及ぼす影響を表 2.7.2.3-8 に示す。

表 2.7.2.3-8　第 III 相母集団 PK モデルのダプロデュスタットの曝露量に対する共変量効果の要約

Covariate	Fold change in AUC	Fold change in Cmax
Intrinsic Factors		
Body weight (range: 83.3 to 43.3 kg), as allometric exponent to CL and V	0.763 to 1.24	0.734 to 1.28
Age (range: 4[redacted] to 8[redacted] y)	0.91 to 1.18	None
Extrinsic Factors		
CYP2C8 inhibitor co-administration	1.28	None
Clopidogrel co-administration	1.75	None
Haemodialysis	1	0.757
Peritoneal dialysis	0.689	0.689

Source: Pop-PK phase 3 report, Figure 9.2:8, 9.2:9, Table 9.2:11
None: not calculated

第 III 相母集団 PK モデルによる定常状態のダプロデュスタットの AUC 及び Cmax の post-hoc 推定値を表 2.7.2.3-9 に示す。ND 及び HD 患者の post-hoc 推定値は同程度であったが、PD 患者の曝露量は低値であった。共変量の評価において、PD 患者の F は ND 及び HD 患者に比べて 31%減少すると推定された。

表 2.7.2.3-9　第 III 相試験の用量標準化したダプロデュスタットの定常状態における AUC(0-24)及び Cmax（post-hoc 推定値）

Population	Daprodustat dose range	N	Dose-normalized AUC (ng·h/mL/mg)	Dose-normalized Cmax (ng/mL/mg)
Japanese HD (Studies 204716, 201754)	1 mg to 18 mg	297	42.3 (40.3, 44.3)	11.1 (10.3, 12.1)
Japanese ND (Study 201753)	1 mg to 24 mg	270	38.7 (37.0, 40.4)	12.5 (11.9, 13.2)
Japanese PD (Study 201753)	1 mg to 18 mg	99	26.6 (24.6, 28.6)	8.09 (7.45, 8.79)

Source: Pop-PK phase 3 report, Table 13.1:22
Geometric mean (95%CI)

2.7.2.3.2.　吸収、分布、代謝、排泄

2.7.2.3.2.1.　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）。

高脂肪／高カロリー食（PHI113634 試験）又は CKD の食事療法基準食（207727 試験）とダプロデュスタットの食後投与により、それぞれ、ダプロデュスタットの曝露量（Cmax 及び AUC）の低下が認められた［29 及び 8%の低下（PHI113634 試験）、11 及び 9%の低下（207727 試験）］（2.7.1.3.3）。

第 I 相母集団 PK 解析において、Ka の変動（%CV）は 77～92%と大きかった。臨床試験での吸収プロファイルの変動は、食事のタイミング、食事内容によらないと考えられる。

ダプロデュスタットは、高脂肪、高カロリー食の摂取後に投与した場合、非線形吸収パラメータの Vmax の 62.6%の低下により、Cmax は 0.65 倍と減少するものの、AUC(0-inf)には影響しないと推定された。また、CKD 食の摂取後に投与した場合、ダプロデュスタットの吸収が遅延し、Cmax は 0.87 倍と減少するものの、AUC(0-inf)には影響しないと推定された。したがって、食事の内容、食事の有無にかかわらずダプロデュスタットを投与できると考えられる。

2.7.2.3.2.2.　分布

ダプロデュスタット

ダプロデュスタット（0.2～50 µg/mL）の in vitro でのヒト血漿蛋白結合率は 98%超であり、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.）。

臨床薬理試験における健康成人、HD 被験者（透析日及び非透析日）を含む腎機能低下者において、定常状態のダプロデュスタットの血漿蛋白結合率は、投与 3 時間後のデータで 99%以上であった。データのばらつきが大きいため、蛋白結合の程度と透析クリアランスとの関係を確立することができなかった。PD 被験者において、ダプロデュスタットは 99%超の蛋白結合率を示した（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.）。

静脈投与後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 と低値で、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。第 I 相母集団 PK 解析における経口投与後の中心コンパートメントの分布容積（V/F）の推定値は 26.9 L であった。

In vitro において、MDCKII-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（pH5.5 及び 7.4）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、OCT1、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質ではない（2.6.4.3.1.）。

代謝物

In vitro の試験において、ヒトでの代謝物（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（約 68～98%）、低濃度（10 ng/mL 及び 100 ng/mL）での結合率が高濃度（500 ng/mL）に比べ低かった（約 68～91%）。また、M2、M3、M6 及び M13 の血漿蛋白結合率はいずれも 34%未満と低かった（2.6.4.3.1.1.3.及び 2.6.5.7.2.）。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 GSK2487818（M4）及び GSK2506102（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、M4 及び M5 の血漿蛋白結合率は、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 の血漿蛋白結合率は 69～77%であった（2.7.2.2.1.2.3.2.及び 2.7.2.2.1.2.3.3.）。

2.7.2.3.2.3.　代謝

2.7.2.3.2.3.1.　代謝（In Vitro）

In vitro において、ダプロデュスタットの酸化的代謝には CYP2C8 が 95%寄与し、CYP3A4 の寄与はわずか 5%であった（2.6.4.4.1.1.9.）。

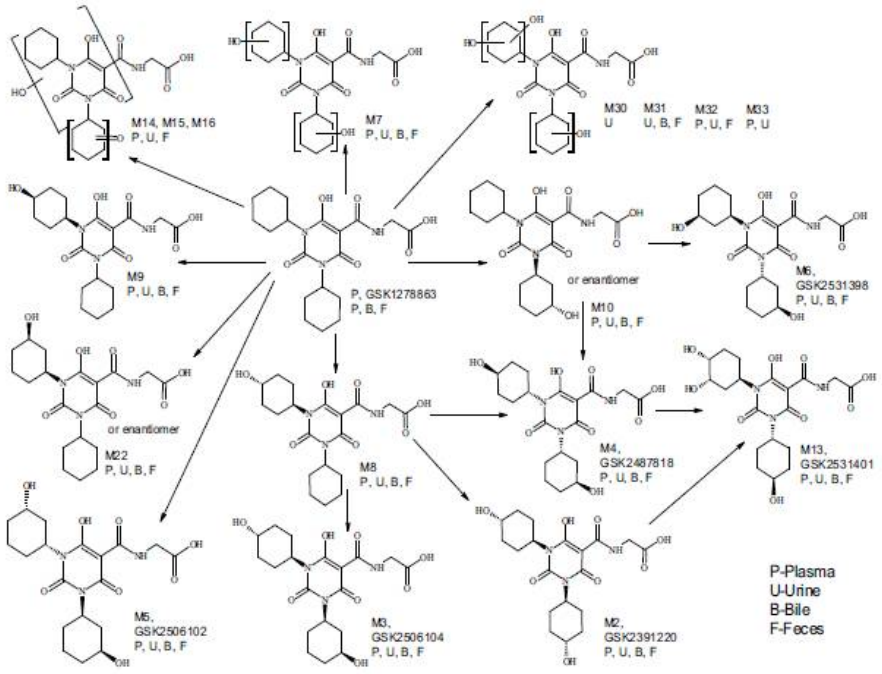


図 2.7.2.3-2　ヒトにダプロデュスタット放射標識体を経口投与したときの代謝経路

Data source：2.6.5.Table12.1

2.7.2.3.2.3.2.　代謝（In Vivo）

ダプロデュスタットは、肝臓における酸化経路によって広範に代謝される。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ヒトでの主要な 3 代謝物（M2、M3 及び M13）は、DRM の 10%を超えると考えられ、その他の代謝物（M4、M5 及び M6）では DRM の 10%未満であった（PHI115573 及び 200942 試験）。

ヒトの血漿、尿及び糞の代謝プロファイルの検討（200232 試験：2.7.2.2.1.2.1.4.）において、ダプロデュスタット（未変化体）は、血漿総放射能の約 40%を占めた。残りは代謝物であり、代謝物のうち、M2、M3 及び M13 が比較的多く認められ、それぞれ血漿中放射能の 7.6～8.3%を占めた。次いで、M4、M5（M14 と co-elute）及び M6 であり、その他に M33 等もわずかにみられた（2.6.4.4.3.6.2.）。

2.7.2.3.2.4.　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、投与後 96 時間までに投与量の大部分（平均 89%）、投与後 168 時間までに 94.6%が糞中及び尿中に排泄された。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、投与後 168 時間までに投与量の 73.6%（平均値）が糞中に投与量の 21.4%（平均値）が尿中に排泄された。200232 試験では、尿中にダプロデュスタットは検出されず、糞中への排泄率は投与量の 0.5%であった。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。ダプロデュスタット静脈内投与後の血漿 CL は 18.9 L/h で、血液と血漿の割合（血液／血漿比：最大 1.23）を考慮すると、血液中 CL は 15 L/h（ヒト肝血流量：87 L/h [Davies,1993]の約 18%）と推定された。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 CL/F は 24.6 L/h であり、経口バイオアベイラビリティの推定値が 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 OCT1、OAT1、OAT3、OCT2 又は MATE1/2-K の基質ではなかったが、M2 は OAT1 及び OAT3 の弱い基質であり、M3 及び M13 は OAT3 の基質であった（2.6.4.3.1.10.1.）。

2.7.2.3.3.　特別な集団における薬物動態

2.7.2.3.3.1.　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。

2.7.2.3.3.2.　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ず、65 歳以上の高齢者及び性別により開始用量の調節は必要ない（2.7.2.3.1.2.）。

2.7.2.3.3.3.　腎機能低下者

ダプロデュスタット

腎機能低下者を対象とした 5 mg の反復経口投与試験において、ダプロデュスタットの血漿中の PK（曝露量）は、健康成人（腎機能正常者）及びステージ 5 の血液透析を行っている被験者（HD 被験者）を含む腎機能低下者で概ね同様であった［定常状態の AUC(0-24)及び Cmax：腎機能正常者：190 ng･h/mL 及び 93 ng/mL、腎機能低下者［ステージ 3 及びステージ 4 の ND 被験者（176 ng･h/mL 及び 75 ng/mL）］、HD 被験者（188 ng･h/mL 及び 76 ng/mL：非透析日）及び腹膜透析を行っている被験者（PD 被験者）（137 ng･h/mL 及び 35 ng/mL）（PHI115573 及び 200942 試験）（2.7.2.2.1.2.3.2 及び 2.7.2.2.1.2.3.3）。PHI115573 試験の定常状態における腎機能低下者と腎機能正常者との曝露量の比較において、いずれのステージの腎機能低下者においても、臨床的に意義のある変化ではないと考えられた［AUC：0.93～1.12 倍、Cmax： 0.79～0.82 倍（腎機能低下者／腎機能正常者）］。

また、PHI115573 及び 200942 試験において、腎機能低下者（ND、HD 又は PD 被験者）及び健康成人を対象に尿中 PK の検討を行った。健康成人及びステージ 3/4 の ND 被験者の 24 時間の尿中排泄率は 0.05 及び 0.04%で、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 時間後及び 4 時間後で、7.61 mL/min（98%）［幾何平均値（%CV）］及び 7.00 mL/min (n=1)であり、透析抽出比はそれぞれ-0.018 及び-0.028（PHI115573 試験）であった。一方、ダプロデュスタットの腹膜透析（CAPD）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（PHI115573 試験）ことから、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、透析前又は透析後、いずれの投与も可能と考えられる。

第 III 相の母集団 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（CKD ステージ）の進行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。

健康成人と ND 被験者との間で CL/F に概ね差は認められなかった。第 I 相の母集団 PK 解析では、HD 被験者において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。第 II 相の母集団 PK 解析では、PD 被験者においてダプロデュスタットの CL/F に及ぼす影響は認められなかった（2.7.2.3.1.2.1.）。

第 III 相試験のデータの母集団 PK 解析では、PD 患者の F は、ND 又は HD 患者に比べて 31%減少した。

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[FDA, 2016]。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 である。M2 と M3 はいずれも腎機能正常者（DRM の約 11%）では 10%を超えたが、M13 は腎機能正常者では 10%未満であった（DRM の約 9%）。

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 倍と高かった。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（透析抽出率：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（幾何平均値）は最大で 33 時間（透析日の HD 被験者における代謝物 M13）であった。代謝物の Cmax は、概して、ダプロデュスタット（未変化体）と比較して大幅に低く、2.0～15.6 ng/mL（同じ集団におけるダプロデュスタット濃度の 2～20%）であった。腎機能低下者において代謝物の Cmax は増加したが、腎機能正常者の 2 倍未満であった。ステージ 3/4 の CKD、HD 被験者（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：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。3 つの主要代謝物については、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）。

代謝物の母集団 PK 解析において、代謝物は疾患重症度（CKD ステージの増加）に伴いクリアランスは明らかに減少（及び M13 の V は増加）し、CKD ステージの増加に伴い、曝露量が増加した。代謝物の曝露量は、腎機能正常者よりも重度の CKD 被験者（HD 被験者）で高く、代謝物 M2、M3、M13 が DRM の 10%超（中央値）であったが、M4、M5、M6 では DRM の 10%未満であった。

In vitro 及び非臨床試験の成績より、ダプロデュスタット投与後の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.）。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。

2.7.2.3.3.4.　肝機能低下者

軽度から中等度の肝機能低下者（Child-Pugh クラス A 及び B）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。中等度の肝機能低下者（Child-Pugh クラス B）のダプロデュスタットの AUC(0-t)及び Cmax は、健康成人（肝機能正常者）と比較して約 2.0 倍と高かった。軽度肝機能低下者（Child-Pugh クラス A）では、AUC(0-t)は健康成人と比較して約 1.5 倍と高かったが、Cmax は同程度であった。更に、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 F の増加は 48.4%と推定され、AUC 及び Cmax の増加はそれぞれ 1.48 倍の増加と推定された。

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。

2.7.2.3.4.　相互作用

In vitro でダプロデュスタットの酸化的代謝に関与する主要代謝酵素は CYP2C8 であること（2.6.4.4.1.1.9.）、ダプロデュスタットは BCRP の基質であり（2.6.4.3.1.6.2.）、CYP2C8、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害すること（2.6.4.4.1.2.3.及び 2.6.4.3.1.9.1.）が示されたことから、臨床試験で薬物相互作用を評価した。

強い CYP2C8 阻害薬である gemfibrozil との併用（PHI113634 試験）により、ダプロデュスタットの AUC は 18.6 倍に増加したことから、Fm 式に基づくと[Ohno, 2007]ダプロデュスタットの代謝における CYP2C8 の寄与率は 94.6%と推定され、in vitro の成績における 95%の寄与率と一貫していた。

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。

本剤と経口鉄、リン吸着剤との薬物相互作用試験は実施していないが、国内第 III 相試験（201753、201754、204716 試験）における本剤投与時の薬物動態パラメータ（用量標準化した AUC 及び Cmax）に、併用薬（経口鉄及びリン吸着剤）の有無で一貫した傾向は認められなかった。

2.7.2.3.4.1.　ダプロデュスタットの曝露量に及ぼす併用薬の影響

強い CYP2C8 阻害薬である gemfibrozil とダプロデュスタット 100 mg を単回経口投与したとき（PHI113634 試験）、Cmax 及び AUC は、それぞれ 3.92 及び 18.6 倍増加した。このことから、強い CYP2C8 阻害薬である gemfibrozil との併用は、ダプロデュスタットの曝露量を著しく増加するため、禁忌とすべきである。

第 II 相及び第 III 相の母集団 PK 解析において、ダプロデュスタットとクロピドグレルの併用投与により、ダプロデュスタットの AUC のそれぞれ 2.65 倍及び 1.75 倍への増加が示唆された。母集団 PK 解析のクロピドグレルのデータは、併用の有無のみを識別したデータであったが、ダプロデュスタットの PK データの収集時期に併用投与されたクロピドグレルの用量については、市販品の維持用量（主に 75 mg）が投与されていたと推測できる。このことから、このクロピドグレルのダプロデュスタットの PK に及ぼす阻害作用は、中程度の阻害薬として分類できると考えられる。

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 週時の Hgb の変化量の分布は重なっており、クロピドグレルの併用有無による投与初期の Hgb 変化への影響はみられなかった。このことから、クロピドグレルの併用によるダプロデュスタットの AUC の増加（2.65 倍まで）は、臨床的意義はないと考えられる。

ダプロデュスタット 25 mg を弱い CYP2C8 阻害薬のトリメトプリムと併用投与したとき、ダプロデュスタットの Cmax 及び AUC は、それぞれ 1.28 倍及び 1.48 倍増加した。

母集団 PK 解析（2.7.2.3.1.2.1.）において、BCRP 阻害薬又は OATP 阻害薬との併用投与は、ダプロデュスタットの PK に有意な影響を及ぼす因子ではなかった。

2.7.2.3.4.2.　　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（CYP2C8 基質）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）。

2.7.2.3.5.　　薬物動態の内因性・外因性要因の要約（製品表示に関する考慮事項）

第 I 相及び第 II 相の母集団 PK 解析（2.7.2.3.1.2.1.）、並びに第 III 相（2.7.2.3.1.2.2.）の母集団 PK 解析において、以下の内因性及び外因性要因を共変量候補として検討した。

内因性要因

- 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［CKD ステージ、糸球体濾過量（GFR）、肝機能］
- 薬理遺伝学（PGx）データ（PGx BCRP、PGx CYP2C8）

外因性要因

- 併用薬：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
- 食事状況（食事内容、空腹時／食後投与）
- 透析（透析の種類、透析の有無）
- その他（例:自宅での投与と医療機関での投与）

これらのうち、ダプロデュスタットの曝露量に影響を及ぼす重要な共変量として認められた内因性及び外因性要因をダプロデュスタットの曝露量への影響の程度とともに表 2.7.2.3-5、表 2.7.2.3-6 及び表 2.7.2.3-8 に示す。

ダプロデュスタットの AUC に最も大きな影響を及ぼす共変量に、CYP2C8 阻害薬［クロピドグレル（AUC の 1.75～2.65 倍の増加）及び gemfibrozil（AUC の 18.5 倍の増加）］との併用がある。クロピドグレルは母集団 PK データセットに 2 値の共変量（併用の有無）として含まれおり、各被験者のクロピドグレルの用量は不明である。第 II 相試験ではクロピドグレルが AUC を 2.65 倍増加させたが、第 II 相又は第 III 相試験におけるクロピドグレル併用例と非併用例で、ダプロデュスタット投与開始後 4 週時の Hgb の変化量の分布は重なっており、クロピドグレルの併用有無による投与初期の Hgb 変化への影響はみられなかった（2.7.3.3.3.2.11.）。このことから、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 増加に臨床的意義はないと考えられる。

KM 及び Vmax の非線形吸収パラメータに影響を及ぼす共変量は、吸収プロファイルに影響を及ぼすため Cmax への影響であった。これは、ダプロデュスタットの主要評価項目である Hgb への影響因子の AUC への影響ではない。

内因性要因

1[redacted]～9[redacted] 歳の成人における母集団 PK 解析から、年齢はダプロデュスタットの PK に影響を及ぼさなかった。第 I 相及び第 II 相、並びに第 III 相の母集団 PK 解析では、それぞれ被験者の 32%及び 56%が 65 歳超であった。

母集団 PK 解析では、性別にダプロデュスタットの PK に及ぼす影響は認められなかった。

体重は、PK モデルの CL/F 及び V/F に allometric scaling として適用し、シミュレーションによりダプロデュスタットの曝露量に対する影響は概ね 1.3 倍以下であった。

日本人集団と外国人集団について、ダプロデュスタットの用量標準化 AUC(0-inf)と体重の関係を図 2.7.2.3-3 に示す。日本人集団は外国人集団のばらつきの範囲内にあった。

黒人又はアフリカ系アメリカ人の人種が CL に及ぼす影響は、ダプロデュスタットの AUC に影響を及ぼしたが（1.43 倍）、その変化はクロピドグレルの併用投与で Hgb への影響が認められなかった 2.65 倍未満であり、開始用量の調節が必要な変化ではないと考えられた（2.7.2.3.4.1.）。臨床用量において、ダプロデュスタットの PK に及ぼす人種による臨床的に重要な影響は認められておらず、人種による開始用量の調節は不要と考えられる。

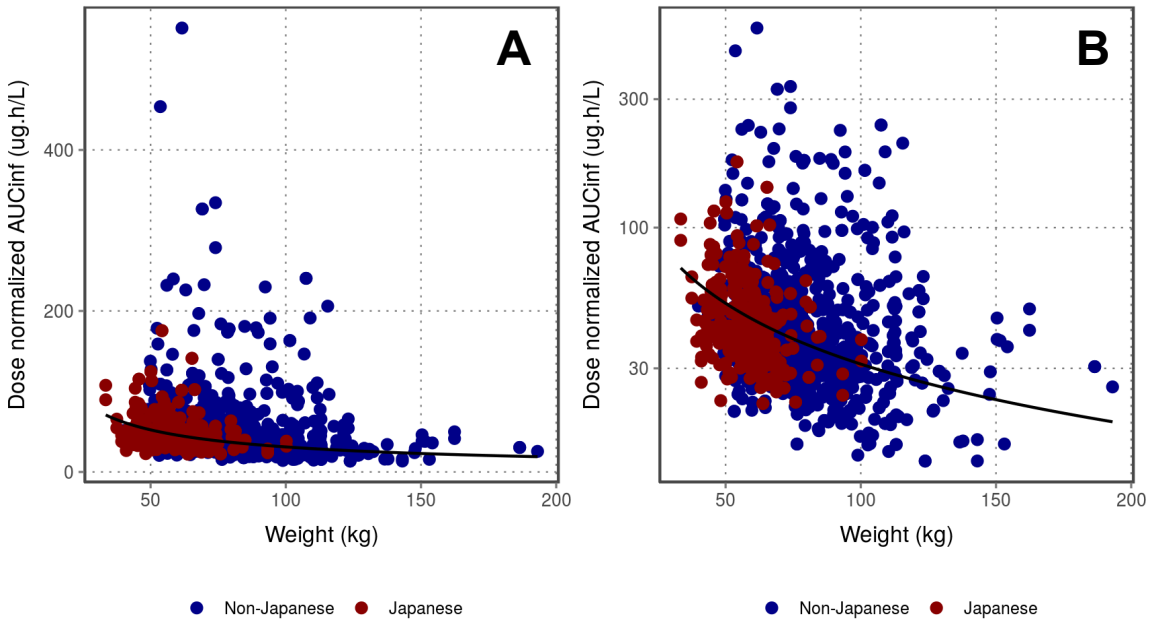


図 2.7.2.3-3　　日本人及び外国人サブグループの体重と用量標準化 AUC(0-inf)の関係
（第 I 相及び第 II 相試験の母集団 PK 解析）

Source: Pop-PK phase1-2 report Figure 13.4:369
Panel B：Panel A の図の縦軸を対数目盛で表示

母集団 PK 解析により、軽度から中等度の肝機能低下者（Child-Pugh クラス A 及び B）は F が 48.4%増加し、AUC(0-inf)及び Cmax がいずれも 1.48 倍増加した。この変化の程度は Hgb への影響が認められなかった変化（AUC の増加が 2.65 倍未満、2.7.2.3.4.1.）よりも小さいことから、軽度から中等度の肝機能低下に基づく開始用量の調節は必要ないと考えられる。

外因性要因

食事（高脂肪／高カロリー又は CKD の食事療法基準食）がダプロデュスタットの PK に及ぼす影響の詳細については 2.7.1.3.3 に示す。

ダプロデュスタットを gemfibrozil（強い CYP2C8 阻害薬）と併用投与したとき、AUC が 18.5 倍増加したため、禁忌とすべきである。

他の 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 に有意な影響を示さなかった。

血液透析又は腹膜透析がダプロデュスタットの PK に及ぼす影響の程度は、クロピドグレル併用投与で Hgb 変化への影響が認められなかった AUC の変化（2.65 倍）を超えなかった。

2.7.2.3.6.　臨床薬力学

2.7.2.3.6.1.　母集団 PK/PD 解析

2.7.2.3.6.1.1.　ダプロデュスタットのエリスロポエチンに関する探索的母集団 PK/PD 解析

ダプロデュスタット濃度と EPO の関係を第 I 相試験（PHX111427、PHI115385、PHI112842、PHI112843、PHI115573、200942、200231 及び PHI116008）、第 II 相試験（PHI112844、PHI114837、PHI116099、PHI116581、PHI116582、PHI113633、PHI113747、204836）のデータを用いて検討した（表 2.7.2.3-1）。

ダプロデュスタット濃度と EPO の関係を検討するため、併合したダプロデュスタットの各被験者の PK パラメータは post-hoc 推定値（2.7.2.3.1.2.1.）に固定し、PD（EPO）パラメータを推定した。PK/EPO モデル解析に用いたデータセットは、ダプロデュスタットの PK パラメータ（post-hoc 推定値）が得られた試験のみとした。

ダプロデュスタット濃度と EPO の関係を記述するための初期のモデルは、第 I 相試験のデータを用いて、段階的に構築した。第 I 相 PK/EPO モデルを確立した時点で、このモデルを第 II 相試験データに適用し、第 II 相試験のデータも同様に説明できるかを評価した。各被験者のダプロデュスタットの血漿中濃度推移を予測するために、ダプロデュスタットの第 I 相母集団 final PK モデルから推定した post-hoc PK パラメータを用いた。

共変量候補（性別、体重、人種）の効果は、第 I 相及び第 II 相の母集団 PK 解析の共変量データと post-hoc 推定値の図を用いた視覚的検討によって定性的に評価した。

Final PK/EPO モデルには、血漿中濃度推移に対する EPO の時間的遅れを説明するための 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（図 2.7.2.3-4）。ダプロデュスタット濃度の効果は power モデルで記述し、残差は比例誤差として記述した。このモデルは、ダプロデュスタット投与後の EPO の変化を適切に説明した。

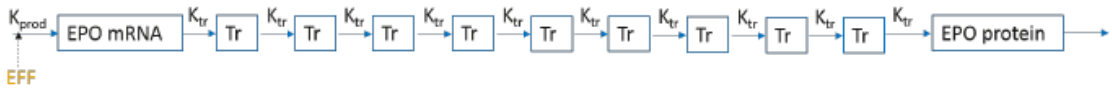


図 2.7.2.3-4　ダプロデュスタット PK/EPO モデルの構造模式図

Source: Pop-PK phase1-2 report Figure 9.4:26

疾患の進行（CKD ステージ）が EPO の曝露量と同様に EPO の最大反応を増加させたため、CKD ステージを、健康成人と CKD 患者の EPO 反応の差を説明するために、Kprod と傾きへの共変量として組み入れた。更に、腹膜透析患者は EPO の推移の形状に影響し、EPO の最大反応の増加に関連していた。このため、Kprod に対する腹膜透析患者の効果もモデルに組み入れた。

CKD ステージが異なる被験者間でダプロデュスタットの効果が異なることを図 2.7.2.3-5 に示す。

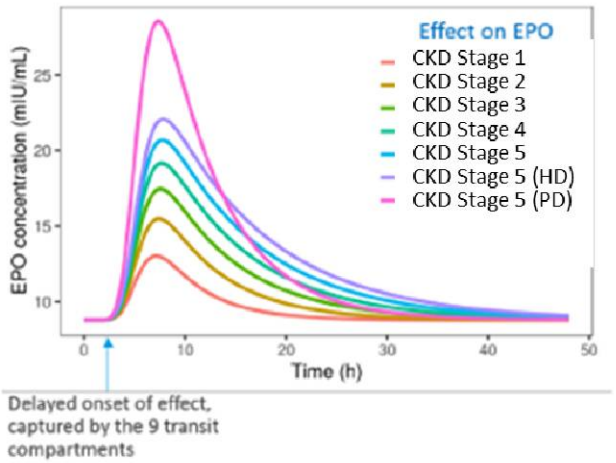


図 2.7.2.3-5　　第 I 相及び第 II 相 PK/EPO モデルによって得られる典型的な被験者における EPO 濃度の予測推移

（体重 70 kg、ダプロデュスタット 4 mg、併用薬投与なしでのシミュレーション）
Source: Pop-PK phase1-2 report Figure 9.4:27

Final PK/EPO モデルにより、すべての臨床試験及び日本人及び白人被験者（PHI115385 試験）の EPO 濃度推移が適切に記述された。

ダプロデュスタット濃度と EPO 濃度の関係に及ぼす共変量の影響を調べたところ、曝露量－反応性の関係は日本人と白人で類似していた。更に、第 I 相及び第 II 相 PK/EPO 解析から、ダプロデュスタットの EPO に対する作用に性別での差異、体重との関係は示唆されなかった。しかし、体重の増加により EPO ベースラインが高くなる傾向が認められた。

傾きは、%CV が 1223%であり、大きな個体間変動が認められた。

2.7.2.3.6.2.　　治療効果に関係する薬力学的特性

ダプロデュスタットは、PHD1、PHD2 及び PHD3 の阻害を介して赤血球産生を刺激し、鉄代謝を調節する。この PHD 阻害作用は、転写因子である HIF1α 及び HIF2α を核内で蓄積させ、エリスロポエチン及び鉄代謝に関与する遺伝子（トランスフェリン、フェロポルチン、十二指腸チトクロム b）を含む HIF 応答性遺伝子の転写を増加させる。非臨床及び臨床薬力学的データから、ダプロデュスタットは生理的に内因性 EPO 産生を誘導し、ヘプシジン値を低下させることによって赤血球産生を増加させ、その結果､PHD 阻害薬の作用機序と一致する主要評価項目である Hgb 値を上昇させる。

ダプロデュスタットの主要代謝物は、立体異性体を含めて、ラットの PHD2 と PHD3、イヌの PHD3、ヒトの PHD1、PHD2 と PHD3 に対していずれも同程度の阻害作用を示し、IC50 値はダプロデュスタットと同様である（2.6.2.2.2.1.）。全体として、in vitro 及び非臨床試験のデータから、これらの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.）。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。また、代謝物の曝露量は透析患者の非透析日を除き、長期間にわたり、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ことから、各被験者の用量調節に代謝物の寄与の程度を考慮する必要はないと考えられる。

ダプロデュスタットは投与後 6～8 時間に用量増加に伴い EPO 濃度を上昇させることが示された。更に、健康成人を対象とした臨床薬理試験において、ダプロデュスタット（臨床用量）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た（2.7.2.2.2.1.3.1）。ダプロデュスタット投与後、赤血球産生量の増加によって生じる新しい Hgb の定常状態レベルは初回投与の数ヵ月後に達する（RBC lifespan：81.9 days、表 2.7.2.3-11）。これらの時間推移は臨床試験の反応プロファイル（作用機序）と一致している。

2.7.2.3.6.2.1.　赤血球生成系マーカーへの影響

ダプロデュスタット（臨床用量）の単回投与後 6～8 時間に用量増加に伴い EPO 濃度は上昇し、単回又は反復投与後 24 時間で概ねベースライン値に復した（2.7.2.2.2.1.3.1）。

ダプロデュスタット濃度と EPO 濃度との関係を、第 I 相及び第 II 相試験データの非線形混合効果モデル解析により検討した（2.7.2.3.6.1.1.）。

CKD ステージは、ダプロデュスタット濃度と EPO 産生速度及び傾きの関係に影響を及ぼし、ダプロデュスタットによる健康成人と腎機能低下者における反応の差を明らかにした。更に、腹膜透析も EPO の濃度推移の形状に影響し、最大 EPO 応答の増加とも関連する。大きな個体間変動が推定されたことには注意すべきである（2.7.2.3.6.1.1.）。また、ダプロデュスタット 5 mg を経口投与したとき、腎機能低下者（HD、ND 及び PD 被験者）における EPO の濃度推移は大きなばらつきが認められたものの、同様であった（PHI115573 及び 200942 試験：2.7.2.2.2.1.4.1.）。有効性の主要評価項目が Hgb であった第 III 相試験では、ESA 切り替え HD 患者、ND 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（2.7.3.3.2.1.5.1.）。これらの成績から、母集団 PK/EPO 解析において、HD、ND 及び PD 患者の間に認められた EPO の反応性の差は、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。

2.7.2.3.6.2.2.　鉄代謝及び鉄利用マーカーへの影響

健康成人を対象としたダプロデュスタット単回投与の臨床薬理試験において、血清鉄、TIBC、UIBC、フェリチン、ヘプシジンを評価した。2～300 mg の用量範囲で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、TIBC 及び UIBC のベースライン値からの上昇傾向が認められ、血清鉄、ヘプシジンについては、ベースライン値からの低下傾向が認められた（2.7.2.2.2.1.3.2.）。

2.7.2.3.6.2.3.　血管内皮増殖因子への影響

ダプロデュスタット単回経口投与後、VEGF 濃度は投与後 2～8 時間に用量増加に伴い上昇した。健康成人に単回投与したとき、50 mg を超える用量で顕著な上昇が認められ、投与後 24 時間にかけて低下した。臨床用量の反復投与では、VEGF 濃度のばらつきは大きく、被験者数も少ないため、プラセボと比較して一貫した傾向は認められなかった（PHX111427、PHI115385 及び PHI112842 試験：2.7.2.2.2.1.3.3.）。

2.7.2.3.6.3.　その他の薬理学的特性

心室再分極に対する作用

ダプロデュスタット 75 又は 500 mg の単回投与後の心室再分極への影響（プラセボ及び陽性対照）を検討した。その結果、ダプロデュスタット投与後の各測定時点の QTcF 間隔のベースライン値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、すべての時点において臨床的に有意な閾値（10 msec）を下回り、ダプロデュスタットは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）。

心拍数のベースラインからの補正平均変化量のプラセボとの差を解析した結果、ダプロデュスタット 75 及び 500 mg のいずれにおいても増加が認められた。心拍数の平均変化量の最大値は投与後 8 時間にそれぞれ約 6 及び 17 beats/min（75 及び 500 mg）であった。

肺動脈収縮期圧に対する作用

軽度から中等度の三尖弁逆流を有する被験者を対象として、正常酸素状態下においてダプロデュスタット 5 及び 100 mg を反復投与したとき、PASP への臨床的に意義のある影響は認められず、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.）。

2.7.2.3.7.　用量-反応関係

2.7.2.3.7.1.　第 III 相試験の用量選択

第 III 相試験（201753、201754 及び 204716 試験）の開始用量、各被験者の維持用量の調節アルゴリズムは、腎性貧血を有する CKD 患者に 0.5～25 mg を 1 日 1 回投与した結果を含む、PHI112844、PHI113747、PHI113633、PHI116099、PHI116581 及び PHI116582 試験の第 II 相試験のデータを併合解析した結果に基づき選択した。投与量と Hgb 経時変化の関係を記述できる母集団 Dose-Hgb モデルを構築した（2.7.2.3.7.2.1.）。このモデルを用いた臨床試験シミュレーションによって、第 III 相試験の開始用量の適切性、及び主要な評価項目である Hgb に対する各被験者の維持用量の調節アルゴリズムを評価した（2.7.2.3.7.2.2.）。

ダプロデュスタットの臨床試験における主要な有効性評価項目は Hgb である。ダプロデュスタットの投与は、Hgb の目標濃度範囲に対し、CKD 患者ごとの用量調節によって行われ、この Hgb 目標値は、CKD 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 が新たな定常状態に達するには数ヵ月を要し、被験者ごとに用量調節が必要である。したがって、Hgb 濃度を規定の間隔でモニタリングすることが、Hgb の目標範囲内に到達させるために重要であり、ダプロデュスタットの適切な用量調節が必要になる。

開始用量

腎性貧血の治療に関する国際臨床ガイドラインでは、Hgb の急激な上昇（4 週間に 2 g/dL を超える増加）は避けるべきとされている[Levin, 2013]。Dose-Hgb モデルによるシミュレー

ション結果（2.7.2.3.7.2.2.）及び日本の第 II 相試験、並びに ND 及び HD 患者による国際共同第 II 相臨床試験の結果は、ESA 非使用患者（すなわち、試験開始前に ESA 又は rhEPO アナログを使用していない）において、4 mg のダプロデュスタットの投与が、4 週間の治療後に 2 g/dL を超える急激な平均 Hgb の上昇を伴わず、ND（平均 0.67 g/dL、範囲：0.49～0.85 g/dL）及び HD 患者（平均 0.45 g/dL、範囲：0.33～0.61 g/dL）で 1 g/dL を下回る適度な Hgb の上昇を生じることを示した。また、ESA 使用者でも、ダプロデュスタットの 4 mg が、4 週間で 2 g/dL を超える平均 Hgb の上昇を避けながら、ND 患者（平均 0.29 g/dL、範囲：0.12～0.45 g/dL）及び HD 患者（平均 -0.23 g/dL、範囲：-0.33～-0.05 g/dL）で Hgb にベースラインからのわずかな変化をもたらし、目標値 Hgb を維持する用量であることが示された。共変量解析から、ベースラインの Hgb、体重、及び過去の ESA 投与量がダプロデュスタットによる Hgb 反応の最も重要な共変量であることが明らかになった。しかし、これらの因子の効果は、ダプロデュスタットの反応における個体間変動よりも小さかった。したがって、ベースラインの Hgb、体重、及び過去の ESA 投与量に関わりなく ESA 使用者である HD 患者、ESA 非使用者である HD 患者、ESA 使用者である ND 患者、及び ESA 非使用者である ND 患者へのダプロデュスタットの開始用量は、すべて 4 mg とした。

Dose-Hgb モデルの構築に用いた被験者集団に PD 患者は含まれなかったため、PD 患者を対象としたシミュレーションは行わず、第 III 相試験では ND 患者と同じ開始用量及び用量調節アルゴリズムを PD 患者に適用した（2.7.3.1.3.2.2.）。

維持用量範囲及び各被験者の用量調節アルゴリズム

Dose-Hgb モデルを用いたシミュレーションの結果から、ダプロデュスタットの反応は被験者間で大きく異なり、目標 Hgb 範囲の中心に達するのに必要となる用量は 1～24 mg の範囲であることが示された。各被験者で目標 Hgb 値に到達し、維持するためには各被験者で用量調節が必要であるため、第 III 相試験では維持用量として 8 つの用量レベル（1、2、4、6、8、12、18、24 mg）を選択した。用量の調節は、一度に 1 段階ずつ実施することとした。

第 III 相試験の用量選択をサポートするモデル解析及びシミュレーションに関しては、2.7.2.3.7.2.1.及び 2.7.2.3.7.2.2.に記載する。

2.7.2.3.7.2.　母集団 PD モデル解析及びシミュレーション

2.7.2.3.7.2.1.　対象疾患患者におけるダプロデュスタットの Dose-Hgb モデル解析

腎性貧血を有する CKD 患者を対象とした 6 つの試験（PHI112844、PHI116581、PHI116582、PHI116099、PHI113633 及び PHI113747 試験）の Hgb 経時変化データを併合し、プラセボ又はダプロデュスタット 0.5～25 mg の 1 日 1 回投与後の Hgb 経時変化を記述する、longitudinal 非線形混合効果モデルを構築した。

前駆細胞コンパートメント及び 12 のトランジットコンパートメントを用い、赤血球動態及び赤血球寿命を記述した。モデルパラメータは、NONMEM の importance sampling estimation 法を用いて推定し、7 つのモデルパラメータについては完全な共分散行列を推定した。有意な共変量を決定するために reduced モデルに更に変数減少法を使用し、用量設定

のために最も関連性のある共変量（体重、前治療の ESA 用量、投与前 Hgb 値）を含むより簡潔なモデル（用量設定モデル）を構築した。

得られた Dose-Hgb モデル（図 2.7.2.3-6）は、第 II 相試験で得られた Hgb データを適切に記述した。reduced モデルから得られた共変量効果の要約を表 2.7.2.3-10 に、Dose-Hgb（用量設定モデル）パラメータを表 2.7.2.3-11 に示す。得られたモデルは、腎性貧血を有する CKD 患者を対象とした第 III 相試験のダプロデュスタットの投与量をサポートするために用いた（2.7.2.3.7.2.2.）。

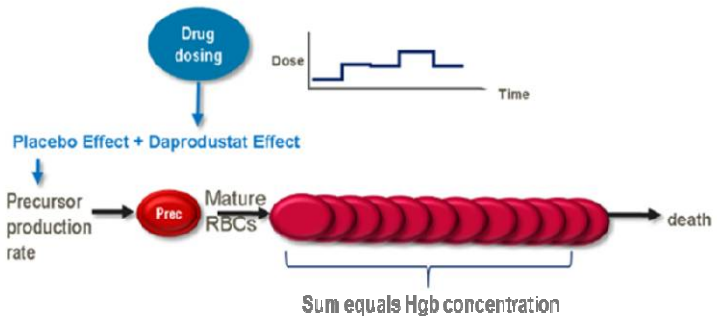


図 2.7.2.3-6　　Dose-Hgb モデルの模式図

Source: 2015N248947_00, Figure3 を一部改変

表 2.7.2.3-10　　Dose-Hgb reduced モデルパラメータに対する連続共変量効果の要約

Parameter	Covariate	Covariate relationship	Observed 10th - 90th percentile value of covariate	Fold change in parameter at 10th-90th percentile value of covariate
Slope	Body weight (WT)	Slope x $(WT/70)^{-0.526}$	48-101 kg	1.22-0.82
	Baseline TSAT	Slope x $(TSAT/20)^{0.307}$	17-50%	0.95-1.32
Placebo	Prior ESA dose (PEPO)	Placebo x $(PEPO/5000)^{-0.0673}$	1500-10000 U/week	1.08-0.95
	Baseline reticulocyte count (RETI)	Placebo x $(RETI/40)^{0.0621}$	18-81(10^9/L)	0.95-10.4
	Baseline hepcidin conc. (HEP)	Placebo x $(HEP/300)^{-0.0415}$	127-734 ng/mL	1.04-0.96

Source: Document Number 2015N248947_00, Table 9
TSAT: トランスフェリン飽和度

表 2.7.2.3-11　Dose-Hgb（用量設定）モデルパラメータの要約

Parameter	Estimate	RSE	
Baseline Hgb ND ESA non-user	98.9 g/L	0.5%	
Baseline Hgb HD ESA non-user	93.3 g/L	2.1%	
Baseline Hgb ND ESA switch	101 g/L	1.1%	
Baseline Hgb HD ESA switch	106 g/L	0.4%	
Baseline Hgb Japanese ND ESA non-user	96.7 g/L	0.9%	
Baseline Hgb Japanese ND ESA switch	99.3 g/L	1.2%	
Baseline Hgb Japanese HD ESA switch	107 g/L	0.5%	
RBC lifespan in 4 week studies (proportion)	0.67	5%	
Slope ND	0.0674 mg^{-1}	6.7%	
Slope HD	0.0493 mg^{-1}	7.3%	
Gamma	0.828	3.2%	
RBC lifespan	81.9 days	4.2%	
Placebo ND ESA non-user control arm	1.02	3.7%	
Placebo ND ESA non-user	0.958	1%	
Placebo HD ESA non-user	0.833	4%	
Placebo HD ESA switch	0.721	1.5%	
Placebo ND ESA switch	0.843	2.2%	
Placebo during screening (all subs)	0.958	0.9%	
Proportional residual error	0.0354	1.5%	
Effect of body weight on Slope $[(WT/70)^{Theta}]$	-0.497	18.9%	
Effect of Prior ESA dose on Placebo $[(ESA\ DOSE/5000)^{Theta}]$	-0.0745	16.5%	
Random-effects	CVb%	RSE	Shrinkage
Baseline Hgb	SD=7.0 g/dL	7.6%	4.8%
Slope	90.1%	13.3%	31.6%
Post screening Placebo effect	16.2%	12.6%	22.4%
RBC lifespan	60.3%	11.1%	27.9%
Residual variability	35.2%	9%	16.7%
Screening Placebo effect	14.8%	16%	23.1%
Gamma	34.7%	17.8%	38%

Source: Document Number 2015N248947_00, Table 10
RBC: 赤血球数

全体の解析には、ダプロデュスタット（81%）又はプラセボ（ESA 以外の標準治療を受けた被験者を含む、19%）のいずれかを投与した 710 例の被験者から得られた 11810 点の Hgb データ（中央検査施設から 63%、残りの検体は HemoCue から）が含まれた。被験者の多くは白人（59%）であり、次いで日本人（21%）及び黒人又はアフリカ系アメリカ人（10%）であった。対象集団として男女と ND 及び HD 患者をほぼ同数で含み、48%の被験者が過去 4 週間以内に ESA を使用していた。

ダプロデュスタットの 1 日 1 回投与での Hgb に対する用量反応は、調べた用量（0.5～24 mg）で概ね線形であり、γ 値は 0.828 であった。

曝露量（AUC）は、用量単独よりも良好な反応予測因子ではなかったが、おそらく、個々の AUC 予測値の不確実性、ばらつき、及びダプロデュスタット投与後の最終 Hgb 濃度が多数の因子の影響を受ける特性のためと考えられる。

2.7.2.3.7.2.2.　Dose-Hgb モデルによるシミュレーション（第 III 相臨床試験計画のシミュレーション）

以下の 3 つの第 III 相試験の用量設定の妥当性をサポートするためにシミュレーションを実施した。

- ND/PD ESA 使用/非使用者：201753 試験
- HD ESA 非使用者：204716 試験
- HD ESA 使用者：201754 試験

Dose-Hgb モデルによるシミュレーションの目的は以下のとおりである。

- 日本人集団の共変量分布を用いて、第 III 相試験で必要とされる用量範囲を予測する。
- 各集団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。

構築した Dose-Hgb モデル（2.7.2.3.7.2.1.）を用いて、以下の 3 つの手順によりシミュレーションを実施した。

最初に、体重及び過去の ESA 使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（共変量分布スクリプト）。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の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（用量範囲シミュレーションスクリプト）。更に、シミュレーションで得られた Hgb の初期変化に基づいて、患者集団（ND と HD、ESA 非使用者と ESA 使用者）毎に適切な開始用量及び切替え開始用量を決定した。また、第 III 相試験計画時に設定した開始用量、用量範囲、投与量レベル、及び各被験者の用量調節アルゴリズムを、Hgb 経時変化のシミュレーションを通して評価した（臨床試験シミュレーションスクリプト）。

日本人集団の共変量分布

日本人集団の共変量分布の推定パラメータ［geometric mean (CV%)］は、体重：56.9 (21.3%) kg、過去の ESA 使用量：2788 (69.3%) IU/週間であった。

日本人集団の共変量分布を用いた、第 III 相試験で必要な用量範囲のシミュレーション

Dose-Hgb モデルを用いたシミュレーションの結果、ダプロデュスタットの効果は被験者間で大きく異なり、対象とする各 CKD 患者集団で目標 Hgb 値に達し、維持するのに 1～24 mg の用量が必要であることが示された。したがって、維持用量として合計 8 用量レベル（1、2、4、6、8、12、18、24 mg）を選択した。

各集団に対する開始用量の決定、及び提案する用量調節アルゴリズムを確認するためのシミュレーション

Dose-Hgb モデルを用いたシミュレーション（用量範囲シミュレーション）の結果から、目標 Hgb 範囲の中心に達するために必要な用量の最頻値は 3.3～4.4 mg であることが示され

た。この知見は、4 mg が開始用量（ダプロデュスタット療法を開始する ESA 非使用患者に対する用量）及び切替え開始用量（既存の ESA 療法からダプロデュスタットに切り替える患者に対する用量）に対する適切な選択肢であることを示唆した。

このため、4 mg を用いてダプロデュスタット投与開始 4 週間での Hgb 変化のシミュレーション（臨床試験シミュレーション）を実施した。結果を表 2.7.2.3-12 に示す。

表 2.7.2.3-12　100 試験分の臨床試験シミュレーションから得られたダプロデュスタット投与開始後 4 週時の平均 Hgb 変化の要約

	ND ESA Non-User 4 mg	HD ESA Non-User 4 mg	ND ESA User 4 mg	HD ESA User 4 mg
Mean (SD) [g/dL] Min, Max	0.67 (0.064) 0.49, 0.85	0.45 (0.057) 0.33, 0.61	0.29 (0.067) 0.12, 0.45	-0.23 (0.058) -0.33, -0.05
≥ 2 g/dL/4w change Patients Mean (SD) [%] Min, Max	 3.8 (2.0) 0, 10	 1.3 (1.1) 0, 4	 0.9 (1.0) 0, 4	 0.1 (0.2) 0, 1

Source: Document Number 2017N336458_00, Table 5, Table 6
Clinical trial simulations (100 studies, n=100)

ESA 非使用者では、Hgb を上昇させることを目的として臨床試験シミュレーションを実施した。シミュレーションの結果、4 mg の投与量で、ND 患者では 4 週間の平均変化量が 0.67 g/dL であり、投与開始 4 週で Hgb の 2 g/dL 以上の上昇を示す患者は 3.8%と予測された。HD 患者では 4 週間の平均変化量は 0.45 g/dL で、投与開始 4 週で Hgb の 2 g/dL 以上の上昇を示す患者は 1.3%であると予測された。

ESA 使用者では、Hgb を上昇させるのではなく、目標範囲内に Hgb を維持することを目的として臨床試験シミュレーションを実施した。4 mg の投与量で、ND 患者では 4 週間の平均変化量が 0.29 g/dL で Hgb を目標範囲内に維持し、投与開始 4 週で Hgb の 2 g/dL 以上の上昇を示す被験者は 0.9%と予測された。HD 患者では 4 週間の平均変化量は -0.23 g/dL で、投与開始 4 週で Hgb の 2 g/dL 以上の上昇を示す被験者は 0.1%であると予測された。シミュレーションは、ESA 使用の HD 患者で初期の 4 週間に Hgb の減少を予測したが、この Hgb 減少はダプロデュスタット投与開始時の急速な Hgb 上昇よりも好ましいと考えられた。

臨床試験シミュレーションの結果から、ND 及び HD 患者に対する用量調節アルゴリズムに従い、個々の Hgb 反応に基づいて 4 週間ごとにダプロデュスタットの維持用量を調節することで Hgb を適切に維持できると考えられた。また、ダプロデュスタットによる治療の開始後又は ESA からの切り替え後、Hgb 値は概ね 24 週間で安定化すると予測された。

各被験者の用量調節アルゴリズムの主要な要素は、Hgb 濃度が目標範囲内にある場合、又は目標 Hgb 範囲未満で適切な Hgb 上昇速度（投与 4 週間で 0.5 g/dL 以上 2.0 g/dL 未満）である場合には、用量調整を控えることである。臨床試験シミュレーションで適切性を確認した各被験者の用量調節アルゴリズムは、第 III 相試験で用いた各被験者の用量調節アルゴリズム（2.7.3.1.3.2.2.）と同じものである。

臨床試験シミュレーションにより、ESA 使用者又は非使用者の ND 患者及び HD 患者の日本人第 III 相試験における 4 mg の開始用量の適切性が確認された。また、日本の第 III 相臨床試験における用量レベル（1、2、4、6、8、12、18 及び 24 mg）及び各被験者の用量調節アルゴリズムの適切性が確認され、各患者集団が目標 Hgb 範囲に到達し維持されると予想された。

2.7.2.3.7.3.　第 III 相臨床試験での用量設定のまとめ

2.7.2.3.7.3.1.　開始用量

第 II 相試験データを用いたモデル構築及びシミュレーションを、ND 患者及び HD 患者における国内第 III 相試験での開始用量選択に活用した。ESA 非使用者及び ESA 使用者でのダプロデュスタットの開始用量／切替え開始用量を選択するためにシミュレーションを実施した。

- シミュレーションは、国内第 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ことを支持した。
- 第 III 相試験シミュレーションでは、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 回投与することが支持された。

2.7.2.3.7.3.2.　各被験者の維持用量の調節アルゴリズム

モデル構築とシミュレーションを、ND 及び HD 患者における国内第 III 相試験での維持用量と調節アルゴリズムの選択に活用した。シミュレーションには、個々の Hgb 反応に基づく、用量調節アルゴリズムに従った 4 週間ごとの用量調節を含み、用量調節は一度に 1 用量レベルで実施した。

- 国内第 III 相試験では、1、2、4、6、8、12、18、24 mg のダプロデュスタットの 1 日 1 回投与の維持用量レベルが推奨された。

2.7.2.3.8.　人種／民族

2.7.2.3.8.1.　日本人への影響

日本人集団におけるダプロデュスタット及び代謝物の PK は、健康成人（10～100 mg）における単回投与試験（PHI115385 試験）で検討された。日本人と外国人被験者において、ダプロデュスタット及び代謝物の曝露量は、外国人被験者と比較して平均体重が軽い日本人被験者ではダプロデュスタット及び代謝物の曝露量がわずかに高かったが 2 倍未満であり、顕著な差は認められなかった（2.7.2.2.1.2.1.1.）。

PHI116099 試験（HD 患者では 4～10 mg）、PHI113633 試験（HD 患者では 2～25 mg）及び PHI113747 試験（ND 患者では 0.5～10 mg）に参加した日本人 CKD 患者、並びに日本人健康成人（207727 試験）を対象に食事の影響及び生物学的同等性試験に参加した日本人被験者のデータが第 I 相及び第 II 相の母集団 PK 解析に含められた。第 I 相及び第 II 相母集団 PK 解析では、「日本人」はダプロデュスタットの曝露量の共変量として特定されなかった。

しかし、母集団 PK モデルに allometric scaling が組み込まれ、日本人と外国人の体重の差異が十分に知られていることから[Deurenberg, 2001]、日本人と外国人のダプロデュスタットの曝露量における軽い体重の影響が更に検討された（図 2.7.2.3-3）。これらの結果から、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範囲内に含まれ、他の民族と比べ、日本人被験者におけるダプロデュスタットの曝露量に臨床的に重要な懸念はないことが確認された。

代謝物の母集団 PK モデルにも allometric scaling が組み込まれており、M4 の日本人（M4 の見かけの分布容積は、日本人では外国人より約 19%低値）を除き、代謝物の薬物動態に人種は共変量として特定されなかった（2.7.2.3.1.2.1.）。日本人が M4 に影響する可能性の理由は現時点で不明である。

PHI116099 及び PHI113633 試験の日本人の HD 患者のデータが第 II 相母集団 PK 解析に含まれており、日本人を含む血液透析患者の民族別のダプロデュスタット及び主要代謝物（M2、M3、M13）並びに M4 の用量標準化した曝露量の推定値を透析日及び非透析日ごとに、表 2.7.2.3-13 及び表 2.7.2.3-14 に示す。

表 2.7.2.3-13　第 I 相及び第 II 相母集団 PK 解析:血液透析患者（透析日）における民族別の用量標準化後のダプロデュスタットの AUC（post hoc 推定値）

Dialysis	Study	N	Baseline Demographics			Dose Normalized Model Predicted PK Exposure (Geometric Mean (95%CI))				
			Age[a] (y)	Sex (M:F)(%)	Body Weight[a] (kg)	Parent AUC (ng·h/mL/mg)	M2 AUC (ng·h/mL/mg)	M3 AUC (ng·h/mL/mg)	M4 AUC (ng·h/mL/mg)	M13 AUC (ng·h/mL/mg)
Japanese	PHI116099/ PHI113633	96	61.5 (18.9)	53:43 (55.2, 44.8)	55.3 (20.7)	44.7 (41.4, 48.3)	22.8 (21.4, 24.3)	33.4 (31.6, 35.3)	9.02 (8.40, 9.69)	26.1 (24.1, 28.2)
Non-Japanese	PHI113633	127	57.8 (26.4)	77:50 (60.6, 39.4)	78.4 (26.6)	41.9 (37.5, 46.7)	15.6 (14.4, 16.8)	22.3 (20.8, 23.9)	6.30 (5.79, 6.85)	19.2 (17.8, 20.7)
White or Caucasian	PHI113633	110	58.3 (26.8)	64:46 (58.2, 41.8)	76.6 (25.3)	41.4 (37.0, 46.4)	15.0 (13.8, 16.3)	21.6 (20.0, 23.3)	6.10 (5.58, 6.66)	18.9 (17.4, 20.4)
Black/Afr. Am.	PHI113633	17	54.9 (23.2)	13:4 (76.5, 23.5)	91.1 (30.3)	48.5 (31.6, 74.7)	20.2 (16.4, 24.8)	28.0 (23.1, 33.9)	7.77 (6.09, 9.92)	21.9 (17.8, 26.9)

Source: Pop-PK phase1-2 report Table 13.4:95, Table 13.4:96
a: Geometric mean (%CV)

表 2.7.2.3-14　第 I 相及び第 II 相試験の母集団 PK 解析:血液透析患者（非透析日）における民族別の用量標準化後のダプロデュスタットの AUC（post hoc 推定値）

Non-Dialysis	Study	N	Baseline Demographics			Dose Normalized Model Predicted PK Exposure (Geometric Mean (95%CI))				
			Age[a] (y)	Sex (M: F) (%)	Body Weight[a] (kg)	Parent AUC (ng·h/mL/mg)	M2 AUC (ng·h/mL/mg)	M3 AUC (ng·h/mL/mg)	M4 AUC (ng·h/mL/mg)	M13 AUC (ng·h/mL/mg)
Japanese	PHI116099/ PHI113633	96	61.5 (18.9)	53:43 (55.2, 44.8)	55.3 (20.7)	45.3 (41.5, 49.5)	42.5 (39.9, 45.3)	59.5 (56.4, 62.8)	15.5 (14.3, 16.8)	47.3 (43.6, 51.2)
Non-Japanese	PHI113633	127	57.8 (26.4)	77:50 (60.6, 39.4)	78.4 (26.6)	42.8 (38.6, 47.4)	31.5 (29.0, 34.2)	42.5 (39.5, 45.8)	11.7 (10.5, 13.0)	35.9 (32.9, 39.1)
White or Caucasian	PHI113633	110	58.3 (26.8)	64:46 (58.2, 41.8)	76.6 (25.3)	45.0 (40.1, 50.6)	30.5 (27.9, 33.3)	41.2 (38.1, 44.6)	11.5 (10.3, 13.0)	34.9 (31.8, 38.3)
Black/Afr. Am.	PHI113633	17	54.9 (23.2)	13:4 (76.5, 23.5)	91.1 (30.3)	34.9 (28.3, 42.9)	36.6 (29.6, 45.3)	49.3 (40.4, 60.1)	12.4 (9.57, 16.0)	41.2 (32.7, 51.9)

Source: Pop-PK phase1-2 report, Table 13.4:95, Table 13.4:96
a: Geometric mean (%CV)

予測のとおり、ダプロデュスタットの曝露量は、外国人に比べて日本人でわずかに高く、平均体重の軽さと一致していた。ダプロデュスタットは CYP2C8 の基質であり、CYP2C8 の遺伝子多型（例、CYP2C8*3）の頻度は白人／ヨーロッパ系集団よりも日本集団で低い [Aquilante, 2013]。結果として、平均 CYP2C8 活性は白人／ヨーロッパ系集団よりも日本人集団において低い可能性があり、日本人被験者におけるやや高いダプロデュスタットの曝露量（幾何平均値）と一致するが、曝露量の増加の程度は小さく、日本人被験者におけるダプロデュスタットの曝露量の 95%CI は外国人被験者と重複していた。

3 種類の主要代謝物の AUC は、外国人の HD 被験者よりも日本人では高く、体重が軽いことと一致していた。非血液透析日の代謝物の曝露量は血液透析日よりも高く、血液透析による代謝物のクリアランスの存在と一致することが確認された。また、母集団 PK 解析の結果から予測されるように、日本人の M4 の曝露量は外国人よりも高値であったが、M4 の DRM に対する比率は、非透析日においても主要代謝物の比率（DRM の 10%未満）を下回っていた。

PHI115385 試験のデータから、日本人及び外国人の健康被験者における薬力学的反応（EPO の反応、鉄利用及び造血のマーカー）は、その他の健康成人の試験成績と概ね同様であった。腎性貧血を有する CKD 患者においても、日本人と外国人の EPO 反応に臨床的に意味のある差は認められず、これは、EPO 解析によっても裏付けられ、もととなる曝露量ー反応曲線は白人と日本人で類似していた（2.7.2.3.6.1.1.）。

2.7.2.3.9.　結論

ダプロデュスタットの薬物動態特性の要約を 2.7.2.1.2 にまとめ、PK、PD、PK/PD の関係、及びダプロデュスタットの薬物相互作用プロファイルについて、以下に結論を要約する。

2.7.2.3.9.1.　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。
- 静脈内投与後の CL（約 19 L/h）はヒト肝血流量の約 18%である。母集団 PK 解析から推定された CL/F は 24.6 L/h であった。
- 健康成人における定常状態での Vss は 14.3 L であり、細胞外液の容積に類似していた。
- 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薬物関連物質の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曝露量は用量比例性を示した。
- 定常状態の血漿中の主な循環物質として、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。

2.7.2.3.9.2.　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 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で、ダプロデュスタット投与開始後 4 週時の Hgb の変化量の分布は重なっており、クロピドグレルの併用有無による投与初期の Hgb 変化への影響はみられなかったことから、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た。

- 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。
- Gemfiblozil 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。

2.7.2.3.9.3.　特別な集団

2.7.2.3.9.3.1.　小児と若年者

- 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 は評価されていない。

2.7.2.3.9.3.2.　高齢者と性別

- 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ず、65 歳以上の高齢者もしくは性別により開始用量の調整は推奨しない。
- 1[redacted]～9[redacted] 歳の成人の母集団 PK 解析から、年齢はダプロデュスタットの PK に影響を及ぼさないことが示された。

2.7.2.3.9.3.3.　腎機能低下者

- 定常状態におけるダプロデュスタットの曝露量は、健康成人（腎機能正常者）及び腎機能低下者（HD 及び PD 被験者含む）で概ね同程度であった。
- 第 III 相母集団 PK 解析の結果、GFR と曝露量の間に関連性は認められず、疾患の進行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。
- ダプロデュスタットは血液透析では除去されず、血液透析日（透析前又は透析後）又は非透析日のいずれの投与も可能である。
- 代謝物の曝露量は、腎機能正常者と比較して、腎機能低下者（ステージ 3～5 の CKD 被験者）で高かった。代謝物の曝露量は、透析日と比較して非透析日で高かった。

2.7.2.3.9.3.4.　肝機能低下者

- 母集団 PK 解析において、軽度から中等度の肝機能低下（Child-Pugh クラス A 及び B）は、F の増加及び AUC(0-inf)と Cmax の 1.48 倍増加をもたらすことが示された。
- 重度（Child-Pugh クラス C）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されていない。

2.7.2.3.9.3.5.　人種／民族

- 被験者の人種又は民族による開始用量の調節は推奨しない。

2.7.2.3.9.4.　薬力学

2.7.2.3.9.4.1.　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 時間で概ねベースライン値に復した。
- 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、血清鉄及び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）を投与したとき、VEGF 濃度の上昇が認められた。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。

2.7.2.3.9.4.2.　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 の単回投与後に心室再分極に影響を及ぼさなかった。心拍数のベースラインからの補正平均変化量について、プラセボと比較した結果、75 及び 500 mg のいずれにおいても増加が認められた。心拍数の平均最大増加は、投与後 8 時間に 75 mg で約 6 beats/min、500 mg で約 17 beats/min であった。
- ダプロデュスタットは、健康成人に 5 又は 100 mg 投与後、正常酸素条件下で PASP を増加させず、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。

2.7.2.4.　特別な試験

該当なし

2.7.2.5. 付録

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の一覧表

Study Identifier Study Status Study Report Location Study Phase	Study Objective(s)	Study Design	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	No. of Subjects (Gender M/F) Mean Age (standard deviation)	Treatment Details (Drug/Dose/Form/Route/Frequency/ Duration)
PHI115385; Completed (Full CPSR); m5.3.3.1; Phase I	SD PK, PD, Safety	Randomized, single-blind, placebo-controlled, dose-escalation (Part 1), fixed sequence, open-label, dose-escalation (Part 2), PK and PD study of single oral doses of daprodustat in healthy Japanese and Caucasian subjects	Healthy subjects Part 1: Japanese Part 2: Caucasian	Part 1: 19 (19/0) 27.5 y (4.48) Part 2: 14 (14/0) 27.5 y (6.99)	Part 1: Placebo, 10, 25, 50, or 100 mg daprodustat; tablet; Oral; SD Part 2: 10, 25, or 100 mg daprodustat tablet; Oral; SD
PHX111427; Completed (Full CPSR); m5.3.3.1; Phase I	SD PK, PD, Safety	Randomized, single-blind, placebo-controlled, dose-escalation PK and PD study of single oral doses of daprodustat in healthy subjects	Healthy subjects	36 (28/8) 36.5 y (10.6)	Placebo, 2, 5, 15, 50, 150, 300 mg daprodustat; tablet; Oral; SD
PHI112842; Completed (Full CPSR); m5.3.3.1; Phase I	RD PK, PD, Safety	Randomized, single-blind, placebo-controlled, dose-escalation, PK, PD study of repeat oral doses of daprodustat in healthy subjects	Healthy subjects	30 (30/0) 25.9 y (7.12)	Placebo, 15, 50, 75, 100 mg daprodustat OD, 25 mg BID; tablet; Oral; 14 days RD
200232; Completed (Full CPSR); m5.3.1.1; Phase I	[^{14}C]-GSK1278863 PK, Safety, Absolute bioavailability, Mass balance	Open-label, non-randomized, 2-period, single-sequence, crossover in healthy males	Healthy subjects	6 (6/0) 40.7 y (8.57)	Period 1: 6 mg daprodustat; tablet; Oral; SD, 50 µg [^{14}C]-GSK1278863 IV infusion 1 h later Period 2: 25 mg [^{14}C]-GSK1278863, Oral solution, SD
PHI112843; Completed (Full CPSR); m5.3.3.3; Phase I	PK, PD, Safety	SD, randomized, single-blind (part 1), and fixed sequence, open-label (part 2), PK and PD study in subjects with renal impairment and matched healthy subjects	Part 1: Stage 3/4 CKD and matched healthy subjects Part 2: Stage 5 HD CKD	Part 1: Stage 3/4 CKD: 50 mg to 150 mg: 4 (4/0) 55.0 y (12.4) 150 mg to 50 mg: 4 (2/2) 51.8 y (7.50) Healthy subjects: 5 (3/2) 47.2 y (6.38) Part 2: 4 (3/1)	Part 1: 50, 150 mg daprodustat; tablet; Oral; SD Part 2: 150 mg daprodustat; tablet; Oral; SD on a dialysis day and on a non-dialysis day

Study Identifier Study Status Study Report Location Study Phase	Study Objective(s)	Study Design	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	No. of Subjects (Gender M/F) Mean Age (standard deviation)	Treatment Details (Drug/Dose/Form/Route/Frequency/ Duration)
				49.5 y (9.98)	
PHI115573; Completed (Full CPSR); m5.3.3.3; Phase I	PK, Safety and tolerability	RD, open-label, parallel-group PK study of daprodustat and metabolites in healthy subjects and subjects with impaired renal function	Healthy subjects; Subjects with Stage 3/4 CKD not on dialysis; Subjects with Stage 5 CKD on HD	Healthy subjects: 8 (6/2) 38.5 y (13.3) Stage 3/4 CKD not on dialysis: 6 (4/2) 67.8 y (8.98) Stage 5 CKD on HD: 8 (5/3) 52.1 y (10.3)	5 mg daprodustat; tablet; Oral; 14 days RD (healthy subjects and subjects with Stage 3/4/5 CKD not on dialysis) or 15 days RD (subjects with Stage 5 CKD on HD)
200942; Completed (Full CPSR); m5.3.3.3; Phase I	PK, safety	RD, open-label, parallel-group study to assess the PK of daprodustat and metabolites in subjects with ESRD undergoing PD	ESRD subjects on CAPD or APD	8 (6/2) (1 subject with CAPD and 7 subjects with APD) 55.8 y (12.1)	5 mg daprodustat OD for 14 days; tablet; Oral
200231; Completed (Full CPSR); m5.3.3.3; Phase I	SD PK, PD, Safety in HI	Open-label, non-randomized, parallel group, SD study in subjects with HI and matched, healthy control subjects	Part 1: subjects with moderate HI and matched healthy subjects Part 2: subjects with mild or severe HI and matched healthy subjects	Part 1: moderate HI: 8 (7/1) 59.5 y (6.00) Healthy subjects: 8 (7/1) 57.6 y (7.15) Part 2: mild HI: 12 (10/2) 61.9 y (7.55) Healthy subjects: 9 (7/2) 58.7 y (8.03)	Part 1: 6 mg daprodustat; tablet; Oral; SD Part 2: 6 mg daprodustat; tablet; Oral; SD
PHI113634; Completed (Full CPSR); m5.3.1.1/5.3.3.4 ; Phase I	SD PK with food and gemfibrozil	Open-Label, randomized, single-sequence study to assess the PK of daprodustat coadministered with a high fat meal or CYP2C8 Inhibitor (gemfibrozil)	Healthy subjects	23 (23/0) 28.8 y (6.10)	100 mg daprodustat alone, with food, and with steady-state gemfibrozil; tablet; Oral; SD
200229; Completed (Full CPSR); m5.3.3.4; Phase I	PK DDI of pioglitazone, rosuvastatin, and trimethopri	Two-part study to evaluate the CYP2C8- and OATP1B1-mediated DDI potential of daprodustat with pioglitazone and rosuvastatin as victims and trimethoprim as perpetrator in healthy subjects	Part A: Healthy subjects Part B: Healthy subjects	Part A: Cohort 1: 30 (16/14) 38.2 y (13.1) Cohort 2: 20 (13/7) 34.8 y (13.7)	Part A: Cohort 1: 15 mg pioglitazone, 10 mg rosuvastatin, 25 mg daprodustat on Day 1, 25 mg daprodustat on Day 2; or 15 mg pioglitazone, 10 mg rosuvastatin on Day 1; tablet; Oral; SD

Study Identifier Study Status Study Report Location Study Phase	Study Objective(s)	Study Design	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	No. of Subjects (Gender M/F) Mean Age (standard deviation)	Treatment Details (Drug/Dose/Form/Route/Frequency/ Duration)
	m, Safety	Part A: open-label, randomized, SD, crossover Part B: open-label, randomized, single-sequence		Part B: 20 (12/8) 32.3 y (10.7)	Cohort 2: 15 mg pioglitazone, 10 mg rosuvastatin, 100 mg daprodustat on Day 1, 100 mg daprodustat on Day 2; or 15 mg pioglitazone, 10 mg rosuvastatin on Day 1; tablet; Oral; SD Part B: 25 mg daprodustat on Day 1 SD, 200 mg trimethoprim BID for 5 days from Day 3, 25 mg daprodustat on Day 4 SD; tablet; Oral
PHI116008; Completed (Full CPSR); m5.3.4.1; Phase I	PK, PD, Safety	Single-blind, Randomized, placebo-controlled, RD study to evaluate the effects of daprodustat on pulmonary artery pressure in healthy volunteers	Healthy subjects with mild-moderate tricuspid regurgitation	49 (49/0) 33.9 y (9.77)	Placebo, 5 or 100 mg daprodustat; OD for 5 days; tablet; Oral
PHI113635; Completed (Full CPSR); m5.3.4.1; Phase I	PK, PD, Safety	Two-part study of PK of an open-label, high, single oral dose of daprodustat (Part A), and a randomized, single-blind, placebo- and positive-controlled, four-way crossover study of single, oral dose of daprodustat on cardiac repolarization (Part B) in healthy subjects	Part A: Healthy subjects Part B: Healthy subjects	Part A: 6 (4/2) 30.0 y (8.17) Part B: 55 (29/26) 28.2 y (7.21)	Part A: 500 mg daprodustat; tablet; Oral; SD Part B: 75 mg daprodustat; tablet; Oral; SD, 500 mg daprodustat; tablet; Oral; SD, placebo; tablet; Oral; SD, 400 mg moxifloxacin; tablet; Oral; SD
204716; Completed (Full CSR); m5.3.5.2; Phase III	Efficacy, Safety, PK	Open-label, dose-finding, non-comparative, RD study in Japanese HD subjects with anaemia associated with CKD who are not taking ESA	Japanese HD subjects with CKD associated anaemia and not taking ESA agents.	28 (25/3) (11 on new dialysis, 17 on maintenance dialysis) 62.5 y (10.2)	4 mg daprodustat OD for 4 weeks; tablet; Oral Adjusted daprodustat (1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, or 24 mg) OD; tablet; Oral for 20 weeks to maintain target haemoglobin range (10.0 to 12.0 g/dL)
201754; Completed (Full CSR); m5.3.5.1; Phase III	Efficacy, Safety PK,	Double-blind, active-controlled, parallel-group, RD study to compare daprodustat and darbepoetin alfa in Japanese HD-dependent subjects with anaemia associated with CKD who are currently ESA users.	Japanese HD subjects with CKD associated anaemia who are current ESA users.	271 (180/91) 63.8 y (10.4)	Daprodustat group: 4 mg; tablet; Oral daprodustat OD for 3 weeks, 1 to 24 mg; tablet; Oral; daprodustat maintenance dose from Weeks 4 to 52. Darbepoetin alfa group: IV darbepoetin alfa dose weekly based on previous ESA dose; maintenance dose IV 10~60 µg dose from Weeks 2 to 52.
201753; Completed (Full CSR); m5.3.5.1; Phase III	Efficacy, Safety, PK	Open-label, active-controlled, parallel-group, RD study in Japanese non-dialysis and ND subjects with anaemia associated with CKD to compare daprodustat and epoetin beta pegol. This study also includes an open-label, uncontrolled part to evaluate daprodustat in	Japanese subjects using ESA Cohorts 1 and 3: ND subjects Cohort 2: PD subjects	Cohorts 1 and 3: 299 (188/111) 69.3 y (10.4) Cohort 2: 56 (44/12) 64.4 y (9.64)	Daprodustat; tablet; Oral: Cohort 1 (ESA non-users and users): starting 4 mg OD for 4 weeks. Cohort 3 (ESA non-users, baseline Hgb ≥8.0 g/dL and <9.0 g/dL): starting 4 mg OD for 4 weeks. Cohort 3 (ESA non-users, baseline Hgb ≥9.0 g/dL and

Study Identifier Study Status Study Report Location Study Phase	Study Objective(s)	Study Design	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	No. of Subjects (Gender M/F) Mean Age (standard deviation)	Treatment Details (Drug/Dose/Form/Route/Frequency/ Duration)
		Japanese PD subjects.			<11.0 g/dL): starting 2 mg OD for 4 weeks. Cohort 3 (ESA users): starting daprodustat 4 mg OD for 4 weeks. Cohort 2 (ESA non-users): starting 4 mg OD for 4 weeks All Cohorts: maintenance dose 1-24 mg. Epoetin beta pegol, SC: Cohorts 1 and 3 (ESA non-users): 25 µg once every 2 weeks. Cohorts 1 and 3 (ESA users): epoetin beta pegol dose equivalent to prior ESA dose once every 4 weeks. Cohorts 1 and 3: Epoetin beta pegol maintenance dose once every 4 weeks.

APD = Automated peritoneal dialysis
BID = Twice daily
CAPD = Continuous ambulatory peritoneal dialysis
CKD = Chronic kidney disease
CPSR = Clinical Pharmacology Study Report
DDI = Drug-drug interaction
ESA = Erythropoiesis stimulating agent
ESRD = End stage renal disease
F = Female
HD = Haemodialysis
Hgb = Haemoglobin
HI = Hepatic impairment
IV = Intravenous(ly)
M = Male
OD = Once daily
PD = Pharmacodynamics
PD = Peritoneal dialysis
PK = Pharmacokinetic
RD = Repeat-dose
SC = Subcutaneous(ly)
SD = Single-dose
y = Years

表 2.7.2.5-2　臨床薬理試験のダプロデュスタットの PK パラメータ（単回投与）の要約

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen	Daprodustat Summary PK Parameters				
			Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
PHI115385 m5.3.3.1	Randomized, single-blind, placebo-controlled, dose-escalation (Part 1), fixed sequence, open-label, dose-escalation (Part 2), PK and PD study of single oral doses of daprodustat in healthy Japanese and Caucasian subjects Healthy subjects Part 1: Japanese: N=19 Part 2: Caucasian: N=14	Single Oral; 10 mg; Japanese	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	14 - 2.00 (1.00-4.00)	14 160 (51) -	14 432 (55) -	14 1.02 (35) -
		Single Oral; 25 mg; Japanese	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	15 - 2.50 (0.50-4.00)	15 428 (43) -	15 1036 (33) -	15 1.39 (35) -
		Single Oral; 50 mg; Japanese	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	14 - 1.25 (0.50-4.00)	14 994 (27) -	14 2258 (26) -	14 1.79 (16) -
		Single Oral; 100 mg; Japanese	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	13 - 1.50 (1.00-4.00)	13 2190 (37) -	13 4899 (37) -	13 2.13 (34) -
		Single Oral; 10 mg; Caucasian	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	14 - 2.00 (1.00-4.00)	14 135 (40) -	14 319 (32) -	14 0.909 (22) -
		Single Oral; 25 mg; Caucasian	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	14 - 1.00 (0.50-4.00)	14 317 (44) -	14 810 (33) -	14 1.16 (31) -
		Single Oral; 100 mg; Caucasian	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	12 - 1.50 (0.50-4.00)	12 1514 (37) -	12 3360 (35) -	12 1.79 (27) -
PHX111427 m5.3.3.1	Randomized, single-blind, placebo-controlled, dose-escalation PK and PD study of single oral doses of daprodustat in healthy subjects Healthy subjects N=36	Single Oral; 2 mg	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	4 - 2.00 (1.00-4.00)	4 29.4 (15) -	4 78.0 (14) -	3 0.79 (11) -
		Single Oral; 5 mg	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	4 - 1.58 (1.00-2.00)	4 93.8 (32) -	4 200 (32) -	4 0.83 (10) -
		Single Oral; 15 mg	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	4 - 1.50 (0.50-2.00)	4 286 (30) -	4 650 (18) -	4 1.40 (45) -
		Single Oral; 50 mg	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	4 - 1.25 (1.00-3.00)	4 521 (42) -	4 1694 (31) -	4 2.39 (22) -
		Single Oral; 150 mg	n Geo Mean (%CV)	4 -	4 1849 (38)	4 5193 (34)	4 2.73 (26)

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen	Daprodustat Summary PK Parameters				
			Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
			Median (Range)	2.00 (1.50-2.50)	-	-	-
		Single Oral; 300 mg	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	4 - 1.75 (1.50-3.00)	4 3678 (22) -	4 10809 (25) -	4 3.99 (11) -
PHI112842 m5.3.3.1	Randomized, single-blind, placebo-controlled, dose-escalation, PK, PD study of repeat oral doses of daprodustat in healthy subjects Healthy subjects N=30	Single Oral; 15 mg (Day1)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	4 - 1.50 (1.00-3.00)	4 237 (31) -	4 516 (18) -	4 1.07 (28) -
		Single Oral; 25 mg (Day1)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	4 - 2.00 (1.50-2.50)	4 306 (13) -	4 683 (20) -	4 1.05 (23) -
		Single Oral; 50 mg (Day1)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	4 - 1.75 (1.00-3.02)	4 448 (35) -	4 1189 (29) -	4 1.69 (45) -
		Single Oral; 75 mg (Day1)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	4 - 2.25 (1.50-3.00)	4 939 (14) -	4 2709 (16) -	4 2.25 (37) -
		Single Oral; 100 mg (Day1)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	4 - 3.50 (1.50-4.00)	4 946 (59) -	4 2855 (28) -	4 2.33 (30) -
200232 m5.3.1.1	Open-label, non-randomized, 2-period, single-sequence, crossover in healthy males Healthy subjects N=6	Single Oral; 6 mg	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 2.12 (1.42-4.00)	6 96.1 (17) -	6 199 (17) -	6 1.88 (22) -
		Single IV infusion; 50 µg [^{14}C]-GSK1278863 (IV infusion started at 1 h after oral dose)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 0.983 (0.983-0.983)	6 2.01 (26) -	3 2.65 (27) -	3 2.07 (7) -
		Single Oral; 25 mg [^{14}C]-GSK1278863	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 0.500 (0.500-0.517)	6 545 (34) -	6 940 (29) -	6 2.50 (30) -
PHI112843 m5.3.3.3	SD, randomized, single-blind (part 1), and fixed sequence, open-label (part 2), PK and PD study in subjects with renal impairment and matched healthy subjects Part 1: Stage 3/4 renal impairment: N=8 Healthy subjects: N=5	Single Oral; Part 1: 50 mg Stage 3/4 renal impairment	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 1.00 (1.00-3.00)	8 628 (66) -	8 1387 (54) -	8 1.42 (23) -
		Single Oral; Part 1: 150 mg Stage 3/4 renal impairment	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 1.50 (1.00-4.00)	8 1768 (45) -	8 4233 (35) -	8 1.90 (49) -
		Single Oral; Part 1: 50 mg	n	4	4	4	4

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen	Daprodustat Summary PK Parameters				
			Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
	Part 2: Stage 5 HDD renal impairment: N=4	Healthy subjects	Geo Mean (%CV) Median (Range)	- 2.50 (1.00-3.00)	580 (21) -	1400 (29) -	1.91 (9) -
		Single Oral; Part 1: 150 mg Healthy subjects	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	4 - 1.50 (1.00-3.00)	4 1448 (43) -	4 3636 (33) -	4 1.89 (66) -
		Single Oral; Part 2: 150 mg Severe renal impairment Dialysis and non-dialysis day	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 1.00 (1.00-2.50)	8 1852 (45) -	8 4714 (58) -	8 2.93 (72) -
PHI115573 m5.3.3.3	RD, open-label, parallel-group PK study of daprodustat and metabolites in healthy subjects and subjects with impaired renal function Healthy subjects: N=8 Subjects with Stage 3/4 CKD not on dialysis: N=6 Subjects with Stage 5 CKD on haemodialysis: N=8	Single Oral; 5 mg; Normal Renal Function (Day1)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 1.00 (1.00-3.00)	8 102 (22) -	8 198 [1] (26) -	8 2.14 (13) -
		Single Oral; 5 mg; Stage 3/4 (Day1)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 2.00 (1.00-6.00)	6 59.7 (119) -	6 189 [1] (60) -	6 2.55 (43) -
200942 m5.3.3.3	RD, open-label, parallel-group study to assess the PK of daprodustat and metabolites in subjects with ESRD undergoing peritoneal dialysis ESRD subjects on CAPD or APD: N= 8	Single Oral; 5 mg; CAPD (Day1)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	1 - 0.50	1 90.4 -	1 185 -	1 1.63 -
		Single Oral; 5 mg; APD (Day1)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	7 - 1.00 (1.00-3.00)	7 58.8 (97) -	7 139 (94) -	7 1.99 (26) -
		Single Oral; 5 mg; CAPD+APD (Day1)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 1.00 (0.50-3.00)	8 62.0 (90) -	8 144 (86) -	8 1.94 (25) -
200231 m5.3.3.3	Open-label, non-randomized, parallel group, SD study in subjects with HI and matched, healthy control subjects Part 1: Moderate HI: N=8 Healthy: N=8 Part 2: Mild or severe HI: N=12 Healthy: N=9	Single Oral; Part 1: 6 mg Moderate HI	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 1.50 (1.0-3.0)	8 140 (109) -	8 296 (111) -	8 3.99 (33) -
		Single Oral; Part 1: 6 mg Healthy	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 2.00 (1.0-3.0)	8 70.6 (52) -	8 148 (32) -	8 4.41 (30) -
		Single Oral; Part 2: 6 mg Mild HI	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 1.50 (1.0-3.0)	8 113 (43) -	8 300 (40) -	8 4.53 (27) -
		Single Oral; Part 2: 6 mg	n	7	7	7	7

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen	Daprodustat Summary PK Parameters				
			Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
		Healthy	Geo Mean (%CV) Median (Range)	- 1.50 (1.0-4.0)	112 (36) -	206 (37) -	4.28 (39) -
PHI113634 m5.3.1.1/ m5.3.3.4	Open-Label, randomized, single-sequence study to assess the PK of daprodustat coadministered with a high fat meal or CYP2C8 Inhibitor (gemfibrozil) Healthy Subjects N=23	Single Oral; 100 mg Alone (Fasted)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	23 - 1.00 (1.00-4.00)	23 2110 (32) -	23 5243 (33) -	23 2.51 (34) -
		Single Oral; 100 mg Alone (Fed)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	21 - 2.00 (1.00-6.00)	21 1466 (46) -	21 4655 (19) -	21 2.23 (31) -
		Single Oral; 100 mg with Gemfibrozil	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	21 - 4.00 (2.00-4.00)	21 8161 (19) -	21 93655 (23) -	21 9.26 (24) -
200229 m5.3.3.4	Two-part study to evaluate the CYP2C8- and OATP1B1-mediated DDI potential of daprodustat with pioglitazone and rosuvastatin as victims and trimethoprim as perpetrator in healthy subjects Part A: open-label, randomized, SD, crossover Part B: open-label, randomized, single-sequence Healthy Subjects Part A: N=50 Part B: N=20	Single Oral, 25 mg Alone Part B	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	20 - 1.02 (0.52-4.02)	20 442 (47) -	20 937 (36) -	20 3.05 (30) -
		Single Oral; 25 mg with Trimethoprim Part B	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	19 - 1.02 (0.52-3.02)	19 560 (31) -	19 1374 (37) -	19 5.28 (48) -
PHI116008 m5.3.4.1	Single-blind, Randomized, placebo-controlled, RD study to evaluate the effects of daprodustat on pulmonary artery pressure in healthy volunteers Healthy subjects with mild-moderate tricuspid regurgitation N=49	Single Oral; 5 mg (Day1)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	16 - 1.00 (0.48-4.00)	16 71.8 (56) -	16 142 (34) -	16 1.97 (25) -
		Single Oral; 100 mg (Day1)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	16 - 1.00 (0.98-1.03)	16 1940 (52) -	16 3530 (31) -	16 2.88 (26) -
PHI113635 m5.3.4.1	Two-part study of PK of an open-label, high, single oral dose of daprodustat (Part A), and a randomized, single-blind, placebo- and positive-controlled, four- way crossover study of single, oral dose of daprodustat on cardiac repolarization (Part B) in healthy subjects Healthy subjects	Single Oral; 500 mg Part A	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 3.03 (2.03-4.03)	6 5940 (33) -	6 19133 (32) -	6 2.96 (28) -
		Single Oral; 75 mg Part B	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	53 - 1.03 (0.35-5.02)	53 1189 (37) -	53 2830 (32) -	53 1.47 (21) -
		Single Oral; 500 mg Part B	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	54 - 3.03 (0.57-5.77)	54 6329 (35) -	54 22477 (34) -	54 2.40 (19) -

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen	Daprodustat Summary PK Parameters				
			Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
	Part A: N=6 Part B: N=55						

Median(Range) for tmax; Geo Mean(%CV) for other parameters
Describe individual value if n = 1
1. AUC is AUC(0-tau)

APD = Automated peritoneal dialysis
AUC = Area under the Concentration versus time curve
CAPD = Continuous ambulatory peritoneal dialysis
CKD = Chronic kidney disease
Cmax = Maximum observed plasma concentration
ESRD = End stage renal disease
Geo Mean = Geometric Mean
HDD = Haemodialysis-dependent
HI = Hepatic impairment
IV = Intravenous(ly)
N = Number of subjects in the population
n = Number of subjects in the sample
PK = Pharmacokinetic
RD = Repeat-dose
SD = Single-dose
t1/2 = Elimination half-life
tmax = Time to reach the maximum concentration

表 2.7.2.5-3　臨床薬理試験のダプロデュスタットの PK パラメータ（反復投与）の要約

Study Identifier Study Report Location Study Phase	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen Day of PK	Daprodustat Summary PK Parameters				
			Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-τ) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
PHI112842 m5.3.3.1 Phase I	Randomized, single-blind, placebo-controlled, dose-escalation, PK, PD study of repeat oral doses of daprodustat in healthy subjects Healthy subjects N=30	Oral; 15 mg OD for 14 days Day 14	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	4 - 1.00 (1.00-3.00)	4 198 (7) -	4 384 (12) -	- - -
		Oral; 50 mg OD for 14 days Day 14	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	4 - 1.25 (1.00-2.50)	4 462 (32) -	4 1020 (36) -	- - -
		Oral; 75 mg OD for 14 days Day 14	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	4 - 1.26 (1.02-4.00)	4 1061 (31) -	4 2754 (20) -	- - -
		Oral; 100 mg OD for 14 days Day 14	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	4 - 3.25 (1.00-4.00)	4 856 (8) -	4 2592 (12) -	- - -
		Oral; 25 mg BID for 14 days Day 14 AM	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	3 - 1.00 (0.98-1.50)	3 332 (13) -	3 683 [1] (10) -	3 1.40 (21) -
		Oral; 25 mg BID for 14 days Day 14 PM	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	3 - 14.0 (14.0-16.0)	3 199 (13) -	3 616 [2] (8) -	- - -
PHI115573 m5.3.3.3 Phase I	RD, open-label, parallel-group PK study of daprodustat and metabolites in healthy subjects and subjects with impaired renal function Healthy subjects N=8 Subjects with Stage 3/4 CKD not on dialysis N=6 Subjects with Stage 5 CKD on HD N=8	Oral; 5 mg OD for 14 days Day 14 Healthy subjects	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 1.00 (1.00-2.00)	8 93.0 (29) -	8 190 (27) -	8 2.55 (10) -
		Oral; 5 mg OD for 14 days Day 14 Subjects with Stage 3/4 CKD not on dialysis	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 2.00 (0.50-3.30)	6 74.5 (35) -	6 176 (40) -	6 2.33 (17) -
		Oral; 5 mg OD for 15 days Day 14 Haemodialysis Day Subjects with Stage 5 CKD on HD	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 1.55 (0.50-3.00)	8 73.5 (55) -	8 213 (69) -	8 2.86 (42) -
		Oral; 5 mg OD for 15 days Day 15 Non-haemodialysis Day Subjects with Stage 5 CKD on HD	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 1.00 (0.50-2.00)	8 75.9 (37) -	8 188 (48) -	8 7.25 (261) -
200942	RD, open-label, parallel-group study to	Oral; 5 mg OD for 14 days	n	1	1	1	1

Study Identifier Study Report Location Study Phase	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen Day of PK	Daprodustat Summary PK Parameters				
			Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-τ) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
m5.3.3.3 Phase I	assess the PK of daprodustat and metabolites in subjects with ESRD undergoing peritoneal dialysis ESRD subjects on CAPD or APD N= 8	Day 14 CAPD	Geo Mean (%CV) Median (Range)	- 2.00	57.8 -	163 -	1.81 -
		Oral; 5 mg OD for 14 days Day 14 APD	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	4 - 2.00 (1.00-4.00)	4 30.3 (104) -	4 131 (79) -	4 2.53 (36) -
		Oral; 5 mg OD for 14 days Day 14 CAPD+APD	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	5 - 2.00 (1.00-4.00)	5 34.5 (94) -	5 137 (67) -	5 2.37 (35) -
PHI116008 m5.3.4.1 Phase I	Single-blind, Randomized, placebo-controlled, RD study to evaluate the effects of daprodustat on pulmonary artery pressure in healthy volunteers Healthy subjects with mild-moderate tricuspid regurgitation N=49	Oral; 5 mg OD for 5 days Day 5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	15 - 1.03 (0.52-4.00)	15 56.7 (66) -	15 133 [4] (30) -	15 2.25 (43) -
		Oral; 100 mg OD for 5 days Day 5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	16 - 1.00 (0.52-1.03)	16 2227 (23) -	16 3663 [4] (20) -	16 3.21 (30) -
204716 m5.3.5.2 Phase III	Open-label, dose-finding, non-comparative, RD study in Japanese haemodialysis subjects with anaemia associated with CKD who are not taking ESA Japanese HD subjects with CKD N=28	Oral; 1 mg OD for 24 weeks Weeks 12 and 24 combined	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	1 - 2.00	1 27.5 -	1 43.3 [3] -	- - -
		Oral; 2 mg OD for 24 weeks Weeks 12 and 24 combined	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	12 - 3.53 (1.00-4.17)	12 16.7 (217) -	12 30.9 [3] (225) -	- - -
		Oral; 4 mg OD for 24 weeks Weeks 12 and 24 combined	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	22 - 2.03 (1.00-4.20)	22 52.6 (70) -	22 91.8 [3] (91) -	- - -
		Oral; 6 mg OD for 24 weeks Weeks 12 and 24 combined	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	13 - 3.08 (1.02-4.25)	13 114 (50) -	13 171 [3] (61) -	- - -
		Oral; 8 mg OD for 24 weeks Weeks 12 and 24 combined	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	3 - 2.95 (2.03-3.00)	3 195 (8) -	3 355 [3] (40) -	- - -
		Oral; 12 mg OD for 24 weeks Weeks 12 and 24 combined	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	1 - 2.00	1 311 -	1 749 [3] -	- - -
		Oral; 18 mg OD for 24 weeks	n Geo Mean (%CV)	1 -	1 93.4	1 126 [3]	- -

Study Identifier Study Report Location Study Phase	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen Day of PK		Daprodustat Summary PK Parameters				
				Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-τ) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
		Weeks 12 and 24 combined		Median (Range)	3.02	-	-	-
201754 m5.3.5.1 Phase III	Double-blind, active-controlled, parallel-group, RD study to compare daprodustat and darbepoetin alfa in Japanese HDD subjects with anaemia associated with CKD who are currently ESA users. Japanese HD subjects with CKD N=271	Oral; 4 mg OD for 3 weeks; 1 to 24 mg maintenance dose Weeks 4 to 52 Weeks 12 and 24 Combined	1 mg	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 3.01 (1.92-4.00)	8 16.1 (106) -	8 27.6 [3] (148) -	- - -
			2 mg	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	24 - 2.54 (0.917-4.12)	24 25.2 (123) -	24 44.5 [3] (139) -	- - -
			4 mg	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	91 - 2.98 (0.917-4.17)	91 42.5 (238) -	91 72.7 [3] (242) -	- - -
			6 mg	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	61 - 2.33 (1.00-4.25)	61 83.6 (270) -	61 141 [3] (239) -	- - -
			8 mg	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	38 - 3.00 (1.00-4.15)	38 106 (111) -	38 170 [3] (136) -	- - -
			12 mg	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	17 - 3.00 (1.92-4.03)	17 109 (118) -	17 151 [3] (176) -	- - -
			18 mg	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	5 - 3.00 (1.30-4.00)	5 307 (61) -	5 489 [3] (89) -	- - -
201753 m5.3.5.1 Phase III	Open-label, active-controlled, parallel-group, RD study in Japanese non-dialysis and ND subjects with anaemia associated with CKD to compare daprodustat and epoetin beta pegol. This study also includes an open-label, uncontrolled part to evaluate daprodustat in Japanese PD subjects Japanese non-dialysis subjects N=299 Japanese PD subjects N=56	Oral; 2 to 4 mg OD for 4 weeks; 1 to 24 mg maintenance dose Weeks 4 to 52 Weeks 12 and 24 Combined	1 mg	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	13 - 2.00 (0.75-3.05)	13 17.7 (37) -	13 35.3 [3] (38) -	- - -
			2 mg	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	68 - 2.02 (0.70-4.00)	68 35.1 (91) -	68 63.0 [3] (90) -	- - -
			4 mg	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	113 - 1.97 (0.58-4.08)	113 58.6 (83) -	113 102 [3] (97) -	- - -
			6 mg	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	83 - 2.00 (0.68-4.28)	83 81.2 (83) -	83 152 [3] (83) -	- - -
			8 mg	n	66	66	66	-

Study Identifier Study Report Location Study Phase	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen Day of PK		Daprodustat Summary PK Parameters				
				Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-τ) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
				Geo Mean (%CV) Median (Range)	- 2.02 (0.83-4.17)	91.1 (95) -	168 [3] (106) -	- -
			12 mg	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	16 - 2.01 (0.83-4.33)	16 94.1 (73) -	16 190 [3] (66) -	- - -
			18 mg	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	7 - 2.02 (0.92-3.92)	7 198 (160) -	7 436 [3] (132) -	- - -
			24 mg	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	1 - 1.27	1 226 -	1 404 [3] -	- - -

Median(Range) for tmax; Geo Mean(%CV) for other parameters
Describe individual value if n = 1

1. AUC is AUC(0-12) for the 25 mg BID AM group
2. AUC is AUC(12-24) for the 25 mg BID PM group
3. AUC is AUC(0-4)
4. AUC is AUC(0-t)

APD = Automated peritoneal dialysis
AUC = Area under the Concentration versus time curve
BID = Twice daily
CAPD = Continuous ambulatory peritoneal dialysis
CKD = Chronic kidney disease
Cmax = Maximum observed plasma concentration
ESA = Erythropoiesis stimulating agent
ESRD = End stage renal disease
Geo Mean = Geometric Mean
HD = Haemodialysis
HDD = haemodialysis-dependent
N = Number of subjects in the population
n = Number of subjects in the sample
ND = Non-dialysis
OD = Once daily
PD = Pharmacodynamics
PD = Peritoneal dialysis
PK = Pharmacokinetic
RD = Repeat-dose
t1/2 = Elimination half-life
tmax = Time to reach the maximum concentration

表 2.7.2.5-4　臨床薬理試験の代謝物の PK パラメータ（単回投与）の要約

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen	Metabolite	Summary PK Parameters				
				Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
PHI115385 m5.3.3.1	Randomized, single-blind, placebo-controlled, dose-escalation (Part 1), fixed sequence, open-label, dose-escalation (Part 2), PK and PD study of single oral doses of daprodustat in healthy Japanese and Caucasian subjects Healthy subjects Part 1: Japanese: N=19 Part 2: Caucasian: N=14	Single Oral; 10 mg; Japanese	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	14 - 3.00 (2.50-4.00)	14 16.7 (34) -	14 78.8 (22) -	14 1.85 (23) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	14 - 3.00 (2.50-4.00)	14 15.1 (34) -	14 73.2 (22) -	14 1.92 (23) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	14 - 3.00 (2.00-4.00)	14 14.3 (39) -	13 57.8 (25) -	13 1.42 (28) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	14 - 3.00 (2.50-4.00)	14 3.07 (38) -	8 17.5 (15) -	8 2.21 (13) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	14 - 3.00 (2.50-4.00)	14 7.49 (38) -	14 39.6 (36) -	14 2.25 (86) -
			M13	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	13 - 4.00 (3.00-6.00)	13 9.16 (34) -	12 50.3 (25) -	12 2.18 (24) -
		Single Oral; 25 mg; Japanese	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	15 - 3.00 (1.50-6.00)	15 39.4 (36) -	15 185 (30) -	15 1.79 (10) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	15 - 3.00 (1.50-6.00)	15 35.7 (32) -	15 171 (28) -	15 1.82 (11) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	15 - 2.50 (1.50-4.00)	15 34.7 (37) -	15 133 (31) -	15 1.41 (19) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	15 - 3.00 (1.50-6.00)	15 7.50 (29) -	13 40.2 (19) -	13 2.26 (30) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	15 - 3.00 (1.50-6.00)	15 18.0 (32) -	14 85.8 (29) -	14 1.81 (15) -
			M13	n	15	15	15	15

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen	Metabolite	Summary PK Parameters				
				Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
				Geo Mean (%CV) Median (Range)	- 3.00 (2.00-4.00)	20.0 (34) -	110 (23) -	2.21 (26) -
		Single Oral; 50 mg; Japanese	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	14 - 2.25 (2.00-6.00)	14 73.7 (38) -	14 348 (26) -	14 1.85 (8) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	14 - 2.75 (2.00-6.00)	14 66.3 (36) -	14 319 (24) -	14 1.90 (7) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	14 - 2.50 (1.50-4.00)	14 64.6 (32) -	14 255 (27) -	14 1.35 (18) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	14 - 3.00 (2.00-6.00)	14 13.8 (32) -	13 69.5 (21) -	13 2.07 (26) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	14 - 2.50 (2.00-6.00)	14 34.2 (30) -	14 160 (23) -	14 1.74 (15) -
			M13	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	14 - 3.00 (2.00-6.00)	14 34.7 (40) -	14 189 (33) -	14 2.07 (8) -
		Single Oral; 100 mg; Japanese	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	13 - 3.00 (2.00-4.03)	13 131 (28) -	13 589 (27) -	13 2.01 (22) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	13 - 3.00 (2.00-4.03)	13 116 (27) -	13 542 (25) -	13 2.09 (19) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	13 - 2.50 (1.50-4.03)	13 115 (27) -	13 422 (26) -	13 1.61 (12) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	13 - 3.00 (2.00-4.03)	13 24.8 (23) -	13 119 (22) -	13 2.07 (11) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	13 - 3.00 (2.00-4.03)	13 59.1 (25) -	13 268 (26) -	13 1.92 (10) -
			M13	n	13	13	13	13

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen	Metabolite	Summary PK Parameters				
				Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
				Geo Mean (%CV) Median (Range)	- 3.00 (2.00-6.00)	64.8 (16) -	352 (15) -	2.19 (9) -
		Single Oral; 10 mg; Caucasian	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	14 - 3.00 (2.00-6.00)	14 10.6 (36) -	13 49.9 (29) -	13 1.96 (22) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	14 - 3.00 (2.00-6.00)	14 10.3 (33) -	12 52.4 (28) -	12 2.09 (20) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	14 - 3.00 (2.00-6.00)	14 9.39 (38) -	10 35.8 (37) -	10 1.38 (17) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	14 - 3.00 (2.00-6.00)	14 2.25 (29) -	8 15.4 (25) -	8 3.19 (59) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	14 - 3.50 (2.00-6.00)	14 5.47 (32) -	11 26.1 (30) -	11 1.89 (20) -
			M13	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	14 - 4.00 (2.00-6.00)	14 8.03 (35) -	12 48.2 (25) -	12 2.62 (26) -
		Single Oral; 25 mg; Caucasian	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	14 - 2.75 (2.00-6.00)	14 24.5 (30) -	14 122 (28) -	14 1.88 (13) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	14 - 3.50 (2.00-6.00)	14 23.4 (29) -	14 122 (27) -	14 1.92 (10) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	14 - 2.50 (2.00-6.00)	14 20.5 (36) -	13 87.1 (35) -	13 1.37 (20) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	14 - 4.00 (2.00-6.00)	14 5.42 (31) -	12 28.8 (26) -	12 2.29 (19) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	14 - 3.00 (2.00-6.00)	14 12.0 (30) -	13 61.1 (31) -	13 1.83 (14) -
			M13	n	14	14	14	14

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen	Metabolite	Summary PK Parameters				
				Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
				Geo Mean (%CV) Median (Range)	- 4.00 (2.00-6.00)	18.1 (34) -	104 (23) -	2.20 (17) -
		Single Oral; 100 mg; Caucasian	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	12 - 3.00 (2.00-4.00)	12 95.1 (21) -	12 431 (20) -	12 2.20 (46) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	12 - 3.00 (2.00-4.00)	12 86.1 (19) -	12 411 (20) -	12 2.33 (47) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	12 - 2.50 (2.00-4.00)	12 81.1 (25) -	12 296 (28) -	12 1.61 (16) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	12 - 3.00 (2.00-4.00)	12 17.9 (16) -	12 88.8 (16) -	12 2.13 (14) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	12 - 3.00 (2.00-4.00)	12 42.5 (22) -	12 194 (24) -	12 1.90 (11) -
			M13	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	12 - 3.00 (2.50-4.00)	12 60.4 (29) -	12 332 (26) -	12 2.25 (12) -
200232 m5.3.1.1	Open-label, non-randomized, 2-period, single-sequence, crossover in healthy males Healthy subjects N=6	Single Oral; 6 mg	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 3.50 (2.98-6.00)	6 7.52 (14) -	6 33.8 (15) -	6 1.98 (8) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 4.00 (2.98-6.00)	6 7.36 (14) -	6 34.1 (12) -	6 2.08 (8) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 3.50 (1.98-6.00)	6 6.04 (19) -	6 21.7 (16) -	6 1.57 (13) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 3.50 (2.98-6.00)	6 1.82 (17) -	6 8.62 (16) -	6 2.00 (16) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 3.50 (2.98-6.00)	6 3.53 (13) -	6 15.0 (13) -	6 1.70 (15) -
			M13	n	6	6	6	6

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen	Metabolite	Summary PK Parameters				
				Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
				Geo Mean (%CV) Median (Range)	- 4.00 (3.00-6.00)	6.42 (24) -	34.5 (22) -	2.32 (12) -
		Single Oral; 25 mg [^{14}C]-GSK1278863	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 2.00 (1.50-4.00)	6 31.5 (30) -	5 140 (19) -	5 3.15 (26) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 2.00 (2.00-4.00)	6 30.4 (28) -	5 140 (17) -	5 3.39 (11) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 2.00 (1.50-4.00)	6 25.5 (33) -	6 92.1 (17) -	6 1.86 (11) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 2.00 (2.00-4.00)	6 6.81 (26) -	6 33.1 (16) -	6 2.27 (5) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 2.00 (2.00-4.00)	6 13.6 (26) -	6 61.8 (15) -	6 1.98 (4) -
			M13	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 2.00 (2.00-4.00)	6 21.9 (37) -	6 124 (26) -	6 2.92 (10) -
PHI115573 m5.3.3.3	RD, open-label, parallel-group PK study of daprodustat and metabolites in healthy subjects and subjects with impaired renal function Healthy subjects: N=8 Subjects with Stage 3/4 CKD not on dialysis: N=6 Subjects with Stage 5 CKD on haemodialysis: N=8	Single Oral; 5 mg; Normal Renal Function	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 3.00 (2.00-4.00)	8 8.26 (18) -	8 36.7 [1] (23) -	8 2.21 (12) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 3.00 (2.00-4.00)	8 8.08 (17) -	8 37.8 [1] (22) -	8 2.41 (13) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 2.00 (2.00-4.00)	8 6.93 (21) -	8 23.7 [1] (24) -	8 1.37 (16) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 3.00 (2.00-4.00)	8 1.93 (18) -	8 9.21 [1] (22) -	8 2.21 (13) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 3.00 (2.00-4.00)	8 4.00 (19) -	8 17.4 [1] (23) -	8 1.88 (13) -
			M13	n	8	8	8	8

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen	Metabolite	Summary PK Parameters				
				Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
				Geo Mean (%CV) Median (Range)	- 3.00 (2.00-4.00)	5.36 (24) -	28.5 [1] (26) -	2.42 (16) -
		Single Oral; 5 mg; Stage 3/4	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 4.00 (3.00-8.00)	6 8.83 (41) -	6 76.7 [1] (41) -	6 4.42 (33) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 4.00 (3.00-12.0)	6 8.86 (34) -	6 88.5 [1] (42) -	6 5.53 (41) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 3.50 (2.00-6.00)	6 6.97 (56) -	6 38.3 [1] (41) -	6 2.31 (30) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 4.00 (3.00-12.0)	6 2.07 (31) -	6 21.8 [1] (45) -	6 6.10 (48) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 4.00 (3.00-8.00)	6 4.27 (47) -	6 34.7 [1] (43) -	6 3.82 (33) -
			M13	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 5.00 (4.00-12.0)	6 5.38 (20) -	6 63.7 [1] (40) -	6 7.58 (54) -
200942 m5.3.3.3	RD, open-label, parallel-group study to assess the PK of daprodustat and metabolites in subjects with ESRD undergoing peritoneal dialysis ESRD subjects on CAPD or APD: N= 8	Single Oral; 5 mg; CAPD	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	1 - 3.00	1 19.9 -	- - -	- - -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	1 - 6.00	1 18.6 -	- - -	- - -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	1 - 3.00	1 19.4 -	1 117 -	1 3.66 -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	1 - 4.00	1 3.82 -	- - -	- - -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	1 - 4.00	1 9.30 -	1 105 -	1 5.79 -
			M13	n	1	1	-	-

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen	Metabolite	Summary PK Parameters				
				Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
				Geo Mean (%CV) Median (Range)	- 8.00	9.92 -	- -	- -
		Single Oral; 5 mg; APD	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	7 - 4.00 (3.00-8.00)	7 11.4 (44) -	- - -	- - -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	7 - 6.00 (2.00-8.00)	7 11.2 (37) -	- - -	- - -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	7 - 4.00 (2.00-6.00)	7 10.1 (26) -	7 68.5 (40) -	7 3.36 (23) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	7 - 8.00 (3.00-12.0)	7 2.55 (43) -	- - -	- - -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	7 - 4.00 (3.00-8.00)	7 5.37 (44) -	7 74.0 (51) -	7 7.07 (36) -
			M13	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	7 - 8.00 (3.00-12.0)	7 4.72 (78) -	- - -	- - -
		Single Oral; 5 mg; CAPD+APD	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 4.00 (3.00-8.00)	8 12.2 (46) -	- - -	- - -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 6.00 (2.00-8.00)	8 11.9 (39) -	- - -	- - -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 4.00 (2.00-6.00)	8 11.0 (34) -	8 73.3 (42) -	8 3.40 (21) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 7.00 (3.00-12.0)	8 2.69 (42) -	- - -	- - -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 4.00 (3.00-8.00)	8 5.75 (46) -	8 77.3 (49) -	8 6.89 (34) -
			M13	n	8	8	-	-

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen	Metabolite	Summary PK Parameters				
				Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
				Geo Mean (%CV) Median (Range)	- 8.00 (3.00-12.0)	5.17 (79) -	- -	- -
200231 m5.3.3.3	Open-label, non-randomized, parallel group, SD study in subjects with HI and matched, healthy control subjects Part 1: Moderate HI: N=8 Healthy: N=8 Part 2: Mild or severe HI: N=12 Healthy: N=9	Single Oral; Part 1: 6 mg Moderate HI	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 3.00 (3.0-6.0)	8 13.0 (46) -	8 77.6 (57) -	8 4.18 (27) -
			M3	N Geo Mean (%CV) Median (Range)	- - -	- - -	- - -	- - -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 3.00 (2.0-6.0)	8 10.0 (55) -	8 47.6 (67) -	8 2.66 (38) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 3.50 (3.0-6.0)	8 2.65 (35) -	8 16.8 (44) -	8 3.20 (23) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 3.50 (3.0-6.0)	8 5.95 (42) -	8 33.9 (49) -	8 3.13 (26) -
			M13	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 4.00 (3.0-6.0)	8 7.41 (35) -	8 52.1 (34) -	8 3.94 (23) -
		Single Oral; Part 1: 6 mg Healthy	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 3.50 (2.0-4.0)	8 10.2 (29) -	8 47.1 (31) -	8 5.64 (37) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	- - -	- - -	- - -	- - -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 3.00 (1.5-4.0)	8 8.03 (29) -	8 29.0 (30) -	8 3.64 (84) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 4.00 (2.0-4.0)	8 2.25 (23) -	8 11.3 (29) -	8 2.73 (36) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 3.50 (2.0-4.0)	8 4.67 (24) -	8 20.9 (28) -	8 3.26 (56) -
			M13	n	8	8	8	8

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen	Metabolite	Summary PK Parameters				
				Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
				Geo Mean (%CV) Median (Range)	- 4.00 (3.0-6.0)	7.12 (28) -	39.6 (32) -	3.94 (33.1) -
		Single Oral; Part 2: 6 mg Mild HI	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 3.00 (3.0-4.0)	8 15.8 (41) -	8 91.4 (45) -	8 4.81 (21) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 3.50 (3.0-4.0)	8 15.5 (39) -	8 91.8 (41) -	8 4.67 (20) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 3.00 (2.0-4.0)	8 13.6 (35) -	8 63.6 (40) -	8 4.11 (48) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 3.50 (3.0-4.0)	8 3.24 (36) -	8 19.4 (37) -	8 3.41 (31) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 3.00 (3.0-4.0)	8 7.33 (28) -	8 41.5 (31) -	8 3.81 (38) -
			M13	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 4.00 (3.0-4.0)	8 6.79 (66) -	8 46.7 (67) -	8 4.29 (21) -
		Single Oral; Part 2: 6 mg Healthy	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	7 - 3.00 (2.0-4.0)	7 8.85 (40) -	7 47.2 (27) -	7 4.74 (50) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	7 - 3.00 (2.0-6.0)	7 8.93 (38) -	7 50.1 (28) -	7 4.50 (45) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	7 - 3.00 (2.0-4.0)	7 7.72 (36) -	7 31.8 (28) -	7 3.06 (89) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	7 - 3.00 (2.0-6.0)	7 1.98 (33) -	7 11.3 (27) -	7 3.31 (57) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	7 - 3.00 (2.0-6.0)	7 4.01 (32) -	7 21.0 (24) -	7 2.99 (57) -
			M13	n	7	7	7	7

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen	Metabolite	Summary PK Parameters				
				Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
				Geo Mean (%CV) Median (Range)	- 4.00 (3.0-6.0)	5.08 (43) -	32.0 (41) -	3.55 (34) -
PHI113634 m5.3.1.1/ m5.3.3.4	Open Label, randomized, single-sequence study to assess the PK of daprodustat coadministered with a high fat meal or CYP2C8 Inhibitor (gemfibrozil) Healthy Subjects N=23	Single Oral; 100 mg Alone (Fasted)	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	23 - 3.00 (2.00-6.00)	23 140 (26) -	23 789 (29) -	23 2.64 (20) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	23 - 3.00 (2.00-6.00)	23 129 (25) -	23 756 (28) -	23 2.77 (19) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	23 - 3.00 (2.00-4.00)	23 111 (27) -	23 495 (27) -	23 1.92 (10) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	23 - 3.00 (2.00-6.00)	23 31.0 (23) -	23 188 (26) -	23 2.55 (12) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	23 - 3.00 (2.00-6.00)	23 63.8 (22) -	23 356 (23) -	23 2.30 (7.9) -
			M13	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	23 - 4.00 (3.00-6.00)	23 77.8 (32) -	23 514 (36) -	23 2.81 (12) -
		Single Oral; 100 mg Alone (Fed)	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	21 - 4.00 (2.00-6.00)	21 145 (28) -	21 858 (29) -	21 2.74 (21) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	21 - 4.00 (2.00-6.00)	21 134 (26) -	21 832 (28) -	21 2.74 (21) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	21 - 3.00 (2.00-6.00)	21 107 (24) -	21 515 (24) -	21 1.95 (22) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	21 - 4.00 (2.00-8.00)	21 31.6 (22) -	21 208 (25) -	21 2.77 (23) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	21 - 4.00 (2.00-6.00)	21 64.5 (23) -	21 379 (24) -	21 2.39 (22) -
			M13	n	21	21	21	21

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen	Metabolite	Summary PK Parameters				
				Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
				Geo Mean (%CV) Median (Range)	- 4.00 (3.00-6.00)	74.8 (27) -	536 (32) -	2.92 (21) -
		Single Oral; 100 mg with Gemfibrozil	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	21 - 12.0 (12.0-16.0)	21 14.0 (42) -	19 301 (33) -	19 14.6 (24) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	21 - 12.0 (12.0-24.0)	21 12.7 (42) -	- - -	- - -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	21 - 12.0 (12.0-16.0)	21 9.55 (38) -	- - -	- - -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	21 - 12.0 (12.0-24.0)	21 2.24 (41) -	- - -	- - -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	21 - 12.0 (12.0-24.0)	21 5.77 (46) -	- - -	- - -
			M13	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	4 - 12.0 (12.0-24.0)	4 1.52 (24) -	- - -	- - -
200229 m5.3.3.4	Two-part study to evaluate the CYP2C8- and OATP1B1-mediated DDI potential of daprodustat with pioglitazone and rosuvastatin as victims and trimethoprim as perpetrator in healthy subjects Part A: open-label, randomized, SD, crossover Part B: open-label, randomized, single-sequence Healthy Subjects Part A: N=20 Part B: N=19	Single Oral, 25 mg Alone Part B	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	20 - 3.02 (2.02-5.02)	20 35.2 (33) -	20 162 (33) -	20 2.96 (23) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	20 - 3.02 (2.02-5.02)	20 32.7 (31) -	20 154 (30) -	20 2.93 (23) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	20 - 2.02 (2.02-5.02)	20 30.0 (34) -	20 112 (33) -	20 2.09 (35) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	20 - 3.02 (2.02-5.02)	20 7.77 (27) -	20 37.5 (26) -	20 2.52 (27) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	20 - 3.02 (2.02-5.02)	20 17.1 (30) -	20 76.3 (28) -	20 2.17 (15) -
			M13	n	20	20	20	20

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen	Metabolite	Summary PK Parameters				
				Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
				Geo Mean (%CV) Median (Range)	- 3.02 (2.02-5.02)	23.5 (33) -	127 (28) -	2.78 (15) -
		Single Oral; 25 mg with Trimethoprim Part B	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	19 - 3.02 (2.02-5.02)	19 31.3 (27) -	19 158 (30) -	19 3.22 (23) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	19 - 3.02 (2.02-5.02)	19 28.5 (25) -	19 149 (27) -	19 3.25 (21) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	19 - 3.02 (2.02-4.02)	19 27.4 (26) -	19 116 (32) -	19 2.39 (37) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	19 - 3.02 (2.02-5.02)	19 6.53 (23) -	19 35.5 (23) -	19 2.73 (15) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	19 - 3.02 (2.02-5.02)	19 15.1 (22) -	19 77.6 (25) -	19 2.69 (26) -
			M13	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	19 - 3.02 (3.02-5.02)	19 13.9 (34) -	19 84.5 (30) -	19 3.05 (15) -
PHI116008 m5.3.4.1	Single-blind, Randomized, placebo-controlled, RD study to evaluate the effects of daprodustat on pulmonary artery pressure in healthy volunteers Healthy subjects with mild-moderate tricuspid regurgitation N=49	Single Oral; 5 mg	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	16 - 2.00 (1.98-6.02)	16 8.52 (35) -	16 37.1 (26) -	16 2.30 (19) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	16 - 2.00 (1.98-6.02)	16 7.82 (34) -	16 35.6 (24) -	16 2.41 (16) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	16 - 2.00 (1.98-4.03)	16 7.10 (47) -	16 24.4 (40) -	16 2.04 (33) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	16 - 2.00 (1.98-6.02)	16 1.84 (25) -	16 8.83 (17) -	16 2.49 (18) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	16 - 2.00 (1.98-6.02)	16 3.88 (39) -	16 16.7 (27) -	16 2.25 (23) -
			M13	n	16	16	16	16

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen	Metabolite	Summary PK Parameters				
				Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
				Geo Mean (%CV) Median (Range)	- 2.00 (1.98-6.02)	4.59 (32) -	25.2 (32) -	2.64 (14) -
		Single Oral; 100 mg	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	16 - 2.00 (1.98-10.0)	16 114 (25) -	16 589 (28) -	16 3.21 (14) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	16 - 2.00 (1.98-10.0)	16 96.3 (22) -	16 535 (26) -	16 3.18 (10) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	16 - 2.00 (1.98-4.00)	16 93.9 (30) -	16 379 (33) -	16 3.20 (20) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	16 - 2.00 (1.98-10.0)	16 21.5 (21) -	16 129 (24) -	16 3.24 (13) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	16 - 2.00 (1.98-10.0)	16 45.2 (22) -	16 239 (24) -	16 3.01 (15) -
			M13	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	16 - 2.01 (1.98-10.0)	16 61.0 (25) -	16 411 (28) -	16 3.11 (7) -
PHI113635 m5.3.4.1	Two-part study of PK of an open-label, high, single oral dose of daprodustat (Part A), and a randomized, single-blind, placebo- and positive-controlled, four- way crossover study of single, oral dose of daprodustat on cardiac repolarization (Part B) in healthy subjects Part A: Healthy subjects N=6 Part B: Healthy subjects: N=55	Single Oral; 500 mg Part A	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 4.03 (3.03-5.03)	6 375 (23) -	6 2359 (15) -	6 2.88 (12) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 4.03 (3.03-5.03)	6 325 (23) -	6 2181 (14) -	6 2.96 (12) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 3.03 (3.03-5.03)	6 297 (24) -	6 1550 (13) -	6 2.59 (15) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 4.03 (3.03-5.03)	6 67.1 (18) -	6 449 (11) -	6 2.93 (12) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 4.03 (3.03-5.03)	6 139 (25) -	6 851 (17) -	6 2.79 (14) -
			M13	n	6	6	6	6

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen	Metabolite	Summary PK Parameters				
				Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
				Geo Mean (%CV) Median (Range)	- 4.53 (4.03-5.03)	176 (45) -	1305 (32) -	3.22 (14) -
		Single Oral; 75 mg Part B	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	53 - 3.03 (2.03-5.67)	53 90.5 (34) -	53 440 (32) -	53 2.76 (18) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	53 - 3.03 (2.03-5.67)	53 83.3 (32) -	53 415 (31) -	53 2.70 (17) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	53 - 3.03 (2.03-5.67)	53 75.0 (35) -	53 300 (36) -	53 2.06 (31) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	53 - 3.03 (2.03-5.67)	53 18.0 (30) -	53 91.8 (29) -	53 2.28 (14) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	53 - 3.03 (2.03-5.67)	53 39.4 (32) -	53 190 (31) -	53 2.22 (19) -
			M13	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	53 - 3.03 (2.03-5.67)	53 54.4 (33) -	53 310 (32) -	53 2.64 (13) -
		Single Oral; 500 mg Part B	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	54 - 5.03 (3.03-8.58)	54 330 (28) -	53 2141 (32) -	53 2.80 (13) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	54 - 5.03 (3.03-8.58)	54 287 (27) -	53 1934 (31) -	53 2.90 (14) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	54 - 4.03 (2.03-5.77)	54 276 (29) -	54 1505 (34) -	54 2.66 (21) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	54 - 5.03 (3.03-8.58)	54 58.1 (28) -	53 411 (29) -	53 2.93 (13) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	54 - 5.03 (2.03-5.77)	54 129 (27) -	54 850 (30) -	54 2.74 (12) -
			M13	n	54	54	53	53

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen	Metabolite	Summary PK Parameters				
				Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
				Geo Mean (%CV) Median (Range)	- 5.03 (3.03-8.58)	168 (35) -	1268 (37) -	3.02 (13) -

Median(Range) for tmax; Geo Mean(%CV) for other parameters
Describe individual value if n = 1
1. AUC is AUC(0-τ)

AUC = Area under the Concentration versus time curve
APD = Automated peritoneal dialysis
CAPD = Continuous ambulatory peritoneal dialysis
CKD = Chronic kidney disease
Cmax = Maximum observed plasma concentration
ESRD = End stage renal disease
Geo Mean = Geometric mean
HI = Hepatic impairment
N = Number of subjects in the population
n = Number of subjects in the sample
PD = Pharmacodinamics
PK = Pharmacokinetic
RD = Repeat-dose
SD = Single-dose
t1/2 = Elimination half-life
tmax = Time to reach the maximum concentration

表 2.7.2.5-5　臨床薬理試験の代謝物の PK パラメータ（反復投与）の要約

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen Day of PK	Metabolite	Summary PK Parameters				
				Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-τ) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
PHI115573 m5.3.3.3	RD, open-label, parallel-group PK study of daprodustat and metabolites in healthy subjects and subjects with impaired renal function Healthy subjects N=8 Subjects with Stage 3/4 CKD not on dialysis N=6 Subjects with Stage 5 CKD on HD N=8	Oral; 5 mg OD for 14 days Day 14 Healthy subjects	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 3.00 (2.00-4.00)	8 8.47 (23) -	8 41.3 (26) -	6 2.92 (36) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 3.00 (2.00-4.00)	8 8.32 (21) -	8 42.4 (26) -	6 2.91 (34) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 2.00 (2.00-3.00)	8 6.89 (26) -	8 24.8 (26) -	8 1.71 (30) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 3.00 (2.00-4.00)	8 2.03 (17) -	8 10.3 (26) -	8 2.45 (26) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 3.00 (2.00-4.00)	8 4.02 (21) -	8 18.3 (24) -	8 2.14 (21) -
			M13	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 3.00 (3.00-4.00)	8 5.91 (23) -	8 32.4 (35) -	8 2.68 (21) -
		Oral; 5 mg OD for 14 days Day 14 Subjects with Stage 3/4 CKD not on dialysis	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 4.02 (3.00-6.00)	6 10.4 (33) -	6 90.0 (47) -	5 7.59 (59) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 4.02 (3.00-6.00)	6 10.9 (31) -	6 110 (54) -	6 11.3 (89) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 3.50 (2.00-4.00)	6 7.89 (36) -	6 39.7 (47) -	6 3.05 (59) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 4.02 (3.00-6.00)	6 2.68 (35) -	6 29.4 (64) -	6 8.10 (73) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	6 - 4.02 (3.00-6.00)	6 4.83 (36) -	6 38.1 (53) -	6 4.47 (42) -
			M13	n Geo Mean (%CV)	6 -	6 7.36 (36)	6 89.1 (65)	6 9.34 (64)

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen Day of PK	Metabolite	Summary PK Parameters				
				Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-τ) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
				Median (Range)	4.02 (3.00-6.00)	-	-	-
		Oral; 5 mg OD for 15 days Day 14 Haemodialysis Day Subjects with Stage 5 CKD on HD	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 2.00 (2.00-8.00)	8 9.59 (77) -	8 91.7 (57) -	8 9.79 (23) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 2.00 (2.00-8.00)	8 10.7 (71) -	8 116 (53) -	8 15.1 (28) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 2.00 (2.00-8.00)	8 6.81 (56) -	8 38.8 (57) -	8 3.28 (24) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 2.00 (2.00-2.20)	8 2.62 (67) -	7 29.5 (55) -	7 19.8 (42) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 2.00 (2.00-12.0)	8 3.70 (57) -	7 31.9 (51) -	7 6.86 (29) -
			M13	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 2.00 (0.50-2.20)	8 5.32 (58) -	7 71.9 (41) -	7 33.4 (39) -
		Oral; 5 mg OD for 15 days Day 15 Non-haemodialysis Day Subjects with Stage 5 CKD on HD	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 4.00 (3.00-6.00)	8 14.7 (35) -	8 198 (48) -	7 8.89 (14) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 5.00 (4.00-8.00)	8 15.6 (34) -	8 251 (42) -	8 11.4 (25) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 3.50 (2.00-4.00)	8 10.4 (26) -	8 66.6 (50) -	7 3.74 (37) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 6.00 (4.00-8.00)	8 3.74 (35) -	8 64.6 (39) -	8 13.5 (28) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 4.00 (3.00-6.00)	8 6.35 (29) -	8 71.7 (46) -	7 6.56 (14) -
			M13	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	8 - 8.00 (6.00-16.0)	8 7.52 (47) -	8 146 (48) -	8 15.1 (18) -

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen Day of PK	Metabolite	Summary PK Parameters				
				Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-τ) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
200942 m5.3.3.3	RD, open-label, parallel-group study to assess the PK of daprodustat and metabolites in subjects with ESRD undergoing peritoneal dialysis ESRD subjects on CAPD or APD N= 8	Oral; 5 mg OD for 14 days Day 14 CAPD	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	1 - 4.00	1 20.5 -	1 258 -	1 9.22 -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	1 - 4.00	1 23.4 -	1 360 -	1 13.1 -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	1 - 3.00	1 18.4 -	1 114 -	1 3.00 -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	1 - 4.00	1 5.05 -	1 83.0 -	1 16.2 -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	1 - 4.00	1 9.22 -	1 97.7 -	1 5.83 -
			M13	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	1 - 8.00	1 13.3 -	1 242 -	1 20.8 -
		Oral; 5 mg OD for 14 days Day 14 APD	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	4 - 5.00 (4.00-6.00)	4 11.0 (33) -	4 162 (51) -	4 10.3 (27) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	4 - 6.00 (4.00-6.00)	4 13.3 (48) -	4 229 (69) -	4 14.6 (44) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	4 - 4.00 (3.00-4.00)	4 7.26 (40) -	4 59.7 (52) -	4 3.90 (25) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	4 - 5.00 (4.00-6.00)	4 3.59 (47) -	4 65.2 (63) -	4 17.8 (65) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	4 - 5.00 (4.00-6.00)	4 4.86 (36) -	4 66.0 (54) -	4 7.31 (40) -
			M13	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	4 - 9.00 (6.00-12.0)	4 10.4 (17) -	4 206 (20) -	4 27.0 (54) -
		Oral;	M2	n	5	5	5	5

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen Day of PK	Metabolite	Summary PK Parameters				
				Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-τ) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
		5 mg OD for 14 days Day 14 CAPD+APD		Geo Mean (%CV) Median (Range)	- 4.00 (4.00-6.00)	12.4 (41) -	178 (49) -	10.1 (24) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	5 - 6.00 (4.00-6.00)	5 14.9 (50) -	5 250 (63) -	5 14.3 (38) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	5 - 4.00 (3.00-4.00)	5 8.75 (58) -	5 67.9 (55) -	5 3.70 (25) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	5 - 4.00 (4.00-6.00)	5 3.84 (43) -	5 68.4 (55) -	5 17.4 (56) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	5 - 4.00 (4.00-6.00)	5 5.52 (43) -	5 71.4 (50) -	5 6.99 (36) -
			M13	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	5 - 8.00 (6.00-12.0)	5 10.9 (19) -	5 213 (19) -	5 25.6 (48) -
PHI116008 m5.3.4.1	Single-blind, Randomized, placebo-controlled, RD study to evaluate the effects of daprodustat on pulmonary artery pressure in healthy volunteers Healthy subjects with mild-moderate tricuspid regurgitation N=49	Oral; 5 mg OD for 5 days Day 5	M2	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	15 - 2.00 (2.00-6.03)	15 7.07 (21) -	15 34.3 [1] (30) -	15 2.86 (42) -
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	15 - 2.02 (2.00-6.03)	15 6.45 (19) -	15 32.1 [1] (29) -	15 2.67 (48) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	15 - 2.00 (2.00-6.03)	15 5.90 (27) -	15 22.0 [1] (39) -	15 2.17 (30) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	15 - 2.03 (2.00-6.03)	15 1.52 (18) -	15 7.59 [1] (19) -	14 2.56 (22) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	15 - 2.02 (2.00-6.03)	15 3.16 (24) -	15 14.9 [1] (31) -	14 2.31 (21) -
			M13	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	15 - 3.98 (2.00-6.03)	15 4.13 (39) -	15 23.3 [1] (35) -	15 2.89 (40) -
		Oral; 100 mg OD for 5 days	M2	n Geo Mean (%CV)	16 -	16 124 (35)	16 618 [1] (22)	16 3.70 (22)

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Treatment Regimen Day of PK	Metabolite	Summary PK Parameters				
				Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-τ) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
		Day 5		Median (Range)	2.00 (1.98-2.07)	-	-	-
			M3	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	16 - 2.00 (1.98-4.03)	16 107 (33) -	16 571 [1] (20) -	16 3.64 (20) -
			M4	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	16 - 2.00 (1.98-2.07)	16 99.4 (32) -	16 381 [1] (25) -	16 3.69 (28) -
			M5	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	16 - 2.00 (1.98-6.00)	16 25.0 (28) -	16 144 [1] (17) -	16 3.71 (21) -
			M6	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	16 - 2.00 (1.98-4.02)	16 50.2 (27) -	16 254 [1] (16) -	16 3.39 (21) -
			M13	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	16 - 2.02 (2.00-6.00)	16 86.0 (45) -	16 542 [1] (37) -	16 3.26 (14) -

Median(Range) for tmax; Geo Mean(%CV) for other parameters
Describe individual value if n = 1
1. AUC is AUC(0-t)

APD = Automated peritoneal dialysis
AUC = Area under the Concentration versus time curve
CAPD = Continuous ambulatory peritoneal dialysis
CKD = Chronic kidney disease
Cmax = Maximum observed plasma concentration
ESRD = End stage renal disease
Geo Mean = Geometric mean
HD = Haemodialysis
N = Number of subjects in the population
n = Number of subjects in the sample
OD = Once daily
PK = Pharmacokinetic
RD = Repeat-dose
t1/2 = Elimination half-life
tmax = Time to reach the maximum concentration

表 2.7.2.5-6　薬物相互作用試験の併用薬の PK パラメータの要約

Study Identifier Study Report Location	Study Design Subject Type No. of Subjects	Co-administered Drug Treatment Regimen	Summary PK Parameters of Co-administered Drug				
			Statistic	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	t1/2 (h)
200229 m5.3.3.4	Two-part study to evaluate the CYP2C8- and OATP1B1-mediated DDI potential of daprodustat with pioglitazone and rosuvastatin as victims and trimethoprim as perpetrator in healthy subjects Part A: open-label, randomized, SD, crossover Part B: open-label, randomized, single-sequence Healthy Subjects Part A: N=50 Part B: N=20	Pioglitazone 15 mg Pioglitazone with 10 mg rosuvastatin and 25 mg daprodustat Single Oral Dose Part A (Cohort 1)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	30 - 1.52 (0.52-4.12)	30 647 (36) -	29 5744 (29) -	29 6.60 (33) -
		Pioglitazone 15 mg Pioglitazone with 10 mg rosuvastatin Single Oral Dose Part A (Cohort 1)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	30 - 2.02 (0.52-6.02)	30 596 (40) -	29 5728 (35) -	29 6.93 (32) -
		Pioglitazone 15 mg Pioglitazone with 10 mg rosuvastatin Single Oral Dose Part A (Cohort 2)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	20 - 1.77 (1.02-8.02)	20 547 (35) -	20 5912 (33) -	20 7.67 (33) -
		Pioglitazone 15 mg Pioglitazone with 10 mg rosuvastatin and 100 mg daprodustat Single Oral Dose Part A (Cohort 2)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	19 - 2.02 (1.02-4.03)	19 617 (30) -	19 5759 (29) -	19 6.97 (28) -
		Rosuvastatin 10 mg Rosuvastatin with 15 mg pioglitazone and 25 mg daprodustat Single Oral Dose Part A (Cohort 1)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	30 - 4.02 (1.02-6.02)	30 4.01 (56) -	30 41.6 (52) -	30 15.5 (56) -
		Rosuvastatin 10 mg Rosuvastatin with 15 mg pioglitazone Single Oral Dose Part A (Cohort 1)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	30 - 4.02 (1.52-6.02)	30 4.08 (48) -	29 42.0 (45) -	29 12.5 (46) -
		Rosuvastatin 10 mg Rosuvastatin with 15 mg pioglitazone Single Oral Dose Part A (Cohort 2)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	20 - 3.02 (1.02-4.03)	20 5.04 (46) -	18 48.5 (40) -	18 14.4 (41) -
		Rosuvastatin 10 mg Rosuvastatin with 15 mg pioglitazone and 100 mg daprodustat Single Oral Dose Part A (Cohort 2)	n Geo Mean (%CV) Median (Range)	19 - 3.02 (1.02-4.10)	19 4.68 (42) -	17 48.5 (43) -	17 21.6 (63) -

Median(Range) for tmax; Geo Mean(%CV) for other parameters

AUC = Area under the Concentration versus time curve
Cmax = Maximum observed plasma concentration
DDI = Drug-drug interaction
Geo Mean = Geometric Mean
N = Number of subjects in the population
n = Number of subjects in the sample
PK = Pharmacokinetic
SD = Single-dose
t1/2 = Elimination half-life
tmax = Time to reach the maximum concentration

2.7.3 の略号等一覧

略号（略称）	内容
ANCOVA	共分散分析
BMI	Body Mass Index
CI	信頼区間
CKD	慢性腎臓病
CSR	総括報告書
CYP	チトクロム P450
eGFR	糸球体濾過量
EPO	エリスロポエチン
EQ-5D -5L	EuroQOL 5 Dimensions 5 Level
EQ-VAS	EuroQOL Visual Analogue Scale
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
GSK	グラクソ・スミスクライン株式会社
HD	血液透析
HIF	低酸素誘導因子
HRE	Hypoxia Response Element
hsCRP	高感度 C－反応性蛋白
iSRC	社内安全性評価委員会
ISS	Integrated Summary of Safety
ITT	Intent-to-Treat
IV	静脈内投与
IWRS	自動ウェブ応答システム
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
MAR	Missing at Random
MCS	精神的側面の QOL サマリースコア
mITT	Modified Intent-to-Treat
MMRM	反復測定混合効果モデル
MNAR	Missing Not at Random
NA	該当せず
ND	保存期、保存期慢性腎臓病
P25	25%点
P75	75%点
PCS	身体的側面の QOL サマリースコア
PD	腹膜透析
PHD	プロリン水酸化酵素
PP	Per-Protocol
QOL	Quality of life
QT	QT 間隔
QTc	補正 QT 間隔
rhEPO	遺伝子組換えヒトエリスロポエチン
SC	皮下投与
SD	標準偏差
SE	標準誤差
SF-36	MOS 36-Item Short-Form Health Survey
SRT	安全性レビューチーム
TIBC	総鉄結合能
TSAT	トランスフェリン飽和度

略号（略称）	内容
UIBC	不飽和鉄結合能

2.7.3.　臨床的有効性

2.7.3.1.　背景及び概観

ダプロデュスタット（GSK1278863）は、腎性貧血治療薬として、本邦及び海外で GlaxoSmithKline 社（GSK）が開発中の経口の低酸素誘導因子（HIF）-プロリン水酸化酵素（PHD）阻害薬であり、腎性貧血に対する新規クラスの治療薬である。HIF は、エリスロポエチン（EPO）産生細胞に発現する転写因子であり、EPO の産生を制御している。通常酸素分圧では、PHD による水酸化を受けて HIF-α は分解されるが、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量の増加である。ダプロデュスタットは、EPO 産生細胞において HIF を安定化させ、その結果として内因性 EPO を増加させ、Hgb の上昇をもたらす。

2.7.3.1.1.　臨床開発プログラム

腎性貧血に対するダプロデュスタット経口投与の開発では、計 11 の第 II 相又は第 III 相臨床試験を実施し有効性及び安全性を評価した。第 II 相試験は計 8 試験あり、日本で実施した 1 つの国内第 IIa 相試験（PHI116099 試験）、日本から参加した 2 つの国際共同第 IIb 相試験（PHI113747、PHI113633 試験）の他に、日本は参加していない 5 つの第 II 相試験（PHI112844、PHI116581、PHI116582、PHI114837、204836 試験）が含まれる。第 III 相試験は、計 3 試験を日本で実施した（201753、201754、204716 試験）。

これらの第 II 相及び第 III 相試験は、腎性貧血を有する慢性腎臓病（CKD）の保存期（ND）患者、血液透析（HD）患者及び腹膜透析（PD）患者の 3 つの患者集団を対象に実施した。更に、これらの 3 つの患者集団がそれぞれ赤血球造血刺激因子製剤（ESA）による治療を受けているか否かにより、ESA 非使用の患者にダプロデュスタットを投与した時の有効性、又は ESA 使用中の患者ではダプロデュスタットに切り替えて投与した時の有効性をそれぞれ評価した。

第 II 相試験ではダプロデュスタット 0.5～100 mg の開始用量／切替え開始用量の用量反応性と 0.5～25 mg の維持用量を検討し、第 III 相試験では 2 mg 又は 4 mg の開始用量／切替え開始用量と 1～24 mg の維持用量を検討した。この第 III 相試験で検討したダプロデュスタットの用法・用量は、8 つの第 II 相試験のうち 6 試験（PHI112844、PHI116581、PHI116582、PHI116099、PHI113747、PHI113633 試験）の Hgb データを用いて構築した Dose-Hgb モデルによる検討結果及び臨床試験結果に基づき決定した（2.7.3.1.3.2.2）。他の 2 つの第 II 相試験は、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（rhEPO）低反応性 HD 患者を対象に実施したが早期に試験中止となった PHI114837 試験と、HD 患者を対象に週 3 回経口投与時の有効性及び安全性を評価した 204836 試験であった。

計 11 の第 II 相又は第 III 相試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示す。

本承認申請では、日本人が参加した 6 つの第 II 相又は第 III 相試験（PHI113747、PHI116099、PHI113633、201753、201754、204716 試験）を有効性評価の主要な試験と位置

付け、評価資料とした。これらの主要な 6 試験から示されたダプロデュスタットの有効性を本 2.7.3.で述べる。特に 3 つの第 III 相試験（201753、201754、204716 試験）の試験結果が日本人の腎性貧血患者に対するダプロデュスタットの有効性を検証したデータとして重要であり、2.7.3.3.では第 III 相試験の結果を中心に記述する。日本人が参加した 2 つの国際共同第 IIb 相試験（PHI113747、PHI113633 試験）の結果を本 2.7.3 で記載する際には全体集団の結果を提示し、日本人部分集団の結果については全体集団と一貫性がみられたか否かを簡潔に述べる。なお、日本人部分集団の結果は、2.7.6.において全体集団の結果と共に提示した。

その他の日本人が参加していない 5 つの第 II 相試験（PHI112844、PHI116581、PHI116582、PHI114837、204836 試験）は参考資料とし、2.7.3.2.で結果の概略のみ提示する。

表 2.7.3.1-1　ダプロデュスタットの有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号 実施国	試験デザイン	対象	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	被験者数 登録／完了	試験の 進行状況
主要な第 IIa 相試験（評価資料）					
PHI116099 日本	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	HD 患者 （ESA 使用）	プラセボ、ダプロデュスタット 4 mg、6 mg、8 mg 又は 10 mg を 1 日 1 回 4 週間、経口投与	プラセボ群 19/13 4 mg 群 19/18 6 mg 群 20/20 8 mg 群 19/17 10 mg 群 20/18	完了
主要な第 IIb 相試験（評価資料）					
PHI113747 米国、日本、スペイン、ロシア等を含む 15 ヵ国	ランダム化 実薬対照 並行群間比較	ND 患者 （ESA 非使用／使用）	＜投与 0～4 週時＞ ESA 非使用：ダプロデュスタットを用量に関して盲検下で 1 mg、2 mg 又は 4 mg を 1 日 1 回経口投与、又は ESA を非盲検下で投与（医師の判断に基づく治療） ESA 使用：ダプロデュスタットを用量に関して盲検下で 2 mg を 1 日 1 回経口投与、又は ESA を非盲検下で投与（医師の判断に基づく治療） ＜投与 4～24 週時＞ ダプロデュスタットを用量に関して盲検下で Hgb 値を基に用量調節（0～10 mg）しながら 1 日 1 回経口投与、又は非盲検下で ESA を投与（医師の判断に基づく治療）	ダプロデュスタット群 172/148 対照群 80/74	完了
PHI113633 米国、スペイン、ロシア、日本等を含む 15 ヵ国	ランダム化 プラセボ対照盲検化（0-4 週） 実薬対照（4-24 週） 並行群間比較	HD 患者 （ESA 使用）	＜投与 0～4 週時＞ 二重盲検下でプラセボ、ダプロデュスタット 4 mg、6 mg、8 mg、10 mg 又は 12 mg を 1 日 1 回経口投与 ＜投与 4～24 週時＞ ダプロデュスタットを用量に関して盲検下で Hgb 値を基に用量調節（0～25 mg）しながら 1 日 1 回経口投与、又は ESA を非盲検下で投与（医師の判断に基づく治療）	4 mg 群 39/30 6 mg 群 40/35 8 mg 群 39/35 10 mg 群 40/37 12 mg 群 19/14 対照群 39/36	完了

試験番号 実施国	試験デザイン	対象	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	被験者数 登録／完了	試験の 進行状況
主要な第 III 相試験（評価資料）					
201753 日本	ランダム化 非盲検 実薬対照（ND） 非対照（PD） 並行群間比較	ND 及び PD 患者 （ESA 非使用 ／使用）	Cohort 1（ND 患者）： ダプロデュスタット 4 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与し、その後 52 週時まで Hgb 値を基に用量調節（0～24 mg）、 又は、エポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組み換え）を ESA 非使用者では 25 μg を 2 週に 1 回、ESA 使用者では前治療に相当する用量を 4 週に 1 回皮下投与し、その後 52 週時まで Hgb 値を基に用量調節（0～250 μg） Cohort 2（PD 患者）： ダプロデュスタット 4 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与し、その後 52 週時まで Hgb 値を基に用量調節（0～24 mg） Cohort 3（ND 患者）： ダプロデュスタット 2 mg 又は 4 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与し、その後 52 週時まで Hgb 値を基に用量調節（0～24 mg）、 又は、エポエチンベータペゴルを ESA 非使用者では 25 μg を 2 週に 1 回、ESA 使用者では前治療に相当する用量を 4 週に 1 回皮下投与し、その後 52 週時まで Hgb 値を基に用量調節（0～250 μg）	ND 患者： ダプロデュスタット群 149/111 エポエチンベータペゴル群 150/113 PD 患者： ダプロデュスタット群 56/43	完了
201754 日本	ランダム化 二重盲検 実薬対照 並行群間比較	HD 患者 （ESA 使用）	ダプロデュスタット 4 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与し、その後 52 週時まで Hgb 値を基に用量調節（0～24 mg）、 又は、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組み換え）を前治療に相当する用量で週 1 回 2 週間静脈内投与し、その後 52 週時まで Hgb 値を基に用量調節（0～60 μg）	ダプロデュスタット群 136/115 ダルベポエチンアルファ群 135/120	完了
204716 日本	非盲検 非対照	HD 患者 （ESA 非使用）	ダプロデュスタット 4 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与し、その後 24 週時まで Hgb 値を基に用量調節（0～24 mg）	28/28	完了

試験番号 実施国	試験デザイン	対象	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	被験者数 登録／完了	試験の 進行状況
その他の第 IIa 相試験（参考資料）					
PHI112844 オーストラリア、ニュージーランド、インド、ロシア	ランダム化 単盲検 プラセボ対照 並行群間比較	ND 及び HD 患者 （ESA 非使用）	ND 患者： プラセボ、ダプロデュスタット 10 mg、25 mg、50 mg 又は 100 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与 HD 患者： プラセボ、ダプロデュスタット 10 mg 又は 25 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与	ND 患者： プラセボ群 9/8 10 mg 群 17/13 25 mg 群 14/5 50 mg 群 15/6 100 mg 群 15/6 HD 患者： プラセボ群 6/4 10 mg 群 19/17 25 mg 群 12/5	完了
PHI116581 米国、カナダ、ドイツ	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	ND 患者 （ESA 非使用）	プラセボ、ダプロデュスタット 0.5 mg、2 mg 又は 5 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与	プラセボ群 19/15 0.5 mg 群 18/11 2 mg 群 18/16 5 mg 群 18/17	完了
PHI116582 米国、カナダ、ドイツ、デンマーク、ノルウェー、スウェーデン	ランダム化 実薬対照 並行群間比較	HD 患者 （ESA 使用）	ダプロデュスタットは用量に関して盲検下で 0.5 mg、2 mg、5 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与、又は ESA 注射剤を非盲検下で 4 週間投与	0.5 mg：21/17 2 mg：21/17 5 mg：21/17 対照群 20/19	完了
PHI114837 米国	非盲検 非対照	rhEPO 低反応性の HD 患者	ダプロデュスタット 12 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与し、その後 16 週時まで Hgb 値を基に用量調節（0～75 mg）	15/7	早期中止
204836 ロシア、スペイン、米国、カナダ、ドイツ	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	HD 患者 （ESA 使用）	プラセボ、ダプロデュスタット 10 mg、15 mg、25 mg 又は 30 mg を週 3 回 4 週間経口投与	プラセボ群 20/17 10 mg 群 20/19 15 mg 群 20/16 25 mg 群 21/17 30 mg 群 22/14	完了

2.7.3.1.2.　試験デザイン

2.7.3.1.2.1.　主要な第 II 相試験（評価資料）

2.7.3.1.2.1.1.　ND 患者

####### 2.7.3.1.2.1.1.1.　PHI113747 試験

本試験は腎性貧血を有する約 228 例の ND 患者を対象として、ダプロデュスタット投与により Hgb 値を目標範囲内に到達・維持できるかを明らかにすることを主目的とした、24 週間、第 IIb 相、ランダム化、盲検化、実薬対照、並行群間比較、多施設共同試験であった。日本を含む計 15 ヵ国で実施した国際共同試験であり、日本からは少なくとも 24 例（全体集団の約 10%）の被験者を組み入れることとした。前治療として ESA 注射剤による治療の有無により 2 つの Group に分けて被験者を組み入れ［Group 1：ESA 非使用、Group 2：ESA 使用中（エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）を除く）］、それぞれ投与 24 週時の Hgb 値を主要評価項目として評価した。試験期間は、4 週間のスクリーニング期、24 週間の治療期、及び 4 週間のフォローアップ期から構成された。

スクリーニング期の Hgb 値が以下のとおり安定した、CKD ステージ 3/4/5 の被験者を適格とした。なお、米国以外の施設でより高い Hgb 値の被験者の組入れを可能にするため試験実施中に治験実施計画書を改訂し、米国以外では Hgb 適格基準を変更した。

改訂前：

- ESA 非使用者（Group 1）：8.0～10.0 g/dL
- ESA 使用者（Group 2）　：9.0～10.5 g/dL

改訂後：

- ESA 非使用者（Group 1）：8.0～11.0 g/dL（米国のみ 8.0～10.0 g/dL で変更なし）
- ESA 使用者（Group 2）　：9.0～11.5 g/dL（米国のみ 9.0～10.5 g/dL で変更なし）

適格基準を満たした被験者についてダプロデュスタットを投与する群又は対照薬として ESA 注射剤を投与する群のいずれかにランダム化し、それぞれの群の割り付け比は ESA 非使用者（Group 1）では 3：1、ESA 使用者（Group 2）では 1：1 とした。ランダム化においては、Group 毎に以下のとおり「地域」及び「ベースライン Hgb 値」の 2 つの層別因子を用いて被験者を層別し、各群に割り付けた（表 2.7.3.1-2）。なお、ダプロデュスタット群の開始用量は、ESA 非使用者（Group 1）では層別因子としたベースラインの Hgb 値により 1、2、4 mg のいずれかとし、ESA 使用者（Group 2）では一律 2 mg とした。

表 2.7.3.1-2　　層別因子及びダプロデュスタットの開始用量（PHI113747 試験）

	層別因子		ダプロデュスタットの開始用量
	地域	ベースラインの Hgb 値	
Group 1（ESA 非使用者）	日本／日本以外	8.00～8.49 g/dL	4 mg
		8.50～9.49 g/dL	2 mg
		9.50～11.00 g/dL	1 mg
Group 2（ESA 使用者）	日本／日本以外	9.00～9.49 g/dL	2 mg
		9.50～11.50 g/dL	

ダプロデュスタット群では、治療期間を通して用量を盲検化してダプロデュスタットを 1 日 1 回経口投与した。投与開始後 4 週時までは、前述のとおり規定した開始用量 1、2 又は 4 mg のいずれかを用量固定で投与した。投与 4～24 週時は、Hgb 値が目標範囲内に到達・維持されるよう、規定した用量調節アルゴリズムに従ってダプロデュスタットを 0.5～10 mg の範囲で用量調節（休薬を含む）しながら投与した。なお、Hgb の目標範囲は、改訂前の Hgb 適格基準で組み入れた被験者では 9.0～10.5 g/dL とし、改訂後の Hgb 適格基準で組み入れた被験者では 10.0～11.5 g/dL（米国の施設のみ：9.0～10.5 g/dL）とした。一方、対照群では、非盲検下で治験責任（分担）医師の判断により必要に応じて ESA 注射剤［エポエチン又はそのバイオシミラー、もしくはダルベポエチン（エポエチンベータペゴルは除く）］を Hgb 値が目標範囲内に到達・維持されるよう投与した。両群共に、治験期間中は鉄充足状態を維持するため、鉄プロトコールを設定した。

なお、中止基準として Hgb 値が 7.5 g/dL 未満に該当した場合、輸血又は腎移植を受ける場合等を規定し、中止基準に該当した場合には、ダプロデュスタット群では治験薬投与を中止、対照群では早期試験中止とした。ダプロデュスタット群では、中止した場合でも被験者は規定した定期的なフォローアップを最終来院（約 24 週時）まで継続した。最終来院を完了した被験者を試験完了例とした。

2.7.3.1.2.1.2.　　HD 患者

2.7.3.1.2.1.2.1.　　PHI116099 試験

本試験は、腎性貧血を有する約 95 例の日本人 HD 患者を対象として、ダプロデュスタットの用量反応関係を推定することを主目的とした、4 週間、第 IIa 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験であった。ESA 注射剤を使用中の HD 患者に対して ESA を休薬した後にプラセボ又はダプロデュスタット 4 用量のいずれかを投与し、投与 4 週時の Hgb のベースラインからの変化量を主要評価項目として評価した。本試験は、3～9 週間のスクリーニング期、4 週間の治療期、及び約 4 週間のフォローアップ期で構成された。

スクリーニング期間のうち 1 週間の Hgb 値が 9.5～12.0 g/dL で安定しており（ESA 休薬前）、ESA を 2～8 週間休薬した後に Hgb 値が 0.5 g/dL 以上低下し、かつ 8.5～10.5 g/dL の範囲である被験者を適格とした。適格基準を満たした被験者を、ベースライン（投与 1 日目）の Hgb 値により層別し（9.5 g/dL 未満、9.5 g/dL 以上）、二重盲検下でダプロデュスタット 4 mg、6 mg、8 mg、10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与するいずれかの群に 1：

1：1：1：1 の比でランダム化した。被験者はランダム化された日より治験薬を投与開始後、治療期は投与 1 日目、投与 2、3、4 週時に来院し、治療期終了の約 4 週後にフォローアップ来院をした。フォローアップ期間中は ESA の再投与はしないこととした［治験責任（分担）医師がやむを得ない臨床上の理由があると判断した場合を除く］。鉄補充療法は一定の投与量にて継続することができた。

中止基準として、Hgb 値が 7.5 g/dL 未満に該当した場合、7.5 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満かつ 2 週間で 2.0 g/dL 超の変動を示した場合、13.0 g/dL 以上に該当した場合、その他に輸血又は腎移植を受ける場合等を規定し、中止基準に該当した場合は治験薬投与及び本試験を中止することとした。試験完了例は、フォローアップ期を含めた全ての試験期間を完了した被験者と定義した。

2.7.3.1.2.1.2.2.　PHI113633 試験

本試験は腎性貧血を有する約 176 例の HD 患者を対象として、ダプロデュスタットの用量反応関係を明らかにすることを主目的とした、24 週間、第 IIb 相、ランダム化、盲検化、用量設定、プラセボ／実薬対照、並行群間比較、多施設共同試験であった。日本を含む計 15 ヵ国で実施した国際共同試験であり、日本からは少なくとも 22 例（全体集団の約 10%）の被験者を組み入れることとした。前治療の ESA 注射剤から切り替えてダプロデュスタット又は対照薬（4 週時まではプラセボ、4 週時以降は ESA）を投与し、投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量を主要評価項目として評価した。試験期間は、4 週間のスクリーニング期、24 週間の治療期、及び 4 週間のフォローアップ期から構成された。

スクリーニング期の Hgb 値が 9.0～11.5 g/dL（フランスのみ：10.0～11.5 g/dL）で安定した被験者を適格とした。適格基準を満たした被験者を、開始用量としてダプロデュスタット 4 mg、6 mg、8 mg、10 mg 又は 12 mg を投与する群もしくはプラセボを投与する対照薬群のいずれかに 2：2：2：2：1：2 の比でランダム化した。ランダム化においては、以下のとおり「地域」及び「ランダム化前 12 週間の ESA 用量」の 2 つの層別因子を用いて被験者を層別し、各群に割り付けた。

＜層別因子＞

- 地域：
  - 日本
  - 日本以外
- ランダム化前 12 週間の ESA 用量：
  - 低用量（エポエチン 100 IU/kg/週未満、又はダルベポエチン 0.5 μg/kg/週未満）
  - 高用量（エポエチン 100 IU/kg/週以上、又はダルベポエチン 0.5 μg/kg/週以上）

投与開始後 4 週時までは、ダプロデュスタットの各開始用量（4 mg、6 mg、8 mg、10 mg 又は 12 mg の用量固定）又はプラセボを二重盲検下で 1 日 1 回経口投与した。投与 4～24 週時は、Hgb 値が目標範囲内（10.0～11.5 g/dL）に到達・維持されるよう、ダプロデュスタッ

ト又はESA注射剤を次のとおり投与した。ダプロデュスタット群では、ダプロデュスタットの用量を盲検化して用量調節アルゴリズムに従い2～25 mgの範囲で用量調節（休薬を含む）しながら投与した。対照群では、非盲検下で治験責任（分担）医師の判断により必要に応じてESA注射剤を投与した［エポエチン又はそのバイオシミラー、もしくはダルベポエチン（エポエチンベータペゴルは除く）］。なお、フォローアップ期の24～28週時は、ダプロデュスタット群ではESAの投与を再開しないこととしたが［治験責任（分担）医師がやむを得ない臨床上の理由があると判断した場合を除く］、対照群ではESAの継続を可能とした。いずれの群も試験期間中は鉄充足状態を維持するため、鉄プロトコールを設定した。

中止基準として、Hgb値が7.5 g/dL未満に該当した場合、輸血又は腎移植を受ける場合等を規定し、中止基準に該当した場合には、ダプロデュスタット群では治験薬投与を中止、対照群では早期試験中止とした。ダプロデュスタット群では、中止した場合でも被験者は規定した定期的なフォローアップを最終来院（約24週時）まで継続した。最終来院を完了した被験者を試験完了例とした。

2.7.3.1.2.2.　第III相試験（評価資料）

2.7.3.1.2.2.1.　ND/PD患者

2.7.3.1.2.2.1.1.　201753試験

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（ND患者）、非対照（PD患者）、並行群間比較、多施設共同試験であった。ND及びPD患者共にESA非使用者にダプロデュスタットを投与した時、及びESA使用者にESA注射剤から切り替え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。ND患者では目標症例数を約286例として、ダプロデュスタットのエポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）に対する非劣性（主要評価項目：40～52週時の平均Hgb値）及び優越性（40～52週時の平均Hgb値が目標範囲内であった被験者割合）を検証した。PD患者では目標症例数を実施可能性に基づき約50例として、ND患者と同じ有効性評価項目について評価した。試験期間は、ND患者及びPD患者ともに4週間のスクリーニング期、52週間の治療期［有効性主要評価期間（投与40～52週時）含む］、治療期後4週間のフォローアップ期から構成された。

本試験は、対象患者により Cohort 1（ND患者）及び Cohort 2（PD患者）を設定して試験を開始した。ダプロデュスタットの開始用量は一律4 mgで試験を開始したが、試験中にND患者のESA非使用者において投与4週時のHgb上昇幅が大きい（Hgb変化量>2.0 g/dL）被験者が想定より多いことが確認された。そのため、ベースラインのHgb値が9.0～<11.0 g/dLのESA非使用のND患者に対しダプロデュスタット開始用量を2 mgに変更するよう、治験実施計画書の改訂を行った。改訂以降、ND患者は新たに設定した Cohort 3に組み入れた。各 Cohortの治療群、ダプロデュスタットの開始用量及び目標被験者数を表2.7.3.1-3に示す。

表 2.7.3.1-3　各 Cohort の治療群、ダプロデュスタットの開始用量及び目標被験者数（201753 試験）

対象患者	Cohort	治療群	ダプロデュスタット開始用量	目標被験者数（ランダム化）	
ND	Cohort 1 [a]	ダプロデュスタット	4 mg	169 例 [c]	286 例 [d]
		エポエチンベータペゴル	―		
	Cohort 3 [b]	ダプロデュスタット	ESA 非使用者： ・ベースラインの Hgb 8.0～<9.0 g/dL：4 mg ・ベースラインの Hgb 9.0～<11.0 g/dL：2 mg ESA 使用者：4 mg	117 例	
		エポエチンベータペゴル	―		
PD	Cohort 2	ダプロデュスタット	4 mg	50 例	

a. Cohort 1 では、ESA 非使用者 50 例以上、ESA 使用者 50 例以上をランダム化した
b. 治験実施計画書改訂以降、ND 患者は Cohort 3 に組み入れた。Cohort 3 では、ESA 非使用者 80 例以上をランダム化した
c. Cohort 1 の被験者数は実際にランダム化された被験者数
d. ダプロデュスタット群又はエポエチンベータペゴル群に 1：1 の比でランダム化した

ND 患者及び PD 患者共に、スクリーニング時の 8 週間前から ESA 非使用の患者を ESA 非使用者、ESA 使用者についてはスクリーニング時の 8 週間前から同じ ESA を使用している患者を ESA 使用者とした（ND 患者では、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）又はエポエチンベータペゴル使用者の場合は使用量が安定していることとした）。スクリーニング期の Hgb 値が ESA 非使用者は 8.0～<11.0 g/dL、ESA 使用者は 9.0～13.0 g/dL の被験者を適格とした。ND 患者（Cohort 1、3）では、CKD ステージ 3/4/5 の適格基準を満たした被験者を「前治療の ESA 使用の有無」及び「ベースラインの Hgb 値（ESA 非使用者では 9.5 g/dL 以下／9.5 g/dL 超、ESA 使用者では 11.0 g/dL 未満／11.0 g/dL 以上）」で層別し、ダプロデュスタット群又はエポエチンベータペゴル群に 1：1 の比でランダム化した［計 286 例（Cohort 1：169 例、Cohort 3：117 例）］。PD 患者（Cohort 2）では、適格基準を満たした 50 例をダプロデュスタット群に組み入れた。

ランダム化日以降、から割り付けられた治験薬を、ダプロデュスタットは 1 日 1 回経口投与、エポエチンベータペゴルは 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回皮下投与で、それぞれ 52 週間投与した（ESA 使用者ではランダム化日に前治療の ESA から治験薬に切り替えた）。ダプロデュスタット群では、投与 4 週時まではダプロデュスタット 2 mg 又は 4 mg を投与し、その後は Hgb 値が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）に到達・維持されるよう、用量調節アルゴリズムに従って 1～24 mg の範囲で用量調節（休薬を含む）しながら 52 週時まで投与した。エポエチンベータペゴル群では、ESA 非使用者及び ESA 使用者で開始用量が異なった。ESA 非使用者では 25 μg を 2 週に 1 回投与から開始し、Hgb 値が目標値下限（11.0 g/dL）以上となるまで開始用量の調節基準に従い 25～150 μg の範囲で用量調節した上で、投与間隔を 4 週に 1 回投与に変更した。ESA 使用者では前治療の ESA に相当する用量のエポエチンベータペゴルの 4 週に 1 回投与に切り替えて 4 週間投与した。その後は両者とも Hgb 値が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）に到達・維持されるよう、用量調節アルゴリズムに従って 25～250 μg の範囲で用量調節（休薬を含む）しながら 52 週時まで投与した。両群共に用量調節

は 4 週間毎に行った。ただし、Cohort 3 では投与 2 週時に 2 週あたりの Hgb 上昇が 1.0 g/dL 超の場合、1 段階減量（休薬を含む）した。

鉄補充療法については、「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」[日本透析医学会, 2008]に沿って、フェリチンが 100 ng/mL 以下かつトランスフェリン飽和度（TSAT）が 20%以下の場合に実施した。ただし、静注鉄はスクリーニング時から投与 4 週時まで禁止とし、経口鉄はスクリーニング時から投与 4 週時まで用量は変更しないこととした。フォローアップ期間の腎性貧血に関する治療は、治験責任（分担）医師の判断で必要に応じ可能とした。

中止基準として、Hgb 値が 7.5 g/dL 未満に該当した場合、腎移植を受ける場合等を規定し、中止基準に該当した場合には治験薬投与及び試験を中止した。フォローアップ期間を含む試験の全ての段階を完了した被験者を試験完了例と定義した。

2.7.3.1.2.2.2.　HD 患者

2.7.3.1.2.2.2.1.　201754 試験

本試験は、腎性貧血を有する ESA 使用中の約 270 例の日本人 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（遺伝子組換え）と比較する、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。既存の ESA 治療薬から切り替えて投与した時の、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（主要評価項目：40～52 週時の平均 Hgb 値）及び優越性（40～52 週時の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合）を検証した。試験期間は、2～4 週間のスクリーニング期、52 週間の治療期［有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）含む］、治療期後 2 週間のフォローアップ期から構成された。

スクリーニング期の Hgb 値が 9.5～12.5 g/dL の被験者を適格とし、適格基準を満たした被験者をダプロデュスタット群又はダルベポエチンアルファ群に 1：1 の比でランダム化した。

ダプロデュスタットは 1 日 1 回経口投与、ダルベポエチンアルファは週 1 回静脈内投与とし、ランダム化日に前治療の ESA から切り替えてダプロデュスタット又はダルベポエチンアルファをそれぞれマッチングプラセボと共に 52 週間投与した。ダプロデュスタットは投与 4 週時までは 4 mg の固定用量で投与し、その後は Hgb 値が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）に到達・維持されるよう、用量調節アルゴリズムに従って 1～24 mg の範囲で用量調節（休薬を含む）しながら投与した。ダルベポエチンアルファは前治療の ESA に相当する用量に切り替えて 2 週間投与し、その後は Hgb 値が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）に到達・維持されるよう、用量調節アルゴリズムに従って 10～60 μg の範囲で用量調節（休薬を含む）しながら投与した。用量調節は、ダプロデュスタットは 4 週間毎、ダルベポエチンアルファは 2 週間毎に行った。

鉄補充療法については、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、フェリチンが 100 ng/mL 以下かつ TSAT が 20%以下の場合に実施した。ただし、静注鉄はスクリーニング時から投与 4 週時まで禁止とし、経口鉄はスクリーニング時から投与 4 週時ま

で用量は変更しないこととした。フォローアップ期間の腎性貧血に関する治療は、治験責任（分担）医師の判断で必要に応じ可能とした。

中止基準として、Hgb 値が 7.5 g/dL 未満に該当した場合、腎移植を受ける場合等を規定し、中止基準に該当した場合には、治験薬投与及び試験を中止した。フォローアップ期間を含む試験の全ての段階を完了した被験者を試験完了例と定義した。

2.7.3.1.2.2.2.2.　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 22 例以上を対象として、ダプロデュスタットを投与した時の開始用量の適切性を評価することを主目的とした、24 週間、第 III 相、非盲検、非対照、多施設共同試験であった。投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量を主要評価項目として評価した。なお、ESA 非使用の HD 患者数は限られていたことから、目標被験者数は実施可能性に基づき決定した。試験期間は、4 週間のスクリーニング期、24 週間の治療期（4 週間の用量固定期、20 週間の用量調節期）、治療期の 2～4 週間後のフォローアップ期から構成された。

スクリーニング期の Hgb 値が 8.0～<10.0 g/dL の被験者を適格とした。適格基準を満たした被験者について、投与 4 週時まではダプロデュスタット 4 mg の固定用量で 1 日 1 回経口投与し、その後は Hgb 値が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）に到達・維持されるよう、用量調節アルゴリズムに従って 1～24 mg の範囲で用量調節（休薬を含む）しながら投与した。

鉄補充療法については、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、フェリチンが 100 ng/mL 以下かつ TSAT が 20%以下の場合に実施した。ただし、静注鉄はスクリーニング時から投与 4 週時まで禁止とし、経口鉄はスクリーニング時から投与 4 週時まで用量は変更しないこととした。フォローアップ期間の腎性貧血に関する治療は、治験責任（分担）医師の判断で必要に応じ可能とした。

中止基準として、Hgb 値が 7.5 g/dL 未満に該当した場合、腎移植を受ける場合等を規定し、中止基準に該当した場合には、治験薬投与及び試験を中止した。フォローアップ期間を含む試験の全ての段階を完了した被験者を試験完了例と定義した。

2.7.3.1.2.3.　その他の第 II 相試験（参考資料）

2.7.3.1.2.3.1.　ND/HD 患者

2.7.3.1.2.3.1.1.　PHI112844 試験

本試験は、腎性貧血を有する ND 患者及び HD 患者を対象にダプロデュスタットの推奨開始用量を決定することを主目的とした、4 週間、第 IIa 相、ランダム化、単盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。本試験は並行して実施する 2 つのパートで構成された。パート 1 とそれに続くパート 3 では、CKD ステージ 3 又は 4 の ND 患者に対するダプロデュスタットの効果について検討した。ステージ 5 の ND 患者の組入れ可否は個々に判断した。並行して実施したパート 2 とそれに続くパート 4 では、CKD ステージ 5 の HD 患者に対するダプロデュスタットの効果について検討した。いずれのパートでも、6 週間（42 日間）の

スクリーニング期、4 週間（28 日間）の治療期、4 週間（28 日間）のフォローアップ期を設けた。

Hgb 値が 11.0 g/dL 以下の ESA 非使用者、又は ESA 使用者だが組入れ後の休薬に同意した被験者を適格とした。適格基準を満たした被験者を、パート 1 ではプラセボ群又はダプロデュスタット群に 1：7.5 の比で、パート 2～4 では 1：5 の比で割り付けた（表 2.7.3.1-4）。いずれのパートでも、表 2.7.3.1-4 に示すダプロデュスタット各用量又はプラセボを、投与 1 日目から 28 日目まで 1 日 1 回経口投与した。

表 2.7.3.1-4　　治療レジメン（PHI112844 試験）

Regimen	Dose	Number of Subjects
Part 1: Anemic, Moderate to Severe Renal Impairment, Non-Dialysis		
A	Placebo	10
B	25 mg Daprodustat	25
C	50 mg Daprodustat	25
D	100 mg Daprodustat	25
Part 2: Anemic, Severe Stage 5 Renal Impairment, Hemodialysis-Dependent		
E	Placebo	5
F	25 mg Daprodustat	25
Part 3: Anemic, Moderate to Severe Renal Impairment, Non-Dialysis		
G	Placebo	3
H	10 mg Daprodustat	15
Part 4: Anemic, Severe Stage 5 Renal Impairment, Hemodialysis-Dependent		
I	Placebo	3
J	10 mg Daprodustat	15

2.7.3.1.2.3.2.　ND 患者

2.7.3.1.2.3.2.1.　PHI116581 試験

本試験は、腎性貧血を有する ESA 非使用の ND 患者約 68 例を対象として、ダプロデュスタットの用量反応関係を推定することを主目的とした、4 週間、第 IIa 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験であった。試験は、2 週間のスクリーニング期、4 週間の治療期及び 2 週間のフォローアップ期から構成された。

スクリーニング期の Hgb 値が 8.5～11.0 g/dL で安定している被験者を適格とした。適格基準を満たした被験者を二重盲検下でダプロデュスタット 0.5 mg、2 mg、5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与するいずれかの群に 1:1:1:1 の比でランダム化し、割り付けられた治験薬の投与を開始した。

2.7.3.1.2.3.3.　HD 患者

2.7.3.1.2.3.3.1.　PHI116582 試験

本試験は、腎性貧血を有する ESA 使用中の HD 患者約 68 例を対象として、安定した ESA 投与からダプロデュスタットに切り替えて投与した時の用量反応関係を推定することを主目的とした、4 週間、第 IIa 相、ランダム化、実薬対照、並行群間比較、多施設共同試験であ

った。試験は、2 週間のスクリーニング期、4 週間の治療期及び 2 週間のフォローアップ期から構成された。

スクリーニング期の Hgb 値が 9.5～12.0 g/dL で安定しており、スクリーニング前 4 週間の既存の ESA は同一種類で週あたりの総投与量の変動が 50%を超えない被験者を適格とした。適格基準を満たした被験者を、ランダム化前 8 週間の ESA の週あたりの平均投与量により以下のとおり低用量集団及び高用量集団に層別し、ダプロデュスタット 0.5 mg 群、2 mg 群、5 mg 群又は ESA 群に 1:1:1:1 の比でランダム化した。

＜層別因子＞

- ESA 低用量集団：エポエチン 200 IU/kg/週以下、又はダルベポエチン 1 μg/kg/週以下
- ESA 高用量集団：エポエチン 200 IU/kg/週超、又はダルベポエチン 1 μg/kg/週超

ランダム化された日に、ダプロデュスタット各用量群ではそれまで投与していた ESA を中止し、割り付けられた治験薬の 1 日 1 回経口投与を開始した。ESA 群では同じ種類・用量の ESA［エポエチン（バイオシミラーを含む）又はダルベポエチン（エポエチンベータペゴルは除く）］を継続投与した。ダプロデュスタット各用量群は盲検下で投与したが、ESA 群は静脈内投与であり投与経路が異なることから非盲検下での投与とし、これらの投与群間での盲検性は確保しなかった。

2.7.3.1.2.3.3.2.　PHI114837 試験（rhEPO 低反応性 HD 患者）

本試験は、腎性貧血を有する rhEPO 低反応性の HD 患者約 20 例を対象とした、16 週間、第 IIa 相、非対照、非盲検、多施設共同試験であった。目標症例数の確保が困難であったため、試験途中で GSK は本試験の中止を決定した。本試験は 4 週間の rhEPO run-in 期、16 週間の治療期、4 週間のフォローアップ期で構成された。

過去及び組入れ時の rhEPO 投与量とスクリーニング直前 12 週間の Hgb 値に基づき、慢性 rhEPO 低反応性の定義に合致した被験者を適格とした。rhEPO run-in 期には、適格な被験者に以前から使用している rhEPO を引き続き投与した。rhEPO run-in 期の終了時（ダプロデュスタット投与に切り替える前）に、被験者が慢性 rhEPO 低反応性の定義（Hgb 値及び rhEPO 投与量に基づく）に依然として合致しているかどうかを改めて確認した。この基準に合致した被験者は rhEPO 投与からダプロデュスタット 12 mg（固定用量）1 日 1 回に切り替え、4 週間経口投与した。その後は、Hgb 値を目標範囲内（10～11.5 g/dL）に到達又は維持するために 4 週間毎に用量調節を可能とした。なお、急激に Hgb 値が上昇した場合には 2 週時に限り減量できることとした。

2.7.3.1.2.3.3.3.　204836 試験（週 3 回投与）

本試験は、腎性貧血を有する HD 患者約 90 例を対象とし、ダプロデュスタットの週 3 回投与時の用量反応関係を明らかにする、4 週間（29 日間）、第 IIa 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験であった。安定用量の ESA 投与からプ

ラセボ又はダプロデュスタット 4 用量のいずれかに切り替えて投与した。試験は、28 日間のスクリーニング期、29 日間の治療期及び 14 日間のフォローアップ期で構成された。

適格基準に合致した被験者を、ランダム化前 12 週間の ESA の用量（エポエチン又はダルベポエチン：週あたりの平均投与量、エポエチンベータペゴル：月あたりの平均投与量）により以下のとおり ESA 低用量集団及び高用量集団に層別し、ダプロデュスタットの各 4 用量（10 mg、15 mg、25 mg、30 mg）又はプラセボを 1 日 1 回経口投与するいずれかの群に 1:1:1:1:1 の比でランダム化した。

＜層別因子＞

- ESA 低用量集団：エポエチン 100 IU/kg/週未満、又はダルベポエチン 0.5 μg/kg/週未満又はエポエチンベータペゴル 0.6 μg/kg/週未満
- ESA 高用量集団：エポエチン 100 IU/kg/週以上、又はダルベポエチン 0.5 μg/kg/週以上又はエポエチンベータペゴル 0.6 μg/kg/週以上
-

2.7.3.1.3.　重要な試験デザイン及び評価方法

主要な 6 試験の試験デザイン及び評価方法の重要な点として、対象患者、用量及び用量調節法の設定、対照薬の選択とランダム化、盲検性の維持及び非盲検によるバイアスの最小化、有効性の評価及び解析方法について、本項で述べる。

2.7.3.1.3.1.　対象患者

主要な 6 試験の主な適格基準を表 2.7.3.1-5 及び表 2.7.3.1-6 に示す。

表 2.7.3.1-5　主な適格基準の概略（主要な第 II 相試験）

試験	PHI116099	PHI113633	PHI113747	
選択基準				
年齢	20 歳以上	18 歳以上		
CKD	HD （透析の種類：血液透析、血液濾過透析、血液濾過、限外ろ過） （透析回数：週 3 回）	HD （透析の種類：血液透析、血液濾過透析、血液濾過、限外ろ過） （透析回数：週 3～5 回）	ND CKD ステージ 3/4/5 で透析を受けていない	
前治療の ESA 注射剤使用の有無	ESA 非使用中 4 週間前から同一の ESA を使用し、週あたりの総投与量の変動が 50%以下で、組入れ後は ESA を 2～8 週間休薬	ESA 使用中 4 週間前から同一の ESA を使用し、週あたりの総投与量の変動が 50%以下	Group 1：ESA 非使用 8 週間前から ESA を使用していない	Group 2：ESA 使用中 同一の ESA を使用し、週あたりの総投与量の変動が 50%以下
Hgb 基準値	8.5～10.5 g/dL （ESA 休薬前は 9.5～12.0 g/dL であり、休薬後に 0.5 g/dL 以上低下して 8.5～10.5 g/dL）	9.0～11.5 g/dL （フランスのみ：10.0～11.5 g/dL）	8.0～11.0 g/dL （米国のみ 8.0～10.0 g/dL）	9.0～11.5 g/dL （米国のみ 9.0～10.5 g/dL）
鉄パラメータ	フェリチン≥100 ng/mL、TSAT≥20%	フェリチン≥100 ng/mL、TSAT 12～57% （基準範囲内）	フェリチン≥40 ng/mL、TSAT≥12%（基準範囲下限）	
鉄補充療法	経口鉄又は静注鉄（静注鉄は 100 mg/週以下）は使用できるが、スクリーニングの 4 週間前から治療期終了までの間、用量を変更しない	経口鉄又は静注鉄（静注鉄は 100 mg/週以下）は使用できるが、スクリーニングの 4 週間前から投与 4 週時までの間、用量を変更しない 投与 4～28 週時は、鉄充足状態を保つために鉄プロトコールに従い鉄補充療法を実施	経口鉄は使用できるが、スクリーニングの 4 週間前から投与 4 週時までの間、用量を変更しない （静注鉄はスクリーニングの 4 週間前から及び投与 4 週時まで使用不可） 投与 4～28 週時は、鉄充足状態を保つために鉄プロトコールに従い鉄補充療法を実施	
除外基準				
腎移植	腎移植を予定している			
高用量 ESA	エポエチン静注で 360 IU/kg/週以上、又はダルベポエチン静注で 1.8 µg/kg/週以上を投与中	エポエチンを 360 IU/kg/週以上（静注）又は 250 IU/kg/週以上（皮下注）、又はダルベポエチンを 1.8 µg/kg/週以上（静注又は皮下注）で投与中		
エポエチンベータペゴル	8 週間前からエポエチンベータペゴルを使用した患者			
合併症	重大な心血管系疾患、血液疾患、肝疾患、急性感染症、慢性炎症性疾患又は眼科疾患を有する			
手術	過去 8 週間以内に外科手術を受けた又は予定がある			
輸血	過去 8 週間以内に輸血を受けた又は輸血の必要があると予測される			
消化管出血	過去 8 週間以内に潰瘍疾患又は活動性の胃腸出血を有する			
悪性腫瘍	スクリーニング前の 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある患者、又は癌の強い家族歴がある			

表 2.7.3.1-6　主な適格基準の概略（第 III 相試験）

<table>
<tr><th>試験</th><th colspan="2">204716</th><th>201754</th><th colspan="4">201753</th></tr>
<tr><td colspan="7">選択基準</td></tr>
<tr><td>年齢</td><td colspan="6">20 歳以上</td></tr>
<tr><td rowspan="2">CKD</td><td colspan="2">HD
（透析の種類：HD 又は HDF）</td><td>HD
（透析の種類：HD 又は HDF）
（透析回数：週 3 回）</td><td colspan="2">ND

CKD ステージ 3/4/5 で
透析を受けていない</td><td colspan="2">PD</td></tr>
<tr><td>透析導入期
（12 週間未満内に透析を導入）</td><td>維持透析期
（12 週間以上前より透析を導入）</td><td>維持透析期
（12 週間以上前より透析を導入）</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td>前治療の ESA 注射剤使用の有無</td><td>ESA 非使用
（透析導入後）</td><td>ESA 非使用
（8 週間前より）</td><td>ESA 使用中

10 週間前から同一の ESA を以下の用量で使用
ダルベポエチンアルファ：10～60 μg/週、
エポエチン：9000 IU/週以下、
エポエチンベータペゴル：250 μg/4 週以下</td><td>ESA 非使用</td><td>ESA 使用中</td><td>ESA 非使用</td><td>ESA 使用中</td></tr>
<tr><td colspan="4"></td><td colspan="4">ESA 非使用：8 週間前から ESA 非使用
ESA 使用者： 8 週間前から同一の ESA を使用

［ND 患者で、ダルベポエチンアルファ又はエポエチンベータペゴル使用者の場合は、使用量が安定している（4 週間に 1 回の投与で、かつ 8 週間前からの用量変更が 1 段階以内）］</td></tr>
<tr><td>Hgb 基準値</td><td colspan="2">8.0～<10.0 g/dL</td><td>9.5～12.5 g/dL</td><td>8.0 g/dL～
<11.0 g/dL</td><td>9.0 g/dL～
13.0 g/dL</td><td>8.0 g/dL～
<11.0 g/dL</td><td>9.0 g/dL～
13.0 g/dL</td></tr>
<tr><td>鉄パラメータ</td><td colspan="6">フェリチンが 100 ng/mL 超、又は TSAT が 20%超</td></tr>
<tr><td>鉄補充療法</td><td colspan="6">経口鉄はスクリーニング期から投与 4 週時まで用法用量を変更しない（静注鉄はスクリーニング期から投与 4 週時まで使用不可）
［鉄を含有する高リン血症治療薬（クエン酸第二鉄水和物等）は、12 週間以上前から投与している場合に限り投与 4 週時まで使用を継続する］

投与 4 週時以降は、腎性貧血治療のガイドラインに沿ってフェリチンが 100 ng/mL 以下かつ TSAT が 20%以下の場合、鉄補充療法を実施</td></tr>
<tr><td colspan="7">除外基準</td></tr>
<tr><td>腎移植</td><td colspan="6">生体腎移植を予定している</td></tr>
<tr><td>貧血</td><td colspan="6">形成不全や他の原因による貧血を有する、8 週間前（201754 試験では 10 週間前）より消化管出血を有する</td></tr>
<tr><td>循環器疾患</td><td colspan="6">8 週間前（201754 試験では 10 週間前）より心筋梗塞、急性冠症候群、脳卒中又は一過性脳虚血発作を既往／合併する、心不全を有する
補正 QT 間隔（QTc）が 500 msec 超、又は脚ブロックの患者の場合 QTc が 530 msec 超</td></tr>
<tr><td>肝疾患</td><td colspan="6">アラニンアミノトランスフェラーゼが正常範囲上限値の 2 倍超、ビリルビンが正常範囲上限値の 1.5 倍超、又は不安定な肝疾患又は胆管疾患を有する</td></tr>
<tr><td>悪性腫瘍</td><td colspan="6">過去 2 年以内に悪性腫瘍の既往がある、現在癌治療を受けている、（HD、PD 患者のみ）又は 3 cm 超の複雑性腎嚢胞を有する</td></tr>
</table>

2.7.3.1.3.1.1.　透析治療の有無

「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 23 年 9 月 30 日付）では、腎性貧血治療薬の臨床評価は透析治療（HD 又は PD）施行中の患者と透析前の ND 患者で分けて考えるとされている[薬食審査発 0930 第 1 号, 2011]。そのため、ダプロデュスタットの臨床試験は、対象患者を ND 患者、HD 患者及び PD 患者の 3 つの患者集団毎に実施し評価した。

ND 患者を対象とした試験（PHI113747、201753 試験）では、CKD ステージ 3/4/5 で透析を受けていない患者を対象とした。

HD 患者を対象とした試験では、血液透析の週当たりの回数は 204716 試験を除いて規定し、PHI113633 試験では週 3～5 回、PHI116099 及び 201754 試験では週 3 回とした。試験期間中、透析の種類は第 II 相試験では変更しないこととし、第 III 相試験では変更を許容した。

PD 患者を対象とした 201753 試験では、試験期間中に腹膜透析から透析の種類は変更しないこととした。

2.7.3.1.3.1.2.　前治療の ESA 注射剤の有無

腎性貧血患者では ESA により既に Hgb 値が目標範囲内でコントロールされている患者も多いことから、腎性貧血治療薬の評価では未治療の患者に対する貧血改善効果の評価に加え、ESA から切り替えて投与する場合の切替え維持効果の評価が必要とされる[薬食審査発 0930 第 1 号, 2011]。そのため、ダプロデュスタットの臨床試験では ND 患者、HD 患者及び PD 患者の各集団で、ESA 注射剤による治療を受けておらず Hgb 値が改善していない患者集団（ESA 非使用者）と ESA 注射剤により治療中で Hgb 値が改善している患者集団（ESA 使用者）に分け、ダプロデュスタットの有効性を評価した。

ESA 非使用者を対象とした試験では、ESA を未使用又は一定期間使用していない患者を対象とし、ダプロデュスタット投与開始後の Hgb 値の改善効果を評価した。PHI113747、201753、204716 試験では、ESA をスクリーニング前 8 週間以上使用していない患者を対象とした［204716 試験の透析導入患者（スクリーニング前の 12 週間未満に透析を導入した患者）では、透析導入後に ESA を使用していない患者を対象とした］。

一方、ESA 使用者を対象とした試験では、ESA 注射剤により Hgb 値が安定して維持されている患者を対象に、ダプロデュスタット投与へ切替え後の Hgb 値の維持効果を評価した。PHI113633、201753 及び 201754 試験では、スクリーニング前 4 週間以上 ESA を同一の種類で投与しており Hgb 値が安定している患者を対象とした。PHI116099 試験では、ESA 使用中の Hgb 値が安定している患者を対象としたが、組入れ後に ESA を 2～8 週間休薬し Hgb 値が低下した患者を適格とした。

前治療の ESA 注射剤の種類を表 2.7.3.1-7 に示す。

表 2.7.3.1-7　　前治療の ESA 注射剤

種類	一般名
rhEPO 製剤（短期作動）	エポエチンアルファ、エポエチンベータ （バイオシミラーを含む）
rhEPO アナログ製剤（中長期作動）	ダルベポエチンアルファ エポエチンベータペゴル

Note：前治療として組み入れ可能又は対照薬として設定した ESA 注射剤の種類は、各試験で異なる

2.7.3.1.3.1.3.　　ベースラインの Hgb 値

本邦の「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」では、Hgb 値による腎性貧血治療の開始基準を ND/PD 患者では 11 g/dL 未満、HD 患者では 10 g/dL 未満とし、治療目標値を ND/PD 患者では 11～<13 g/dL を推奨、HD 患者では 10～<12 g/dL を提案している[日本透析医学会, 2016]。なお、国内外のガイドラインで Hgb 目標値は異なっており、国際的なガイドラインである「KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease」で ESA の治療目標値は 11.5 g/dL を超えないことが望ましいと推奨[KDIGO, 2012]しているのに比べると、本邦の腎性貧血治療ガイドラインの治療目標値はやや高い。

ダプロデュスタットの主要な 6 試験の対象患者の Hgb 適格基準値は、各国のガイドライン等の治療開始基準及び治療目標値を参考にして、CKD 患者別（ND/PD 患者、HD 患者）又は前治療の ESA 注射剤の有無別（非使用者、使用者）に規定した（表 2.7.3.1-8）。なお、Hgb 適格基準値の確認は、実施医療機関にて Hgb 簡易測定器（ヘモキュー）を用いて行った。

表 2.7.3.1-8　　主要な 6 試験のベースラインの Hgb 適格基準

	ND/PD 患者		HD 患者	
	ESA 非使用者	ESA 使用者	ESA 非使用者	ESA 使用者
国内第 IIa 相試験				
PHI116099 （HD 患者）	－	－	8.5～10.5 g/dL （ESA 休薬前は 9.5～12.0 g/dL であり、休薬後に 0.5 g/dL 以上低下して 8.5～10.5 g/dL）	－
国際共同第 IIb 相試験				
PHI113747 （ND 患者）	8.0～11.0 g/dL* （米国のみ 8.0～10.0 g/dL）	9.0～11.5 g/dL* （米国のみ 9.0～10.5 g/dL）	－	－
PHI113633 （HD 患者）	－	－	－	9.0～11.5 g/dL （フランスのみ 10.0～11.5 g/dL）
国内第 III 相試験				
201753 （ND/PD 患者）	8.0～<11.0 g/dL	9.0～13.0 g/dL	－	－
201754 （HD 患者）	－	－	－	9.5～12.5 g/dL
204716 （HD 患者）	－	－	8.0～<10.0 g/dL	－

* :治験実施計画書改訂後の Hgb 適格基準

第 II 相試験

ESA 非使用の ND 患者及び HD 患者を対象とした試験（PHI113747、PHI116099 試験）では、本邦の腎性貧血治療ガイドラインで治療開始の対象とされる、Hgb 目標値より低い患者を対象とした。一方、ESA 使用中の ND 患者及び HD 患者を対象とした試験（PHI113747、PHI113633 試験）では、本邦の腎性貧血治療ガイドラインで推奨される Hgb 目標値で維持されている患者のみに限らず、Hgb 目標値に達していない患者も対象に含めた。

第 III 相試験

ESA 非使用の ND/PD 患者及び HD 患者を対象とした試験（201753、204716 試験）では、本邦の腎性貧血治療ガイドラインで治療開始の対象とされる、Hgb 目標値より低い患者を対象とした。一方、ESA 使用中の ND/PD 患者及び HD 患者を対象とした試験（201753、201754 試験）では、本邦の腎性貧血治療ガイドラインで推奨される Hgb 目標値で維持されている患者を主な対象としつつ、更に ND/PD 患者においては医療実態として ESA 治療下であっても目標値に到達・維持されていない患者も多いことを踏まえ、Hgb 目標値より低値の患者も含めた。

2.7.3.1.3.1.4.　　鉄パラメータ及び鉄補充療法

第 II 相及び第 III 相試験では、鉄充足状態でダプロデュスタットの貧血改善効果を評価した（第 III 相試験では、フェリチン値が 100 ng/mL 超、又は TSAT が 20%超の患者を対象とした）。なお、試験期間中は、治験責任（分担）医師の判断で鉄補充療法を行った。国際共同第 IIb 相試験では鉄プロトコール（付録 2.7.3.6.3）を規定し、第 III 相試験ではフェリチンが 100 ng/mL 以下かつ TSAT が 20%以下の場合に、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実施することとした。

2.7.3.1.3.2.　　用量及び用量調節法の設定

ダプロデュスタットの第 II 相及び第 III 相試験では、Hgb 値を指標として、①ESA 非使用者にダプロデュスタットを投与開始した時の開始用量、②ESA 使用者にダプロデュスタットを切り替えて投与した時の切替え開始用量、③（開始用量／切替え開始用量の投与後に続く）維持用量の範囲と用量調節法を検討した。これらの用量の検討は、ND 患者、HD 患者及び PD 患者別に評価した。

投与 4 週時における Hgb 値のベースラインからの変化量（Hgb 濃度上昇速度）及びベースラインからの変化量の被験者分布を主な指標として、上記①及び②を検討した。すなわち、投与 4 週時の Hgb 値を急激に上昇（2.0 g/dL 超）させることなく、開始用量では Hgb 平均値をベースラインから 2.0 g/dL 以内に上昇し、切替え開始用量では Hgb 平均値を安定維持する用量を探索した。4 週時以降も投与を継続した試験では、治療期終了時又は治療期終了前の一定期間の平均 Hgb 値及び Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合を主な指標として、上記③を評価した。

主要な第 II 相及び第 III 相試験で用いた用量（開始用量、切替え開始用量、維持用量）を表 2.7.3.1-9 に示す。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。

表 2.7.3.1-9　　主要な 6 試験におけるダプロデュスタットの検討用量

試験	対象患者	開始用量・切替え開始用量	維持用量
第 II 相			
PHI116099	HD 患者 （ESA 非使用）	4、6、8、10 mg	－
PHI113633	HD 患者 （ESA 使用中）	4、6、8、10、12 mg	2、4、6、8、10、12、15、25 mg
PHI113747	ND 患者 （ESA 非使用、使用中）	ESA 非使用： 1 mg（ベースライン Hgb 値が 9.50～11.00 g/dL）、 2 mg（ベースライン Hgb 値が 8.50～9.49 g/dL）又は 4 mg（ベースライン Hgb 値が 8.00～8.49 g/dL） ESA 使用者： 2 mg	0.5、1、2、4、6、8、10 mg
第 III 相			
201753	ND/PD 患者 （ESA 非使用、使用中）	ESA 非使用者の ND 患者： 2 mg（ベースライン Hgb 値が 9.0 g/dL～<11.0 g/dL）又は 4 mg（ベースライン Hgb 値が 8.0 g/dL～<9.0 g/dL） PD 患者並びに ESA 使用者の ND 患者： 4 mg	1、2、4、6、8、12、18、24 mg
201754	HD 患者 （ESA 使用中）	4 mg	
204716	HD 患者 （ESA 非使用）	4 mg	

2.7.3.1.3.2.1.　　第 II 相試験

主要な第 II 相試験（PHI116099、PHI113633、PHI113747 試験）で検討した開始用量、切替え開始用量及び維持用量は、試験開始前の時点で終了していた 3 試験（PHI112844、PHI116581、PHI116582 試験）の Dose-Hgb データを用いて設定した。

開始用量

ESA 使用中の HD 患者（ただし組入れ後に ESA を休薬）を対象に用量反応性を評価した PHI116099 試験では、4 週間あたり 2.0 g/dL を超える Hgb 上昇が想定されない用量として、開始用量 4～10 mg を選択した。ESA 非使用の ND 患者を対象とした PHI113747 試験では、様々なベースライン Hgb 値を持つ ND 患者に対し 2～3 ヵ月で Hgb 値を 10.0 g/dL に上昇させる用量として、開始用量 1～4 mg を選択した。

切替え開始用量

ESA 使用中の HD 患者を対象に用量反応性を評価した PHI113633 試験では、4 週間あたり 2.0 g/dL を超える Hgb 上昇が想定されない用量として、切替え開始用量 4～12 mg を選択した。ESA 使用中の ND 患者を対象とした PHI113747 試験では、Hgb 値をベースラインからほとんど変化させないと想定される用量として、切替え開始用量 2 mg を設定した。

維持用量の範囲

24 週間投与の第 II 相試験で選択した維持用量の範囲は、HD 患者を対象とした PHI113633 試験で 2～25 mg、ND 患者を対象とした PHI113747 試験で 0.5～10 mg であった。維持用量（用量調節）の範囲は、先行試験のプラセボ群を含む Hgb 用量反応データを考慮し設定した。

用量調節アルゴリズム

用量調節の頻度と用量調節アルゴリズムは、先行試験の Hgb 用量反応データに基づき設定した。PHI113747 及び PHI113633 試験で用いた用量調節アルゴリズムは、2.7.6. PHI113747 試験 表 3 及び表 4、2.7.6. PHI113633 試験 表 2 に示す。

2.7.3.1.3.2.2.　第 III 相試験

ND 患者及び HD 患者対象の第 III 相試験（201753、201754、204716 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、国内外の 6 つの第 II 相試験（PHI112844、PHI116581、PHI116582、PHI113747、PHI116099、PHI113633 試験）の Hgb データを用いて構築した Dose-Hgb モデルによるシミュレーション検討結果及びこれら 6 試験の臨床試験の結果に基づき決定した。PD 患者対象の第 III 相試験（201753 試験）については、海外の 14 日間投与の臨床薬理試験（200942 試験）の中間解析で得られた PD 患者の薬物動態（2.7.2.2.1.2.3.3）から ND 患者と同じ開始用量を適用することは可能であると考え、ND 患者と同じ用量及び用量調節アルゴリズムを適用した。

開始用量

Dose-Hgb モデルによるシミュレーション検討結果及び 6 つの第 II 相試験の結果より、201753 及び 204716 試験では以下の理由から、ESA 非使用の ND 患者及び HD 患者における開始用量を 4 mg と設定した（2.7.2.3.7.2.2）。

- ダプロデュスタット 4 mg が ESA 非使用の ND/HD 患者の投与 4 週時の Hgb 値を穏やかに上昇させ（平均変化量 0.45～0.67 g/dL）、多くの患者で 2.0 g/dL 超の急激な上昇を示さない開始用量であると予測した。
- Dose-Hgb モデル構築における共変量解析により、ベースラインの Hgb 値、体重、前治療の ESA 用量が Hgb 値に影響を与える主な因子であると特定したが、これらの因子よりも被験者間のダプロデュスタットへの薬剤反応性の違いによる影響が大きかった。

201753 試験開始後、治験チームを含む GSK 社内安全性レビューチーム（SRT）が定期的に盲検下で行っていた本試験の安全性データのレビューにおいて、投与 4 週時の Hgb 上昇幅が大きい被験者（変化量 2.0 g/dL 超）が、Cohort 1 に組入れられた ESA 非使用の ND 患者の 12.9%（8/62 例、両群合計）に認められた（2016 年 12 月時点）。これは、試験計画時にシミュレーションから想定していた被験者割合（平均 3.8%、範囲 0～10）（2.7.2.3.7.2.2）よりも高く、そのため治験チームから独立したメンバーで構成される GSK 社内安全性評価委員会（iSRC）が、当該 8 例について非盲検下で Hgb 上昇速度、体重及び安全性データを含

めたレビューを行った。その結果、iSRC の勧告に従い 201753 試験の試験デザインを以下のとおり変更した（治験実施計画書改訂 03 版）。

- 新たに Cohort 3 を設定し、ESA 非使用の ND 患者におけるダプロデュスタットの開始用量を以下とした（改訂後、ESA 非使用の ND 患者の Cohort 1 への組入れは行わなかった）。
  - ベースラインの Hgb 値が 9.0～<11.0 g/dL の被験者：2 mg
  - ベースラインの Hgb 値が 8.0～<9.0 g/dL の被験者：4 mg
- Cohort 3 では両群ともに新たに投与 2 週時の来院を設け、Hgb 値を測定し被験者の安全性を確認することとした。投与 2 週時にベースラインからの Hgb 上昇が 1.0 g/dL 超の場合、両群ともに治験薬の用量を 1 段階減量することとした。

201753 試験の ESA 非使用の ND 患者以外の集団（ND 患者の ESA 使用者、PD 患者）では、SRT による盲検下レビューで Hgb 上昇に関連する安全性上の懸念は認められなかった。なお、治験チームは試験期間をとおして、非盲検の治療群毎の集計されたデータにはアクセスしなかった。Cohort 1 における ESA 非使用の ND 患者の Hgb 値に関する post-hoc 解析結果は 2.7.6 201753 試験　12.2.6 項に示す。

切替え開始用量

Dose-Hgb モデルによるシミュレーション検討結果及び 6 つの第 II 相試験の結果より、201753 及び 201754 試験では以下の理由から、ESA 使用中の ND 患者及び HD 患者における切替え開始用量を 4 mg と設定した（2.7.2.3.7.2.2）。

- ダプロデュスタット 4 mg が ESA 使用中の ND/HD 患者で切替え投与後 4 週時まで Hgb 値を安定維持し（平均変化量 -0.23～0.29 g/dL）、2.0 g/dL を超える上昇を示さない切替え開始用量であると予測した。
- 前述の共変量解析から特定した Hgb 値に影響を与える主な因子（ベースラインの Hgb 値、体重、前治療の ESA 用量）については、これらの因子よりも被験者間のダプロデュスタットへの薬剤反応性の違いによる影響が大きかった。

維持用量の範囲

Dose-Hgb モデルによるシミュレーション結果より、ダプロデュスタットの Hgb 値に対する薬剤反応性は被験者間でばらつきが大きく、Hgb 値を目標範囲内に到達・維持させるために必要な用量として 1～24 mg の範囲が必要であると推定された（2.7.2.3.7.2.2）。201753、201754、204716 試験共に、合計 8 種類の用量（1、2、4、6、8、12、18、24 mg）を維持用量として選択した。

用量調節アルゴリズム

用量調節アルゴリズムは、腎性貧血治療のガイドライン[日本透析医学会, 2008] [日本透析医学会, 2016]に準拠して設定した Hgb 目標範囲（ND/PD 患者：11.0～13.0 g/dL、HD 患者：10.0～12.0 g/dL）に到達・維持できるよう設定した。ND/PD 患者対象の 201753 試験では、

Hgb 目標範囲の上限 13.0 g/dL を超えた場合は ESA の休薬基準にも相当することから、Hgb 値 12.5 g/dL 以上でダプロデュスタットを 1 段階減量し、11.5～<12.5 g/dL の範囲に入っている場合は 4 週間あたりの Hgb 上昇が 2.0 g/dL 以下に限って用量を維持することとした。一方、HD 患者対象の 204716 及び 201754 試験では、Hgb 目標値の上限と ESA の休薬基準（Hgb 値 13.0 g/dL 超）には 1.0 g/dL の幅があることから、この範囲（12.0～13.0 g/dL）に入った場合はダプロデュスタットを 1 段階減量することとした。いずれの試験でも 4 週間の Hgb 上昇が 2.0 g/dL を超える場合は 1 段階減量することとした（201753 試験で治験実施計画書改訂 03 版以降に組み入れられた ND 被験者では、投与 2 週時に 2 週あたりの Hgb 上昇が 1 g/dL を超えた場合でも 1 段階減量）。また、貧血改善が必要な段階（ND/PD 患者：7.5～<11.5 g/dL、HD 患者：7.5～<10.0 g/dL）においては、4 週間あたりの Hgb 上昇が 0.5～2.0 g/dL の場合は用量を維持、0.5 g/dL 未満の場合は 1 段階増量するよう設定した。

第 III 相試験で用いた用量調節アルゴリズムを表 2.7.3.1-10 に示す。

表 2.7.3.1-10　　第 III 相試験で用いたダプロデュスタットの用量調節アルゴリズム

Hgb 値（g/dL）	4 週間の Hgb 上昇幅（g/dL）	投与
201753 試験（ND/PD 患者対象）		
>13.0	NA	Hgb 値が 12.5 g/dL 未満に下がるまで休薬 その後 1 段階低い用量で再開（1 mg 投与後に休薬した場合は、その後、1 段階増量の基準に該当した後に 1 mg の投与を再開）
12.5～13.0	NA	1 段階減量
11.5～<12.5	>2.0 [a]	1 段階減量
	≤2.0	現在の用量を維持
7.5～<11.5	>2.0 [a]	1 段階減量
	0.5～2.0	現在の用量を維持
	<0.5	1 段階増量
<7.5	NA	永続的に中止し [b]、適切な治療を開始
201754、204716 試験（HD 患者対象）		
>13.0	NA	Hgb 値が 12.0 g/dL 未満に下がるまで休薬 その後 1 段階低い用量で再開（1 mg 投与後に休薬した場合は、その後、1 段階増量の基準に該当した後に 1 mg の投与を再開）
12.0～13.0	NA	1 段階減量
10.0～<12.0	>2.0	1 段階減量
	≤2.0	現在の用量を維持
7.5～<10.0	>2.0	1 段階減量
	0.5～2.0	現在の用量を維持
	<0.5	1 段階増量
<7.5	NA	永続的に中止し [b]、適切な治療を開始

a. 治験実施計画書改訂 03 版以降に組入れられた被験者のみ：投与 4 週時では、2 週あたりの Hgb 上昇幅（>1.0 g/dL）が適応された。ただし、投与 4 週時で 2 週間あたり Hgb 上昇量 1.0 g/dL 超に該当しない場合には、4 週間の Hgb 上昇幅 2.0 g/dL 超での 1 段階減量以外のアルゴリズムに準じた。
b. 1 回目の測定で<7.5 g/dL に該当した場合、同一来院時（同一検体）に再測定を行い、2 回の平均値を算出した。平均値が再度、Hgb 中止基準に該当する場合、治験薬の投与を中止することとした。

2.7.3.1.3.3.　　対照薬の選択とランダム化、盲検性とバイアスの最小化

主要な第 II 相及び第 III 相試験で選択した対照薬、盲検性及びランダム化の際に用いた層別因子を表 2.7.3.1-11 に示す。

表 2.7.3.1-11　　主要な 6 試験における対照薬、盲検性、ランダム化時の層別因子

試験	対象患者	対照薬	盲検性	ランダム化時の層別因子
第 II 相試験				
PHI116099	HD 患者（ESA 使用、ただし組入れ後に ESA 休薬）	プラセボ	二重盲検	ベースラインの Hgb 値
PHI113633	HD 患者（ESA 使用）	＜投与 0～4 週時＞ プラセボ ＜投与 4～24 週時＞ 既存の ESA 治療（エポエチンベータペゴルは除く） 医師の判断で投与	＜投与 0～4 週時＞ 二重盲検 ＜投与 4～24 週時＞ ダプロデュスタット：盲検（用量レベル） 対照薬：非盲検	地域（日本／日本以外） 前治療の ESA 用量（低用量／高用量）
PHI113747	ND 患者（ESA 非使用、使用）	既存の ESA 治療（エポエチンベータペゴルは除く） 医師の判断で投与	ダプロデュスタット：盲検（用量レベル） 対照薬：非盲検	地域（日本／日本以外） ベースラインの Hgb 値
第 III 相試験				
201753	ND/PD 患者（ESA 非使用、使用）	エポエチンベータペゴル（ND 患者のみ） ESA 非使用者への開始用量： 25 μg を 2 週に 1 回皮下投与から開始し、用量調節（0、25、50、75、100、150 μg）した後に投与間隔を 2 週に 1 回皮下投与から 4 週に 1 回皮下投与に変更 ESA 使用者への切替え開始用量： 前治療の ESA に相当する用量（25、50、75、100、150、200、250 μg）を 4 週に 1 回皮下投与 維持用量： 用量調節（0、25、50、75、100、150、200 又は 250 μg）しながら 4 週に 1 回皮下投与	非盲検	ND 患者のみ：前治療の ESA 使用の有無 ベースラインの Hgb 値
201754	HD 患者（ESA 使用）	ダルベポエチンアルファ 切替え開始用量： 前治療の ESA に相当する用量（10、15、20、30、40 又は 60 μg）の週 1 回静脈内投与 維持用量： 用量調節（0、10、15、20、30、40 又は 60 μg）しながら週 1 回静脈内投与	二重盲検 （ダブルダミー）	－
204716	HD 患者（ESA 非使用）	－ （非対照）	非盲検	－

2.7.3.1.3.3.1.　　第 II 相試験

PHI116099 試験

対照薬

HD 患者を対象に用量反応性を評価した PHI116099 試験では、対照薬としてプラセボを選択し二重盲検下で実施した。プラセボ群では投与 4 週時の Hgb 値がベースラインから約 1.2 g/dL 低下すると予測した[秋澤, 2012; Besarab, 2011]。これにより、短い試験期間を通してリスクを最小化しながら、ダプロデュスタットの用量反応性をプラセボ補正した Hgb 変化で評価することが可能であった。

層別因子

ダプロデュスタットの開始用量（プラセボを含む）間でランダム化当日の Hgb 値に偏りが生じないよう、ベースラインの Hgb 値により被験者を層別ランダム化した。

PHI113747、PHI113633 試験

対照薬

ND 患者を対象とした PHI113747 試験は、ダプロデュスタットの 24 週間投与により Hgb 値を目標範囲内に到達・維持できるか評価することを主要な目的とした試験であり、対照群は既存の ESA 注射剤（市販品）を用量調節しながら投与した。

HD 患者を対象とした PHI113633 試験は、投与 4 週時の Hgb 値を指標にダプロデュスタットの用量反応性を評価することを主な目的とした試験であり、対照群では最初の 4 週間はプラセボを投与した。投与 4～24 週時は、対照群では既存の ESA 注射剤（市販品）を用量調節しながら投与した。

盲検性の維持

両試験共に、異なる投与経路の治験薬（経口と静脈内投与）を用いるため、盲検化することで生じる患者負担を軽減することを考慮した。

ND 患者を対象とした PHI113747 試験では、ダプロデュスタット群のみ用量に関して盲検化した。全ての用量調節は自動ウェブ応答システム（IWRS）の指示に従って行われ、被験者、治験責任医師・医療機関の職員、及び GSK 治験チームは、試験期間中ダプロデュスタットの用量に関して盲検下であった。対照群の ESA 注射剤については、非盲検下で医師の判断で投与した。

HD 患者を対象とした PHI113633 試験は、投与 4 週時のダプロデュスタットと Hgb 値の用量反応関係を評価することを主な目的とした試験であった。そのため、プラセボを対照とした最初の 4 週間は完全に盲検化し、被験者、治験責任医師・医療機関の職員、及び GSK 治験チームが投与群に関して盲検下であった。投与 4 週以降は、PHI113747 試験と同様にダプロデュスタット群のみ用量に関して盲検化し、対照群の ESA 注射剤については、非盲検下で医師の判断で投与した。

層別因子

PHI113747 試験では、ランダム化は ESA 非使用者（Group 1）及び ESA 使用者（Group 2）の Group 別に行い、それぞれ 2 つの層別因子（地域、ベースラインの Hgb 値）を用いて各治療群にランダム化した。いずれの Group でも日本人集団内で各群の被験者数に偏りが生じないよう「日本／日本以外」の地域で層別し、更にランダム化当日の Hgb 値の分布が群間で偏りが生じないよう ESA 非使用者では「8.00～8.49 g/dL／8.50～9.49 g/dL／9.50～11.00 g/dL」、ESA 使用者では「9.00～9.49 g/dL／9.50～11.50 g/dL」で層別した。

PHI113633 試験では、2 つの層別因子（地域、前治療の ESA 用量）を用いて各治療群にランダム化した。PHI113747 試験と同様に「日本／日本以外」の地域で層別すると共に、群間で前治療の ESA 用量が偏らないよう「低用量（エポエチン 100 IU/kg/週未満、又はダルベポエチン 0.5 μg/kg/週未満）／高用量（エポエチン 100 IU/kg/週以上、又はダルベポエチン 0.5 μg/kg/週以上）」で層別した。

2.7.3.1.3.3.2.　第 III 相試験

201753 試験

対照薬

本試験の ND 患者対象の Cohort の対照薬は、2011 年に国内で承認され ND 患者を中心に既に日本人腎性貧血患者において広く使用されているエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）を選択した。PD 患者については非対照にて実施した。ESA 非使用患者又はエポエチンの投与を受けている被験者に対するエポエチンベータペゴルの開始用量は、国内添付文書に基づき選択した。ダルベポエチンアルファの投与を受けている被験者については、現在日本で承認されているダルベポエチンアルファからエポエチンベータペゴルへの切替え用量の規定がないため、エポエチンベータペゴルへの用量変換は海外添付文書[MIRCERA 欧州添付文書, 2014]を参考に、6：5 の用量比に対応する各用量の製剤に変更することとした。また、エポエチンベータペゴルの用量調節アルゴリズムは、製品情報及び過去の国内臨床試験に基づき決定した。

非盲検試験により生じ得るバイアスの最小化

ND 患者及び PD 患者を対象とするいずれの Cohort も非盲検とした。ND 患者対象の Cohort を二重盲検で実施する場合、ダプロデュスタットの経口投与（1 日 1 回）又は対照薬であるエポエチンベータペゴルの皮下投与（2 週に 1 回又は 4 週に 1 回）に加え、それぞれのマッチングプラセボの経口投与又は皮下投与も必要になる。血管アクセスを利用する HD 患者と比べ、本試験の対象となる ND 患者では被験者の負担が増え投与も複雑になることから、本試験を二重盲検にて実施することは困難であると考え非盲検にて実施した。ただし、評価バイアスを最小化するための方策として、治験実施計画書で設定した Hgb 値に基づく用量調節アルゴリズムに従って用量調節することとし、自動ウェブ応答システム（IWRS）によって指示された薬剤番号の薬剤を交付又は皮下投与することで、用量調節に治験責任（分担）医師の主観によるバイアスが入らない手法をとった。非対照で実施した PD 患者についても、用量調節については同様の手法をとった。本試験の有効性主要評価は客観的指標

の Hgb 値に基づく評価であり、バイアスは入りにくいものであった。安全性評価については特に関心のある有害事象の決定等、本試験の安全性データの定期的なレビューを SRT が盲検下で行った（2.7.4.2.1.4.2）。治験チームは試験期間をとおして、非盲検の治療群毎の集計されたデータにはアクセスしなかった。

層別因子

ランダム化時の層別因子として、ND 患者では前治療の ESA 使用の有無及びベースラインの Hgb 値を用いた（PD 患者については層別化せず）。これらの 2 つの層別因子は、本試験開始前の時点で終了していた 6 つの第 II 相試験（PHI112844、PHI116581、PHI116582、PHI116099、PHI113633、PHI113747）の Hgb 値を用いた Dose-Hgb モデル構築における共変量解析結果（2.7.2.3.7.2.1）より、Hgb 値に影響を与える主な因子であると特定されたことから設定した。

201754 試験

対照薬

本試験の対照薬は、2007 年に国内で承認され HD 患者を中心に既に日本人腎性貧血患者において広く使用されているダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を選択した。エポエチンの投与を受けている被験者に対するダルベポエチンアルファ製剤の切替え用量は、国内添付文書に基づき選択した。エポエチンベータペゴルの投与を受けている被験者については、現在日本で承認されているエポエチンベータペゴルからダルベポエチンアルファへの切替え用量の規定がないため、エポエチンベータペゴルへの用量変換は海外添付文書[MIRCERA 欧州添付文書, 2014]を参考に設定した。海外添付文書より、ダルベポエチンアルファの中心用量における切替え比を 6：5 と設定して本試験に適用し、中心用量以外の用量については国内で承認されている切替え用量の範囲内かつ上記の切替え比（6：5）に近い比となるよう設定した。ダルベポエチンアルファの用量調節アルゴリズムは、腎性貧血治療のガイドライン[日本透析医学会, 2016]を参考に、製品情報及び過去の国内臨床試験に基づき決定した。

盲検性の維持

本試験は二重盲検（ダブルダミー）で実施し、試験期間を通して、被験者、治験責任（分担）医師、実施医療機関の職員及び GSK 治験チームに対して盲検化した。医療機関への治験薬の発番及び用量調節は IWRS によって指示された。

試験開始後の 2017 年 7 月、GSK の治験薬保管庫から医療機関へ治験薬を発送する際に、対照薬の在庫不足が発覚した。在庫不足による IWRS エラーで治験薬が発番できなくなると、GSK 治験チームに対して被験者レベルで盲検性が維持できなくなるリスクが上昇する可能性があった。在庫不足の発生により盲検性が維持できなくなるリスク上昇を防ぐ対策として、治験薬保管庫及び医療機関における治験薬在庫数量を管理する非盲検スタッフを GSK 社内に配置した。非盲検スタッフの指示に従って治験薬（対照薬及び被験薬）の輸送（治験薬保管庫への一時回収及び医療機関への再搬入）、医療機関内での治験薬在庫の他被験者への再

割り当てを行った。その結果、医療機関において治験薬を必要とする被験者に発番できないIWRS エラーは発生せず、試験全体として盲検性は維持された。

なお、2017 年 11 月、本試験で提供した治験薬に関する社内報告の過程で、GSK 治験チームの一部のメンバーに対し被験者 2 例の割付け内容が明らかとなった。GSK は主に以下の観点から、全体として本試験の評価には影響を及ぼさないと結論付けた。

- 本試験の主要評価項目である Hgb は客観的アウトカムであり、また、治験薬の用量調節は Hgb 値により予め規定した用量アルゴリズムに従った IWRS の指示に基づき行われたため、主な有効性評価に影響しうるバイアスは最小限と考えられた。
- 被験者、治験責任（分担）医師、医療機関スタッフ及び治験チーム（割付け内容を知った一部メンバーを除く）については盲検性が維持された。

層別因子

ランダム化時に層別割り付けは実施しなかった。

204716 試験

本試験は ESA 非使用の日本人 HD 患者を対象に、非対照・非盲検にて実施した。ただし、有効性及び安全性の評価バイアスを最小化するための方策として、用量調節は 201753 及び 201754 試験と同様の手法をとった。また、主要評価は客観的指標の Hgb 値に基づく評価であり、バイアスは入りにくいものであった。

2.7.3.1.3.4.　有効性の評価及び解析方法

腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン[薬食審査発 0930 第 1 号, 2011]では、腎性貧血改善効果を示す指標として Hgb 値等を主要評価項目として有効性の評価を行うとあり、ダプロデュスタットの第 II 相及び第 III 相試験においても主に Hgb 値を用いて腎性貧血の改善効果を評価した。その他に、ヘプシジン等を含む鉄代謝／鉄利用パラメータや鉄使用量、患者報告アウトカムとして健康関連 Quality of Life（QOL）も評価項目に設定し、腎性貧血の治療を全般的に評価した。更に、2.7.3.1.3.2.項に記載するダプロデュスタットの開始用量／切替え開始用量の適切性（投与 4 週時）、用量調節法の適切性（投与 4 週時以降、最長 52 週時まで）について、第 II 相及び第 III 相試験を通して評価した。なお、第 II 相試験では、EPO への影響についても評価した。

主要な 6 試験における主な有効性評価項目の概略を表 2.7.3.1-12 に示し、主要・副次評価項目の評価方法及び解析手法について本項で述べる。

表 2.7.3.1-12　主な有効性評価項目（主要な 6 試験）

		第 II 相			第 III 相		
		PHI116099	PHI113633	PHI113747	204716	201754	201753
維持投与期の Hgb	有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）の平均 Hgb 値	–	–	–	–	X (主要)	X (主要：ND 患者)
	有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合	–	–	–	–	X (重要な副次)	X (重要な副次：ND 患者)
初期投与期の Hgb	投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量	X (主要)	X (主要)	–	X (主要)	X	X
その他の Hgb 反応	Hgb 値及びベースラインからの変化量の推移	X	X	X (主要：24 週時)	X	X	X
	Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合の推移	–	X	X	X	X	X
	Hgb 値が次の閾値に該当した被験者割合 ・<7.5 g/dL ・>13.0 g/dL ・>2.0 g/dL の上昇	X [1]	X[1]	X[1]	X	X	X
	・Hgb が目標範囲内にあった期間の割合 ・Hgb 目標値下限に到達するまでの期間	–	X	X	X	X	X
用量調節 ・投与量の分布 ・用量調節の回数、頻度、時期 ・Hgb 値が 13.0 g/dL 超となり休薬した期間		–	X (探索的)	X	X	X	X
鉄代謝・鉄利用パラメータ		X	X	X	X	X (探索的)	X
鉄使用 ・鉄剤の使用量 ・鉄剤を使用した被験者割合		–	X (探索的)	X	X	X (探索的)	X
EPO		X	X	X	–	–	–
患者報告アウトカム（健康関連 QOL）		–	X (探索的)	X (探索的)	–	X	X

1. 第 II 相試験では、>13.0 g/dL ではなく≥13.0 g/dL で評価した。

2.7.3.1.3.4.1.　有効性の解析対象集団

第 II 相試験

いずれの試験でも、以下に定義する Intent to treatment（ITT）集団を有効性の主要な解析対象集団とした。

- ITT 集団：治験薬を少なくとも 1 回投与され、ベースライン及び治験薬投与中に少なくとも 1 時点の評価がある全ての被験者

第 III 相試験

比較対照試験として実施した 201753 試験の ND 患者集団（Cohort 1、3）及び 201754 試験（HD 患者）では、解析対象集団を以下のとおり定義した。主要な解析対象集団は、ITT 集団（非劣性の検証、その他の副次評価項目）又は modified ITT（mITT）集団（優越性の検証）とした。

- ITT 集団：ランダム化され、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（治験薬の投与有無に関わらない）
  ただし、201753 試験では治験実施計画書改訂前に組み入れた Cohort 1 の ESA 非使用者は、ダプロデュスタット開始用量が異なるため ITT 集団の対象外とした。
- mITT 集団：ITT 集団のうち、有効性主要評価期間中（40～52 週時）に 1 度でも Hgb 評価が行われた全ての被験者
- Per-Protocol（PP）集団：mITT 集団から治験実施計画書の重大な逸脱に該当した被験者を除いた集団
- Efficacy ND 集団（201753 試験の ND 患者集団のみ）：治験実施計画書改訂前に組み入れた Cohort 1 の ESA 非使用者も含む全ての ND 患者集団のうち、ランダム化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（治験薬の投与有無に関わらない）

一方、非対照試験として実施した 201753 試験の PD 患者（Cohort 2）及び 204716 試験（HD 患者）では、以下に定義する Efficacy PD 集団及び All treated 集団をそれぞれ有効性の解析対象とした。

- Efficacy PD 集団（201753 試験の PD 患者）：治療群に登録され、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（治験薬の投与有無に関わらない）
- All treated 集団（204716 試験）：治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者

なお、いずれの試験でも被験者が割り付けられた治療群に準じて解析した。

2.7.3.1.3.4.2.　ヘモグロビン（Hgb）

有効性評価に用いる Hgb 値は、原則として中央検査施設で測定された Hgb データとした。ただし、Hgb 値を迅速かつ簡便に測定し、ダプロデュスタットの第 II 相及び第 III 相試験に参加する全ての医療機関において Hgb 測定の一貫性を確保するため、GSK はヘモキューを

各医療機関に貸与した。なお、ヘモキューにて測定されたHgb値は、適格性、治験薬の投与中止及び用量調節の判断において使用したが、中央検査施設のHgb測定値が得られなかった場合は、ヘモキューの測定値をHgbの有効性評価に用いた。

有効性主要評価期間の平均Hgb値

52週間投与の実薬対照で実施した201753試験のND患者集団及び201754試験では、有効性の主要評価期間と設定した投与40～52週時の12週間の平均Hgb値を主要評価項目とし、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。なお、有効性の主要評価期間は、Hgb値の安定維持を確認する一定期間として12週間をとると共に、投与開始後に目標範囲内に入る時期を見込んで投与40～52週時とした。

主要な解析としてITT集団を対象に、反復測定の混合効果モデル（MMRM）を用いて治療群毎に有効性主要評価期間の平均Hgb値及び95%信頼区間を算出した。モデルには、治療群、ベースラインHgb値、時点、治療群と時点の交互作用項、ベースラインHgb値と時点の交互作用項を含めた。なお、事前検討として、ダプロデュスタット群において有効性主要評価期間の平均Hgb値（observed case）の95%信頼区間が目標範囲（ND患者：11.0～13.0 g/dL、HD患者：10.0～12.0 g/dL）内に含まれることを最初に確認した。その上で、有効性主要評価期間の平均Hgb値の治療群間差（ダプロデュスタットー対照薬）の点推定値及びその95%信頼区間を算出し、群間差の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とした（有意水準片側2.5%）。群間差の95%信頼区間が完全に負であったとしても（-1.0～0 g/dLの範囲内）、ダプロデュスタット群における平均Hgb値の95%信頼区間が目標範囲内にあれば、非劣性は証明できるとした。また、結論の頑健性を評価するため、mITT集団、PP集団においても同様の解析を繰り返した。

試験結果の頑健性を評価するために、以下の感度解析及び補足的解析を実施した。

- 主要評価項目の解析から、輸血や市販のESA製剤の影響を受けたと考えられるHgb値を除いた補足的解析を実施した（Evaluable Hgb解析）。
- MMRMに対する補足的解析として、共分散分析（ANCOVA）を行った。ANCOVAモデルには、治療群、ベースラインHgb値（201753試験においては更にESA使用の有無）を含めた。解析対象集団はmITT集団とし、PP集団においても同様の解析を繰り返した。
- 欠測値の仮定に対する感度解析として、多重補完法に基づくTipping point解析を行った。この解析では、欠測値に対する仮定を変更して補完を繰り返し、最終的に非劣性が検証できなくなる値（Tipping point）を探索した。解析対象集団はITT集団とし、mITT集団、PP集団においても同様の解析を繰り返すこととした。

201753試験のND患者では、以下の補足的解析も実施した。

- Cohort 1及びCohort 3のND患者全体の集団を用いて、主要な有効性の解析に対する補足的解析を実施した。

なお、201753 試験では、主要評価項目の解析から Cohort 3 の ESA 使用中の ND 患者のうち投与 2 週時でダプロデュスタットの用量を 1 段階減量した患者を除いた補足的解析も実施計画したが、該当する被験者はいなかった。

非対照で実施した 201753 試験の PD 患者集団では、ダプロデュスタット群について有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）の平均 Hgb 値の要約統計量を算出した。

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

201753 試験の ND 患者集団及び 201754 試験では、重要な副次評価項目である有効性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した。前述の主要な解析において非劣性が証明された時、本解析により優越性を検証することとした（有意水準片側 2.5%）。mITT 集団を対象に、治療群、ベースライン Hgb 値（201753 試験においては更に、ESA 使用の有無）を共変量に含むロジスティック回帰モデルにより、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のオッズ比（ダプロデュスタット／対照薬）の点推定値及びその 95%信頼区間を算出した。オッズ比の 95%信頼区間の下限が 1.0 より大きい時、優越性が証明されるとした。解析対象とした mITT 集団は ITT 集団とは異なり、有効性主要評価期間より前に試験中止した被験者を含まない（2.7.3.1.3.4.1.）。ITT 集団を対象に本評価を実施した場合、当該中止例は有効性主要評価期間の Hgb 値が目標範囲内にない被験者と扱われるため、本評価項目の評価に影響を与える。従って、mITT 集団は試験中止の影響なしに本評価項目を評価するための最良の集団であると考えた。

非対照で実施した 201753 試験の PD 患者では、ダプロデュスタット群について有効性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割合を算出した。

投与 4 週時の Hgb 変化

PHI116099、PHI113633、204716、201753 及び 201754 試験では、投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの平均変化量及び Hgb 変化量の各カテゴリー別被験者割合を算出し、投与初期の Hgb の上昇速度を評価した。

投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量について、治療群毎に要約統計量を算出した。4 週時の Hgb 変化量のカテゴリーについて、各水準の被験者数及び割合を要約した。

その他の Hgb 評価

主要な 6 試験のいずれにおいても、治療群毎に以下の項目について要約した。

- Hgb 値の推移
- Hgb 値のベースラインからの変化量の推移
- Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合の推移
- 治療期間中に Hgb 値が 7.5 g/dL 未満となった被験者割合

- 治療期間中に Hgb 値が 13.0 g/dL 超となった被験者割合（第 II 相試験では 13.0 g/dL 以上）
- 治療期間中に 2.0 g/dL 超の Hgb 上昇があった被験者割合（PHI116099 試験では 2 週間あたりの上昇、201753、201754 及び 204716 試験では 4 週間あたりの上昇）

第 III 相試験では、治療群毎に以下の項目についても要約した。

- 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（201753、201754 試験）
- Hgb 目標値下限に到達するまでの時間（Kaplan-Meier 法）（201753、204716 試験）

用量調節

第 IIb 相試験（PHI113747、PHI113633 試験）、第 III 相試験（204716、201753 及び 201754 試験）では、ヘモキューで測定された Hgb 値に基づき行われた治験薬の用量調節に関して、以下の項目について要約した。

- 投与量の分布
- 用量調節の回数、頻度、時期
- Hgb 値が 13.0 g/dL 超となり休薬した期間

2.7.3.1.3.4.3.　鉄使用、鉄代謝・鉄利用パラメータ

腎性貧血治療薬の臨床評価ガイドラインでは、腎性貧血治療薬の臨床試験において鉄代謝・鉄利用パラメータを評価することが推奨されている[薬食審査発 0930 第 1 号, 2011]。鉄は赤血球生成に必須であり、鉄貯蔵蛋白であるフェリチンは赤血球生成の促進（又は抑制）に応答して低下（又は上昇）する。従って、体内の鉄状態を知ることは、赤血球生成反応を理解するのに役立つ。更に、ダプロデュスタットの作用機序から、ダプロデュスタットによる HIF 調節は、鉄の消化管吸収及びリサイクルを含む鉄代謝を促進する可能性が示唆される。HIF によって調節される遺伝子には、鉄代謝に関与する遺伝子、例えば、トランスフェリン／トランスフェリン受容体及びフェロポーチンが含まれる。

従って、主要な 6 試験では、治療期間中の鉄使用及び鉄代謝・鉄利用パラメータ（フェリチン、TSAT、ヘプシジン、血清鉄、TIBC）を評価した。

鉄代謝・鉄利用パラメータの解析は、各評価時点の測定値及びベースラインからの変化量／変化率について治療群毎に要約統計量を算出した。

2.7.3.1.3.4.4.　エリスロポエチン（EPO）

主要な第 II 相試験では血漿中 EPO 濃度を評価した。PHI116099 及び PHI113633 試験ではダプロデュスタット群及び対照群共に潜在的な血漿中 EPO 濃度の最大反応を評価するために、規定来院時の治験薬投与前又は投与後の時間を規定して採血した。一方、PHI113747 試験では、ダプロデュスタット群は投与前及び投与後の規定時間で採血したが、対照群では採血時間の規定がなかった。主要な第 II 相試験で評価した血漿中 EPO の採血スケジュールは 付録 2.7.3.6.4 に示す。

EPO の解析は、ベースラインからの変化量を来院毎及び採血時間毎に要約し最大変化量についても要約した。

2.7.3.1.3.4.5.　患者報告アウトカム

第 III 相試験の 201753 及び 201754 試験では、患者からの直接報告に基づくアウトカムとして、SF-36 及び EuroQOL 5 Dimensions 5 Level（EQ-5D-5L）及び EuroQol Visual Analogue Scale（EQ-VAS）を評価した。

SF-36

SF-36 アキュート版は、複数の領域［身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康及び全体的健康感］について患者の健康に対する認識を解明するために設計された一般的な健康状態に関する質問票である。SF-36 アキュート版は、リッカート形式の質問 36 項目が設定されており、治験担当医師は被験者に過去 7 日間における感じ方について思い出すよう質問し回答を得た。

EuroQOL 5 Dimensions 5-Level（EQ-5D-5L）、EuroQoL Visual Analogue Scale（EQ-VAS）

EQ-5D-5L 及び EQ-VAS は、以下のとおり患者の全般的な健康状態を測定するものである。治験担当医師は、EQ-5D-5L 及び EQ-VAS を用いて来院日当日の健康状態について被験者に確認し回答を得た。EQ-5D-5L 及び EQ-VAS の評価尺度の詳細は付録 2.7.3.6.5 及び付録 2.7.3.6.6 に示す。

- EQ-5D-5L：移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込みの 5 領域の健康状態について、それぞれ 1 問ずつに 5 段階（問題はない、少し問題がある、中程度の問題がある、かなり問題がある、できない／極度に問題がある）で自己評価する方法
- EQ-VAS：想像し得る最良な状態と最悪の状態を両端とした直線上で健康状態の自己評価を行う視覚評価法

SF-36、EQ-5D-5L 及び EQ-VAS の解析は、治療群毎に要約統計量を算出した。

2.7.3.2.　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1.　主要な第 II 相、第 III 相試験（評価資料）

2.7.3.2.1.1.　ND 患者

2.7.3.2.1.1.1.　PHI113747 試験（第 IIb 相：ND 患者、ESA 非使用者／使用者対象）

本試験は、欧米、日本を含む 15 ヵ国で ND 患者を対象に実施した国際共同第 IIb 相試験であった。全体で合計 252 例がランダム化され、そのうち治験薬を少なくとも 1 回投与され、ベースライン評価及び治療期に 1 回以上の Hgb 評価を受けた 235 例を、有効性の主要な解析対象集団である ITT 集団とした（ESA 非使用者：ダプロデュスタット群 123 例、対照群 43 例、ESA 使用者：ダプロデュスタット群 33 例、対照群 36 例）。日本人は 42 例がランダム化され（全体の 17%）、41 例を ITT 集団とした（ESA 非使用者：ダプロデュスタット群 17 例、対照群 6 例、ESA 使用者：ダプロデュスタット群 9 例、対照群 9 例）。

人口統計学的及びベースラインの疾患特性

全体集団において、人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は、ESA 非使用者及び ESA 使用者のいずれの集団においてもダプロデュスタット群及び対照群で概ね同様であった（2.7.6 PHI113747 試験　表 7）。全体として被験者の多くが女性（58%）、白人（65%）であり、体重の平均値は 73.9 kg、Body Mass Index（BMI）の平均値は 27.7 kg/m^2 であった。平均年齢は 66.2 歳であり、年齢カテゴリー別にみると、65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上の被験者の分布は同様であった。

ベースラインの Hgb 平均値、網状赤血球数（絶対値）及び糸球体濾過量（eGFR）の平均値は、ESA 非使用者及び ESA 使用者のいずれにおいてもダプロデュスタット群及び対照群の間で概ね同様であった（2.7.6 PHI113747 試験　表 8）。ベースラインにおけるアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬又はビタミン D を使用していた被験者、糖尿病を有する被験者の割合はダプロデュスタット群及び対照群で同程度であった。

日本人部分集団の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は全体集団と比較して低年齢（平均年齢 63.8 歳）、低体重（平均体重 59.6 kg）、ベースラインの網状赤血球数（絶対値）及びフェリチンが低値の傾向がみられた（2.7.6 PHI113747 試験　表 27）。

有効性の結果

ヘモグロビン（Hgb）

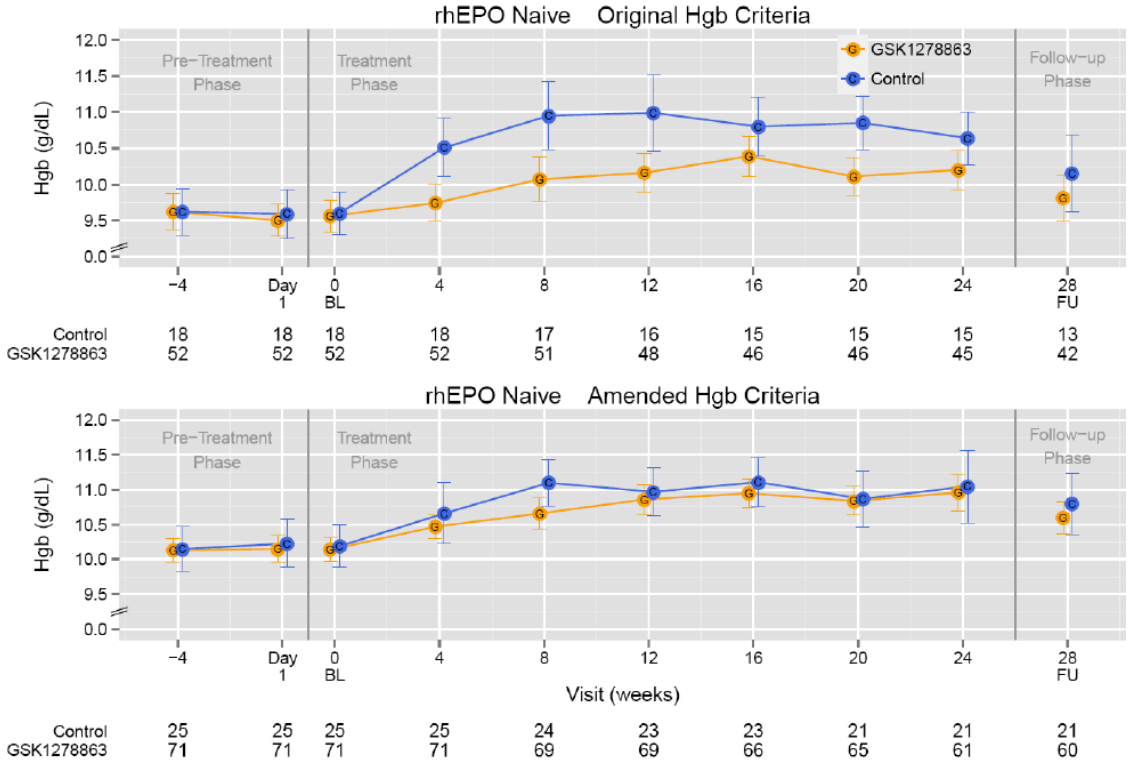
＜ESA 非使用者＞

全体集団において、Hgb 組入れ基準の改訂前に組み入れられた被験者ではベースラインの Hgb 平均値はダプロデュスタット群及び対照群で同程度であった。投与 24 週時の Hgb 平均値はダプロデュスタット群では目標範囲内（9.0～10.5 g/dL）の 10.20 g/dL に上昇したが、対照群では目標範囲上限を上回る 10.64 g/dL まで上昇した。対照群の Hgb 平均値は投与 4 週時以降 24 週時まで継続して目標範囲上限を上回った（図 2.7.3.2-1）。

Hgb 組入れ基準の改訂後に組み入れられた被験者では、ベースラインの Hgb 平均値はダプロデュスタット群及び対照群で同程度であった。投与 24 週時の Hgb 平均値はダプロデュ

スタット群で 10.96 g/dL、対照群で 11.05 g/dL といずれも上昇し、いずれも目標範囲内（10.0～11.5 g/dL）であった（図 2.7.3.2-1）。

図 2.7.3.2-1　　ESA 非使用者における Hgb の経時的変動（平均値及び 95%信頼区間）：Hgb 基準改訂前及び改訂後別（PHI113747 試験、ITT 集団：全体集団）



Data Source: PHI113747 CSR Figure 7.001

日本人部分集団では、Hgb の組入れ基準改訂前に組み入れられた被験者では、ダプロデュスタット群の投与 24 週時の Hgb 平均値は 10.47 g/dL に上昇し、これは改訂前の Hgb 目標範囲内（9.0～10.5 g/dL）であった。対照群の Hgb 平均値は 10.70 g/dL に上昇し、目標範囲上限を上回った。投与 4 週以降のほぼ全ての評価時点において、対照群の Hgb 平均値は目標範囲上限を上回ったが、ダプロデュスタット群はほぼ目標範囲内に維持された（図 2.7.3.2-2）。ただし日本人部分集団の対照群については症例数が少ないため（投与 8 週以前は 3 例、投与 12 週以降は 2 例）結果の解釈には留意する必要がある。

Hgb の組入れ基準改訂後に組み入れられた被験者では、日本人部分集団における対照群の症例数が少なかった点は留意すべきものの（投与 12 週以前は 3 例、投与 16 週以降は 2 例）、投与 24 週時の Hgb 平均値はダプロデュスタット群及び対照群共に上昇し、それぞれ 10.65 g/dL 及び 10.85 g/dL であった。投与 4～24 週時を通して、両群共に Hgb 平均値は改訂後の Hgb 目標範囲内（10.0～11.5 g/dL）で推移した（図 2.7.3.2-2）。

以上のとおり、ESA 非使用者ではベースラインの Hgb 組入れ基準に関わらず、日本人部分集団の投与 24 週時の Hgb 平均値の結果は全体集団と一致していた。また、治療期間を通して日本人部分集団と全体集団間で Hgb 平均値に大きな差は認められなかった。

図 2.7.3.2-2　　ESA 非使用者における Hgb の経時的変動（平均値及び 95%信頼区間）：Hgb 基準改訂前及び改訂後別（PHI113747 試験、ITT 集団：日本人部分集団）



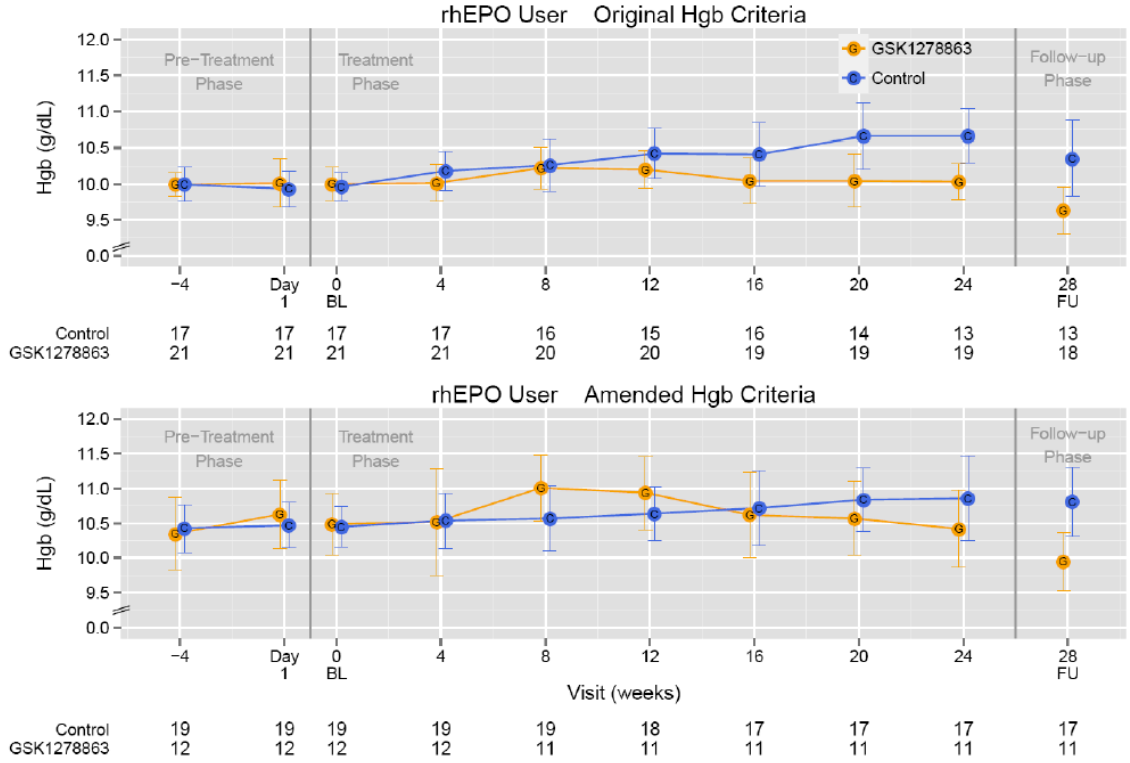
Data Source: PHI113747 Supplementary CSR Figure 7.01
Note: 95% CI not shown where n < 5 subjects.

＜ESA 使用者＞

全体集団において、Hgb 組入れ基準の改訂前に組み入れられた被験者では、ベースラインの Hgb 平均値はダプロデュスタット群及び対照群で同様であった。投与 24 週時のダプロデュスタット群の Hgb 平均値（10.03 g/dL）はベースラインと同程度であり目標範囲内（9.0～10.5 g/dL）であった。対照群の Hgb 平均値は徐々に上昇し、投与 20 週時には目標範囲上限を上回り投与 24 週時には 10.66 g/dL であった（図 2.7.3.2-3）。

Hgb 組入れ基準の改訂後に組み入れられた被験者では、ベースラインの Hgb 平均値はダプロデュスタット群及び対照群で同程度であった。ダプロデュスタット群では Hgb 平均値は投与 8 週時にベースラインから上昇し、それ以降は徐々に低下して投与 24 週時（10.42 g/dL）にはベースラインと同程度であった（図 2.7.3.2-3）。対照群では Hgb 平均値は徐々に上昇し、投与 24 週時には 10.86 g/dL であった。両群共に、Hgb 平均値は治療期間を通して目標範囲内（10.0～11.5 g/dL）で維持された。

図 2.7.3.2-3　　ESA 使用者における Hgb の経時的変動（平均値及び 95%信頼区間）：Hgb 基準改訂前及び改訂後別（PHI113747 試験、ITT 集団：全体集団）



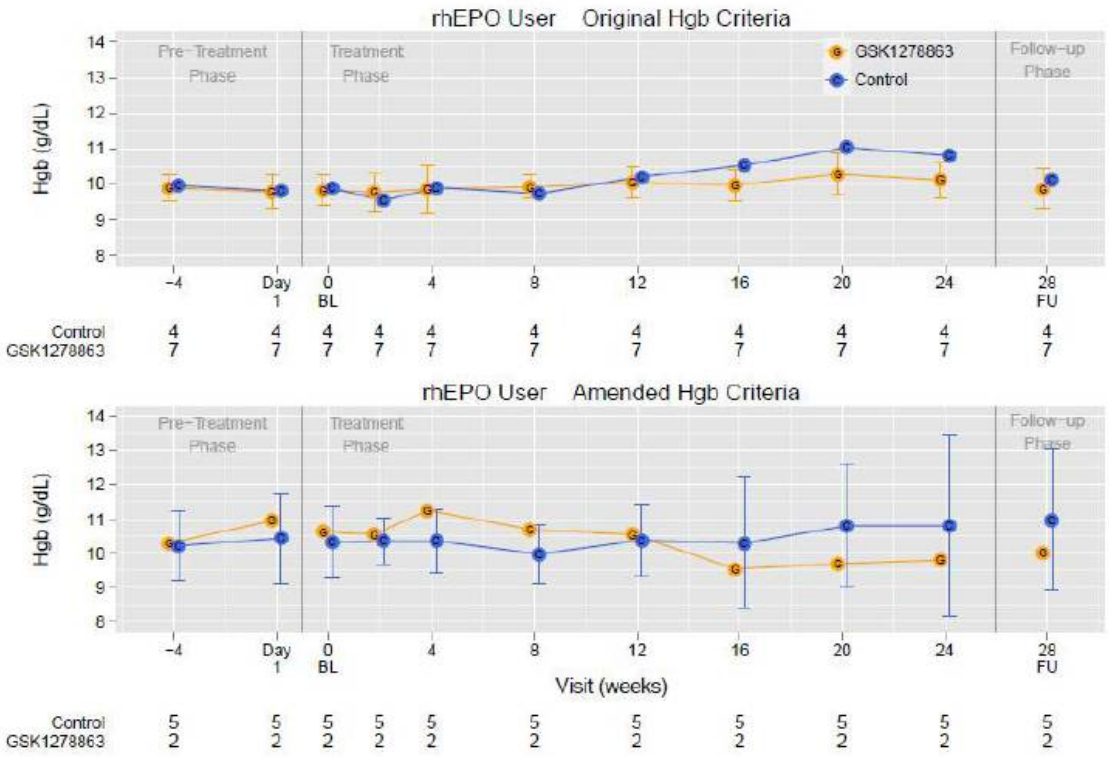
Data Source: PHI113747 CSR Figure 7.001

日本人部分集団において、Hgb 組入れ基準改訂前に組み入れられた被験者では、ダプロデュスタット群の Hgb 平均値は治療期間を通して改訂前の目標範囲内（9.0～10.5 g/dL）を推移し、投与 24 週時は 10.11 g/dL であった（図 2.7.3.2-4）。対照群では Hgb 平均値は徐々に上昇して投与 16 週時以降は目標範囲上限を上回り、投与 24 週時は 10.80 g/dL であった。

Hgb 組入れ基準改訂後に組み入れられた被験者では、ダプロデュスタット群の Hgb 平均値は投与初期ではベースライン付近で維持されたが投与 16 週時に低下し、投与 24 週時には 9.80 g/dL であった（図 2.7.3.2-4）。ただし、被験者数が少ないため（2 例）結果の解釈には留意する必要がある。1 例で Hgb 値が投与 16 週以降に低下したが、他の 1 例では投与 24 週時の Hgb 値はベースラインと同様であり、治療期間を通して目標範囲内（10.0～11.5 g/dL）を推移した。一方、対照群では Hgb 平均値は治療期間を通して目標範囲内で推移し、投与 24 週時は 10.80 g/dL であった。

以上のとおり、改訂前の Hgb 基準で組み入れられた日本人部分集団の Hgb 平均値の結果は全体集団と一致していた。改訂後の Hgb 基準で組み入れられた日本人部分集団の Hgb 値は目標範囲内又は範囲付近にあり、全体集団と概ね一致していた。

図 2.7.3.2-4　　ESA 使用者における Hgb の経時的変動（平均値及び 95%信頼区間）：Hgb 基準改訂前及び改訂後別（PHI113747 試験、ITT 集団：日本人部分集団）



Data Source: PHI113747 Supplementary CSR Figure 7.01
Note: 95% CI not shown where n < 5 subjects.

用量調節

全体集団において、治療期間中に投与されたダプロデュスタットの用量は 0.5～8 mg の範囲であり、10 mg（最高用量）を投与された被験者はいなかった。治療期間中に使用された全ての用量のうち 73%が 1～4 mg であった（1 mg 33%、2 mg 30%、4 mg 10%）。

ダプロデュスタット群では、ESA 非使用者及び ESA 使用者のいずれにおいても、用量調節回数（中央値）は治療期間中で 2 回、投与 12～24 週時で 1 回であった。用量調節の多くは投与 4 週時に行われた。ESA 非使用者の 17%及び ESA 使用者の 6%は、治療期間中に Hgb 値が 13.0 g/dL 以上となったために用量調節アルゴリズムに従いダプロデュスタットを休薬した。投与 20 週時の最終投与量（中央値）は ESA 非使用者で 1 mg、ESA 使用者で 2 mg であった。

ESA 非使用者では、最終投与量について以下の共変量カテゴリー別に解析した結果、ベースラインの Hgb（p<0.001）及びベースラインの高感度 C 反応性蛋白（hsCRP）（p=0.012）については以下のとおり最終投与量に対して有意な影響が認められた。

- ベースラインの Hgb 値が 8.5 g/dL 未満、8.5 g/dL 以上 9.5 g/dL 未満、9.5 g/dL 以上の被験者間で比較したところ、ベースラインの Hgb 値が低いほど最終投与量が高かった
- ベースラインの hsCRP 値が 1.9 mg/L 以下の被験者で 1.9 mg/L 超の被験者に比べて最終投与量が低かった。

日本人部分集団における用量調節の結果は全体集団と概ね一致していた（2.7.6 PHI113747 試験　表 36）。治療期間中に Hgb 値が 13.0 g/dL 以上となり休薬した被験者は、ESA 非使用者では 12%にみられたが、ESA 使用者ではいなかった。投与 20 週時の最終投与量（中央値）は ESA 非使用者及び ESA 使用者のいずれにおいても 1 mg であった。

鉄代謝及び鉄利用パラメータ

全体集団において、フェリチン、TSAT、ヘプシジン、血清鉄、TIBC、トランスフェリンのベースラインの平均値又は幾何平均値は投与群間で同様であった（ESA 使用者でベースラインのフェリチン、TSAT がダプロデュスタット群で高値を示したのを除く）。ダプロデュスタット群では治療期間を通してフェリチン、TSAT 及びヘプシジンがベースラインから低下し、TIBC はベースラインから上昇した（2.7.6 PHI113747 試験　12.2.2）。

なお、日本人部分集団では鉄代謝及び鉄利用パラメータは解析しなかった。

エリスロポエチン（EPO）

全体集団において、EPO のベースラインの平均濃度は投与群間で同様であった（表 2.7.3.3-37）。投与 24 週時までの治療期間を通して、ダプロデュスタット群の EPO 値（投与前値）はベースラインに近いか下回った（図　2.7.3.3-25）。ダプロデュスタット投与後（投与 3～15 時間の間に採血）の EPO の変化量（中央値）は小さく、治療期間を通して対照群よりも概ね低かった。ただし、対照群では各来院時の EPO 採血は前回の ESA 投与からの経過時間に関わらず行われたため、群間比較に関して明確な結論を述べることはできない。

日本人部分集団におけるダプロデュスタット群の EPO の結果は、全体集団と概ね一致していた。

結論

ND 患者を対象とした本試験における全体集団の結果から、ダプロデュスタットを本試験で用いた用量調節法にて 24 週間投与することにより、ESA 注射剤による治療を受けていない患者では Hgb 値が上昇し、ESA 注射剤による治療から切り替えた患者では Hgb 値が維持されることが明らかになった。ダプロデュスタットによる Hgb に対する効果は、EPO への最小限の影響で達成された。

日本人部分集団では症例数は少ないものの、全体集団と同様に ESA 非使用者では Hgb 値が上昇し、ESA 使用者では ESA 注射剤から切り替え後の Hgb 値が維持されることが示唆された。全体として、日本人部分集団でみられたダプロデュスタットの有効性は、全体集団と矛盾するものではなかった。

2.7.3.2.1.2.　HD 患者

2.7.3.2.1.2.1.　PHI116099 試験（第 IIa 相：HD 患者、ESA 使用者対象）

本試験は、ESA 注射剤を一定期間休薬後の日本人 HD 患者を対象に実施した、国内第 IIa 相試験であった。合計 97 例がランダム化され、そのうち治験薬を少なくとも 1 回投与され、ベースライン評価及び治療期に 1 回以上評価を受けた 96 例を ITT 集団とした（プラセボ群 18 例、4 mg 群 19 例、6 mg 群 20 例、8 mg 群 19 例、10 mg 群 20 例）。

人口統計学的及びベースラインの疾患特性

ベースラインの平均年齢、身長、体重及び BMI に治療群間で差がみられたがわずかであり、それぞれ 58.9～66.0 歳、157.8～164.3 cm、52.9～59.8 kg 及び 20.3～22.9 kg/m^2 の範囲であった（2.7.6 PHI116099 試験　表 6）。男性被験者の割合は 37～63%の範囲であった。被験者の人種は全て日本人であった。

ベースラインの Hgb、EPO、フェリチン及び前治療の ESA 注射剤の用量について、治療群間でわずかな差がみられた（2.7.6 PHI116099 試験　表 7）。糖尿病を有する被験者の割合は治療群間で差がみられた。ベースラインの Hgb 値は各治療群における大半の被験者で高値（9.5 g/dL 以上）であった（プラセボ群 79%、4 mg 群 74%、6 mg 群 90%、8 mg 群 68%、10 mg 群 65%）。

透析の種類は大半の被験者が血液透析（87%）であり、次に血液濾過透析（12%）であった。全ての被験者は週 3 回の透析を受けていた。血管アクセスの種類は大半の被験者（90%）が自己血管使用皮下動静脈瘻であった。

有効性の結果

ヘモグロビン（Hgb）

ベースライン Hgb の平均値は 9.68～9.92 g/dL の範囲にあり、プラセボ群、4 mg 群、及び 6 mg 群で高い傾向がみられた。4 週間の治療期を通して、ダプロデュスタット群では用量依存的な Hgb 平均値のベースラインからの上昇が認められた。投与 4 週時におけるモデル調整済みのベースラインからの Hgb 平均変化量は、プラセボ群、4 mg 群、6 mg 群、8 mg 群、10 mg 群で、それぞれ-1.41 g/dL、-0.28 g/dL、-0.01 g/dL、+0.54 g/dL、+0.97 g/dL であった。

ベイズ流の 4 パラメータ最大効果（Emax）モデルを用いて用量反応関係をモデル化した。投与 4 週時に観察されたベースラインからの Hgb 変化量を Emax モデルの応答変数として用いた。ベースラインの Hgb 値及びベースライン後に 1 つ以上の Hgb 測定値を有するが投与 4 週時の Hgb 測定値が欠測した被験者については、MMRM で補完した。4 パラメータ Emax 事後モデルに基づく主要な事後推定値は、投与 4 週時の Hgb 値（プラセボ補正値）を 0.5 g/dL 上昇させる最小有効用量の平均値は 1.98 mg（95%信用区間：0.75, 3.41）、1.0 g/dL 上昇させる目標用量の平均値は 3.90 mg（95%信用区間：2.20, 5.63）、2.0 g/dL 上昇させる最大許容用量の平均値は 8.65 mg（95%信用区間：6.51, 11.44）であった。主要な有効性の解析の結果の頑健性を示すために異なる用量反応モデルを用いて感度分析を行った結果、3 パラメータ Emax モデル及び線形モデルによる解析結果においても一貫性が認められた。

鉄代謝及び鉄利用パラメータ

ベースラインのフェリチン、TSAT、ヘプシジン、血清鉄、TIBC、UIBC、及びトランスフェリンは、フェリチン（他群より 4 mg 群で低値、8 mg 群で高値）及び TSAT（6 mg 群で他群より高値）を除き治療群間で同様であった（2.7.6 PHI116099 試験　15.4 項）。

ダプロデュスタット群では投与後の鉄代謝・鉄利用パラメータに以下の変動を認めた。フェリチンは投与 2 週時及び投与 4 週時にベースラインから用量依存的に低下した。TSAT 及び血清鉄は 4 週間の治療期を通してベースラインから低下した。ヘプシジンは 4 週間の治療期を通してベースラインから用量依存的に低下した。TIBC は投与 2 週時及び投与 4 週時にベースラインから用量依存的に上昇した。UIBC は 4 週間の治療期を通してベースラインから上昇した。トランスフェリンは投与 4 週時にベースラインからの用量依存的に上昇した。

エリスロポエチン（EPO）

ベースラインの EPO 値は 10 mg 群で高かったことを除き治療群間では概ね同程度であった。EPO 最大値（投与 2 週時から投与 4 週時の期間中に観察された EPO 最大値）の変化量において EPO 値の用量依存的なベースラインからの上昇が認められ、上昇幅は 10 mg 群で最大であった（表 2.7.3.3-37）。

結論

本試験において日本人 HD 患者を対象にダプロデュスタット 4 mg、6 mg、8 mg 及び 10 mg を 4 週間投与した結果、Hgb 値は用量依存的かつ安全に上昇し、良好な忍容性が認められた。全体として、HD 患者におけるダプロデュスタットの貧血改善効果が支持され、この患者集団に対するダプロデュスタットの用量選択につながるデータを得た。

2.7.3.2.1.2.2.　PHI113633 試験（第 IIb 相：HD 患者、ESA 使用者対象）

本試験は、欧米、日本を含む 15 ヵ国で ESA 注射剤を使用中の HD 患者を対象に実施した国際共同第 IIb 相試験であった。全体で合計 216 例がランダム化され、そのうち治験薬を少なくとも 1 回投与され、ベースライン評価及び治療期に 1 回以上 Hgb 評価を受けた 210 例を、有効性の主要な解析対象集団である ITT 集団とした（4 mg 群 38 例、6 mg 群 39 例、8 mg 群 38 例、10 mg 群 39 例、12 mg 群 17 例、対照群 39 例）。日本人は 24 例がランダム化され（全体の 11%）、全例を ITT 集団とした（4 mg 群 4 例、6 mg 群 4 例、8 mg 群 5 例、10 mg 群 4 例、12 mg 群 2 例、対照群 5 例）。

人口統計学的及びベースラインの疾患特性

全体集団において、人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は、ダプロデュスタット群合計と対照群で概ね同様であった（2.7.6 PHI113633 試験　表 6）。全体として被験者の多くは男性（63%）、白人（69%）、非ヒスパニック又は非ラテン系（89%）、65 歳未満（65%）であり、体重の平均値は 77.7 kg、BMI の平均値は 27.7 kg/m^2 であった。白人被験者の割合はダプロデュスタット群合計（72%）で対照群（59%）よりも高かった。

前治療の ESA 注射剤の 1 週間あたりの平均用量は、多くの被験者（83%）が低用量（層別因子：エポエチン 100 IU/kg/週未満、又はダルベポエチン 0.5 μg/kg/週未満）であった。ベースラインの主な血管アクセスの種類は自己血管使用皮下動静脈瘻であった。主な透析方法の種類は血液透析であり、次いで血液透析と組み合わせた血液濾過透析が多かったが、血液濾過透析の割合はダプロデュスタット群合計では対照群の約 2 倍であった。糖尿病を合併した被験者は対照群（46%）でダプロデュスタット群合計（35%）よりも多かった。

日本人部分集団の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は全体集団と比較して明らかな差は認められなかったが、高齢（平均年齢 66.5 歳）、低体重（平均体重 56.5 kg）、前治療での ESA 注射剤の用量が低用量（被験者の 96%が低用量）、ベースライン時のフェリチン低値の傾向があった。

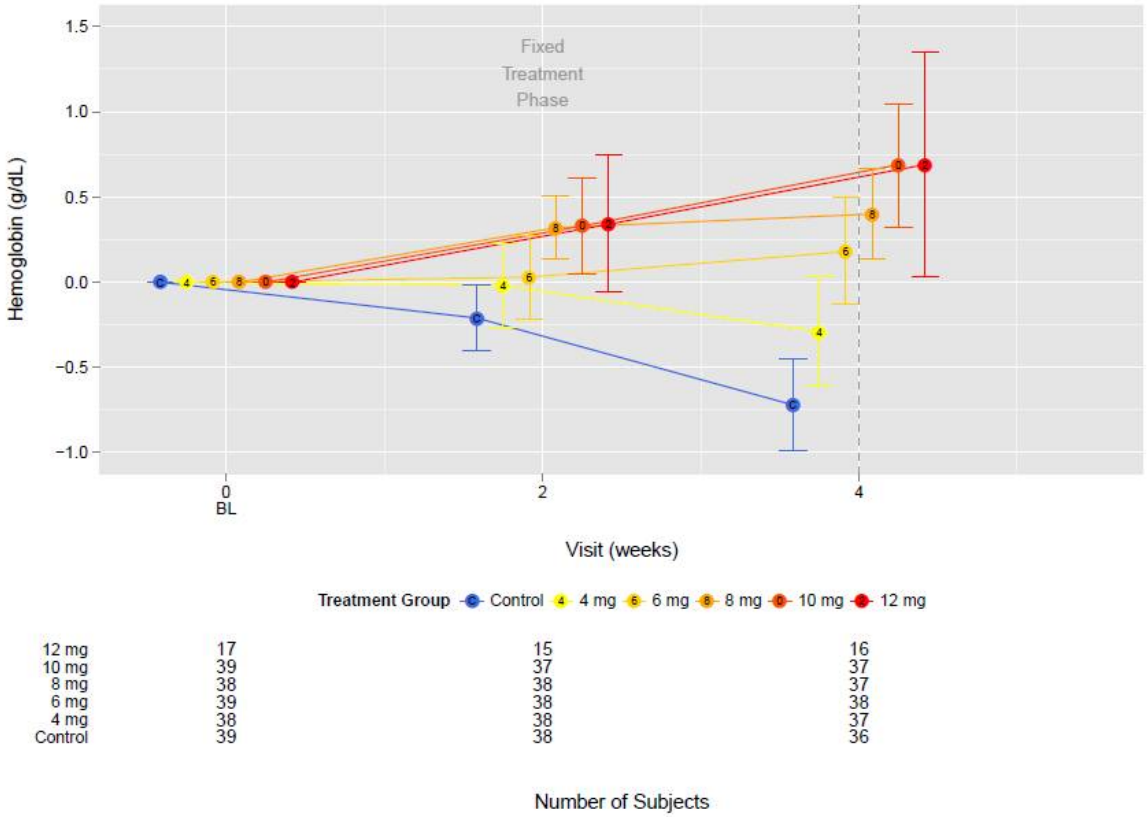
有効性の結果

ヘモグロビン（Hgb）

全体集団において、ベースラインの Hgb 平均値は投与群間で同様であった。固定用量期 4 週間において、ダプロデュスタット群では 4～10 mg の範囲で用量依存的に Hgb 値をベースラインから上昇させ、12 mg は 10 mg と同程度であった（4 週時の Hgb 平均変化量：4 mg 群で-0.24 g/dL、6 mg 群で+0.08 g/dL、8 mg 群で+0.42 g/dL、10 mg 群で+0.64 g/dL、12 mg 群で+0.61 g/dL）。投与量による Hgb 反応差は投与 2 週時までに明らかとなり、4 mg 群及び 6 mg 群は投与 2、4 週時の両時点を通して Hgb 値をベースラインレベルで安定維持した（図 2.7.3.2-5）。対照群（4 週時まではプラセボ投与）では、Hgb 平均値は 4 週間を通して低下した（4 週時の Hgb 平均変化量-0.64 g/dL）。

ベイズ流の 4 パラメータ Emax モデルを用いて、4 週時の Hgb 値のベースラインからの平均変化量について用量反応関係を推定した。用量反応モデルに基づき、ESA 注射剤からダプロデュスタットに切り替えた際に Hgb 値を安定して維持するダプロデュスタットの用量（中央値）は、4.4 mg（95%信用区間：2.5～6.0 mg）と推定した。

図 2.7.3.2-5　　Hgb 値のベースラインからの変化量（平均値及び 95%信頼区間）
（PHI113633 試験、ITT 集団：全体集団）



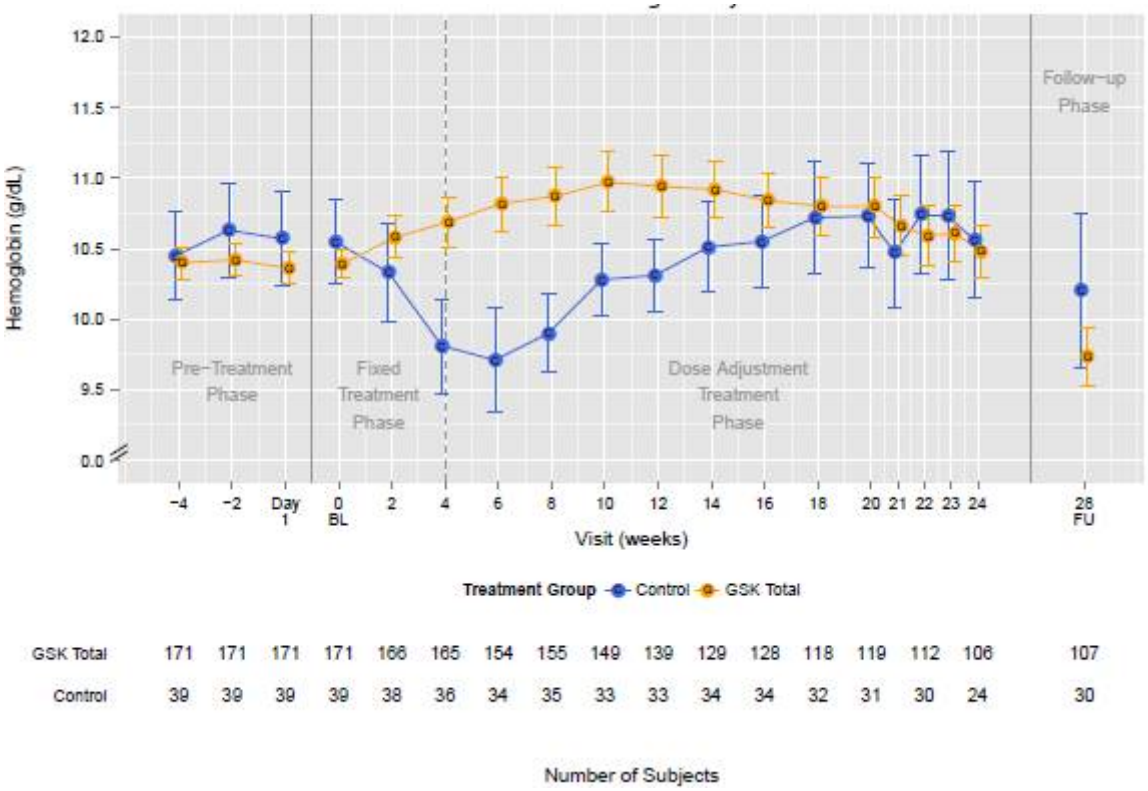
Data Source: PHI113633 CSR Figure 7.003

日本人部分集団では、投与 4 週時に対照群では Hgb 平均値が低下したが、ダプロデュスタット群合計では Hgb 平均値が上昇した。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合計で+0.75 g/dL、対照群で-1.49 g/dL であった。ダプロデュスタット群では 4～10 mg の範囲で用量依存的なベースラインからの Hgb 上昇傾向が認められ、全体集団の結果と概ね一致していた（2.7.6 PHI113633 試験　表 33）。個々の被験者の 4 週時の Hgb 変化量をプロットした結果、日本人の各被験者の Hgb 変化量は全体集団の範囲内であった（2.7.6 PHI113633 試験　図 24）。

投与 4 週時以降、ダプロデュスタット群及び対照群（4 週時以降は ESA 注射剤を投与）それぞれ用量調節しながら投与した結果、全体集団において、Hgb 値は両群共に投与 24 週時までに目標範囲内（10.0～11.5 g/dL）に管理された（図 2.7.3.2-6）。投与 24 週時に Hgb 値が目標範囲内であった被験者の割合は、ダプロデュスタット群合計（58%）及び対照群（58%）で同じであった。投与 20～24 週時に 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合計及び対照群でそれぞれ 54%及び 55%であり、目標範囲を下回った（10.0 g/dL 未満）期間の割合はそれぞれ 26%及び 21%であった。Hgb 値が目標範囲内であった期間の割合の中央値はダプロデュスタット群合計で 60%、対照群で 66%で

あった。投与 24 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合計で 0.03 g/dL、対照群で-0.11 g/dL であった。

図 2.7.3.2-6　　Hgb 値の推移（平均値、95%信頼区間）（PHI113633 試験、ITT 集団）



Data Source: PHI113633 CSR Figure 7.002

日本人部分集団における投与 4 週時以降の治療期間の Hgb 変化は、全体集団と概ね一致した（2.7.6 PHI113633 試験　図 25）。ダプロデュスタット群合計において投与 24 週時に Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合及び 20～24 週時に Hgb 値が目標範囲内であった期間の割合の結果は、全体集団と概ね同様であった（2.7.6 PHI113633 試験　表 34 及び表 35）。

用量調節

全体集団では、ダプロデュスタット群合計及び対照群の被験者は共に、4 週時以降それぞれの治験薬の用量を調節したが、いずれの投与群でも被験者毎の用量調節回数の中央値は 2 回であった。ダプロデュスタットの用量調節には全用量範囲（0～25 mg）が使用され、用量調節の多くは固定用量の投与期間が終了した直後の 4 週時に行われた。ダプロデュスタット群合計の 16%の被験者で Hgb 値が 13.0 g/dL 以上となり休薬した。16～20 週時のダプロデュスタット投与量の分布は各開始用量群間で比較的類似しており、ダプロデュスタット群合計での最終投与量の中央値は 6 mg であった。最終投与量の共変量カテゴリー別解析の結果、ベースラインの Hgb が低値（10 g/dL 未満）の被験者（最終投与量の平均値 9.2 mg、以降同様）、前治療の ESA 注射剤が高用量（第 2 三分位数である 83.10 IU/kg/週以上）の被験者、

又はアフリカ系アメリカ人の被験者ではダプロデュスタットの最終投与量は高かったが、アジア人被験者ではダプロデュスタットの最終投与量は低かった。

日本人部分集団では、ダプロデュスタット群の休薬した被験者の割合（42%）が全体集団の結果と比較して高かった。ただし用量調節の回数やタイミングに、日本人部分集団と全体集団の間で大きな差はみられなかった（2.7.6 PHI113633 試験　表 38）。

エリスロポエチン（EPO）

全体集団において、EPO のベースラインの平均値は投与群間で同様であった（表 2.7.3.3-37）。24 週時までの治療期間を通して、ダプロデュスタット群における EPO 値（投与前値）はベースライン値に近いか下回った（図 2.7.3.3-24）。EPO の最大値（中央値）は、対照群（522.85 IU/L）でダプロデュスタット群合計（36.50 IU/L）より約 14 倍高かった。

日本人部分集団で認められた EPO の最大値（中央値）は、対照群（686.68 IU/L）と比較して全てのダプロデュスタット開始用量群で低く（範囲：21.09～149.11 IU/L）、全体集団とも概ね一致していた（2.7.6 PHI113633 試験　表 36）。

鉄代謝及び鉄利用パラメータ

フェリチン、TSAT、ヘプシジン、血清鉄、TIBC 及びトランスフェリンのベースラインの平均値又は幾何平均値は投与群間で同様であった。投与 4 週時において、ダプロデュスタット群ではフェリチン、TSAT、ヘプシジン、TIBC 及びトランスフェリンの用量依存的な変化がみられた（2.7.6 PHI113633 試験　12.2.2 項）。投与 4～24 週時においてもダプロデュスタット群合計ではこれらのパラメータのベースラインからの変化がみられた。

なお、日本人部分集団では鉄代謝及び鉄利用パラメータは解析しなかった。

結論

ESA 使用中の HD 患者を対象とした本試験の全体集団の結果において、ダプロデュスタットの開始用量となりうる範囲で Hgb 用量反応性が明らかとなった。また、安定用量の ESA 注射剤から切り替えてダプロデュスタットを用量調節しながら 24 週間投与した結果、ESA 注射剤と同様に Hgb 値を目標範囲内（10.0～11.5 g/dL）に管理できた。ダプロデュスタットの効果は EPO に対する最小限の影響で達成された。

日本人部分集団では症例数が少ないものの、ダプロデュスタットの開始用量となりうる用量範囲において用量依存的な Hgb 上昇傾向がみられた。日本人部分集団でも、ダプロデュスタットは ESA 注射剤と同様に Hgb 値を目標範囲内に管理できることが示唆された。全体として、日本人部分集団でみられたダプロデュスタットの有効性は、全体集団と矛盾するものではなかった。

2.7.3.2.1.2.3.　201754 試験（第 III 相：HD 患者、ESA 使用者対象）

本試験は、ESA 注射剤を使用中の日本人 HD 患者を対象に実施した国内第 III 相試験であった。ランダム化された全 271 例（ダプロデュスタット群 136 例、ダルベポエチンアルファ群 135 例）が治験薬を投与され、ベースラインの特性の解析対象とした（Safety 集団）。そのうち有効性の解析対象として、ベースライン時及びベースライン後の予定来院時に少なくとも 1 回の Hgb 評価が行われた 267 例（ダプロデュスタット群 133 例、ダルベポエチンアルファ群 134 例）を ITT 集団、更に有効性主要評価期間中（投与 40～52 週時）に少なくとも 1 回の Hgb 評価が行われた 245 例（ダプロデュスタット群 120 例、ダルベポエチンアルファ群 125 例）を mITT 集団とした。

人口統計学的及びベースラインの疾患特性

被験者の人口統計学的特性（ITT 集団）は、平均体重がダプロデュスタット群（58.7 kg）よりダルベポエチンアルファ群（61.2 kg）でわずかに高かったことを除き、ダプロデュスタット群及びダルベポエチンアルファ群との間で概ね類似していた（表 2.7.3.3-3）。被験者の人種は全て日本人であった。全体として被験者の過半数は男性（67%）であり、平均年齢は 63.7 歳、平均 BMI は 22.6 kg/m^2 であった。

被験者に使用されていた前治療の ESA 注射剤はいずれの投与群においてもダルベポエチンアルファが最も多く、次いでエポエチン、エポエチンベータペゴルであった（表 2.7.3.3-10）（Safety 集団）。前治療 ESA の 1 週間あたりの平均用量及び ESA 抵抗性指数（ERI）も両群で同程度であった。透析方法、透析期間及び血管アクセスの種類はダプロデュスタット群及びダルベポエチンアルファ群の間で概ね同様であった（表 2.7.3.3-7）。全ての被験者が週 3 回の透析を受けており、被験者が受けていた透析方法の種類は血液透析が 64%と多く、血液濾過透析が 36%であった。血管アクセスの種類は大半の被験者が自己血管使用皮下動静脈瘻（87%）であった。

有効性の結果

事前検討として、ダプロデュスタット群の有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）の平均 Hgb 値（Observed Case、mITT 集団）の 95%信頼区間（10.77～11.03 g/dL）の下限及び上限が、目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）に含まれていることを確認し、解析計画に沿って非劣性の検証を行った。

<u>非劣性の検証</u>

主要評価項目である有効性主要評価期間の平均 Hgb 値について、ITT 集団を対象に MMRM にて解析（主解析）した結果、各群の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（表 2.7.3.2-1）。群間差の点推定値は 0.06 g/dL（95%信頼区間：-0.11～0.23 g/dL）であり、95%信頼区間の下限が事前に設定した非劣性限界値（-1.0 g/dL）より大きいため、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。

表 2.7.3.2-1　　投与 40～52 週時の平均 Hgb 値の MMRM 解析
（201754 試験、ITT 集団）

	Daprodustat (N=133)	Darbepoetin alfa (N=134)
Model based Mean Hgb during the Primary Efficacy Evaluation Period (g/dL)		
Estimate	10.89	10.83
SE	0.062	0.060
95% CI	(10.77, 11.01)	(10.71, 10.95)
Treatment Difference (g/dL) Daprodustat vs Darbepoetin		
Estimate	0.06	
SE	0.086	
95% CI	(-0.11, 0.23)	

Data Source: 201754 CSR Table 2.4
Note: Analysis is performed by a MMRM with covariates of treatment, baseline Hgb, visit, treatment-by-visit interaction, baseline-by-visit interaction.

ITT 集団に対する補足的解析として、主解析と同様の解析を mITT 集団、PP 集団を対象として行った結果、並びに輸血や市販 ESA 製剤の影響を受けたと考えられる Hgb 値を除いて主解析と同様の解析を行った結果（Evaluable Hgb 値を用いた結果）においても、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一貫して示された（2.7.6 201754 試験 表 24）。また、MMRM に対する補足的解析として mITT 集団を対象に行った ANCOVA においても、主解析と一貫した非劣性の結果が示された（2.7.6 201754 試験 表 24）。更に、欠測メカニズムの仮定に対する感度解析として、Missing Not At Random（MNAR）を仮定した多重補完法に基づく Tipping point 解析（ITT 集団）を行った。ダプロデュスタットの非劣性が結論付けられなくなる値（tipping point）を Δ = -4～4 g/dL の範囲で探索した結果、全てのシナリオにおいて非劣性が結論付けられ、Missing At Random（MAR）を仮定した主解析の結論の頑健性が高いことが示された（2.7.6 201754 試験 図 2）。

優越性の検証

有効性主要評価期間の平均 Hgb 値について、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ため、重要な副次評価項目である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、優越性の検証を行った。

mITT 集団におい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は、ダプロデュスタット群で 88%、ダルベポエチンアルファ群で 90%であり、両群で同程度であった（表 2.7.3.2-2）。ロジスティック回帰モデルにて解析した結果、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オッズ比は 0.76（95%信頼区間：0.34～1.71）であり、95%信頼区間の下限は 1.0 より小さく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優越性は示されなかった。

表 2.7.3.2-2　投与 40～52 週時の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合（201754 試験、mITT 集団）

	Daprodustat (N=120)	Darbepoetin alfa (N=125)
Response [a], n (%)		
Responder	105 (88)	113 (90)
Non Responder	15 (13)	12 (10)
Odds ratio [b]		
Estimate	0.76	
95% CI	(0.34, 1.71)	

Data Source: 201754CSR Table 2.15
a. Responder is defined as subjects with the mean Hgb within target range during the primary efficacy evaluation period.
b. Analysis is performed by logistic regression with covariates of treatment and baseline Hgb.

PP 集団を対象とした補足的解析においても同様の結果であった。また、ITT 集団を対象に投与 40 週時より前に脱落となった被験者を Non responder と扱った解析においても、同様の結果が得られた。

ヘモグロビン（Hgb）

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の 75%の被験者において投与 4 週時の Hgb 変化量は±1.0 g/dL の範囲内であった。

治療期 52 週間の Hgb 平均値の推移は、両群共に全ての評価時点を通して目標範囲内で維持された。Hgb 値の平均変化量をみると、ダプロデュスタット群では投与 4～16 週時にベースラインからの低下が、ダルベポエチンアルファ群では投与 8～12 週時にベースラインからの上昇がみられたが、その後は両群共にベースライン値付近で推移した。

Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合は、ダプロデュスタット群ではベースラインの 79%から投与 4 週時に 65%に減少したのち、投与 20 週時に 82%に戻った。ダルベポエチンアルファ群ではベースラインの 87%から、治療期間を通して 79～86%と大きな変動なく推移した。

52 週間の治療期間において、Hgb 値が 7.5 g/dL 未満となった被験者はいなかった。治療期間のいずれかの 4 週間において 2.0 g/dL 超の Hgb 上昇がみられた被験者は、ダプロデュスタット群で 1 例（<1%）、ダルベポエチンアルファ群で 2 例（1%）であった。Hgb 値が 13.0 g/dL を超えた被験者数（割合）と回数は、ダプロデュスタット群では 7 例（5%）に 9 回、ダルベポエチンアルファ群では 8 例（6%）に 12 回であり、両群で同程度であった。

用量調節

ダプロデュスタットは 4 mg で投与開始し、投与 4 週時以降の用量調節により投与量は 0～24 mg の範囲に分布した。16 週時以降の投与量分布に大きな変化はみられなかった。最終投与時（投与中止も含む）では、1～12 mg を使用した被験者が 89%を占め、18 mg 又は 24 mg を使用した被験者は 7%（9 例）であった。最終投与時の投与量の平均値（SD）は 6.5 mg（5.17）、中央値（25%点、75%点）は 6.0 mg（4.0、8.0）であった。ダルベポエチン

アルファの最終投与時（投与中止も含む）の用量の平均値（SD）は 21.7 μg/週（18.57）、中央値（25%点、75%点）は 15.0 μg/週（10.0、30.0）であった。

ダプロデュスタット群の大半の被験者（89%）が治療期間中に用量調節を 1 回以上行った。用量調節回数の中央値は 2.0 回（範囲：0～6 回）であった。

鉄使用量

探索的評価項目として、鉄の使用量及び鉄を使用した被験者割合を評価した。治療期間に静注鉄を使用した被験者割合は、ダプロデュスタット群ではダルベポエチンアルファ群より少なかった（治療期間全体：32%、43%、有効性主要評価期間：18%、27%）。静注鉄を使用した被験者のみを対象とした治療期間中の静注鉄の月平均投与量は、治療期間全体ではダプロデュスタット群（45.62 mg）とダルベポエチンアルファ群（40.45 mg）で同程度であり、有効性主要評価期間では、ダプロデュスタット群（77.24 mg）ではダルベポエチンアルファ群（92.47 mg）より少ない傾向がみられた。

鉄代謝及び鉄利用パラメータ

探索的評価項目として、鉄代謝及び鉄利用パラメータ（フェリチン、TSAT、ヘプシジン、血清鉄、TIBC）を評価した。

フェリチンは、ダプロデュスタット群では投与 16 週時以降、ダルベポエチンアルファ群では投与 4 週時以降にベースラインからわずかに低下した［投与 52 週時の変化量（調整済み平均値）：-12.2 μg/L、-15.6 μg/L］。TSAT は、ダプロデュスタット群では投与 16 週時以降ベースライン付近を推移したが、ダルベポエチンアルファ群ではベースラインからわずかに低下した［投与 52 週時の変化率（調整済み幾何平均値）：-2.4%、-10.3%］。

ヘプシジンは、両群共に治療期間にベースラインから低下したが、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低下量が大きかった［投与 52 週時の変化率（調整済み幾何平均値）：-41.83%、-21.40%］。

血清鉄は、ダプロデュスタット群では治療期間を通してベースラインから上昇したまま推移したが、ダルベポエチンアルファ群では治療期間を通してベースライン付近を推移した［投与 52 週時の変化量（調整済み平均値）：2.1 μmol/L、-0.8 μmol/L］。

TIBC も、ダプロデュスタット群では治療期間を通してベースラインから上昇して推移したが、ダルベポエチンアルファ群ではベースライン付近を推移した［投与 52 週時の変化量（調整済み平均値）：8.6 μmol/L、1.2 μmol/L］。

結論

本試験の主要評価項目である有効性主要評価期間（40～52 週間）の平均 Hgb 値において、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。感度解析及び補足的解析をとおして同様の結果が得られており、主解析の結果の頑健性が示された。ダプロデュスタットを事前に規定した用量調節法にて 1 年間投与した結果、ESA 注射剤から切替え後投与初期にダルベポエチンアルファと同様に Hgb 値を目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）に

維持できた。各種 ESA 注射剤からのダプロデュスタット切替え開始用量 4 mg 及び維持用量 1～24 mg は適切であると考えられた。

本試験の結果は、腎性貧血を有する日本人 HD 患者に対し ESA 注射剤から切り替えて 1 年間投与する時のダプロデュスタットの有効性を裏付けるものである。

2.7.3.2.1.2.4.　　204716 試験（第 III 相：HD 患者、ESA 非使用者対象）

本試験は、ESA 注射剤を使用していない日本人 HD 患者を対象に実施した国内第 III 相試験であった。ダプロデュスタット群（非対照）に割り当てた全 28 例が治験薬を投与され、有効性の解析対象とした（All Treated 集団）。

人口統計学的及びベースラインの疾患特性

被験者の人種は 28 例全て日本人であり、そのうち大半（89%）は男性であった。平均年齢は 62.5 歳、平均 BMI は 22.6 kg/m^2 であった。

透析期間は、12 週間未満の透析導入期の被験者が 39%（11 例）、12 週間以上の維持透析期の被験者が 61%（17 例）であった。透析方法の種類に関しては、血液透析が 71%、血液濾過透析が 29%であった。血管アクセスの種類は、大半の被験者（93%）が自己血管使用皮下動静脈瘻であった。

有効性の結果

ヘモグロビン（Hgb）

投与 4 週時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 週時にベースラインから 2.0 g/dL を超える急激な Hgb の上昇を認めた被験者はいなかった。

ベースラインの Hgb 平均値は 9.10 g/dL であった。Hgb 平均値はベースラインから上昇し投与 8 週時までに目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に達し、投与 24 週時まで目標範囲内で推移した［投与 24 週時 11.12 g/dL（95%信頼区間：10.65, 11.59）］。投与 24 週時に Hgb 値が目標範囲内に達した被験者割合は 82%であった。

Hgb 目標値下限（10.0 g/dL）に到達するまでの時間の中央値は 57.0 日であり、96%の被験者が投与 24 週時までに Hgb 目標値下限に到達した。

24 週間の治療期間において、Hgb 値が 7.5 g/dL 未満となった被験者はいなかった。Hgb 値が 13.0 g/dL 超となった被験者が 3 例（11%）、4 週間で 2.0 g/dL 超の Hgb 上昇を認めた被験者が 1 例（4%）あった。

鉄使用量

鉄剤を使用した被験者割合はベースライン時に 21%であり、治療期間中では 43%（静注鉄 14%、経口鉄 32%）。治療期間中の静注鉄の月平均投与量は、投与 1～12 週時で 231.61 mg 、投与 12～24 週時で 217.19 mg であった。

鉄代謝及び鉄利用パラメータ

フェリチン、TSAT 及びヘプシジンは、投与 4 週時にベースラインからの低下がみられ、24 週間を通してベースライン値を下回った。投与 24 週時のフェリチンの変化量（平均値）は-107.0 µg/L、TSAT の変化率（幾何平均値）は-10.1%、ヘプシジンの変化率（幾何平均値）は-55.67%であった。TIBC はベースラインから上昇し、24 週間を通してベースライン値を上回った［投与 24 週時の変化量（平均値）：9.3 µmol/L］。血清鉄に一定の傾向は認められなかった［投与 24 週時の変化量（平均値）：1.5 µmol/L］。

用量調節

ダプロデュスタットの投与量の中央値（25%点～75%点）は、24 週間を通して 4.0 mg（範囲：2.0～6.0 mg）であった。投与 20 週時に、多くの被験者（75%）がダプロデュスタット 2～6 mg の投与を受けた。これは、初回投与 4 mg から 1 段階の増減範囲内であった。24 週間を通して最高用量（24 mg）の投与を受けた被験者はいなかったが、最終投与量として 18 mg を使用した被験者が 1 例（4%）認められた。

用量調節の回数は、大半の被験者（82%）が 0～2 回であった。用量調節回数の中央値は 1.0 回で、最も多かったのは 1 回であった（32%）。投与 4 週時に 36%の被験者で用量調節が行われ、減量した被験者と比べて増量した被験者の方が多かった。

結論

ダプロデュスタット 4 mg は、投与開始後 4 週間で Hgb を安全かつ効果的に上昇させ、ESA 非使用の日本人 HD 患者に対する開始用量として適切であることが示された。24 週間の治療期間を通して、ダプロデュスタットは事前に規定した用量調節方法（初回投与量、用量調節アルゴリズム、及び維持用量）に基づき少ない用量調節回数で Hgb を目標範囲に到達、維持させることが可能であった。

ダプロデュスタット 4 mg は ESA 非使用の日本人 HD 患者に対する開始用量として適切であると考えられた。本試験の結果は、腎性貧血を有する ESA 非使用の日本人 HD 患者において 24 週間のダプロデュスタットによる治療の有効性を支持するものであった。

2.7.3.2.1.3.　ND/PD 患者

2.7.3.2.1.3.1.　201753 試験－Cohort 1,3（第 III 相：ND 患者、ESA 非使用者／使用者対象）

国内第 III 相試験である本試験の Cohort 1 及び 3 では、前治療 ESA 注射剤の使用の有無に関わらず日本人 ND 患者を対象に実施した。ND 被験者 299 例［Cohort 1 の 169 例（ESA 非使用者 82 例、ESA 使用者 87 例）及び Cohort 3 の 130 例（ESA 非使用者 100 例、ESA 使用者 30 例）］がランダム化された（ダプロデュスタット群 149 例、エポエチンベータペゴル群 150 例）。ランダム化された全 299 例が治験薬を投与され、ベースラインの疾患特性の解析対象とした（Safety 集団）。そのうち有効性の解析対象として、ベースライン時及びベースライン後の予定来院時に少なくとも 1 回の Hgb 評価が行われた 298 例（ダプロデュスタット群 148 例、エポエチンベータペゴル群 150 例）を Efficacy ND 集団、そのうち Cohort 1

の ESA 非使用者 81 例を除いた 217 例（ダプロデュスタット群 108 例、エポエチンベータペゴル群 109 例）を ITT 集団、更に有効性主要評価期間中（投与 40～52 週時）に少なくとも 1 回の Hgb 評価が行われた 175 例（ダプロデュスタット群 88 例、エポエチンベータペゴル群 87 例）を mITT 集団とした。ITT 集団では、ダプロデュスタット開始用量は 2 mg 又は 4 mg であった（2.7.3.1.3.2.2）。

人口統計学的及びベースラインの疾患特性

被験者の人口統計学的特性（ITT 集団）は、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の間で概ね類似していた。被験者の人種は全て日本人であった。全体として被験者の過半数は男性（62%）であり、平均年齢は 69.9 歳、平均体重は 59.9 kg、平均 BMI は 23.3 kg/m^2 であった。65 歳以上の被験者の割合は、エポエチンベータペゴル群（85%）よりダプロデュスタット群（72%）で低かったが、平均年齢はダプロデュスタット群（68.9 歳）及びエポエチンベータペゴル群（71.0 歳）との間で同程度であった。CKD の重症度は、エポエチンベータペゴル群［CKD ステージ 3（16%）、ステージ 5（40%）］よりもダプロデュスタット群［CKD ステージ 3（7%）、ステージ 5（43%）］でわずかに高い傾向がみられた。

ESA 使用者（ダプロデュスタット群 58 例、エポエチンベータペゴル群 59 例）において、前治療として使用されていた ESA 注射剤は両群共にエポエチンベータペゴルが最も多く、ダルベポエチンアルファがそれに続き、エポエチンを使用した被験者はいなかった（表 2.7.3.3-9）（Safety 集団）。

有効性の結果

事前検討の結果、ダプロデュスタット群における有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）の平均 Hgb 値 11.95 g/dL（Observed Case、mITT 集団）の 95%信頼区間（11.84～12.06 g/dL）の下限及び上限が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）に含まれていることが確認されたため、解析計画に沿って非劣性の検証を行った。

<u>非劣性の検証</u>

主要評価項目である有効性主要評価期間の平均 Hgb 値について、ITT 集団を対象に MMRM にて解析（主解析）した結果、各群の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（表 2.7.3.2-3）。群間差の点推定値は 0.10 g/dL（95%信頼区間：-0.07～0.28 g/dL）であり、95%信頼区間の下限が事前に設定した非劣性限界値（-1.0 g/dL）より大きいことから、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。

表 2.7.3.2-3　　投与 40～52 週時の平均 Hgb 値の MMRM 解析
（201753 試験、ITT 集団）

	Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)
Model based Mean Hgb during the Primary Efficacy Evaluation Period (g/dL)		
Estimate	11.97	11.86
SE	0.061	0.063
95% CI	(11.84, 12.09)	(11.74, 11.99)
Treatment Difference (g/dL) Daprodustat vs Epoetin beta pegol		
Estimate	0.10	
SE	0.088	
95% CI	(-0.07, 0.28)	

Data Source: 201753 CSR Table 2.12
Note: Analysis is performed by a MMRM with covariates of treatment, baseline Hgb, visit, treatment-by-visit interaction, baseline Hgb-by-visit interaction.
Note: Subjects who have Hgb at only baseline and Week 2 are not included in the analysis.

ITT 集団に対する補足的解析として、主解析と同様の解析を mITT 集団、PP 集団及び Cohort 1 と Cohort 3 の全ての ND 被験者集団（Efficacy ND 集団）を対象として行った結果、並びに輸血や市販 ESA 製剤の影響を受けたと考えられる Hgb 値を除いて主解析と同様の解析を行った結果（Evaluable Hgb 値を用いた結果）のいずれにおいても、群間差の 95%信頼区間の下限が事前に設定した非劣性限界値（-1.0 g/dL）より大きく、主解析における結果と一貫していた（2.7.6 201753 試験　表 28）。なお、補足的解析で計画していた投与 2 週時に Hgb が急激に上昇し用量を 1 段階減量した ESA 使用中の ND 患者を除く解析は、該当する被験者がいなかった。また、MMRM に対する補足的解析として mITT 集団を対象に行った ANCOVA においても、同様の結果が得られた。これらの補足的解析をとおして、主解析における結果の頑健性が示された。更に、欠測メカニズムの仮定に対する感度解析として多重補完法に基づく Tipping point 解析（ITT 集団）を行い、ダプロデュスタットの非劣性が結論付けられなくなる値（tipping point）を Δ = -4～4 g/dL の範囲で探索した。その結果、ダプロデュスタット群における Δ が-1.1 g/dL、エポエチンベータペゴル群における Δ が 0 g/dL であるシナリオで tipping point が確認された（2.7.6 201753 試験　図 3）。つまり、ダプロデュスタットが非劣性を示さなくなるためには、中止後 4 週ごとに、ダプロデュスタット群における中止例の Hgb が 1.1 g/dL ずつ低下し、エポエチンベータペゴル群における中止例の Hgb が変動しない必要がある。中止例の割合及び中止理由について、群間で差はみられなかったことから、非劣性を示さなくなるための上記のような仮定は妥当でないと考えられる。従って、治験薬投与中止による Hgb 値の欠測に対して MNAR を仮定した解析においてもダプロデュスタットの非劣性が示され、MAR を仮定した主解析の結論の頑健性が示された。

<u>優越性の検証</u>

有効性主要評価期間の平均 Hgb 値について、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ため、重要な副次評価項目である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、優越性の検証を行った。

mITT 集団において、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はダプロデュスタット群及びエポエチンベータペゴル群のいずれも 92%であった（表

2.7.3.2-4）。ロジスティック回帰モデルにて解析した結果、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オッズ比は 1.01（95%信頼区間：0.33～3.04）であり、95%信頼区間の下限は 1.0 より小さく、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優越性は示されなかった。

表 2.7.3.2-4　投与 40～52 週時の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合（201753 試験、mITT 集団）

	Daprodustat (N=88)	Epoetin beta pegol (N=87)
Response [a], n (%)		
Responder	81 (92)	80 (92)
Non Responder	7 (8)	7 (8)
Odds ratio [b]		
Estimate	1.01	
95% CI	(0.33, 3.04)	

Data Source: 201753 CSR Table 2.25
a. Responder is defined as subjects with the mean Hgb within target range during the primary efficacy evaluation period.
b. Analysis is performed by logistic regression with covariates of treatment, baseline Hgb, and baseline ESA use.

PP 集団を対象とした補足的解析においても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オッズ比の 95%信頼区間の下限は 1.0 より小さく、同様の結果が得られた。また、ITT 集団を対象に投与 40 週時より前に脱落となった被験者を Non responder と扱った解析においても、同様の結果であった。

ヘモグロビン（Hgb）

投与開始後、Hgb 平均値は両群共にベースラインから上昇し、投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの平均変化量はダプロデュスタット群で 0.47 g/dL、エポエチンベータペゴル群で 0.26 g/dL であった。投与 2 週時に Hgb 値が測定された被験者において、Hgb 値がベースラインから 1.0 g/dL 超の変動（上昇又は低下）を示した被験者が両群共に 8%（5 例）にみられた。投与 4 週時には Hgb 値の大きな変動を示した被験者が減少し、4 週間で 2.0 g/dL 超の変動（上昇又は低下）を示した被験者割合はダプロデュスタット群で 3%（3 例）、エポエチンベータペゴル群で<1%（1 例）であった。

治療期 52 週間の Hgb 平均値の推移は、両群共にベースライン（ダプロデュスタット群で 10.48 g/dL、エポエチンベータペゴル群で 10.68 g/dL、以下同順）から投与 8 週時（11.19 g/dL、11.34 g/dL）に目標範囲に達し、投与 52 週時（12.01 g/dL、11.99 g/dL）まで目標範囲内で維持された。

Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合は、ベースライン（27%、33%）から投与 12 週時には両群共に大多数の被験者（74%、79%）が目標範囲内に達し、投与 52 週時（77%、73%）まで推移した。

有効性主要評価期間に Hgb 値が目標範囲内にあった期間とその割合の平均値は、ダプロデュスタット群では 10.22 週間（85.44%）、エポエチンベータペゴル群では 9.40 週間（80.57%）であった。

Hgb のベースラインが 11.0 g/dL 未満であった被験者において、Hgb 値が目標範囲下限（11.0 g/dL）に到達するまでの時間の中央値（25%点～75%点）は、ダプロデュスタット群で 58.0 日（29.0～87.0 日）、エポエチンベータペゴル群で 57.0 日（29.0～85.0 日）であった。

治療期間中、Hgb 値が 7.5 g/dL 未満となった被験者はダプロデュスタット群の 1 例（ESA 使用者）にみられた。治療期間中いずれかの 4 週間において 2.0 g/dL 超の Hgb 上昇がみられた被験者割合は、ダプロデュスタット群（16%）ではエポエチンベータペゴル群（10%）に比べわずかに高かった。Hgb 値が 13.0 g/dL を超えた被験者割合は、ダプロデュスタット群（45%）及びエポエチンベータペゴル群（48%）で同程度であった。

用量調節

ダプロデュスタットは 2 mg 又は 4 mg で投与開始した後、投与 4 週時以降は 4 週毎に用量調節を行い、投与量は 0～24 mg の範囲に分布した。最終投与時（投与中止も含む）の用量は 1～12 mg を使用した被験者が 81%（88 例）と大部分を占め、18 mg 使用例が 5%（5 例）、24 mg 使用例が 3%（3 例）であった。最終投与時の投与量の平均値（SD）は 5.6 mg（5.16）、中央値（25%点～75%点）は 4.0 mg（2.0～8.0）であった。エポエチンベータペゴルの最終投与時（投与中止も含む）の用量の平均値（SD）は 114.7 μg/4 週（72.19）、中央値（25%点～75%点）は 100.0 μg/4 週（75.0～150.0）であった。

ダプロデュスタット群のほとんどの被験者（97%）、並びにエポエチンベータペゴル群の全例（100%）が治療期間中に用量調節を 1 回以上行った。用量調節回数の中央値はダプロデュスタット群で 5.0 回（範囲：0～9 回）、エポエチンベータペゴル群で 6.0 回（範囲：1～10 回）であった。

鉄使用量

治療期間に経口鉄を使用した被験者割合は、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（ベースライン時：28%、27%、治療期間全体：52%、45%、有効性主要評価期間：39%、32%）。治療期間中に静注鉄を使用した被験者は、ダプロデュスタット群の 1 例のみであった。

治療期間中に使用した経口鉄の月平均投与量は被験者間でばらつきが大きく、両群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

鉄代謝及び鉄利用パラメータ

フェリチンは両群共に治療期間を通してベースラインから低下し、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低下量が大きかった［投与 52 週時の変化量（調整済み平均値）：-42.7 μg/L、-14.0 μg/L］。TSAT はダプロデュスタット群では治療期間を通じてベースラインからわずかに低下したが、エポエチンベータペゴル群では上昇した［投与 52 週時の変化率（調整済み幾何平均値）：ダプロデュスタット群で-11.7%、エポエチンベータペゴル群で+7.0%、以降同順］。ヘプシジンはダプロデュスタット群では治療期間を通してベースラインから低下したが、エポエチンベータペゴル群ではベースラインから低下した後わずかに上昇した［投与 52 週時の変化率（調整済み幾何平均値）：-45.27%、

+10.13%］。血清鉄はダプロデュスタット群では変化がなく、エポエチンベータペゴル群では治療期後半にベースラインからわずかに上昇した［投与 52 週時の変化量（調整済み平均値）：+0.7 µmol/L、+1.1 µmol/L］。TIBC は、ダプロデュスタット群では治療期間を通じてベースラインから上昇したが、エポエチンベータペゴル群ではベースライン付近を推移した［投与 52 週時の変化量（調整済み平均値）：+7.8 µmol/L、+0.1 µmol/L］。

結論

腎性貧血を有する日本人 ND 患者に対してダプロデュスタットを 1 年間投与した結果、主要評価項目である有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）の平均 Hgb 値に関して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。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は、両群で同程度であった。また、ダプロデュスタットは ESA 非使用者と ESA 使用者のいずれの集団に対しても、Hgb 値を目標範囲に到達・維持し、この結果は一貫していた。更に、ESA 使用者のうちベースラインの Hgb 値が目標範囲を下回っている被験者に対しては Hgb 値を目標範囲に到達・維持し、目標範囲に入っている被験者に対しては Hgb 値を目標範囲内で維持した。これらの結果から、ダプロデュスタットはエポエチンベータペゴルと同様に、ND 患者に対して Hgb 値を目標範囲内に維持できることが確認された。

ESA 非使用者に対して、ダプロデュスタットを開始用量として 4 mg（ベースラインの Hgb 値が 9.0 g/dL 未満）又は 2 mg（ベースラインの Hgb 値が 9.0 g/dL 以上）を投与した結果、Hgb 値は安全かつ効果的に上昇した。ESA 使用者に対して、各種 ESA 注射剤からダプロデュスタット 4 mg へ切り替えた結果、平均 Hgb 値は概ね維持された。これらの結果より、開始用量 2 mg 又は 4 mg、切替え用量 4 mg 及び維持用量 1～24 mg は、日本人 ND 患者に対して適切な用量であると考えられた。

以上より、本試験の結果は、腎性貧血を有する日本人 ND 患者に対し治療を開始する際、及び ESA 注射剤から切り替えて投与する際のダプロデュスタットの有効性を裏付けるものであった。

2.7.3.2.1.3.2.　201753 試験－Cohort 2（第 III 相：PD 患者、ESA 非使用者／使用者対象）

国内第 III 相試験である本試験の Cohort 2 では、前治療 ESA 注射剤の使用の有無に関わらず日本人 PD 患者を対象に実施した。ダプロデュスタット群（非対照）に登録された PD 被験者全 56 例（ESA 非使用者 3 例、ESA 使用者 53 例）が治験薬を投与され、ベースラインの疾患特性の解析対象とした（Safety 集団）。そのうち有効性の解析対象として、ベースライン時及びベースライン後の予定来院時に少なくとも 1 回の Hgb 評価が行われた 55 例を Efficacy PD 集団とした。

人口統計学的及びベースラインの疾患特性

被験者は全て日本人であった。被験者の大半は男性（78%）であり、平均年齢は 64.3 歳、65 歳以上の被験者割合は 55%であり、平均体重は 64.8 kg、平均 BMI は 24.0 kg/m^2 であった（Efficacy PD 集団）。

腹膜透析の透析期間の平均値は 2.748 年であった（Safety 集団）。また、ESA 使用者（53 例）において使用されていた前治療の ESA 注射剤は、エポエチンベータペゴルが最も多く、ダルベポエチンアルファがそれに続き、エポエチンを使用した被験者はいなかった（表 2.7.3.3-11）。

有効性の結果

ヘモグロビン（Hgb）

Efficacy PD 全体集団において、ダプロデュスタットを投与したときの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）であり、目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）であった。

Efficacy PD 集団のうち投与 40～52 週時の Hgb 値を有する被験者において、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は 95%（42/44 例）であった（Post-hoc 解析）。

ベースラインの Hgb 平均値は 10.85 g/dL であり、投与 4 週時のベースラインからの平均変化量は-0.09 g/dL であった。投与 4 週時に Hgb 値が 2.0 g/dL 超の急激な上昇を示した被験者が 1 例みられた（ESA 使用者）。2.0 g/dL 以上の Hgb 低下を示した被験者はいなかった。

治療期 52 週間の Hgb 平均値の推移は、投与 12 週時（11.36 g/dL）に目標範囲に到達し、投与 52 週時（12.12 g/dL）まで目標範囲内で維持された。

Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合は、ベースライン（51%）から投与 20 週時には大多数の被験者（76%）が目標範囲内に達し、投与 52 週時（88%）まで推移した。

有効性主要評価期間に Hgb 値が目標範囲内にあった期間及びその割合の平均値は、10.26 週間（85.73%）であった。

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、84.0 日（29.0～141.0 日）であった。

治療期間中に Hgb 値が 7.5 g/dL 未満となった被験者はいなかった。治療期間中いずれかの 4 週間において 2.0 g/dL 超の Hgb 上昇がみられた被験者は 11 例（20%）であった。Hgb 値が 13.0 g/dL を超えた被験者は 28 例（51%）であった。

用量調節

ダプロデュスタットは 4 mg で投与開始した後、投与 4 週時以降は 4 週毎に用量調節を行い、投与量は 0～24 mg の範囲に分布した。最終投与時（投与中止も含む）の用量は 1～12 mg を使用した被験者が 76%（42 例）と大部分を占め、18 mg 使用例が 6%（11 例）、24 mg 使用例が 3%（5 例）であった。最終投与時の投与量の平均値（SD）は 7.5 mg（6.24）、中央値（25%点～75%点）は 6.0 mg（4.0～8.0）であった。

鉄使用量

ベースラインで経口鉄を使用していた被験者割合は35%であり、治療期間中に経口鉄を使用した被験者の割合は、全投与期間で60%、主要有効性評価期間で50%であった。治療期間中に静注鉄を使用した被験者はいなかった。

治療期間中に使用した経口鉄の月平均投与量はベースラインより多かったが、被験者間でばらつきが大きかった。

鉄代謝及び鉄利用パラメータ

フェリチン、TSAT及びヘプシジンは、治療期間を通じてベースラインから低下した［投与52週時のフェリチンの変化量（調整済み平均値）：-63.6 µg/L、TSATの変化率（調整済み幾何平均値）：-14.7%、ヘプシジンの変化率（調整済み幾何平均値）：-54.77%］。血清鉄は、投与開始後にベースラインからやや低下したのち、投与52週時にはベースライン付近まで上昇した［投与52週時の変化量（調整済み平均値）：1.0 µmol/L］。TIBCは治療期間を通じてベースラインから上昇した［投与52週時の変化量（調整済み平均値）：9.6 µmol/L］。

結論

腎性貧血を有する日本人PD患者に対して、ダプロデュスタットを1年間投与した結果、有効性主要評価期間（投与40～52週時）の平均Hgb値は目標範囲内であった。大部分の被験者において治療期間中のHgb値は目標範囲内で維持されており、その被験者割合の推移はND患者の結果と同様であった。また、ダプロデュスタットはESA非使用者とESA使用者のいずれの集団に対しても、Hgbを目標範囲に到達・維持し、この結果は一貫していた。更に、ダプロデュスタットはESA使用者のうちベースラインのHgb値が目標範囲を下回っている被験者に対してはHgb値を目標範囲に到達・維持し、目標範囲に入っている被験者に対してはHgb値を目標範囲内で維持した。これらの結果から、ダプロデュスタットはPD患者において、Hgb値を目標範囲内に維持できることが確認された。

ESA非使用者に対してダプロデュスタットを開始用量として4 mgを投与した結果、Hgb値は安全かつ効果的に上昇した。ESA使用者に対して、各種ESA注射剤からダプロデュスタット4 mgへ切り替えた結果、平均Hgb値は概ね維持された。開始用量及び切替え用量としての4 mg及び維持用量1～24 mgは、日本人PD患者に対して適切な用量であると考えられた。

以上より、本試験結果は、腎性貧血を有する日本人PD患者に対し初回投与する際、及びESA注射剤から切り替えて投与する際のダプロデュスタットの有効性及び安全性を支持するものであった。

2.7.3.2.2.　その他の第 II 相試験（参考資料）

2.7.3.2.2.1.　ND/HD 患者

2.7.3.2.2.1.1.　PHI112844 試験（第 IIa 相：ND/HD 患者、ESA 非使用者対象）

本試験は、オーストラリア、ニュージーランド、インド及びロシアにおいて、ND 患者及び HD 患者を対象に実施した海外第 IIa 相試験であった。ND 患者 70 例、HD 患者 37 例が、各治療レジメンにランダム化され、全例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。そのうち、治験実施計画書に規定した 28 日間の投与を完了し、29 日目の全ての評価と臨床検査を実施した ND 患者 49 例及び HD 患者 31 例を、有効性の解析対象集団である Efficacy 集団とした。

有効性（薬力学）の結果

ヘモグロビン（Hgb）

全てのダプロデュスタット群を通して、Hgb に関する中止基準に複数の被験者が合致し、治験を早期に中止した。これらの中止基準は「いずれかの 2 週間における Hgb 上昇量が 1.0 g/dL を超えた場合」又は「Hgb 測定値が 13.5 g/dL を超えた場合」であった（注：組入れ基準ではベースラインの Hgb 測定値が 11.0 g/dL 以下の被験者と規定した）。

ND 患者では、全てのダプロデュスタット群で Hgb の平均値は治療期間を通してベースライン値よりも高く、一方プラセボ群ではベースライン値と同程度か、もしくは低かった。15 日目までにダプロデュスタット群の 95%信頼区間はプラセボ群を上回り、プラセボ群と重複しなかった。平均値及びベースラインからの変化量はダプロデュスタット群の間で異なっていたが、95%信頼区間は重なっていた。

HD 患者では、プラセボ群の Hgb 平均値はベースライン値と同程度か、もしくは低下した。15 日目までにダプロデュスタット群の 95%信頼区間はプラセボ群を上回り、プラセボ群の推移と重ならなかった。平均値及びベースラインからの変化量はダプロデュスタット群間で異なっていたが、95%信頼区間は重なっていた。

エリスロポエチン（EPO）

ND 患者では、EPO の平均値がベースラインから用量依存的に上昇した。ダプロデュスタットの用量増加に伴い効果は増大し、100 mg 群で EPO は最高値となった。1、15 及び 22 日目の評価では、EPO 値は概して投与後 5～6 時間で最高レベルに到達した。EPO の投与前値は 15 及び 22 日目に上昇し、投与終了後に低下した（29、57 日目の追跡調査時）。ND 集団では、プラセボ、10 mg 及び 25 mg 群では EPO の投与前値はベースラインから変化しなかった。50 mg 及び 100 mg 群では、EPO の投与前値はベースラインから十分に上昇した。

HD 患者でも同様の傾向が認められた。EPO の用量依存的な上昇が認められ、1、15 及び 22 日目の評価では投与後 5～6 時間で最高レベルに到達した。EPO の投与前値はプラセボ群、25 mg 群共に経時的に上昇したが、10 mg 群では 22 日目まで比較的一定であった。プラセボ群と 25 mg 群ではわずかな上昇が認められたが、特に ND 患者の 50 mg 群や 100 mg 群と比較すると上昇量は少なかった。

造血因子

網状赤血球数は、ND 患者と HD 患者の全てのダプロデュスタット群で、最初の上昇のピークは 8～15 日目に認められた。値は低下したものの、ベースラインからの上昇は 22、29 日目にも維持されており、治験薬最終投与 24 時間後まで持続した。一方、プラセボ群では、治療期間を通してベースラインと同程度か、もしくは低値であった。

ヘマトクリット及び赤血球数は、ND 患者と HD 患者の全てのダプロデュスタット群で、治療期間を通してベースラインから上昇した。一方プラセボ群ではベースラインと同程度か、もしくは低値であった。

血小板数は、ND 患者、HD 患者共にプラセボ群及びダプロデュスタット群のベースラインからの平均変化量は一貫性のないパターンを示し、大きなばらつきがみられた。

鉄代謝及び鉄利用パラメータ

フェリチンは、ND 患者及び HD 患者のいずれも、ダプロデュスタット群では治療期間にベースラインから低下した。ND 患者では明確な用量依存性の低下パターンはみられず、HD 患者ではベースラインからの低下は 25 mg 群が 10 mg 群よりも大きかった。プラセボ群（ND 及び HD 集団）ではベースラインからの本質的な変化はみられなかった。

TSAT は、ND 患者のダプロデュスタット群では治療期間に全般的にベースラインから低下し、フォローアップ時の 57 日目にわずかに上昇した。プラセボ群では、治療期間中ベースライン値付近で維持された。HD 患者集団では、TSAT の治療期間中の変動パターンは一貫しておらず、上昇又は低下がみられた。

ヘプシジンは、ND 患者及び HD 患者共にダプロデュスタット群では投与中に有意に低下した。ヘプシジン値はフォローアップ期間にベースライン値又はその付近まで回復した。プラセボ群では治療期間を通してヘプシジンはわずかに上昇した。

血清鉄は、ND 患者及び HD 患者のいずれも、プラセボ群及びダプロデュスタット群におけるベースラインからの上昇又は低下にばらつきが認められた。全般的に、ND 集団のダプロデュスタット群では低下したが、明確な用量依存性はみられなかった。プラセボ群では治療期間中ベースライン値付近で維持された。

TIBC 及び UIBC は、ND 患者及び HD 患者のダプロデュスタット群では、29 日目までベースラインから上昇し、その後フォローアップ期間に低下した。プラセボ群では、これらの値はベースライン値付近で維持された。

2.7.3.2.2.2.　ND 患者

2.7.3.2.2.2.1.　PHI116581 試験（第 IIa 相：ND 患者、ESA 非使用者対象）

本試験は、米国、カナダ及びドイツにおいて、ND 患者を対象に実施した海外第 IIa 相試験であった。合計 73 例がランダム化され、そのうち 71 例を ITT 集団とした（プラセボ群 19 例、0.5 mg 群 16 例、2 mg 群 18 例、5 mg 群 18 例）。

人口統計学的及びベースラインの疾患特性

人口統計学的特性、その他のベースライン特性、心血管系疾患のリスク因子及び嗜好性は、全体として投与群間で同様であった。全体として、女性（72%）、白人（68%）、65 歳以上（63%）の被験者が多く、BMI の平均値は 32.0 kg/m^2 であった。全ての被験者が心血管系疾患のリスク因子を少なくとも 1 つは有しており、多かったのは高血圧（97%）、高脂血症（76%）及び糖尿病（69%）であった。

有効性の結果

ヘモグロビン（Hgb）

ベースラインの平均 Hgb 値は投与群間で同程度であった。主要評価項目である投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量のモデル算出値において、ダプロデュスタット群では用量依存的に Hgb が上昇した。ダプロデュスタットの全ての用量群で Hgb の上昇がみられ、5 mg 群では目標用量の推定に用いる「ベースラインからの 1 g/dL の上昇」に近づいた。

エリスロポエチン（EPO）

EPO のベースラインの濃度は、投与群間で同様であった。ダプロデュスタット群では投与 2 週時の投与 4～11 時間後において EPO がベースラインから用量依存的に上昇し、5 mg 群で最大の上昇を示した（平均変化量 22.6 U/L）。観察された最大の EPO 濃度は、慢性腎不全患者で報告[Artunc 2007]されている生理的変動範囲内であった。

鉄代謝及び鉄利用パラメータ

フェリチンは、ダプロデュスタット各用量群では投与 4 週間にわたりベースラインから用量依存的に低下し 5 mg 群で最も低下量が大きかった。

TSAT は、いずれの投与群でも投与 4 週間にわたりベースラインからの変化はほとんどなかった。

ヘプシジンは、ダプロデュスタット各用量群では投与 2 週時にベースラインから用量依存的に低下し 4 週時まで持続したが、プラセボ群では 2 週時にベースラインから上昇し 4 週時にはわずかに低下した。

血清鉄は、いずれの投与群でも投与 4 週間にわたり血清鉄のベースラインからの変化はわずかであった。

TIBC は、2 mg 及び 5 mg 群では投与 2 週時にベースラインから用量依存的に上昇し 4 週時まで維持されたが、プラセボ群ではベースラインからわずかに低下した。

トランスフェリンは、ダプロデュスタット各用量群では、投与 4 週時にベースラインから用量依存的に上昇し 5 mg 群で最も上昇量が大きかった。

結論

本試験は、関心のある様々な血液学的パラメータに対するダプロデュスタットの用量依存的な効果を示すと共に、Emax 用量反応モデルを用いたベイズ解析を行うことで Hgb に対す

るダプロデュスタットの用量反応関係を効率的にモデリングすることを可能とした。全体として、本試験の結果は当該患者集団に対するダプロデュスタットの開発を支持するものであり、第 IIb 相試験で検討した開始用量の選択を導くものであった。

2.7.3.2.2.3.　HD 患者

2.7.3.2.2.3.1.　PHI116582 試験（第 IIa 相：HD 患者、ESA 使用者対象）

本試験は、欧米及びカナダの 6 ヵ国において HD 患者を対象に実施した海外第 IIa 相試験であった。合計 83 例がランダム化され、そのうち 80 例を ITT 集団とした（0.5 mg 群 21 例、2 mg 群 20 例、5 mg 群 19 例、対照群 20 例）。

人口統計学的及びベースラインの疾患特性

人口統計学的特性、その他のベースライン特性、心血管系疾患のリスク因子及び嗜好性は、全体として投与群間で同様であった。全体として、男性（72%）、白人（68%）、65 歳未満（62%）の被験者が多く（対照群でやや年齢の高い被験者が多かった）、BMI の平均値は 29.5 kg/m^2 であった。大部分の被験者（89%）が ESA 注射剤低用量集団として割り付けられた。ほとんどの被験者（95%）が心血管系疾患のリスク因子を 1 つ以上有しており、多かったのは高血圧症、高脂血症、糖尿病及び狭心症であった。脳卒中を除き、対照群ではダプロデュスタット群に比べ心血管系疾患のリスク因子を有する被験者割合が高かった。

有効性の結果

ヘモグロビン（Hgb）

ベースラインの Hgb 値は、投与群間で同程度であった。主要評価項目である投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量（モデル算出値）において、5 mg 群（ESA 注射剤からの切替え投与）では対照群（試験前の ESA 注射剤を継続投与）と同様に投与 4 週時の Hgb 値はベースラインレベルを維持したが、0.5 mg 群及び 2 mg 群では低下した。

Hgb の変動性については、5 mg 群では 0.5 mg 群及び 2 mg 群に比べて、被験者内標準偏差が小さく、Hgb 値の時間曲線下面積は小さかった。これは、経時的な Hgb 反応の変動が小さいことを示し、ESA 注射剤からダプロデュスタットに切り替えた被験者において 5 mg 群では対照群と同様に Hgb レベルを維持する効果に一貫性があったことを示している。これらの評価結果において、ダプロデュスタット群の中では 0.5 mg 群及び 2 mg 群でより大きな変動がみられた。線形回帰モデルから得られた残差標準偏差は、投与群を通して概ね同程度であり、対照群でわずかに小さかった。また、Hgb の変化量が±0.5 g/dL 内にあった時間の割合は 5 mg 群及び対照群で同程度であり、これは 5 mg 群では対照群と同様に被験者の Hgb レベルを維持したことを示している。

エリスロポエチン（EPO）

EPO のベースラインの濃度は、投与群間で同様であった。ダプロデュスタット群では投与 2 週時の投与 4～11 時間後において EPO がベースラインから用量依存的に上昇し、5 mg 群

で最大の上昇を示した。観察された最大の EPO 濃度（中央値）は、5 mg 群（24.7 U/L）では対照群（424.9 U/L）の約 1/17 であった。

鉄代謝及び鉄利用パラメータ

フェリチンは、5 mg 群では投与 4 週間を通してベースラインから低下し、対照群では投与 4 週時に低下した。一方、2 mg 群では投与 2 週時に上昇したのち投与 4 週時に低下し、0.5 mg 群では投与 4 週間を通して上昇した。

TSAT 及び血清鉄は、0.5 mg 群及び 2 mg 群ではベースラインからの上昇が認められたが、5 mg 群及び対照群ではベースラインからの変化はほとんどみられなかった。

ヘプシジンは、ダプロデュスタット群では投与 2 週時（投与 4～8 時間後に測定）及び投与 4 週時（投与前に測定）にベースラインから用量依存的に変化し、対照群ではベースラインから低下した。

TIBC は、ダプロデュスタット各用量群では投与 4 週間でベースラインから用量依存的にわずかに上昇し 5 mg 群で最も大きな変化がみられたが、対照群ではベースラインからの変化はほとんどみられなかった。

トランスフェリンは、ダプロデュスタット各用量群では投与 4 週時にベースラインから用量依存的にわずかに上昇し、0.5 mg 群及び 5 mg 群ではフォローアップ時もベースラインを上回った。対照群ではベースラインからの変化はほとんどみられなかった。

結論

本試験の結果から、腎性貧血を有する HD 患者に対し ESA 注射剤の安定用量からダプロデュスタットに切り替えて投与した時の Hgb 及び他の PD マーカーに対する用量反応性が明らかになった。全体として、この患者集団に対するダプロデュスタットの開発が支持され、第 IIb 相試験で検討した初期用量及び用量調節法の選択を可能とするデータが得られた。

2.7.3.2.2.3.2.　PHI114837 試験（第 IIa 相：rhEPO 低反応性 HD 患者対象）

本試験は、米国において rhEPO 低反応性 HD 患者を対象に実施した海外第 IIa 相試験であった。本試験は目標症例数の確保が困難であったために早期中止した。合計 15 例が組み入れられ、全例を ITT 集団とした。

有効性の結果

探索的な本試験では、ダプロデュスタットの投与により、慢性 rhEPO 低反応性の患者の 29%において 16 週時の Hgb 値が目標範囲内で上昇又は維持された。より長い期間（12～16 週時の 4 週間）を対象とした場合、ダプロデュスタットの Hgb に対する効果（40%）は過去の rhEPO コホートと同様の結果であった。

Hgb 値が上昇又は維持された被験者の割合が低かったことは、試験を完了した被験者が少なかったこと、服薬状況が不良の被験者が多かったことによるものと考えられた。

最初の 8 週間における Hgb への反応性や、事前に規定した開始用量の見直しや変更が不要であったという事実から、本試験のダプロデュスタットの開始用量（12 mg）は rhEPO 低

反応性の被験者の多くにおいて適切であった。しかし、ESA 低反応性の患者が rhEPO からダプロデュスタットに切り替える場合には、より頻回の用量調節（2 週間ごとの調節を含む）が必要な可能性がある。

ダプロデュスタット 25 mg までの投与ではヘプシジン、鉄代謝への影響は認められず、EPO の上昇は生理的範囲内であると考えられた。

結論

本試験から慢性 rhEPO 低反応性の被験者における将来の試験のために重要な臨床上の情報が得られた。特に、この治療が困難な患者集団に対してダプロデュスタットの有効性を向上させるための用量調節方法に関して、更なる情報が得られた。

2.7.3.2.2.3.3.　204836 試験（週 3 回投与）（第 IIa 相：HD 患者、ESA 使用者対象）

本試験は、ロシア連邦、スペイン、米国、カナダ、ドイツにおいて HD 患者を対象に実施した海外第 IIa 試験であった。

有効性の結果

安定用量の ESA 注射剤投与中の HD 患者に対しダプロデュスタットの週 3 回投与に切り替えた時の用量－Hgb 反応関係が明らかとなり、投与 29 日間の治療期間においてダプロデュスタットは用量依存的に Hgb 値を上昇させた。ESA 投与からダプロデュスタット週 3 回投与に切り替えた時に Hgb 値を維持した用量は 10 mg～15 mg であった。

ダプロデュスタットの 1 日 1 回投与と週 3 回投与の用量換算比は、検討された用量範囲で約 2.0 と推定された。この用量換算比から、HD 患者を対象としたダプロデュスタット週 3 回投与の第 III 相試験における検討用量を算出することができる。また、HIF-PHI の PD マーカーでは、投与 29 日間の治療期間を通じて用量依存的な変化が認められ、ダプロデュスタット週 3 回投与が HIF の安定化で期待される効果を発揮することが示された。更に、ダプロデュスタット週 3 回投与の 29 日後に血漿 EPO の蓄積は認められず、この結果は PHI113633 試験で ESA 注射剤投与中の HD 患者に対しダプロデュスタット 1 日 1 回 24 週間投与後に観察された結果と同様であった。

結論

本試験で得られた有効性及び安全性の結果より、今後の第 III 相試験において血液透析患者の腎性貧血に対するダプロデュスタット週 3 回投与の更なる評価を行うことが支持された。

2.7.3.3.　全試験を通しての結果の比較と解析

日本人が参加した 6 つの第 II 相及び第 III 相試験（評価資料）の中でも、3 つの第 III 相試験（201753、201754、204716 試験）の結果が日本人の腎性貧血患者に対するダプロデュスタットの有効性を検証したデータとして重要である。本項では、これらの 3 つの第 III 相試験の結果を中心に、腎性貧血を有する ND 患者、HD 患者及び PD 患者に対するダプロデュスタットの有効性を示す。

2.7.3.3.1.　試験対象集団

2.7.3.3.1.1.　被験者内訳及び解析対象

第 III 相試験の被験者の内訳を ND/HD/PD 患者集団別に表 2.7.3.3-1 に示す。なお、全ての第 III 相試験で基本的に同じ中止基準を用いており、Hgb 値（ヘモキュー）が 7.5 g/dL 未満に該当した場合、腎移植を受ける場合、新規又は再発癌と診断された場合、併用禁止薬（強力な CYP2C8 阻害薬/中程度の CYP2C8 誘導薬）を 14 日を超えて使用した場合などに、試験を中止することとした。

3 試験全てにおいて、ランダム化又は登録された全被験者が治験薬を投与され、治療期を開始した。204716 試験（ESA 非使用の HD 患者対象）は 24 週間投与の試験であり、組み入れられた全例が試験を完了した。52 週間投与の 201753 試験（ESA 非使用/使用の ND 及び PD 患者対象）及び 201754 試験（ESA 使用の HD 患者対象）では、ダプロデュスタット群の大部分の被験者が試験を完了した（ND 患者で 74%、HD 患者で 85%、PD 患者で 77%）。完了例の割合は、ND 患者及び HD 患者それぞれにおいてダプロデュスタット群と対照群（エポエチンベータペゴル群 75%、ダルベポエチンアルファ群 89%）とで同程度であった。試験中止理由及び治験薬投与中止理由のうち ND/HD/PD 患者集団を通して多かったのはダプロデュスタット群及び対照薬群共に「有害事象」であった。ND/PD 患者では「中止基準に合致」した被験者が 10%程度みられ、そのほとんどが「維持透析の導入又は透析の種類の変更」であった（2.7.6. 201753 試験 表 17 及び表 75）。

表 2.7.3.3-1　被験者の内訳（第 III 相試験）

Target population	ND ESA non-user/user			HD ESA user			HD ESA non-user	PD ESA user/non-user
Study (analysis population)	201753 (Randomized)			201754 (Randomized)			204716 (Enrolled)	201753 (Randomized)
Treatment group	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Total (N=299)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Total (N=271)	Daprodustat (N=28)	Daprodustat (N=56)
Subject Status								
Completed [a]	111 (74)	113 (75)	224 (75)	115 (85)	120 (89)	235 (87)	28 (100)	43 (77)
Withdrawn	38 (26)	37 (25)	75 (25)	21 (15)	15 (11)	36 (13)	0	13 (23)
Primary Reason for Study Withdrawal [b]								
Adverse event	12 (8)	13 (9)	25 (8)	10 (7)	8 (6)	18 (7)	-	7 (13)
Protocol deviation	0	0	0	0	0	0	-	1 (2)
Protocol-specified withdrawal criterion met	21 (14)	22 (15)	43 (14)	4 (3)	2 (1)	6 (2)	-	5 (9)
Study terminated by sponsor	0	0	0	0	0	0	-	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0	-	0
Investigator site closed	0	0	0	0	0	0	-	0
Physician decision	0	1 (<1)	1 (<1)	4 (3)	3 (2)	7 (3)	-	0
Withdrawal by subject	5 (3)	1 (<1)	6 (2)	3 (2)	2 (1)	5 (2)	-	0

Data Source: 201753 CSR Table 1.1, Table 1.2, 201754 CSR Table 1.1, 204716 CSR Table 1.1

a. Completed follow-up visit.

b. Subjects have only one primary reason for withdrawal.

第 III 相試験の有効性の主要な解析対象集団を表 2.7.3.3-2 に示す。

表 2.7.3.3-2　　有効性の主要な解析対象集団（第 III 相試験）

Study No. (Target patients)	Efficacy analysis population	prior ESA use	Treatment group	Number of subjects	
201753 (ND)	ITT	ESA non-user	Daprodustat group	50	Daprodustat group: 108 Epoetin beta pegol group: 109
			Control group (Epoetin beta pegol)	50	
		ESA user	Daprodustat group	58	
			Control group (Epoetin beta pegol)	59	
	mITT	ESA non-user	Daprodustat group	45	Daprodustat group: 88 Epoetin beta pegol group: 87
			Control group (Epoetin beta pegol)	36	
		ESA user	Daprodustat group	43	
			Control group (Epoetin beta pegol)	51	
201754 (HD)	ITT	ESA user	Daprodustat group	133	
			Control group (Darbepoetin alfa)	134	
	mITT		Daprodustat group	120	
			Control group (Darbepoetin alfa)	125	
204716 (HD)	All Treated	ESA non-user	Daprodustat group	28	
201753 (PD)	Efficacy PD	ESA non-user	Daprodustat group	3	55
		ESA user	Daprodustat group	52	

Data Source: 201753 CSR Table 1.12, Table 1.15, 201754 CSR Table 1.7, 204716 CSR Table 1.8

2.7.3.3.1.2.　　人口統計学的特性

第 III 相試験の人口統計学的特性を ND/HD/PD 患者集団別に表 2.7.3.3-3 に示す。また、ND/HD/PD 患者集団それぞれで、前治療の ESA 使用の有無別による各部分集団の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-4 及び表 2.7.3.3-5 に示す。

3 つの第 III 相試験に組入れられた被験者は全て日本人であった。被験者の性別、年齢、体重及び BMI は ND/HD/PD 患者集団を通して類似しており、ダプロデュスタット群及び対照群の間に明らかな差異はみられなかった。ND/HD/PD 患者集団を通して、男性の割合が多く（62～89%）、平均年齢は 62.5～69.9 歳、平均体重は、59.9～64.8 kg であった。ND 患者集団では HD/PD 患者集団に比べて平均年齢がわずかに高かった。ESA 使用者及び非使用者別の各部分集団の人口統計学的特性は、全体集団と同様の結果であった。

表 2.7.3.3-3　人口統計学的特性（第 III 相試験）

Target population	ND ESA user/non-user			HD ESA user			HD ESA non-user	PD ESA user/non-user
Study (analysis population)	201753 (ITT)			201754 (ITT)			204716 (All Treated)	201753 (Efficacy PD)
Treatment group	Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)	Total (N=217)	Daprodustat (N=133)	Darbepoetin alfa (N=134)	Total (N=267)	Daprodustat (N=28)	Daprodustat (N=55)
Sex, n (%)								
n	108	109	217	133	134	267	28	55
Female	42 (39)	40 (37)	82 (38)	43 (32)	45 (34)	88 (33)	3 (11)	12 (22)
Male	66 (61)	69 (63)	135 (62)	90 (68)	89 (66)	179 (67)	25 (89)	43 (78)
Age (years)								
n	108	109	217	133	134	267	28	55
Mean (SD)	68.9 (11.34)	71.0 (9.09)	69.9 (10.30)	63.9 (10.32)	63.5 (10.55)	63.7 (10.42)	62.5 (10.16)	64.3 (9.69)
Median	71.5	72.0	72.0	65.0	65.0	65.0	65.5	67.0
Min, Max	2[redacted], 8[redacted]	3[redacted], 8[redacted]	2[redacted], 8[redacted]	3[redacted], 8[redacted]	3[redacted], 8[redacted]	3[redacted], 8[redacted]	3[redacted], 7[redacted]	3[redacted], 8[redacted]
Age Group (years) n (%)								
19-64	30 (28)	16 (15)	46 (21)	66 (50)	64 (48)	130 (49)	14 (50)	25 (45)
≥65	78 (72)	93 (85)	171 (79)	67 (50)	70 (52)	137 (51)	14 (50)	30 (55)
Ethnicity, n (%)								
n	108	109	217	133	134	267	28	55
Not Hispanic or Latino	108 (100)	109 (100)	217 (100)	133 (100)	134 (100)	267 (100)	28 (100)	55 (100)
Race Detail, n (%)								
Asian - Japanese Heritage	108 (100)	109 (100)	217 (100)	133 (100)	134 (100)	267 (100)	28 (100)	55 (100)
Height (cm)								
n	108	109	217	133	134	267	28	55
Mean (SD)	160.1 (8.85)	159.7 (8.61)	159.9 (8.71)	162.1 (8.72)	162.7 (9.41)	162.4 (9.06)	165.5 (9.57)	163.7 (9.30)
Median	160.0	161.0	161.0	162.0	163.5	163.0	165.0	166.0
Min, Max	133, 179	140, 179	133, 179	143, 180	137, 182	137, 182	146, 182	144, 183
Weight (kg)								
n	108	109	217	133	134	267	28	55
Mean (SD)	59.19 (11.203)	60.59 (11.867)	59.89 (11.536)	58.67 (12.430)	61.22 (13.859)	59.95 (13.203)	62.23 (14.108)	64.78 (13.844)
Median	58.25	58.70	58.40	56.70	59.90	57.30	56.70	65.00
Min, Max	34.8, 89.9	35.3, 120.4	34.8, 120.4	35.5, 106.5	36.0, 121.5	35.5, 121.5	40.9, 99.6	41.4, 114.1

Target population	ND ESA user/non-user			HD ESA user			HD ESA non-user	PD ESA user/non-user
Study (analysis population)	201753 (ITT)			201754 (ITT)			204716 (All Treated)	201753 (Efficacy PD)
Treatment group	Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)	Total (N=217)	Daprodustat (N=133)	Darbepoetin alfa (N=134)	Total (N=267)	Daprodustat (N=28)	Daprodustat (N=55)
Body Mass Index (BMI)(kg/m^2)								
n	108	109	217	133	134	267	28	55
Mean (SD)	22.967 (3.2832)	23.661 (3.6622)	23.316 (3.4881)	22.229 (3.7714)	23.002 (4.1795)	22.617 (3.9928)	22.64 (4.268)	23.972 (3.5819)
Median	22.528	23.224	22.918	21.769	22.699	22.016	22.41	23.694
Min, Max	17.02, 31.74	17.56, 43.17	17.02, 43.17	16.27, 35.18	14.98, 41.07	14.98, 41.07	17.5, 34.6	18.41, 39.02

Data Source: 201753 CSR Table 1.18, Table 1.25, 201754 CSR Table 1.9, 204716 CSR Table 1.10

表 2.7.3.3-4　　人口統計学的特性－ESA 非使用者（第 III 相試験）

Target population	ND ESA non-user			HD ESA non-user
Study (analysis population)	201753 (ITT)			204716 (All Treated)
Treatment group	Daprodustat (N=50)	Epoetin beta pegol (N=50)	Total (N=100)	Daprodustat (N=28)
Sex, n (%)				
n	50	50	100	28
Female	21 (42)	15 (30)	36 (36)	3 (11)
Male	29 (58)	35 (70)	64 (64)	25 (89)
Age (years)				
n	50	50	100	28
Mean (SD)	69.2 (10.62)	73.7 (6.11)	71.5 (8.90)	62.5 (10.16)
Median	71.5	75.0	73.0	65.5
Min, Max	4[redacted], 8[redacted]	5[redacted], 8[redacted]	4[redacted], 8[redacted]	3[redacted], 7[redacted]
Age Group (years), n (%)				
19-64	15 (30)	3 (6)	18 (18)	14 (50)
≥65	35 (70)	47 (94)	82 (82)	14 (50)
Ethnicity, n (%)				
n	50	50	100	28
Not Hispanic or Latino	50 (100)	50 (100)	100 (100)	28 (100)
Race Detail, n (%)				
Asian - Japanese Heritage	50 (100)	50 (100)	100 (100)	28 (100)
Height (cm)				
n	50	50	100	28
Mean (SD)	160.5 (8.53)	160.2 (7.40)	160.3 (7.95)	165.5 (9.57)
Median	159.5	161.0	160.0	165.0
Min, Max	145, 179	146, 178	145, 179	146, 182
Weight (kg)				
n	50	50	100	28
Mean (SD)	60.18 (11.623)	60.37 (9.815)	60.28 (10.703)	62.23 (14.108)
Median	58.25	57.75	58.00	56.70
Min, Max	39.7, 89.9	40.9, 84.9	39.7, 89.9	40.9, 99.6
Body Mass Index (BMI)(kg/m^2)				
n	50	50	100	28
Mean (SD)	23.245 (3.3644)	23.489 (3.1986)	23.367 (3.2682)	22.64 (4.268)
Median	22.997	22.790	22.913	22.41
Min, Max	17.64, 31.25	18.14, 34.20	17.64, 34.20	17.5, 34.6

Data Source: 201753 CSR Table 1.19, Table 1.26, 204716 CSR Table 1.10
Note: PD ESA non-users are only 3 subjects, and the summary statistics for PD ESA non-users are not shown in this table.

表 2.7.3.3-5　　人口統計学的特性－ESA 使用者（第 III 相試験）

Target population	ND ESA user			HD ESA user			PD ESA user
Study (analysis population)	201753 (ITT)			201754 (ITT)			201753 (Efficacy PD)
Treatment group	Daprodustat (N=58)	Epoetin beta pegol (N=59)	Total (N=117)	Daprodustat (N=133)	Darbepoetin alfa (N=134)	Total (N=267)	Daprodustat (N=52)
Sex, n (%)							
n	58	59	117	133	134	267	52
Female	21 (36)	25 (42)	46 (39)	43 (32)	45 (34)	88 (33)	11 (21)
Male	37 (64)	34 (58)	71 (61)	90 (68)	89 (66)	179 (67)	41 (79)
Age (years)							
n	58	59	117	133	134	267	52
Mean (SD)	68.6 (12.01)	68.7 (10.52)	68.7 (11.23)	63.9 (10.32)	63.5 (10.55)	63.7 (10.42)	64.0 (9.63)
Median	71.5	70.0	71.0	65.0	65.0	65.0	66.5
Min, Max	2[redacted], 8[redacted]	3[redacted], 8[redacted]	2[redacted], 8[redacted]	3[redacted], 8[redacted]	3[redacted], 8[redacted]	3[redacted], 8[redacted]	3[redacted], 8[redacted]
Age Group(years) ,n (%)							
19-64	15 (26)	13 (22)	28 (24)	66 (50)	64 (48)	130 (49)	24 (46)
≥65	43 (74)	46 (78)	89 (76)	67 (50)	70 (52)	137 (51)	28 (54)
Ethnicity, n (%)							
n	58	59	117	133	134	267	52
Not hispanic or Latino	58 (100)	59 (100)	117 (100)	133 (100)	134 (100)	267 (100)	52 (100)
Race Detail, n (%)							
Asian - Japanese Heritage	58 (100)	59 (100)	117 (100)	133 (100)	134 (100)	267 (100)	52 (100)
Height (cm)							
n	58	59	117	133	134	267	52
Mean (SD)	159.8 (9.19)	159.3 (9.55)	159.6 (9.34)	162.1 (8.72)	162.7 (9.41)	162.4 (9.06)	163.8 (9.20)
Median	160.5	162.0	161.0	162.0	163.5	163.0	165.5
Min, Max	133, 176	140, 179	133, 179	143, 180	137, 182	137, 182	144, 183
Weight (kg)							
n	58	59	117	133	134	267	52
Mean (SD)	58.34 (10.857)	60.77 (13.446)	59.56 (12.240)	58.67 (12.430)	61.22 (13.859)	59.95 (13.203)	64.82 (13.988)
Median	58.15	60.20	58.40	56.70	59.90	57.30	64.90
Min, Max	34.8, 83.3	35.3, 120.4	34.8, 120.4	35.5, 106.5	36.0, 121.5	35.5, 121.5	41.4, 114.1
Body Mass Index (BMI) (kg/m^2)							
n	58	59	117	133	134	267	52
Mean (SD)	22.728 (3.2217)	23.807 (4.0353)	23.272 (3.6790)	22.229 (3.7714)	23.002 (4.1795)	22.617 (3.9928)	23.957 (3.6656)
Median	22.199	23.307	22.918	21.769	22.699	22.016	23.610
Min, Max	17.02, 31.74	17.56, 43.17	17.02, 43.17	16.27, 35.18	14.98, 41.07	14.98, 41.07	18.41, 39.02

Data Source: 201753 CSR Table 1.19, Table 1.26, 201754 CSR Table 1.9

2.7.3.3.1.3.　　ベースラインの疾患特性

2.7.3.3.1.3.1.　　ND 患者の CKD ステージ

ND 患者を対象とした 201753 試験では、被験者の大多数（約 90%）が CKD ステージ 4 又は 5 であった（表 2.7.3.3-6）。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、ステージ 3 の割合が低くステージ 4 及び 5 の割合が僅かに高い傾向がみられた。

表 2.7.3.3-6　CKD ステージ（201753 試験 ND 患者、ITT 集団）

	ESA non-user			ESA user			Overall		
	Daprodustat (N=50)	Epoetin beta pegol (N=50)	Total (N=100)	Daprodustat (N=58)	Epoetin beta pegol (N=59)	Total (N=117)	Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)	Total (N=217)
CKD Stage, n (%)									
n	50	50	100	58	59	117	108	109	217
Stage 3	6 (12)	9 (18)	15 (15)	2 (3)	8 (14)	10 (9)	8 (7)	17 (16)	25 (12)
Stage 4	28 (56)	21 (42)	49 (49)	26 (45)	27 (46)	53 (45)	54 (50)	48 (44)	102 (47)
Stage 5	16 (32)	20 (40)	36 (36)	30 (52)	24 (41)	54 (46)	46 (43)	44 (40)	90 (41)

Data Source: 201753 CSR Table 1.18, Table 1.19

Note: CKD Stage was determined by eGFR (mL/min/1.73 m^2) at screening.

2.7.3.3.1.3.2.　　HD 及び PD 患者の透析状態

HD 患者

HD 患者を対象とした 204716 試験（ESA 非使用者）及び 201754 試験（ESA 使用者）における、ベースラインの透析状況及び血管アクセスの種類を表 2.7.3.3-7 に示す。

両試験共に、全ての被験者が週 3 回の透析を受けていた。透析の種類は、血液透析の割合が 63～71%と多く、血液濾過透析の割合は 29～37%であった。血管アクセスの種類は、自己血管使用皮下動静脈瘻の割合が 86～93%と大部分を占めていた。ESA 使用者を対象とした 201754 試験では、透析状況及び血管アクセスの種類に両群間で大きな差はみられなかった。201754 試験では維持透析患者（透析導入して 12 週間以上）を対象としており、ベースライン時点での透析期間の平均値は約 7.9 年であった。204716 試験では、透析導入患者（透析導入して 12 週間未満）が 39%、維持透析患者（透析導入して 12 週間以上）が 61%であった。

表 2.7.3.3-7　　HD 患者のベースラインの透析状況及び血管アクセス
（204716、201754 試験）

		HD ESA non-user	HD ESA user		
		204716 (All Treated)	201754 (Safety)		
		Daprodustat (N=28)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Total (N=271)
Period of time on dialysis at baseline (years)	N	-	136	135	271
	Mean (SD)	-	7.911 (6.8742)	7.923 (7.0670)	7.917 (6.9580)
	Median	-	6.293	5.465	5.766
	Min, Max	-	0.08 [d], 37.74	0.47, 32.12	0.08 [d], 37.74
Dialysis status, n (%)	Newly started dialysis [a]	11 (39)	-	-	-
	Maintenance dialysis [b]	17 (61)	136 (100)	135 (100)	271 (100)
Mode of dialysis, n (%)	Hemodialysis	20 (71)	86 (63)	88 (65)	174 (64)
	Hemodiafiltration	8 (29)	50 (37)	47 (35)	97 (36)
Times per week	3 times	28 (100)	136 (100)	135 (100)	271 (100)
Mode of vascular access [c] Baseline, n (%)	Arteriovenous graft	2 (7)	18 (13)	14 (10)	32 (12)
	Arteriovenous fistula	26 (93)	117 (86)	118 (87)	235 (87)
	Central venous catheter insertion	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Previous vascular access - infections, n (%)	Arteriovenous graft site infection	0	1 (<1)	0	1 (<1)
	Arteriovenous fistula site infection	1 (4)	4 (3)	3 (2)	7 (3)
	Central venous catheter site infection	0	3 (2)	0	3 (1)
Previous vascular access - surgery, n (%)	Revision arteriovenous graft	0	11 (8)	7 (5)	18 (7)
	Revision arteriovenous fistula	9 (32)	49 (36)	50 (37)	99 (37)
	Removal of central venous catheter	0	6 (4)	8 (6)	14 (5)
	Thrombectomy arteriovenous graft	0	4 (3)	3 (2)	7 (3)
	Thrombectomy arteriovenous fistula	4 (14)	8 (6)	5 (4)	13 (5)
	Local thrombolysis arteriovenous fistula	1 (4)	1 (<1)	2 (1)	3 (1)

Data Source: 204716 CSR Table 1.27, Table 1.28, Table 1.29, 201754 CSR Table 1.17, Table 1.18
a. Dialysis started <12 weeks before screening
b. Dialysis started ≥12 weeks before screening

c. Only includes vascular access used for dialysis at present. Subjects who don't have any vascular access at baseline (e.g., subcutaneously fixed superficial artery) are not included.
d. A data transcription error of the dialysis initiation date was detected in 1 subject of the daprodustat group during the QC process after database freeze. The correct date of the initiation of dialysis was 17 December 2001; however, 17 December 2016 was erroneously entered, resulting in the minimum time on dialysis being 0.08 in the daprodustat and Total groups.
Note: Two subjects had more than one surgical procedure.

PD 患者

PD 患者（ESA 非使用者/使用者）を対象とした 201753 試験における、ベースライン時点の透析期間を表 2.7.3.3-8 に示す。透析期間の平均値は約 2.7 年であった。

表 2.7.3.3-8　PD 患者のベースラインにおける腹膜透析期間
（201753 試験、Safety 集団）

	ESA user	Overall
	Daprodustat (N=53)	Daprodustat (N=56)
N	53	56
Mean (SD)	2.628 (2.7102)	2.717 (2.6929)
Median	1.730	1.852
Min, Max	0.13, 14.74	0.13, 14.74

Data Source: 201753CSR Table 1.22, Table 1.23
Note: ESA non-users are only 3 subjects, and the summary statistics for ESA non-users are not shown in this table.

2.7.3.3.1.3.3.　前治療の ESA 注射剤（ESA 使用者）

201753 及び 201754 試験の被験者が前治療として使用していた ESA 注射剤について、その種類毎に投与量［エポエチン IV 換算値（IU/週）］及び ERI を表 2.7.3.3-9～表 2.7.3.3-11 に示す。

ND/PD 患者集団において、ESA 使用者が使用していた前治療 ESA 注射剤はエポエチンベータペゴルが多く、次いでダルベポエチンアルファであった。エポエチンを使用していた被験者はいなかった。HD 患者集団において、被験者が使用していた前治療 ESA の種類はダルベポエチンアルファが最も多く、次いでエポエチン、エポエチンベータペゴルであった。前治療の ESA 注射剤の 1 週間当たりの平均用量は、ND 患者で 3760.5 IU/週、HD 患者で 4502.7 IU/週、PD 患者で 5347.5 IU/週であった。平均 ERI は ND 患者で 6.0 IU/kg/wk/g/dL、HD 患者で 7.4 IU/kg/wk/g/dL、PD 患者で 7.7 IU/kg/wk/g/dL であった。

表 2.7.3.3-9　前治療の ESA 及び ERI（201753 試験－ND 患者、Safety 集団）

Treatment	Daprodustat (N=149)				Epoetin beta pegol (N=150)				Total (N=299)			
Prior ESA	Epoetin	Epoetin beta pegol	Darbepoetin alfa	Overall	Epoetin	Epoetin beta pegol	Darbepoetin alfa	Overall	Epoetin	Epoetin beta pegol	Darbepoetin alfa	Overall
Number of Subjects with Prior ESA Medication, n	0	33	25	58	0	38	21	59	0	71	46	117
Dosing Route[a], n (%)												
n	0	33	25	58	0	38	21	59	0	71	46	117
Intravenous	-	11 (33)	8 (32)	19 (33)	-	10 (26)	4 (19)	14 (24)	-	21 (30)	12 (26)	33 (28)
Subcutaneous	-	25 (76)	17 (68)	42 (72)	-	29 (76)	17 (81)	46 (78)	-	54 (76)	34 (74)	88 (75)
Prior Dose (Unit[b])												
n	0	33	25	58	0	38	21	59	0	71	46	117
Mean (SD)	-	18.1 (9.71)	16.0 (9.27)	3864.8[c] (2137.36[c])	-	16.3 (9.04)	16.6 (10.23)	3658.0[c] (2155.74[c])	-	17.1 (9.34)	16.3 (9.61)	3760.5[c] (2139.90[c])
Median	-	16.9	15.0	3750.0[c]	-	12.5	15.0	2600.0[c]	-	12.7	15.0	3508.4[c]
Min, Max	-	6, 38	6, 45	1300[c], 11250[c]	-	6, 38	6, 36	1300[c], 9000[c]	-	6, 38	6, 45	1300[c], 11250[c]
ERI[d] (IU/kg/wk/g/dL)												
n	-	-	-	58	-	-	-	59	-	-	-	117
Mean (SD)	-	-	-	6.4 (4.30)	-	-	-	5.6 (3.71)	-	-	-	6.0 (4.02)
Median	-	-	-	5.5	-	-	-	4.2	-	-	-	5.1
Min, Max	-	-	-	1, 22	-	-	-	2, 18	-	-	-	1, 22

Data Source: 201753 CSR Table 1.29

a. Percentages for dosing route may sum to more than 100%. Subjects may have both IV dosing and SC dosing before treatment.

b. Units of epoetin, epoetin beta pegol, darbepoetin alfa are IU/week, μg/week, μg/week, respectively.

c. ESA dose during the period of 12 weeks prior to randomization is standardized in terms of epoetin IV (IU/week). For subjects taking darbepoetin alfa, standardized dose (IU/week) =250*darbepoetin alfa dose (μg/week). For subjects taking epoetin beta pegol, standardized dose (IU/week) =208*epoetin beta pegol dose (μg/week).

d. ERI = Erythropoietin Resistance Index, calculated based on standardized dose divided by weight in screening and Hgb in Day 1.

表 2.7.3.3-10　前治療の ESA 及び ERI（201754 試験－HD 患者、Safety 集団）

Treatment	Daprodustat (N=136)				Darbepoetin alfa (N=135)				Total (N=271)			
Prior ESA	Epoetin	Epoetin beta pegol	Darbepoetin alfa	Overall	Epoetin	Epoetin beta pegol	Darbepoetin alfa	Overall	Epoetin	Epoetin beta pegol	Darbepoetin alfa	Overall
Dosing Route Intravenous, n	53	13	70	136	58	13	64	135	111	26	134	271
Prior Dose (Unit[a])												
n	53	13	70	136	58	13	64	135	111	26	134	271
Mean (SD)	4626.2 (2191.71)	13.7 (9.71)	18.9 (9.46)	4504.1[b] (2317.50[b])	4522.8 (2758.39)	20.4 (13.15)	18.1 (8.67)	4501.3[b] (2474.43[b])	4572.2 (2493.23)	17.0 (11.83)	18.5 (9.07)	4502.7[b] (2392.51[b])
Median	4330.4	11.5	20.0	4154.8[b]	4379.5	19.5	16.4	4166.7[b]	4375.0	12.5	17.1	4166.7[b]
Min, Max	750, 9000	6, 38	6, 60	750[b], 15000[b]	750, 9000	6, 56	8, 48	750[b], 11935[b]	750, 9000	6, 56	6, 60	750[b], 15000[b]
ERI[c] (IU/kg/wk/g/dL)												
n	-	-	-	136	-	-	-	135	-	-	-	271
Mean (SD)	-	-	-	7.5 (4.77)	-	-	-	7.2 (4.66)	-	-	-	7.4 (4.71)
Median	-	-	-	6.6	-	-	-	6.1	-	-	-	6.3
Min, Max	-	-	-	1, 37	-	-	-	1, 22	-	-	-	1, 37

Data Source: 201754 CSR Table 1.12

a. Units of epoetin, epoetin beta pegol, darbepoetin alfa are IU/week, µg/week, µg/week, respectively.

b. ESA dose during screening period is standardized in terms of epoetin IV (IU/week).

For subjects taking darbepoetin alfa, standardized dose (IU/week) =250*darbepoetin alfa dose (µg/week).

For subjects taking epoetin beta pegol, standardized dose (IU/week) =208*epoetin beta pegol dose (µg/week).

c. ERI = Erythropoietin Resistance Index, calculated based on standardized dose divided by dry weight in screening and Hgb in Day 1.

表 2.7.3.3-11　前治療の ESA 及び ERI（201753 試験－PD 患者、Safety 集団）

Treatment	Daprodustat (N=56)			
Prior ESA	Epoetin	Epoetin beta pegol	Darbepoetin alfa	Overall
Number of Subjects with Prior ESA Medication, n	0	36	17	53
Dosing Route[a], n (%)				
n	0	36	17	53
Intravenous	-	4 (11)	5 (29)	9 (17)
Subcutaneous	-	33 (92)	14 (82)	47 (89)
Prior Dose (Unit[b])				
n	0	36	17	53
Mean (SD)	-	26.5 (17.88)	20.1 (13.07)	5347.5[c] (3556.64[c])
Median	-	19.8	15.0	3900.0[c]
Min, Max	-	6, 63	5, 46	1250[c], 13000[c]
ERI[d] (IU/kg/wk/g/dL)				
n	-	-	-	53
Mean (SD)	-	-	-	7.7 (5.41)
Median	-	-	-	5.5
Min, Max	-	-	-	1, 29

Data Source: 201753 CSR Table 1.30

a. Percentages for dosing route may sum to more than 100%. Subjects may have both IV dosing and SC dosing before treatment.

b. Units of epoetin, epoetin beta pegol, darbepoetin alfa are IU/week, µg/week, µg/week, respectively.

c. ESA dose during the period of 12 weeks prior to randomization is standardized in terms of epoetin IV (IU/week). For subjects taking darbepoetin alfa, standardized dose (IU/week) =250*darbepoetin alfa dose (µg/week). For subjects taking epoetin beta pegol, standardized dose (IU/week) =208*epoetin beta pegol dose (µg/week).

d. ERI = Erythropoietin Resistance Index, calculated based on standardized dose divided by weight in screening and Hgb in Day 1.

2.7.3.3.1.3.4.　　合併症

第 III 相試験の被験者にみられた主な合併症に、ND/HD/PD 患者集団間で大きな差異はみられなかった。ND/HD/PD 患者集団を通して主にみられた合併症は、心血管疾患リスク因子（89～100%）、腎および尿路障害（66～82%）であった。腎不全の主要な原疾患であると報告されている糖尿病性腎症及び糸球体腎炎[新田, 2018]を合併していた被験者割合は、糖尿病性腎症が 20～43%、糸球体腎炎が 17～38%であった。いずれの集団においても、主な合併症にダプロデュスタット群と対照薬群との間で大きな差異はみられなかった。

ND 患者（201753 試験）

被験者が有していた合併症に関してダプロデュスタット群及びエポエチンベータペゴル群の間に差異はみられず、全体として主にみられた合併症は、心血管疾患リスク因子（98%）、腎および尿路障害（76%）、胃腸障害（35%）、眼の障害（29%）及び心血管系障害（27%）であった（2.7.6 201753 試験　表 23）。糖尿病性腎症は 31%に、糸球体腎炎は 25%にみられた。

HD 患者（204716、201754 試験）

ESA 非使用者を対象とした 204716 試験の被験者が有していた主な合併症は、心血管疾患リスク因子（89%）、腎および尿路障害（82%）、胃腸障害（50%）及び心血管系障害（43%）であった（2.7.6 204716 試験　表 11）。糖尿病性腎症は 43%に、糸球体腎炎は 18%にみられた。

ESA 使用者を対象とした 201754 試験の被験者が有していた合併症に関してダプロデュスタット群及びダルベポエチンアルファ群の間に差異はみられなかった。全体として主にみられた合併症は、心血管疾患リスク因子（96%）、胃腸障害（68%）、腎および尿路障害（66%）、眼の障害（35%）及び心血管系障害（34%）であった（2.7.6　201754 試験　表 18）。糖尿病性腎症は 32%に、糸球体腎炎は 17%にみられた。

PD 患者（201753 試験）

被験者が有していた主な合併症は、心血管疾患リスク因子（100%）、腎および尿路障害（80%）、胃腸障害（50%）、心血管系障害（41%）及び眼の障害（20%）であった（2.7.6 201753 試験　表 80）。糖尿病性腎症は 20%に、糸球体腎炎は 38%にみられた。

2.7.3.3.1.3.5.　　治験期間中に使用した血液製剤

第 III 相試験において、治療期間に血液製剤（赤血球製剤、全血など）を使用した被験者は ND/HD/PD 患者集団のいずれにおいてもわずかであった（ND 患者：1%、HD 患者：0～1%、PD 患者：5%）（2.7.6 201753 試験　表 25 及び表 82、2.7.6 201754 試験　表 21、2.7.6 204716 試験　12.5 項）。

2.7.3.3.2.　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1.　ヘモグロビン（Hgb）

主要な第 II 相試験では、HD 患者を対象とした PHI116099 試験及び PHI113633 試験において、投与 4 週時にダプロデュスタット 4～12 mg の用量依存的な Hgb の上昇が認められた（2.7.3.2.1.2.1、2.7.3.2.1.2.2）。ND 患者対象の PHI113747 試験では、投与 4 週時の Hgb 評価を目的としなかった。また、ND 患者を対象とした PHI113747 試験及び HD 患者を対象とした PHI113633 試験では、ダプロデュスタットを予め規定した用量調節法を用いて 24 週時まで投与した結果、Hgb 値を目標範囲内にコントロールできることが全体集団及び日本人部分集団で一貫して確認できた（2.7.6 PHI113747 試験 12.2.1 及び 13.2.1 項、2.7.6 PHI113633 試験 12.2.1 及び 13.2.1 項）。

本項では、第 III 相試験（201753、201754、204716 試験）において、Hgb 値を指標としたダプロデュスタットの貧血改善効果及び用量調節法について評価した結果を記載する。

各試験で Hgb を指標とした有効性評価は、原則、中央検査施設で測定された Hgb データを用いた（2.7.3.1.3.4.2）。中央検査施設の Hgb 測定値が得られなかった場合はヘモキューによる測定値を有効性評価に用いることとしたが、予定来院時の Hgb 値に関して中央測定値の欠測はなかった。治験薬の投与中止及び用量調節（休薬を含む）の判断には迅速に測定結果が得られるヘモキュー値を用いており、有効性評価のうち用量調節回数や Hgb 値が 13.0 g/dL 超となり休薬した期間に関する評価はヘモキュー値で行った（2.7.3.3.2.1.5.）。なお、Hgb の中央測定値とヘモキュー値との間には高い相関性が認められた（ピアソンの相関係数：201753 試験で 0.97、201754 試験で 0.95、204716 試験で 0.98）。

2.7.3.3.2.1.1.　有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）における Hgb

ダプロデュスタットを 52 週間投与した 201753 及び 201754 試験では、投与 40～52 週時を有効性の主要評価期間とし、その 12 週間の平均 Hgb 値を指標として貧血改善維持効果を評価した。ND 患者及び HD 患者それぞれを対象に投与 40～52 週時の平均 Hgb 値を MMRM にて解析した結果、並びに PD 患者を対象とした投与 40～52 週時の平均 Hgb 値の要約統計量を表 2.7.3.3-12 に示す。また、投与 40～52 週時の平均 Hgb 値が目標範囲内（ND/PD 患者：11.0～13.0 g/dL、HD 患者：10.0～12.0 g/dL）であった被験者の割合、並びに ND 患者及び HD 患者を対象にその被験者割合をロジスティック回帰モデルで解析したオッズ比の結果を表 2.7.3.3-13 に示す。

ND 患者及び HD 患者共に、ダプロデュスタットの投与により投与 40～52 週時の平均 Hgb 値は目標範囲内で維持されており、対照薬とした 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）に対するダプロデュスタットの非劣性が検証された。殆どの被験者（約 90%）において投与 40～52 週時の平均 Hgb 値は目標範囲内であり、その被験者割合はダプロデュスタットと ESA 注射剤で同程度であった（ダプロデュスタットの ESA 注射剤に対する優越性は示されなかった）。なお、非対照で評価した PD 患者においても同様に、ダプロデュスタットの投与により投与 40～52 週時の平均 Hgb 値は目標範囲内に維持され、

殆どの被験者（95%）で投与 40～52 週時の平均 Hgb 値は目標範囲内であった（Post-hoc 解析）。

表 2.7.3.3-12　有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）の平均 Hgb 値（201753、201754 試験）

	ND ESA non-user/user		HD ESA user		PD ESA non-user/user
	201753 (ITT)		201754 (ITT)		201753 (Efficacy PD)
	Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)	Daprodustat (N=133)	Darbepoetin alfa (N=134)	Daprodustat (N=55)
Model based Mean Hgb during the Primary Efficacy Evaluation Period					
Mean Hgb (g/dL)					
n	108	109	133	134	55
Estimate [a]	11.97	11.86	10.89	10.83	12.09
SE[a]	0.061	0.063	0.062	0.060	0.426
95% CI	(11.84, 12.09)	(11.74, 11.99)	(10.77, 11.01)	(10.71, 10.95)	(11.96, 12.21)
Treatment Difference (g/dL)					
Daprodustat vs Control					
Estimate	0.10	-	0.06	-	-
SE	0.088	-	0.086	-	-
95% CI	(-0.07, 0.28)	-	(-0.11, 0.23)	-	-

Data Source: 201753 CSR Table 2.10, Table 2.12, 201754 CSR Table 2.4
CI = confidence interval; SE = Standard Error
Note: Analysis for ND/HD population is performed by a MMRM with covariates of treatment, baseline Hgb, visit, treatment-by-visit interaction, baseline Hgb-by-visit interaction.
Note: Hgb target range for ND/PD subjects and HD subjects are 11.0-13.0 g/dL and 10.0-12.0 g/dL, respectively
a. In PD popularion, the mean and SD of Hgb value during Week 40 to 52 are shown in this table

表 2.7.3.3-13　有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合（201753、201754 試験）

	ND ESA non-user/user		HD ESA user		PD ESAnon-user/user
	201753 (mITT)		201754 (mITT)		201753 (Efficacy PD)
	Daprodustat (N=88)	Epoetin beta pegol (N=87)	Daprodustat (N=120)	Darbepoetin alfa (N=125)	Daprodustat (N=55)
Proportion of Subjects with Mean Hgb in Target Range during the Primary Efficacy Evaluation Period					
Response, n (%)					
n	88	87	120	125	44[d]
Responder [a]	81 (92)	80 (92)	105 (88)	113 (90)	42 (95) [d]
Non Responder	7 (8)	7 (8)	15 (13)	12 (10)	2 (5) [d]
Odds ratio					
Estimate [b, c]	1.01	-	0.76	-	-
95% CI [b, c]	(0.33, 3.04)	-	(0.34, 1.71)	-	-

Data Source: 201753 CSR Table 2.25, Table 200.10 (Post-hoc), 201754 CSR Table 2.15
CI = Confidence Interval
Note: Hgb target range for ND/PD subjects and HD subjects are 11.0-13.0 g/dL and 10.0-12.0 g/dL, respectively
a. Responder is defined as subjects with the mean Hgb within target range during the primary efficacy evaluation period.
b. Analysis for Study 201753 is performed by logistic regression with covariates of treatment, baseline Hgb, and baseline ESA use.
c. Analysis for Study 201754 is performed by logistic regression with covariates of treatment and baseline Hgb.
d: Post-hoc analysis; Subjects who have no Hgb data during the primary efficacy evaluation period were excluded like as mITT population in Study 201753.

ND 患者（201753 試験）

非劣性の検証（有効性主要評価期間の平均 Hgb 値）

主要評価項目である有効性主要評価期間の平均 Hgb 値について、ITT 集団を対象として MMRM にて解析（主解析）した結果、各群の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（表 2.7.3.3-12）。群間差の点推定値は 0.10 g/dL（95%信頼区間：-0.07～0.28 g/dL）であり、95%信頼区間の下限が事前に設定した非劣性限界値（-1.0 g/dL）より大きいことから、ND 患者において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。また、2.7.3.2.1.3.1 で記載したとおり、感度解析及び補足的解析を通して主解析における結果の頑健性が示された。

201753 試験の ND 対象患者は前治療の ESA 非使用者及び使用者の両者としたため、前治療の ESA 使用の有無別に主要評価項目を評価した（表 2.7.3.3-14）。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、以降同順）及び ESA 使用者（12.00 g/dL、12.01 g/dL）で大きな差異はなく、いずれも目標範囲内であった。

また、ESA 使用者についてはベースラインの Hgb 値が目標範囲に達していない患者も対象としたため（組み入れ基準 9.0～13.0 g/dL）、更にベースラインの Hgb 値別に主要評価項目を評価した（表 2.7.3.3-14）。有効性主要評価期間の平均 Hgb 値は、ベースラインの Hgb 値が目標範囲下限より低かった被験者（Hgb 値 11.0 g/dL 未満：11.88 g/dL、11.76 g/dL）及び目標範囲内であった被験者（Hgb 値 11.0 g/dL 以上：12.12 g/dL、12.09 g/dL）で大きな差異はなく、いずれも目標範囲内であった。

表 2.7.3.3-14　ND 患者における投与 40～52 週時の平均 Hgb 値（g/dL）：前治療 ESA の有無別、ベースラインの Hgb 値別（201753 試験、ITT 集団）

	Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)
Prior ESA user		
Non-user	n=50	n=50
Estimate (95% CI)	11.90 (11.75, 12.04)	11.66 (11.50, 11.83)
User	n=58	n=59
Estimate (95% CI)	12.00 (11.82, 12.19)	12.01 (11.84, 12.19)
Baseline Hgb		
ESA non-user, Baseline Hgb ≤9.5 g/dL	n=16	n=15
Estimate (95% CI)	11.67 (11.30, 12.05)	11.71 (11.27, 12.14)
ESA non-user, Baseline Hgb >9.5 g/dL	n=34	n=35
Estimate (95% CI)	11.90 (11.75, 12.06)	11.63 (11.45, 11.81)
ESA user, Baseline Hgb <11.0 g/dL	n=26	n=25
Estimate (95% CI)	11.88 (11.52, 12.24)	11.76 (11.39, 12.13)
ESA user, Baseline Hgb ≥11.0 g/dL	n=32	n=34
Estimate (95% CI)	12.12 (11.89, 12.34)	12.09 (11.90, 12.29)

Data Source: 201753 CSR Table 2.16
Note: Analysis is performed by a MMRM with covariates of treatment, baseline Hgb, visit, treatment-by-visit interaction, baseline Hgb-by-visit interaction

優越性の検証（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）

主要評価項目の解析で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ため、重要な副次評価項目である有効性主要評価期間の平均 Hgb 値が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）であった被験者割合において優越性の検証を行った。

mITT 集団において、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は、ダプロデュスタット群及びエポエチンベータペゴル群のいずれも 92%であった（表 2.7.3.3-13）。ロジスティック回帰モデルにて解析した結果、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オッズ比は 1.01（95%信頼区間：0.33～3.04）であり、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優越性は示されなかった。

また、前治療の ESA 使用の有無別に重要な副次評価項目を評価した結果、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は、ESA 非使用者（ダプロデュスタット群で 96%、エポエチンベータペゴル群で 89%、以降同順）及び ESA 使用者（88%、94%）共に、それぞれ両群間で大きな差はなかった（表 2.7.3.3-15）。更に、ESA 使用者についてベースラインの Hgb 値別に重要な副次評価項目を評価した結果、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は、ベースラインの Hgb 値が目標範囲下限より低かった被験者（Hgb 値 11.0 g/dL 未満：85%、90%）及び目標範囲内であった被験者（Hgb 値 11.0 g/dL 以上：91%、97%）間で大きな差異はなく、両群間で同程度であった。

表 2.7.3.3-15　ND 患者において投与 40～52 週時の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合：前治療 ESA の有無別、ベースラインの Hgb 値別（201753 試験、mITT 集団）

	Daprodustat (N=88)	Epoetin beta pegol (N=87)
Prior ESA user		
Non-user	n=45	n=36
Responder, n (%)	43 (96)	32 (89)
User	n=43	n=51
Responder, n (%)	38 (88)	48 (94)
Baseline Hgb		
ESA non-user, Baseline Hgb ≤9.5 g/dL	n=13	n=10
Responder, n (%)	11 (85)	10 (100)
ESA non-user, Baseline Hgb >9.5 g/dL	n=32	n=26
Responder, n (%)	32 (100)	22 (85)
ESA user, Baseline Hgb<11.0 g/dL	n=20	n=20
Responder, n (%)	17 (85)	18 (90)
ESA user, Baseline Hgb ≥11.0 g/dL	n=23	n=31
Responder, n (%)	21 (91)	30 (97)

Data Source: 201753 CSR Table 2.29
Note: Responder is defined as subjects with the mean Hgb within target range during the primary efficacy evaluation period.

HD 患者（201754 試験）

非劣性の検証（有効性主要評価期間の平均 Hgb 値）

主要評価項目である有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）の平均 Hgb 値について、ITT 集団を対象として MMRM にて解析（主解析）した結果、各群の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（表 2.7.3.3-12）。

群間差の点推定値は 0.06 g/dL（95%信頼区間：-0.11～0.23 g/dL）であり、95%信頼区間の下限が事前に設定した非劣性限界値（-1.0 g/dL）より大きいことから、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。また、2.7.3.2.1.2.3 項で記載したとおり、感度解析及び補足的解析を通して主解析における結果の頑健性が示された。

優越性の検証（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）

主要評価項目の解析で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ため、重要な副次評価項目である有効性主要評価期間の平均 Hgb 値が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）であった被験者の割合において優越性の検証を行った。

mITT 集団において有効性主要評価期間の平均 Hgb 値が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）であった被験者の割合は、ダプロデュスタット群では 88%、ダルベポエチンアルファ群では 90%であり、同程度であった（表 2.7.3.3-13）。ロジスティック回帰モデルにて解析した結果、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オッズ比の点推定値は 0.76（95%信頼区間：0.34～1.71）であり、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優越性は示されなかった。

PD 患者（201753 試験）

有効性主要評価期間の平均 Hgb 値

Efficacy PD 集団において、ダプロデュスタットを投与したときの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）であり、目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）であった（表 2.7.3.3-12）。

201753 試験の PD 対象患者は前治療の ESA 非使用者及び使用者の両者としたため、前治療の ESA 使用の有無別に有効性主要評価期間の平均 Hgb 値を評価した。

ESA 使用者では、有効性主要評価期間の平均 Hgb 値は 12.09 g/dL であった（表 2.7.3.3-16）。また、ESA 使用者はベースラインの Hgb 値が目標範囲に達していない患者も対象としたため（組み入れ基準 9.0～13.0 g/dL）、更にベースラインの Hgb 値別に有効性主要評価期間の平均 Hgb 値を評価した（表 2.7.3.3-16）。有効性主要評価期間の平均 Hgb 値は、ベースラインの Hgb 値が目標範囲下限より低かった被験者（Hgb 値 11.0 g/dL 未満）で 12.22 g/dL、目標範囲内であった被験者（Hgb 値 11.0 g/dL 以上）で 11.99 g/dL であり大きな差異はなく、いずれも目標範囲内であった。

ESA 非使用者 3 例に関して、有効性主要評価期間の Hgb 値が得られた被験者は 2 例であった。これら 2 例の有効性主要評価期間の Hgb 値はそれぞれ 11.83 g/dL、12.10 g/dL であり、いずれも目標範囲内であった（付録 2.7.3.6.6）。

表 2.7.3.3-16　PD 患者における投与 40～52 週時の平均 Hgb 値（g/dL）：前治療 ESA の有無別、ベースラインの Hgb 値別（201753 試験、Efficacy PD 集団、Observed case）

	Daprodustat (N=55)
Prior ESA user	
Non-user	n=2
Mean (95% CI)	11.96 (10.22, 13.71)
User	n=42
Mean (95% CI)	12.09 (11.96, 12.23)
Baseline Hgb	
ESA non-user, Baseline Hgb ≤9.5 g/dL	n=0
Mean (95% CI)	-
ESA non-user, Baseline Hgb >9.5 g/dL	n=2
Mean (95% CI)	11.96 (10.22, 13.71)
ESA user, Baseline Hgb <11.0 g/dL	n=18
Mean (95% CI)	12.22 (11.99, 12.46)
ESA user, Baseline Hgb ≥11.0 g/dL	n=24
Mean (95% CI)	11.99 (11.83, 12.16)

Data Source: 201753 CSR Table 2.11
CI = confidence interval
Note: Subject average Hgb is calculated for each subject first and the summary statistics are calculated based on the subject average Hgb.

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

Efficacy PD 集団のうち投与 40～52 週時の Hgb 値を有する被験者に関する Post-hoc 解析において、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は 95%（42/44 例）であった（表 2.7.3.3-13）。

なお、Efficacy PD 集団のうち投与 40～52 週時の Hgb 値を有しない被験者を non-responder と扱った解析では、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は 76%（42/55 例）であった（表 2.7.3.3-17）。

前治療の ESA 使用の有無別に評価した結果、ESA 使用者におい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は 77%であった（表 2.7.3.3-17）。更に、ESA 使用者についてベースラインの Hgb 値別に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結果、ベースラインの Hgb 値が目標範囲下限より低かった被験者（Hgb 値 11.0 g/dL 未満）では 67%、ベースラインの Hgb 値が目標範囲内であった被験者（Hgb 値 11.0 g/dL 以上）では 86%であった。

ESA 非使用者 3 例に関して、有効性主要評価期間の Hgb 値が得られた被験者は 2 例であり、前述のとおりいずれの被験者もこの期間の Hgb 値は目標範囲内であった（付録 2.7.3.6.6）。

表 2.7.3.3-17 PD 患者において投与 40～52 週時の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合：前治療 ESA の有無別、ベースラインの Hgb 値別（201753 試験、Efficacy PD 集団）

	Daprodustat (N=55)
Overall	n=55
Responder[a], n (%)	42 (76)
Prior ESA user	
Non-user	n=3
Responder[a], n (%)	2 (67)
User	n=52
Responder[a], n (%)	40 (77)
Baseline Hgb	
ESA non-user, Baseline Hgb ≤9.5 g/dL	n=1
Responder[a], n (%)	0
ESA non-user, Baseline Hgb >9.5 g/dL	n=2
Responder[a], n (%)	2 (100)
ESA user, Baseline Hgb <11.0 g/dL	n=24
Responder[a], n (%)	16 (67)
ESA user, Baseline Hgb ≥11.0 g/dL	n=28
Responder[a], n (%)	24 (86)

Data Source: 201753 CSR Table 2.30, Table 2.31

a. Responder is defined as subjects with the mean Hgb within target range during the primary efficacy evaluation period. Subjects who have no available Hgb during the primary efficacy evaluation period are considered as non-responder. Subjects without Hgb values during Weeks 40 to 52 were considered non-responder in this analysis unlike ND subjects in Study 201753 or HD ESA users in Study 201754.

2.7.3.3.2.1.2. 投与開始 4 週間の Hgb 変化（ESA 非使用者対象）

ESA 非使用の ND 患者に対しダプロデュスタット 2 mg 又は 4 mg を投与開始、また ESA 非使用の HD/PD 患者に対しダプロデュスタット 4 mg を投与開始した時の貧血改善効果として、投与開始 4 週間の Hgb 変化を 201753 及び 204716 試験で評価した（表 2.7.3.3-18）。PD 患者は 3 例のみのため、個々の被験者の Hgb 値を後述する。

ダプロデュスタット投与により Hgb 平均値はベースラインから上昇し、投与 4 週時の Hgb のベースラインからの平均変化量は、ND 患者で+0.76 g/dL、HD 患者で+0.79 g/dL であった。ND/HD/PD 患者の 3 集団において、投与 4 週時に 2.0 g/dL を超える急激な Hgb 上昇は ND 患者の 1 例にのみ認められた。なお、2.0 g/dL 以上の急激な Hgb 低下を認めた被験者はいなかった。

表 2.7.3.3-18　投与開始 4 週間の Hgb 変化（g/dL）（第 III 相試験、ESA 非使用者）

	ND ESA non-user		HD ESA non-user
	201753 (ITT)		204716 (All Treated)
	Daprodustat (Starting dose: 2 mg or 4 mg) (N=50)	Epoetin beta pegol (N=50)	Daprodustat (Starting dose: 4 mg) (N=28)
Baseline			
n	50	50	28
Mean (SD)	9.77 (0.681)	9.96 (0.769)	9.10 (0.696)
95% CI	(9.57, 9.96)	(9.74, 10.18)	(8.83, 9.37)
Median	9.80	10.10	8.90
Min, Max	8.2, 11.1	8.1, 11.3	7.9, 10.4
Week 4			
n	50	50	28
Mean (SD)	10.53 (0.702)	10.53 (0.923)	9.90 (0.907)
95% CI	(10.33, 10.73)	(10.27, 10.79)	(9.54, 10.25)
Median	10.60	10.70	9.90
Min, Max	8.8, 11.7	7.6, 11.8	8.4, 11.5
Change from baseline at Week 4			
Mean (SD)	0.76 (0.592)	0.57 (0.658)	0.79 (0.673)
95% CI	(0.60, 0.93)	(0.38, 0.76)	(0.53, 1.05)
Median	0.80	0.50	0.85
Min, Max	-0.7, 2.5	-2.0, 1.7	-0.3, 2.0
Percentage of Subjects by Hgb (g/dL) Change from Baseline Category at Week 4, n (%)			
≤-2.0	0	1 (2)	0
>-2.0 to -1.0	0	1 (2)	0
>-1.0 to 0	7 (14)	3 (6)	4 (14)
>0 to 1.0	26 (52)	32 (64)	13 (46)
>1.0 to 2.0	16 (32)	13 (26)	11 (39)
>2.0	1 (2)	0	0

Data Source: 201753 CSR Table 2.3, Table 2.7, Table 2.34, 204716 CSR Table 2.1, Table 2.3, Table 2.5
Note: PD - ESA non-users are only 3 subjects (201753 study), and the summary statistics for PD-ESA non-users are not shown in this table.

ND 患者（201753 試験）

201753 試験の Cohort 3 に組み入れられた ESA 非使用の ND 患者に対し、ダプロデュスタット開始用量はベースラインの Hgb 値に応じて 4 mg（8.0～<9.0 g/dL）又は 2 mg（9.0～<11.0 g/dL）が投与された（ITT 集団に含まれない Cohort 1 の ESA 非使用者に一律 4 mg が投与された時の結果については 2.7.6. 201753 試験 12.2.6 項に記載した）。ESA 非使用者全体で、ベースラインの Hgb 平均値はダプロデュスタット群で 9.77 g/dL、エポエチンベータペゴル群で 9.96 g/dL であった（表 2.7.3.3-19）。投与開始後の Hgb 平均値は両群共にベースラインから上昇し、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。

被験者の安全性に配慮して設定した投与 2 週時の Hgb 評価において、1.0 g/dL 超の Hgb 上昇（ヘモキュー測定値にて該当した場合に治験薬を 1 段階減量する）を示した被験者がダプロデュスタット群で 3 例、エポエチンベータペゴル群で 2 例にみられた。ダプロデュスタット群の 3 例では、投与 2 週時に用量を 1 段階減量した結果、2 例では投与 4 週時にベースラインからの 2.0 g/dL 超の Hgb 上昇を避けられた。残る 1 例はダプロデュスタットの 1 段階の減量にも関わらず、投与 4 週時にベースラインからの 2.0 g/dL 超の急激な Hgb 上昇を認めた。なお、この 1 例については、最初の 2 週間のうち 5 日間、1 日 2 回ダプロデュスタットを内

服したことが判明しており、ダプロデュスタットの投与開始後 2 週間の服薬率が 129.4%、投与開始後 4 週間の服薬率が 117.2%であった。なお、エポエチンベータペゴル群の 2 例は、ヘモキュー測定値での投与 2 週時の Hgb 変化量は 1.0 g/dL 以下であり減量はされなかった。

ダプロデュスタット開始用量別（2 mg、4 mg）

ダプロデュスタット群については、投与開始 4 週間の Hgb 変化について更に開始用量（2 mg 又は 4 mg）別に Post-hoc 解析を行った（表 2.7.3.3-19）。投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの平均変化量は、開始用量が 2 mg の被験者で+0.71 g/dL、開始用量が 4 mg の被験者で+1.13 g/dL であった。前述した投与 4 週時に 2.0 g/dL 超の急激な Hgb 上昇を示した被験者の開始用量は 4 mg であった。

表 2.7.3.3-19　ND 患者における投与開始 4 週間の Hgb 変化（g/dL）：開始用量別（201753 試験、ITT 集団、ESA 非使用者）

	ESA non-user			
	Daprodustat			Epoetin beta pegol (N=50)
	Starting dose 2 mg (N=44)	Starting dose 4 mg (N=6)	Total (N=50)	
Day 1 (Baseline), n	44	6	50	50
Mean (SD)	9.94 (0.515)	8.50 (0.268)	9.77 (0.681)	9.96 (0.769)
95% CI	(9.78, 10.10)	(8.22, 8.78)	(9.57, 9.96)	(9.74, 10.18)
Median	9.95	8.45	9.80	10.10
Min, Max	8.9, 11.1	8.2, 9.0	8.2, 11.1	8.1, 11.3
Week 2[a], n	44	6	50	50
Mean (SD)	10.35 (0.572)	9.15 (0.432)	10.21 (0.679)	10.14 (0.796)
95% CI	(10.18, 10.52)	(8.70, 9.60)	(10.01, 10.40)	(9.91, 10.36)
Median	10.30	9.15	10.20	10.15
Min, Max	9.2, 11.9	8.6. 9.9	8.6, 11.9	8.1, 11.8
Change from baseline at Week 2[a], n	44	6	50	50
Mean (SD)	0.41 (0.443)	0.65 (0.568)	0.44 (0.459)	0.17 (0.578)
95% CI	(0.28, 0.55)	(0.05, 1.25)	(0.31, 0.57)	(0.01, 0.34)
Median	0.40	0.65	0.45	0.30
Min, Max	-0.3, 1.7	-0.1, 1.5	-0.3, 1.7	-1.2, 1.2
Week 4, n	44	6	50	50
Mean (SD)	10.65 (0.604)	9.63 (0.774)	10.53 (0.702)	10.53 (0.923)
95% CI	(10.47, 10.84)	(8.82, 10.45)	(10.33, 10.73)	(10.27, 10.79)
Median	10.70	9.60	10.60	10.70
Min, Max	9.1, 11.7	8.8, 10.9	8.8, 11.7	7.6, 11.8
Change from baseline at Week 4, n	44	6	50	50
Mean (SD)	0.71 (0.538)	1.13 (0.873)	0.76 (0.592)	0.57 (0.658)
95% CI	(0.55, 0.88)	(0.22, 2.05)	(0.60, 0.93)	(0.38, 0.76)
Median	0.80	1.15	0.80	0.50
Min, Max	-0.7, 1.7	-0.1, 2.5	-0.7, 2.5	-2.0, 1.7
Percentage of Subjects by Hgb (g/dL) Change from Baseline Category at Week 2, n (%)				
n	44	6	50	50
≤ -1.0	0	0	0	2 (4)
> -1.0 and ≤ -0.5	0	0	0	5 (10)
> -0.5 and ≤ 0	11 (25)	1 (17)	12 (24)	13 (26)
> 0 and ≤ 0.5	15 (34)	1 (17)	16 (32)	16 (32)
> 0.5 and ≤ 1.0	16 (36)	3 (50)	19 (38)	12 (24)
> 1.0	2 (5)	1 (17)	3 (6)	2 (4)
within ± 0.5	26 (59)	2 (33)	28 (56)	30 (60)
over ± 1.0	2 (5)	1 (17)	3 (6)	4 (8)

	ESA non-user			
	Daprodustat			Epoetin beta pegol (N=50)
	Starting dose 2 mg (N=44)	Starting dose 4 mg (N=6)	Total (N=50)	
Percentage of Subjects by Hgb (g/dL) Change from Baseline Category at Week 4, n (%)				
n	44	6	50	50
≤ -2.0	0	0	0	1 (2)
> -2.0 and ≤ -1.0	0	0	0	1 (2)
> -1.0 and ≤ 0	6 (14)	1 (17)	7 (14)	3 (6)
> 0 and ≤ 1.0	25 (57)	1 (17)	26 (52)	32 (64)
> 1.0 and ≤ 2.0	13 (30)	3 (50)	16 (32)	13 (26)
> 2.0	0	1 (17)	1 (2)	0
within ± 1.0	31 (70)	2 (33)	33 (66)	36 (72)
over ± 2.0	0	1 (17)	1 (2)	0

Data Source: 201753 CSR Table 2.3, Table 2.34, Table 2.7, Table 200.1 (Post-hoc), Table 200.2 (Post-hoc), Table 200.3 (Post-hoc)
a. Only subjects who have been randomized in Cohort 3have Week 2 visit.

HD 患者（204716 試験）

204716 試験では ESA 非使用の HD 患者に対し、ダプロデュスタット開始用量として 4 mg が投与された。ベースラインの Hgb 平均値は 9.10 g/dL であった。投与開始後の Hgb 平均値はベースラインから上昇し、投与 4 週時のベースラインからの平均変化量は+0.79 g/dL であった（表 2.7.3.3-18）。投与 4 週時にベースラインから 2.0 g/dL を超える急激な Hgb の上昇を認めた被験者はいなかった。また、透析導入の被験者（透析期間が 12 週間未満）及び維持透析の被験者（透析期間が 12 週間以上）別にみても、投与 4 週時における Hgb 値のベースラインからの平均変化量は同程度であった（+0.85 g/dL、+0.75 g/dL）（2.7.6 204716 試験表 12）。

PD 患者（201753 試験）

201753 試験では ESA 非使用の PD 患者 3 例が組入れられ、ダプロデュスタット開始用量として 4 mg が投与された。3 例のベースラインの Hgb 値はそれぞれ 9.2 g/dL、9.6 g/dL、9.7 g/dL であり、投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量はそれぞれ+0.2 g/dL、+0.9 g/dL、+2.0 g/dL であった。個々の被験者の Hgb 値の推移は付録 2.7.3.6.6 に示す。

2.7.3.3.2.1.3.　投与開始 4 週間の Hgb 変化（ESA 使用者対象）

ESA 使用中の ND/HD/PD 患者に対し前治療の ESA 注射剤からダプロデュスタット 4 mg に切り替えて投与開始した時の切替え維持効果として、投与開始 4 週間の Hgb 変化を 201753 及び 201754 試験で評価した（表 2.7.3.3-20）。

ダプロデュスタットへ切替え後の投与 4 週時の Hgb 平均変化量において、ND 患者（+0.22 g/dL）及び PD 患者（-0.15 g/dL）ではベースラインからの明らかな変動はみられず、HD 患者（-0.42 g/dL）ではやや低下を認めたものの臨床的に意義のある低下ではないと考えられた。投与 4 週時の Hgb 変化量の被験者分布では、いずれの患者集団でも±1.0 g/dL の範囲内で大きな変動なく切替えられた被験者が大半を占めた（ND 患者 68%、HD 患者 75%、PD 患者 75%）。投与 4 週時に急激な変動（2.0 g/dL を超える上昇又は低下）を認めた被験者はわずかであった（ND 患者 2 例、HD 患者 6 例、PD 患者 1 例）。

表 2.7.3.3-20　　切替え開始用量を 4 週間投与した時の Hgb 変化（g/dL）
（第 III 相試験、ESA 使用者）

	ND ESA user		HD ESA user		PD ESA user
	201753 (ITT)		201754 (ITT)		201753 (Efficacy PD)
	Daprodustat (Starting dose: 4 mg) (N=58)	Epoetin beta pegol (N=59)	Daprodustat (Starting dose: 4 mg) (N=133)	Darbepoetin alfa (N=134)	Daprodustat (Starting dose: 4 mg) (N=52)
Baseline					
n	58	59	133	134	52
Mean (SD)	11.10 (1.098)	11.28 (0.895)	10.94 (0.770)	10.82 (0.732)	10.93 (0.931)
95% CI	(10.81, 11.39)	(11.05, 11.52)	(10.81, 11.07)	(10.70, 10.95)	(10.67, 11.19)
Median	11.10	11.10	11.00	10.80	11.00
Min, Max	9.1, 13.5	9.0, 13.4	8.8, 12.7	8.8, 12.5	9.1, 12.8
Week 4					
n	57	59	133	134	52
Mean (SD)	11.32 (1.285)	11.28 (0.984)	10.52 (0.984)	10.90 (0.829)	10.78 (1.253)
95% CI	(10.98, 11.66)	(11.02, 11.54)	(10.35, 10.69)	(10.76, 11.04)	(10.43, 11.13)
Median	11.30	11.20	10.50	10.90	10.90
Min, Max	7.5, 13.8	9.6, 13.4	8.0, 12.5	9.2, 13.0	7.8, 13.1
Change from baseline at Week 4					
Mean (SD)	0.22 (1.005)	-0.00 (0.651)	-0.42 (0.898)	0.08 (0.525)	-0.15 (0.864)
95% CI	(-0.05, 0.48)	(-0.17, 0.17)	(-0.57, -0.26)	(-0.01, 0.17)	(-0.39, 0.09)
Median	0.20	0.00	-0.40	0.10	-0.05
Min, Max	-2.2, 2.9	-2.2, 1.6	-4.0, 1.7	-1.3, 1.9	-1.9, 2.2
Number (%) of Subjects by Hgb (g/dL) Change from Baseline Category at Week 4					
≤-2.0	1 (2)	1 (2)	6 (5)	-	0
>-2.0 to -1.0	4 (7)	2 (3)	28 (21)	-	10 (19)
>-1.0 to 0	21 (37)	30 (51)	58 (44)	-	20 (38)
>0 to 1.0	17 (30)	24 (41)	36 (27)	-	18 (35)
>1.0 to 2.0	13 (23)	2 (3)	5 (4)	-	3 (6)
>2.0	1 (2)	0	0	-	1 (2)
within ± 1.0, n (%)	39 (68)	54 (92)	100 (75)	-	39 (75)
over ± 2.0, n (%)	2 (4)	1 (2)	6 (5)	-	1 (2)

Data source: 201753 CSR Table 2.3, Table 2.4, Table 2.7, Table 2.8, Table 2.34, Table 2.35, 201754 CSR Table 2.1, Table 2.2, Table 2.19
Note: In Study 201754, number of subjects by Hgb change from baseline category at Week 4 was not evaluated for darbepoetin alfa group.

ND 患者（201753 試験）

ESA 使用中の ND 患者の Hgb 平均値は、ベースライン（ダプロデュスタット群で 11.10 g/dL、エポエチンベータペゴル群で 11.28 g/dL、以降同順）から投与 4 週時（11.32 g/dL、11.28 g/dL）において目標範囲内で切替え維持された（表 2.7.3.3-21）。また、対象患者にベースラインの Hgb 値が目標範囲下限より低かった被験者も含まれたため、ベースラインの Hgb 値別に投与開始 4 週間の Hgb 変化を評価した。ベースラインの Hgb 値が目標範囲内（11.0 g/dL 以上）であった被験者では、Hgb 平均値はベースライン（11.88 g/dL、11.84 g/dL）から投与 4 週時（12.04 g/dL、11.75 g/dL）において両群共に明らかな変動はなく、目標範囲内で切替え維持された。ベースラインの Hgb 値が目標範囲下限より低かった被験者（11.0 g/dL 未満）でも、Hgb 平均値はベースライン（10.13 g/dL、10.52 g/dL）から投与 4 週時（10.40 g/dL、10.65 g/dL）において両群共に明らかな変動はなかった。

ダプロデュスタット群で投与 4 週時の Hgb 変化量が±1.0 g/dL の範囲内であった被験者割合は 68%であり、大半の被験者で大きな Hgb 変動なくダプロデュスタットに切替えられた（表 2.7.3.3-21）。また、対象患者にベースラインの Hgb 値が目標範囲下限より低かった被験者も含まれていたことから、投与 4 週時に 1.0 g/dL 超 2.0 g/dL 以下の上昇を示した被験者が 23%にみられた。ベースラインの Hgb 値別に、投与 4 週時の Hgb 変化量が±1.0 g/dL の範囲内であった被験者割合及び 1.0 g/dL 超 2.0 g/dL 以下の上昇を示した被験者割合をみると、ベースラインの Hgb 値が目標範囲内（11.0 g/dL 以上）であった被験者ではそれぞれ 72%及び 19%であり、ベースラインの Hgb 値が目標範囲下限より低かった被験者（11.0 g/dL 未満）ではそれぞれ 64%及び 28%であった。一方、エポエチンベータペゴル群では投与 4 週時の Hgb 変化量が±1.0 g/dL の範囲内であった被験者割合が 92%とダプロデュスタット群に比べ高かったが、その理由の一つとしてエポエチンベータペゴル群では同薬から同じ用法・用量を継続投与した被験者が約 64%（38/59 例）を占めたことが考えられた。

投与 4 週時に 2.0 g/dL 超の急激な Hgb 上昇を示した被験者が、ダプロデュスタット群に 1 例みられた（ベースラインの Hgb 値が 11.0 g/dL 以上の被験者）。また、投与 4 週時に 2.0 g/dL 以上の Hgb 低下を示した被験者が両群で各 1 例にみられた（いずれもベースラインの Hgb 値が 11.0 g/dL 以上の被験者）。投与 2 週時においては、1.0 g/dL 超の急激な Hgb 上昇を示した被験者は両群共にいなかった。

表 2.7.3.3-21　ND 患者において切替え開始用量を 4 週間投与した時の Hgb 変化（g/dL）（201753 試験、ITT 集団、ESA 使用者）

Visit	ESA user					
	Baseline Hgb <11.0 g/dL		Baseline Hgb ≥11.0 g/dL		Total	
	Daprodustat (Starting dose: 4 mg) (N=26)	Epoetin beta pegol (N=25)	Daprodustat (Starting dose: 4 mg) (N=32)	Epoetin beta pegol (N=34)	Daprodustat (Starting dose: 4 mg) (N=58)	Epoetin beta pegol (N=59)
Baseline, n	26	25	32	34	58	59
Mean (SD)	10.13 (0.545)	10.52 (0.540)	11.88 (0.748)	11.84 (0.661)	11.10 (1.098)	11.28 (0.895)
95% CI	(9.91, 10.35)	(10.30, 10.75)	(11.61, 12.15)	(11.61, 12.07)	(10.81, 11.39)	(11.05, 11.52)
Median	10.10	10.60	11.75	11.80	11.10	11.10
Min, Max	9.1, 11.0	9.0, 11.8	10.9, 13.5	10.8, 13.4	9.1, 13.5	9.0, 13.4
Week 2[a], n	9	8	6	7	15	15
Mean (SD)	10.31 (0.499)	10.76 (0.590)	11.60 (0.666)	11.64 (0.683)	10.83 (0.853)	11.17 (0.762)
95% CI	(9.93, 10.69)	(10.27, 11.26)	(10.90, 12.30)	(11.01, 12.27)	(10.35, 11.30)	(10.75, 11.60)
Median	10.40	10.75	11.25	11.90	10.60	11.10
Min, Max	9.5, 11.2	9.7, 11.5	11.0, 12.5	10.5, 12.3	9.5, 12.5	9.7, 12.3
Change from baseline at Week 2[a], n	9	8	6	7	15	15
Mean (SD)	0.01 (0.662)	0.27 (0.345)	-0.52 (0.659)	-0.27 (0.621)	-0.20 (0.691)	0.02 (0.552)
95% CI	(-0.50, 0.52)	(-0.01, 0.56)	(-1.21, 0.17)	(-0.85, 0.30)	(-0.58, 0.18)	(-0.29, 0.33)
Median	-0.40	0.30	-0.55	0.00	-0.50	0.10
Min, Max	-0.6, 0.8	-0.3, 0.8	-1.1, 0.7	-1.3, 0.5	-1.1, 0.8	-1.3, 0.8

Visit	ESA user					
	Baseline Hgb <11.0 g/dL		Baseline Hgb ≥11.0 g/dL		Total	
	Daprodustat (Starting dose: 4 mg) (N=26)	Epoetin beta pegol (N=25)	Daprodustat (Starting dose: 4 mg) (N=32)	Epoetin beta pegol (N=34)	Daprodustat (Starting dose: 4 mg) (N=58)	Epoetin beta pegol (N=59)
Week 4, n	25	25	32	34	57	59
Mean (SD)	10.40 (1.080)	10.65 (0.732)	12.04 (0.926)	11.75 (0.887)	11.32 (1.285)	11.28 (0.984)
95% CI	(9.95, 10.85)	(10.35, 10.95)	(11.71, 12.38)	(11.44, 12.06)	(10.98, 11.66)	(11.02, 11.54)
Median	10.40	10.60	12.05	11.60	11.30	11.20
Min, Max	7.5, 12.0	9.6, 12.4	10.4, 13.8	9.6, 13.4	7.5, 13.8	9.6, 13.4
Change from baseline at Week 4, n	25	25	32	34	57	59
Mean (SD)	0.29 (0.963)	0.12 (0.525)	0.16 (1.049)	-0.09 (0.724)	0.22 (1.005)	-0.00 (0.651)
95% CI	(-0.11, 0.69)	(-0.09, 0.34)	(-0.22, 0.54)	(-0.35, 0.16)	(-0.05, 0.48)	(-0.17, 0.17)
Median	0.40	0.00	0.10	-0.05	0.20	0.00
Min, Max	-1.8, 1.6	-0.6, 1.6	-2.2, 2.9	-2.2, 1.6	-2.2, 2.9	-2.2, 1.6
Number (%) of Subjects by Hgb (g/dL) Change from Baseline Category at Week 2						
n	9	8	6	7	15	15
≤ -1.0	0	0	2 (33)	1 (14)	2 (13)	1 (7)
> -1.0 and ≤ -0.5	4 (44)	0	3 (50)	2 (29)	7 (47)	2 (13)
> -0.5 and ≤ 0	1 (11)	2 (25)	0	2 (29)	1 (7)	4 (27)
> 0 and ≤ 0.5	1 (11)	5 (63)	0	2 (29)	1 (7)	7 (47)
> 0.5 and ≤ 1.0	3 (33)	1 (13)	1 (17)	0	4 (27)	1 (7)
> 1.0	0	0	0	0	0	0
within ± 0.5	3 (33)	7 (88)	2 (33)	4 (57)	5 (33)	11 (73)
over ± 1.0	0	0	2 (33)	1 (14)	2 (13)	1 (7)
Number (%) of Subjects by Hgb (g/dL) Change from Baseline Category at Week 4						
n	25	25	32	34	57	59
≤ -2.0	0	0	1 (3)	1 (3)	1 (2)	1 (2)
> -2.0 and ≤ -1.0	2 (8)	0	2 (6)	2 (6)	4 (7)	2 (3)
> -1.0 and ≤ 0	9 (36)	14 (56)	12 (38)	16 (47)	21 (37)	30 (51)
> 0 and ≤ 1.0	7 (28)	10 (40)	10 (31)	14 (41)	17 (30)	24 (41)
> 1.0 and ≤ 2.0	7 (28)	1 (4)	6 (19)	1 (3)	13 (23)	2 (3)
> 2.0	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
within ± 1.0	16 (64)	24 (96)	23 (72)	30 (88)	39 (68)	54 (92)
over ± 2.0	0	0	2 (6)	1 (3)	2 (4)	1 (2)

Data Source: 201753 CSR Table 2.3, Table 2.7, Table 2.34
a. Only subjects who have been randomized in Cohort 3have Week 2 visit.

HD 患者（201754 試験）

ESA 使用中の HD 患者では、ベースラインの Hgb 平均値はダプロデュスタット群で 10.94 g/dL、ダルベポエチンアルファ群で 10.82 g/dL であった（表 2.7.3.3-20）。ダプロデュスタット群では投与 4 週時の Hgb 平均値は 10.52 g/dL であり、切替え後にベースラインからやや低下した（投与 4 週時の平均変化量は-0.42 g/dL）。ダルベポエチンアルファ群では投与 4 週時の Hgb 平均値は 10.90 g/dL であり、ベースラインからほぼ一定で切替えられた。

投与 4 週時の Hgb 変化量は、ダプロデュスタット群の 75%の被験者が±1.0 g/dL の範囲内であったが、急激な変化として投与 4 週時に 2.0 g/dL 以上の Hgb 低下を示した被験者が 6 例（5%）みられた。なお、投与 4 週時の Hgb 変化量カテゴリー別の評価は、ダプロデュスタット群でのみ行った。

上記のとおり、ダプロデュスタット群では切替え後に Hgb がやや低下する傾向がみられたが、投与 4 週時の Hgb 平均値は目標範囲内であったこと、ベースラインからの低下量

（平均変化量-0.42 g/dL）は 201754 試験にて非劣性限界値として設定した-1.0 g/dL より小さかったことから、臨床的に意義のある低下ではないと考えられた。また、その後の用量調節によりダプロデュスタット群の Hgb 平均値は投与 20 週時までにはベースラインに戻ったこと（2.7.3.3.2.1.4.1.）、Hgb 低下と関連する有害事象（眩暈や疲労感等）は投与 20 週時までに認められていないことから、臨床的に問題となる変動ではないと考えられた。

PD 患者（201753 試験）

ESA 使用中の PD 患者において、ベースラインの Hgb 平均値は 10.93 g/dL であった（表 2.7.3.3-22）。投与 4 週時の Hgb 平均値は 10.78 g/dL であり、ベースラインからの明らかな変動は認められなかった。また、対象患者にベースラインの Hgb 値が目標範囲下限より低かった被験者も含まれたため、ベースラインの Hgb 値別に投与開始 4 週間の Hgb 変化を評価した。ベースラインの Hgb 値が目標範囲内（11.0 g/dL 以上）であった被験者では、Hgb 平均値はベースライン（11.61 g/dL）から投与 4 週時（11.34 g/dL）において明らかな変動はなく、目標範囲内で切替え維持された。ベースラインの Hgb 値が目標範囲下限より低かった被験者（11.0 g/dL 未満）でも、Hgb 平均値はベースライン（10.14 g/dL）から投与 4 週時（10.14 g/dL）において変動はなかった。

投与 4 週時の Hgb 変化が±1.0 g/dL の範囲内であった被験者割合は 75%であり、大半の被験者が Hgb の大きな変動なくダプロデュスタットに切替えられた（表 2.7.3.3-22）。また、対象患者にベースラインの Hgb 値が目標範囲下限より低かった被験者も含まれており、投与 4 週時に 1.0 g/dL 超 2.0 g/dL 以下の上昇を示した被験者が 6%にみられた。ベースラインの Hgb 値別に、投与 4 週時の Hgb 変化量が±1.0 g/dL の範囲内であった被験者割合及び 1.0 g/dL 超 2.0 g/dL 以下の上昇を示した被験者割合をみると、ベースラインの Hgb 値が目標範囲内（11.0 g/dL 以上）であった被験者でそれぞれ 71%及び 7%、ベースラインの Hgb 値が目標範囲下限より低かった被験者（11.0 g/dL 未満）でそれぞれ 79%及び 4%であった。

投与 4 週時に 1.0 g/dL 以上の Hgb 低下を示した被験者が 10 例（19%）に認められたが、そのうち 7 例ではその後の用量調節により Hgb 値は上昇し、目標範囲に到達又は維持された。また、投与 4 週時に 2.0 g/dL 超の急激な Hgb 上昇を示した被験者が 1 例（ベースラインの Hgb 値が 11.0 g/dL 未満の被験者）あった。

表 2.7.3.3-22　PD 患者において切替え開始用量を 4 週間投与した時の Hgb 変化（g/dL）（201753 試験、Efficacy PD 集団、ESA 使用者）

Visit	ESA user		
	Daprodustat (Starting dose: 4 mg)		
	Baseline Hgb <11.0 g/dL (N=24)	Baseline Hgb ≥11.0 g/dL (N=28)	Total (N=52)
Baseline, n	24	28	52
Mean (SD)	10.14 (0.624)	11.61 (0.522)	10.93 (0.931)
95% CI	(9.88, 10.41)	(11.41, 11.81)	(10.67, 11.19)
Median	10.35	11.45	11.00
Min, Max	9.1, 10.9	11.0, 12.8	9.1, 12.8
Week 4, n	24	28	52
Mean (SD)	10.14 (1.238)	11.34 (0.985)	10.78 (1.253)
95% CI	(9.61, 10.66)	(10.95, 11.72)	(10.43, 11.13)
Median	10.00	11.35	10.90
Min, Max	7.8, 13.1	9.1, 13.0	7.8, 13.1
Change from baseline at Week 4, n	24	28	52
Mean (SD)	-0.00 (0.867)	-0.27 (0.857)	-0.15 (0.864)
95% CI	(-0.37, 0.36)	(-0.61, 0.06)	(-0.39, 0.09)
Median	0.05	-0.30	-0.05
Min, Max	-1.5, 2.2	-1.9, 1.3	-1.9, 2.2
Number (%) of Subjects by Hgb (g/dL) Change from Baseline Category at Week 4			
n	24	28	52
≤ -2.0	0	0	0
> -2.0 and ≤ -1.0	3 (13)	7 (25)	10 (19)
> -1.0 and ≤ 0	9 (38)	11 (39)	20 (38)
> 0 and ≤ 1.0	10 (42)	8 (29)	18 (35)
> 1.0 and ≤ 2.0	1 (4)	2 (7)	3 (6)
> 2.0	1 (4)	0	1 (2)
within ± 1.0	19 (79)	20 (71)	39 (75)
over ± 2.0	1 (4)	0	1 (2)

Data Source: 201753 Table 2.4, Table 2.8, Table 2.35

2.7.3.3.2.1.4.　その他の Hgb 反応

2.7.3.3.2.1.4.1.　Hgb 値とベースラインからの変化量の推移

204716、201754 及び 201753 試験における各評価時点の Hgb 値とベースラインからの変化量の推移を、前治療の ESA 使用の有無別に提示する。

ESA 非使用者に対し、ダプロデュスタットを開始用量 2 mg 又は 4 mg で投与開始したのち規定した用量調節アルゴリズムに従い 1～24 mg の範囲で用量調節して投与した結果、ND/HD/PD 患者の 3 集団共に Hgb 平均値はベースラインから上昇して投与 12 週時までに目標範囲内に到達し、投与 52 週時まで目標範囲内で維持された。ESA 使用者に対しては、一律ダプロデュスタット 4 mg に切替えて投与開始したのち同様に規定した用量調節アルゴリズムに従い 1～24 mg の範囲で用量調節して投与した結果、ND/HD/PD 患者の 3 集団共に Hgb 平均値は臨床的に意義のある変動なく切替え維持され、投与 52 週時まで推移した。

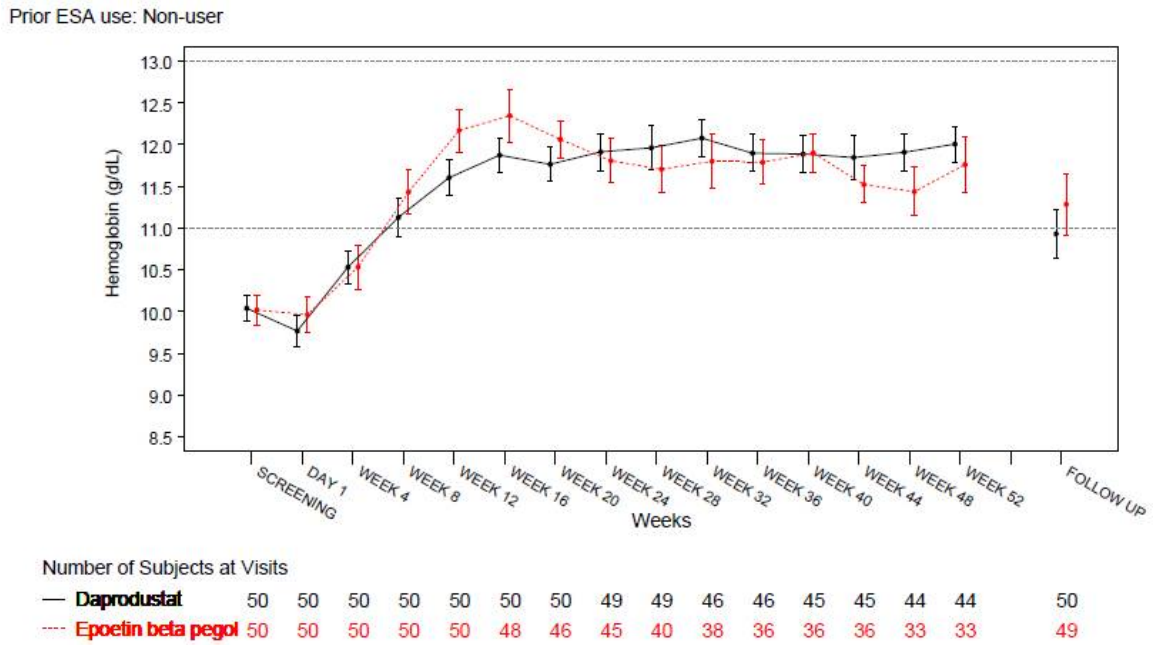
＜ESA 非使用者＞

ND 患者（201753 試験）

ESA 非使用の ND 患者において、Hgb 平均値はダプロデュスタット群及びエポエチンベータペゴル群共に投与 8 週時に目標範囲（11.0～13.0 g/dL）に到達し、投与 52 週時まで目標範

囲内で推移した（図 2.7.3.3-1、2.7.6 201753 試験 表 34）。ダプロデュスタット群では Hgb 平均値はベースライン（9.77 g/dL）から投与 16 週時（11.87 g/dL）まで上昇したのち、投与 52 週時（12.01 g/dL）まで 12 g/dL 付近で安定して推移した。エポエチンベータペゴル群では Hgb 平均値はベースライン（9.96 g/dL）から投与 16 週時（12.35 g/dL）まで上昇したのち、投与 52 週時（11.76 g/dL）までやや低下し変動を認めた。

図 2.7.3.3-1　　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）



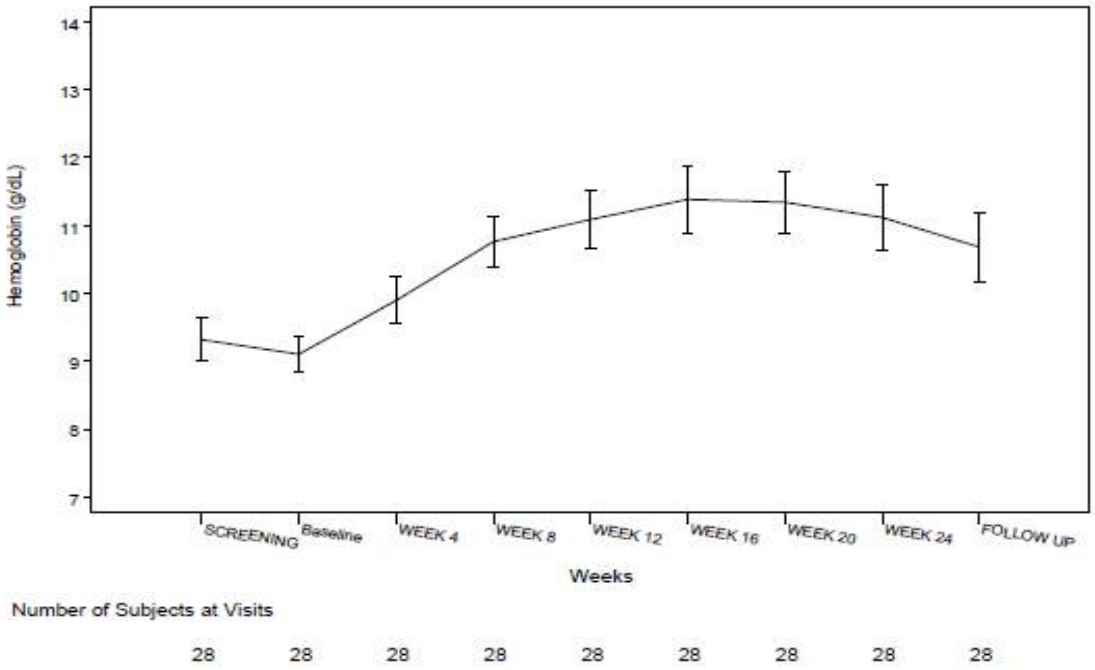
Data Source: 201753CSR Figure 2.7

ESA 非使用の ND 患者の治療期 52 週間の Hgb 推移に関して、ダプロデュスタットの開始用量（2 mg 又は 4 mg）別に Post-hoc 解析を行った結果を 2.7.3.3.3.2.1.項に示す。開始用量 2 mg（ベースラインの Hgb 値が 9.0～<11.0 g/dL の被験者）又は 4 mg（ベースラインの Hgb 値が 8.0～<9.0 g/dL の被験者）のいずれにおいても、Hgb 平均値はそれぞれ投与 8 週及び投与 12 週時までに目標範囲内に到達し投与 52 週時まで維持された（図 2.7.3.3-28）。

HD 患者（204716 試験）

ESA 非使用の HD 患者において、投与開始後に Hgb 平均値はベースライン（9.10 g/dL）から上昇し、投与 8 週時（10.76 g/dL）に目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に到達したのち、投与 24 週時（11.12 g/dL）まで目標範囲内で推移した（図 2.7.3.3-2、2.7.6 204716 試験 表 14）。

図 2.7.3.3-2　　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

PD 患者（201753 試験）

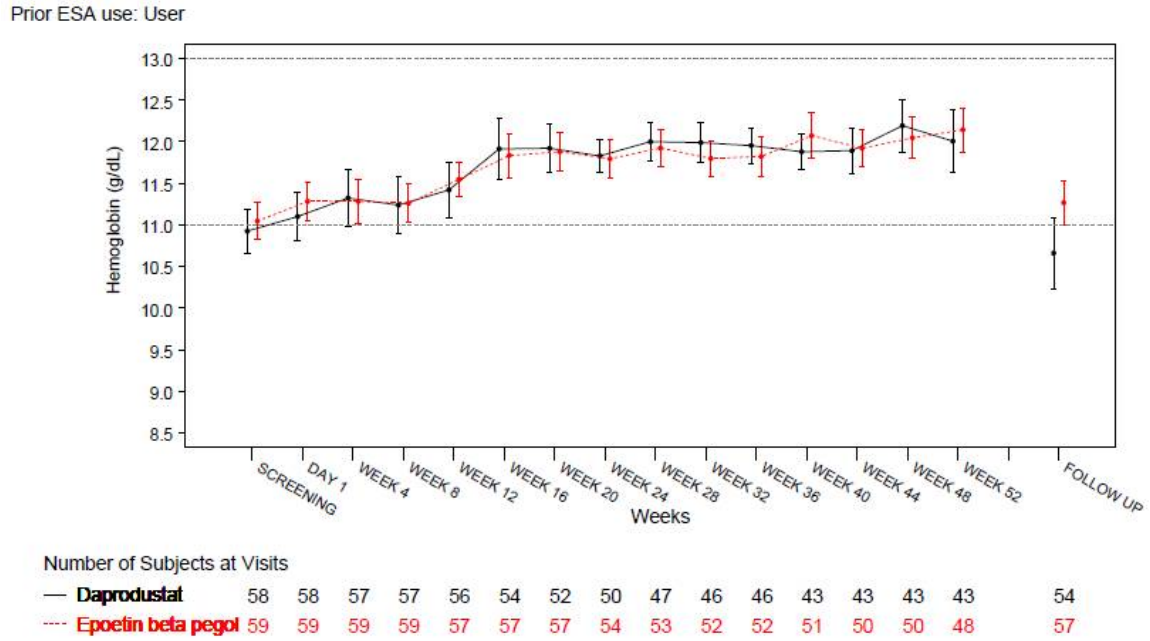
ESA 非使用の PD 患者では、全 3 例が投与 12 週時までに Hgb 値が目標範囲（11.0～13.0 g/dL）に到達した。うち 2 例は投与 52 週時まで治験薬を投与完了し、1 例が投与 32 週時に目標範囲を超えた点を除き、Hgb 値は目標範囲内で推移した。残る 1 例は、有害事象の発現により投与 36 週来院後に治験薬投与を中止したものの、目標範囲到達後は目標範囲内で推移した。個々の被験者の Hgb 値の推移は付録 2.7.3.6.6 に示す。

＜ESA 使用者＞

ND 患者（201753 試験）

ESA 使用中の ND 患者において、Hgb 平均値はダプロデュスタット群及びエポエチンベータペゴル群共に治療期間を通して目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）で推移した（図 2.7.3.3-3、2.7.6 201753 試験 表 34）。両群共に Hgb 平均値はベースライン（ダプロデュスタット群 11.10 g/dL、エポエチンベータペゴル群 11.28 g/dL、以降同順）から投与 16 週時（11.91 g/dL、11.83 g/dL）まで緩やかに上昇したのち、投与 52 週時（12.01 g/dL、12.14 g/dL）まで安定して推移した。

図 2.7.3.3-3　　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）



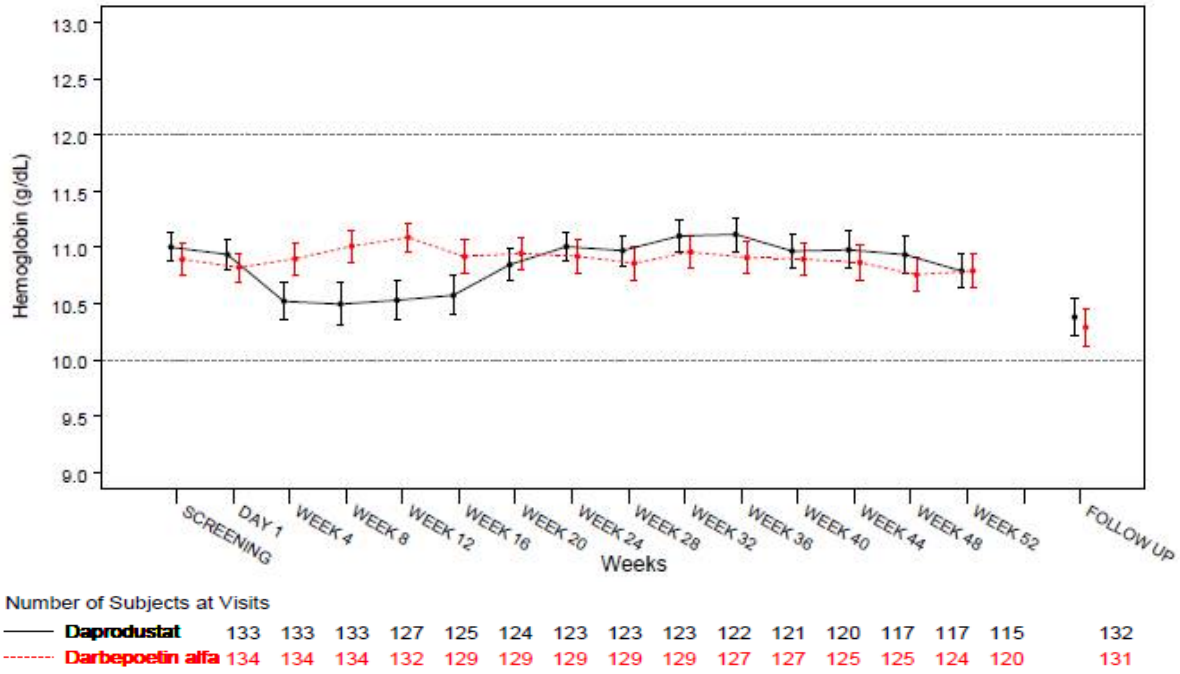
Data Source: 201753CSR Figure 2.7

ESA 使用中の ND 患者の Hgb 推移について、ベースラインの Hgb 値が目標範囲下限より低かった被験者（11.0 g/dL 未満）／目標範囲内であった被験者（11.0 g/dL 以上）別に解析した結果を 2.7.3.3.3.2.2 に提示する。いずれの集団においても、両群共に平均 Hgb 値は目標範囲内に到達・維持され、投与 52 週時まで推移した（図 2.7.3.3-32）。

HD 患者（201754 試験）

ESA 使用中の HD 患者において、Hgb 平均値はダプロデュスタット群及びダルベポエチンアルファ群共に治療期間の全ての評価時点を通して目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）で推移した（図 2.7.3.3-4、2.7.6 201754 試験 表 30）。ダプロデュスタット群では、Hgb 平均値がベースライン（10.94 g/dL）から投与 4 週時（10.52 g/dL）にやや低下したが、投与 20 週時（10.85 g/dL）にベースラインレベルに戻り、投与 52 週時（10.79 g/dL）まで安定して目標範囲内で推移した。Hgb 低下と関連する有害事象（眩暈や疲労感等）は投与 20 週時までに認められていないことから、臨床的に問題となる変動ではないと考えられた。
ダルベポエチンアルファ群では、Hgb 平均値はベースライン（10.82 g/dL）から投与 4 週時（10.90 g/dL）においてほぼ一定で切替えられ、治療期間を通してベースライン付近を推移した（投与 52 週時 10.79 g/dL）。

図 2.7.3.3-4　　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）



Number of Subjects at Visits

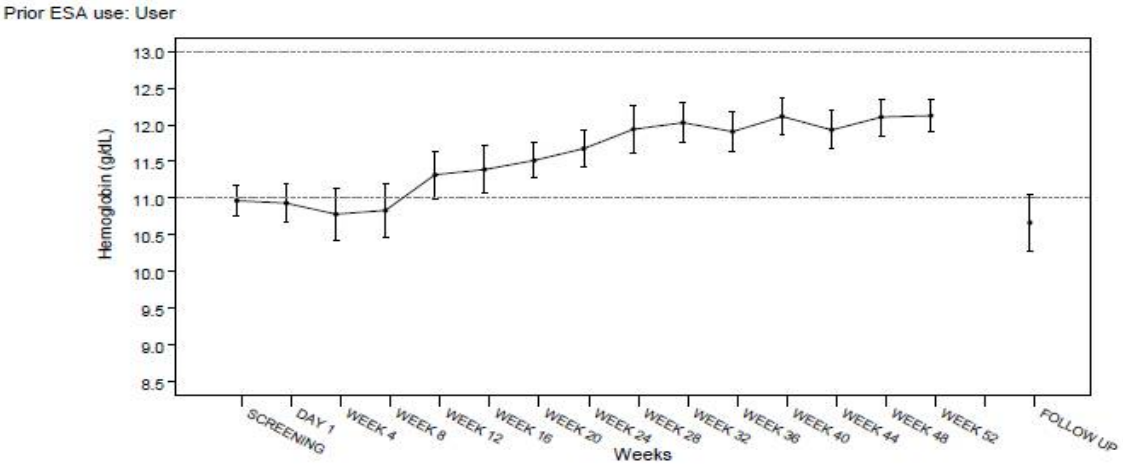
Daprodustat	133	133	133	127	125	124	123	123	123	122	121	120	117	117	115	132
Darbepoetin alfa	134	134	134	132	129	129	129	129	129	127	127	125	125	124	120	131

Data Source: 201754CSR Figure 2.2

PD 患者（201753 試験）

ESA 使用中の PD 患者において、Hgb 平均値はベースライン（10.93 g/dL）から投与 12 週時（11.32 g/dL）に目標範囲に達したのち、投与 52 週時（12.12 g/dL）まで目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）に維持された（図 2.7.3.3-5、2.7.6 201753 試験 表 89）。

図 2.7.3.3-5　　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）



Number of Subjects at Visits

Daprodustat	52	52	52	51	49	48	47	46	45	42	42	42	41	41	41	52

Data Source: 201753CSR Figure 2.8

ESA 使用の PD 患者の Hgb の推移について、ベースラインの Hgb 値が目標範囲下限より低かった被験者（11.0 g/dL 未満）／目標範囲内であった被験者（11.0 g/dL 以上）別に解析した結果を、2.7.3.3.3.2.2 に提示する。いずれの集団においても、両群共に Hgb 平均値は目標範囲内に到達・維持され、投与 52 週時まで推移した（図 2.7.3.3-33）。

2.7.3.3.2.1.4.2.　Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合の推移

204716、201754 及び 201753 試験における各評価時点で Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合の推移を、前治療の ESA 使用の有無別に提示する。

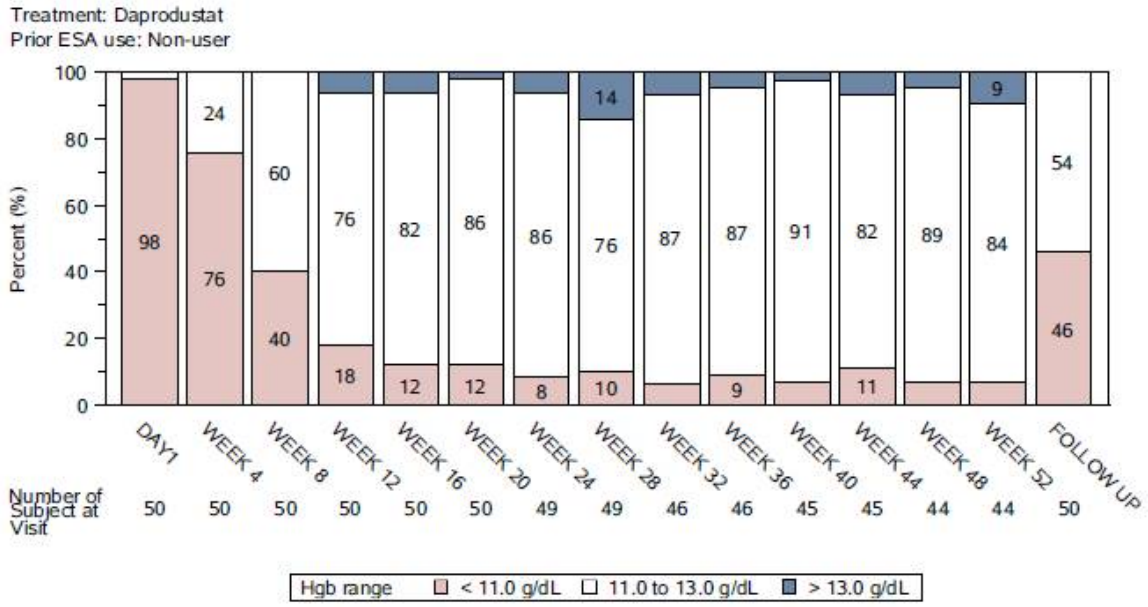
ESA 非使用者及び使用者のいずれにおいても、ND/HD/PD 患者の 3 集団を通して大多数の被験者で Hgb 値が目標範囲内に達し、治療期間を通して維持できた。

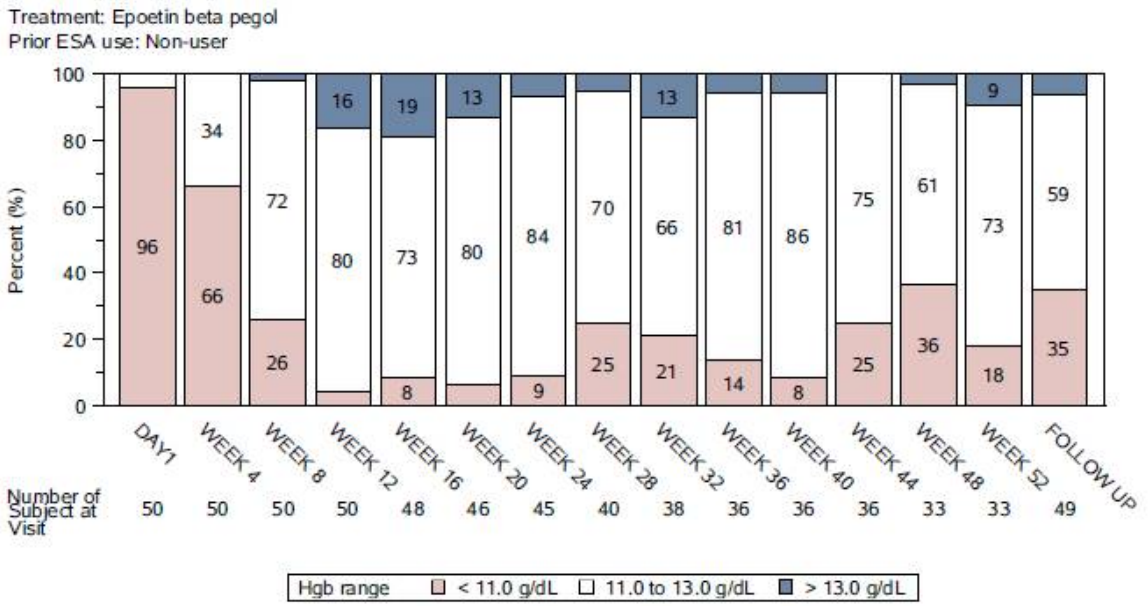
＜ESA 非使用者＞

ND 患者（201753 試験）

ESA 非使用の ND 患者において、ダプロデュスタット群では投与 12 週時に大多数の被験者（76%）で Hgb 値が目標範囲内に達し、その割合は約 80～90%で投与 52 週時まで維持された（図 2.7.3.3-6）。エポエチンベータペゴル群では投与 8 週時に大多数の被験者（72%）で Hgb 値が目標範囲内に達し、その割合は投与 52 週時までやや変動しながら約 60～85%で推移した。

図 2.7.3.3-6　　ND 患者における Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合の推移（201753 試験、ITT 集団、ESA 非使用者）





	Day1	W4	W8	W12	W16	W20	W24	W28	W 32	W36	W40	W44	W48	W52	Follow up
Daprodustat (N=50), n (%)															
n	50	50	50	50	50	50	49	49	46	46	45	45	44	44	50
above	0	0	0	3 (6)	3 (6)	1 (2)	3 (6)	7 (14)	3 (7)	2 (4)	1 (2)	3 (7)	2 (5)	4 (9)	0
within	1 (2)	12 (24)	30 (60)	38 (76)	41 (82)	43 (86)	42 (86)	37 (76)	40 (87)	40 (87)	41 (91)	37 (82)	39 (89)	37 (84)	27 (54)
below	49 (98)	38 (76)	20 (40)	9 (18)	6 (12)	6 (12)	4 (8)	5 (10)	3 (7)	4 (9)	3 (7)	5 (11)	3 (7)	3 (7)	23 (46)
Epoetin beta pegol (N=50), n (%)															
n	50	50	50	50	48	46	45	40	38	36	36	36	33	33	49
above	0	0	1 (2)	8 (16)	9 (19)	6 (13)	3 (7)	2 (5)	5 (13)	2 (6)	2 (6)	0	1 (3)	3 (9)	3 (6)
within	2 (4)	17 (34)	36 (72)	40 (80)	35 (73)	37 (80)	38 (84)	28 (70)	25 (66)	29 (81)	31 (86)	27 (75)	20 (61)	24 (73)	29 (59)
below	48 (96)	33 (66)	13 (26)	2 (4)	4 (8)	3 (7)	4 (9)	10 (25)	8 (21)	5 (14)	3 (8)	9 (25)	12 (36)	6 (18)	17 (35)

Data Source: 201753 CSR Figure 200.1(Post-hoc), Table 200.4 (Post-hoc)
Note: Target Hgb range is 11.0 to 13.0 g/dL

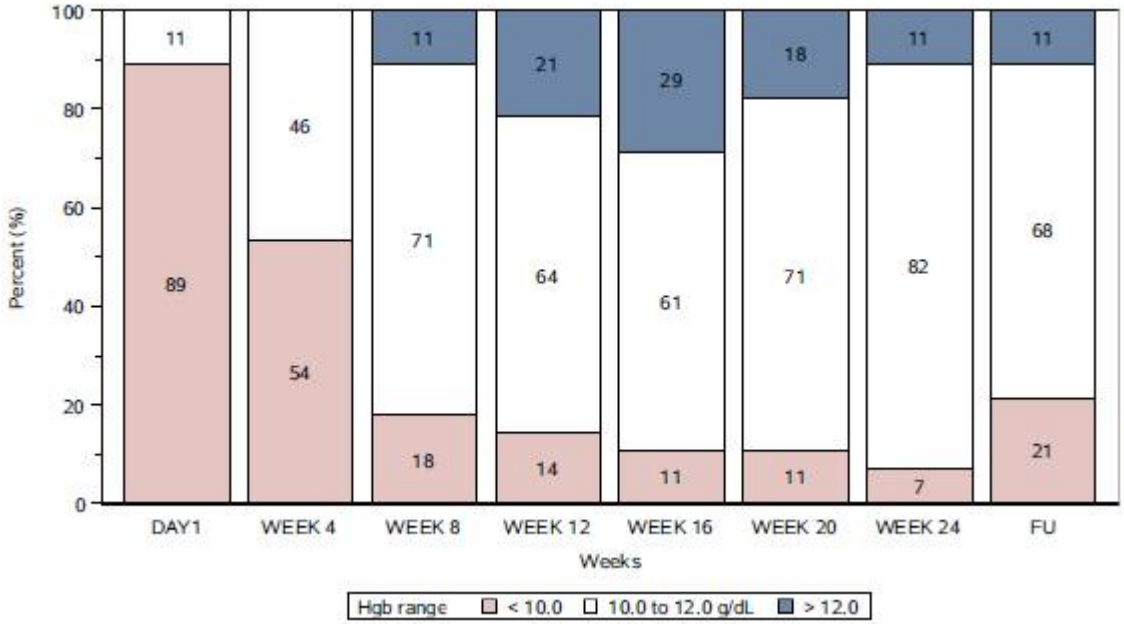
ESA 非使用の ND 患者における Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合について、ダプロデュスタットの開始用量（2 mg 又は 4 mg）別に Post-hoc 解析を行った結果を 2.7.3.3.3.2.1. 項に示す。開始用量 2 mg（ベースラインの Hgb 値が 9.0～<11.0 g/dL の被験者）又は 4 mg（ベースラインの Hgb 値が 8.0～<9.0 g/dL の被験者）の両集団共に、投与 12 週時には大部分の被験者が目標範囲に達し、その割合は投与 52 週時まで概ね維持された（図 2.7.3.3-29）。

HD 患者（204716 試験）

ESA 非使用の HD 患者では、ダプロデュスタット投与により投与 8 週時には大部分の被験者（71%）で Hgb 値が目標範囲に達し、その割合は投与 24 週時まで約 60～80%で推移した（図 2.7.3.3-7）。

なお、投与 12～20 週に Hgb 値が目標範囲上限を超えた症例が約 20～30%に認められた。治療期間中に一度でも目標範囲上限を超えた症例は 11 例にみられた。そのうちヘモキュー値でも目標範囲を超え、減量又は休薬の対象となった被験者は 10 例であったが、うち 8 例は減量または休薬することにより Hgb 値は治療期間中に目標範囲に戻った。残りの 3 例のうち、2 例は投与 8 週時以降、1 例は投与 16 週時以降に目標範囲上限を超えており、減量や休薬をしても治験期間中に目標範囲に戻らなかった。

図 2.7.3.3-7　　HD 患者における Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合の推移（204716 試験、All Treated 集団、ESA 非使用者）



	Day1	W4	W8	W12	W16	W20	W24	Follow up
Daprodustat (N=28), n (%)								
n	28	28	28	28	28	28	28	28
above	0	0	3 (11)	6 (21)	8 (29)	5 (18)	3 (11)	3 (11)
within	3 (11)	13 (46)	20 (71)	18 (64)	17 (61)	20 (71)	23 (82)	19 (68)
below	25 (89)	15 (54)	5 (18)	4 (14)	3 (11)	3 (11)	2 (7)	6 (21)

Data Source: 204716 CSR Figure 2.5, Table 2.7
Note: Target Hgb range is 10.0 to 12.0 g/dL

PD 患者（201753 試験）

ESA 非使用の PD 患者では、前述のとおり全 3 例が投与 12 週時までに Hgb 値が目標範囲に到達した。うち 2 例は投与 52 週時まで治験薬投与継続し、1 例が投与 32 週時に目標範囲を超えた点を除き、目標範囲内で推移した。残る 1 例は、有害事象の発現により投与 36 週来院後に治験薬投与を中止したものの、目標範囲到達後は目標範囲内で推移した。個々の被験者の Hgb 値の推移は付録 2.7.3.6.6 に示す。

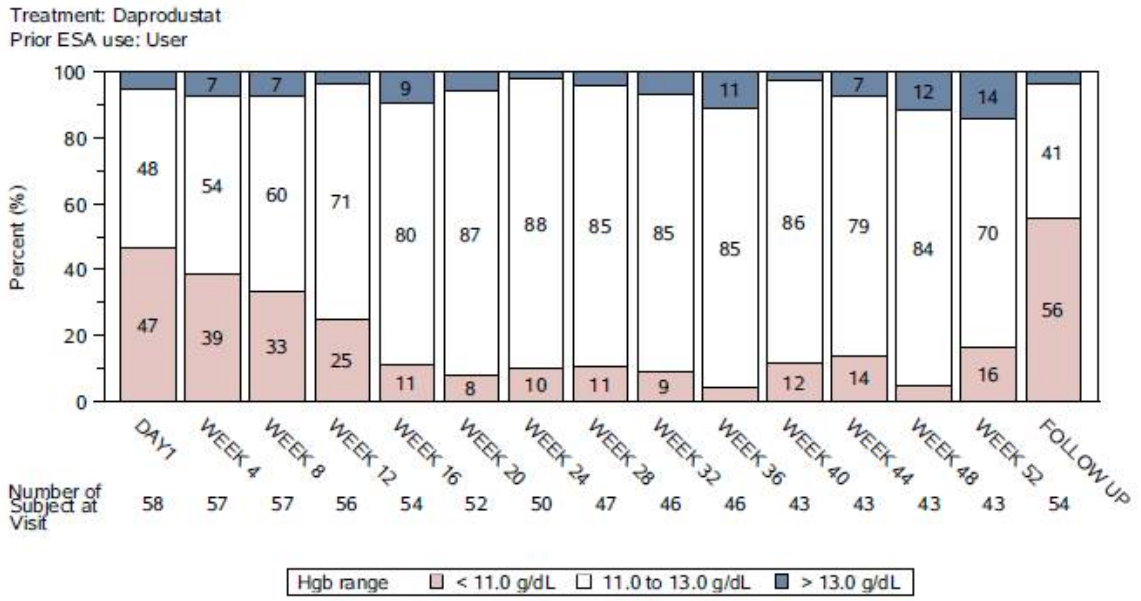
＜ESA 使用者＞

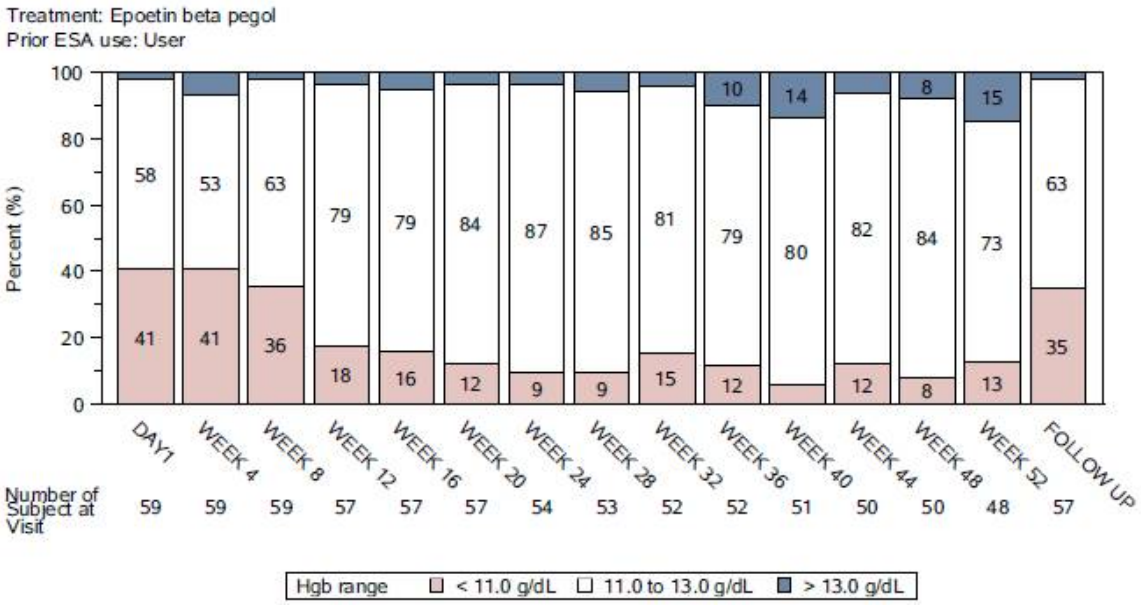
ND 患者（201753 試験）

ESA 使用中の ND 患者においてベースラインの Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合は、ダプロデュスタット群で 48%、エポエチンベータペゴル群で 58%であった（以降同順）。両群共に、投与 12 週時には大多数の被験者（71%、79%）が目標範囲に達し、その割合は投与 52 週時まで約 70～90%で維持された（図 2.7.3.3-8）。

Hgb 値が目標範囲を超えた被験者割合は、ダプロデュスタット群で投与 36 週時以降に約 11%とやや増加し、更に投与 48 週時及び投与 52 週時にも同様の傾向がみられた。エポエチンベータペゴル群でも投与 36～40 週時及び投与 52 週時にダプロデュスタットと同様の傾向がみられていることから、被験者内で一定の Hgb 変動があったことが要因として考えられた。

図 2.7.3.3-8　　ND 患者における Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合の推移
（201753 試験、ITT 集団、ESA 使用者）





	Day1	W4	W8	W12	W16	W20	W24	W28	W32	W36	W40	W44	W48	W52	Follow up
Daprodustat (N=58), n (%)															
n	58	57	57	56	54	52	50	47	46	46	43	43	43	43	54
above	3 (5)	4 (7)	4 (7)	2 (4)	5 (9)	3 (6)	1 (2)	2 (4)	3 (7)	5 (11)	1 (2)	3 (7)	5 (12)	6 (14)	2 (4)
within	28 (48)	31 (54)	34 (60)	40 (71)	43 (80)	45 (87)	44 (88)	40 (85)	39 (85)	39 (85)	37 (86)	34 (79)	36 (84)	30 (70)	22 (41)
below	27 (47)	22 (39)	19 (33)	14 (25)	6 (11)	4 (8)	5 (10)	5 (11)	4 (9)	2 (4)	5 (12)	6 (14)	2 (5)	7 (16)	30 (56)
Epoetin beta pegol (N=59), n (%)															
n	59	59	59	57	57	57	54	53	52	52	51	50	50	48	57
above	1 (2)	4 (7)	1 (2)	2 (4)	3 (5)	2 (4)	2 (4)	3 (6)	2 (4)	5 (10)	7 (14)	3 (6)	4 (8)	7 (15)	1 (2)
within	34 (58)	31 (53)	37 (63)	45 (79)	45 (79)	48 (84)	47 (87)	45 (85)	42 (81)	41 (79)	41 (80)	41 (82)	42 (84)	35 (73)	36 (63)
below	24 (41)	24 (41)	21 (36)	10 (18)	9 (16)	7 (12)	5 (9)	5 (9)	8 (15)	6 (12)	3 (6)	6 (12)	4 (8)	6 (13)	20 (35)

Data Source: 201753 CSR Figure 200.1(Post-hoc), Table 200.4 (Post-hoc)
Note: Target Hgb range is 11.0 to 13.0 g/dL
Note: Only subjects who have been randomized in Cohort 3have Week 2 visit.

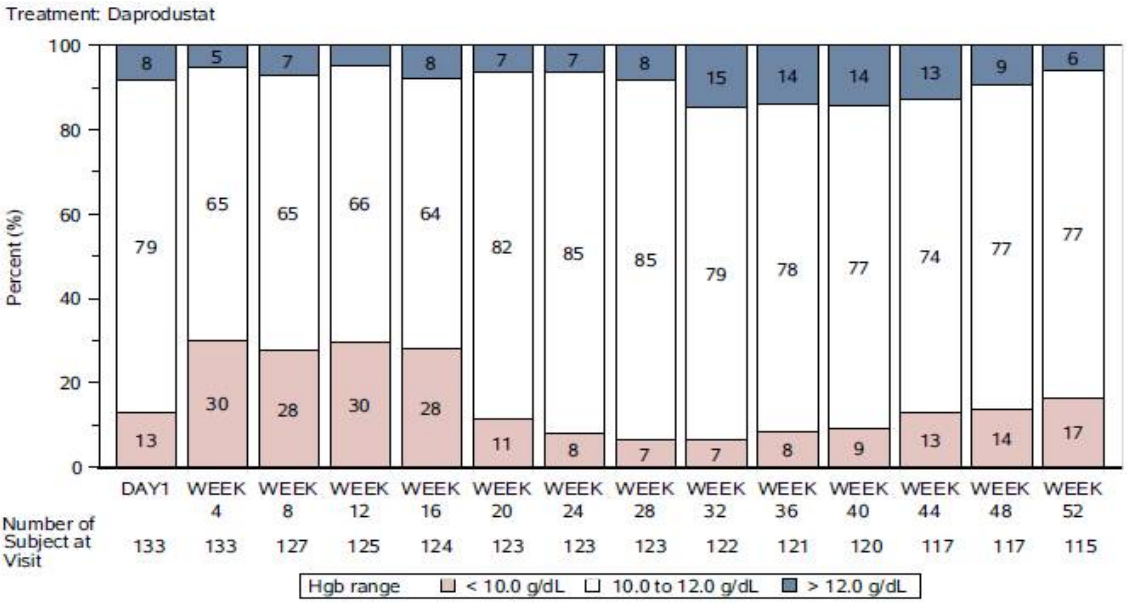
HD 患者（201754 試験）

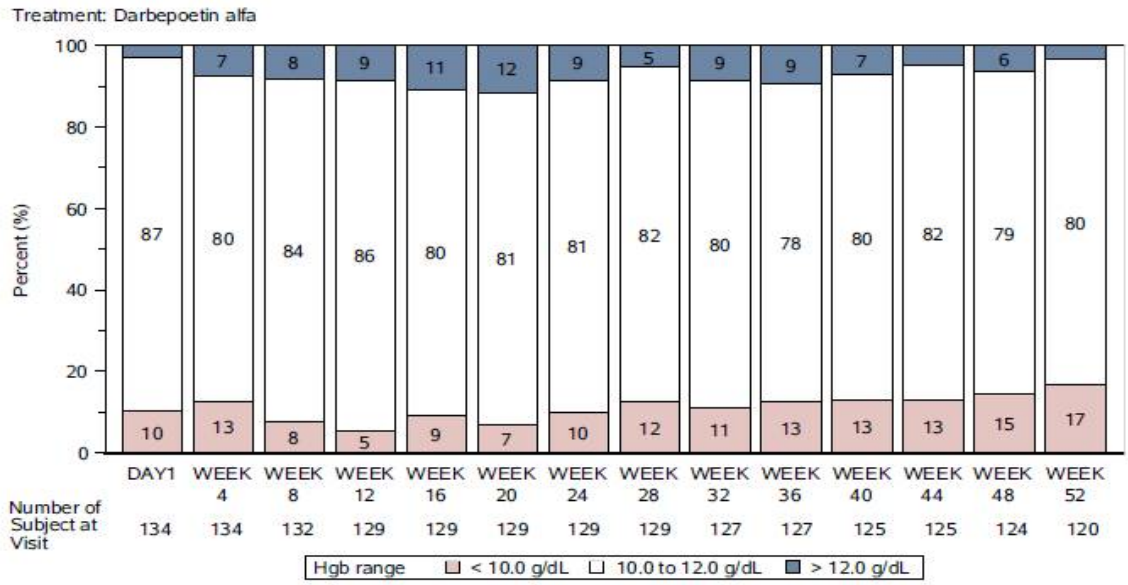
ベースラインの Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合は、ダプロデュスタット群で 79%、ダルベポエチンアルファ群で 87%であった。ダプロデュスタット群では、Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合は投与 4～16 週に約 65%に減少したものの、投与 20 週時には 82%とベースラインレベルに戻り、投与 52 週時まで約 75～85%で維持された（図 2.7.3.3-9）。ダルベポエチンアルファ群では、Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合は投与開始 4 週時に 80%に低下したものの、投与 12 週時には 86%のベースラインレベルに戻り、52 週時まで約 80%で推移した。なお、ダルベポエチンアルファ群ではダプロデュスタット群に比べ目標範囲内にあった被験者割合が投与初期に高い割合で維持された。その理由として、ダルベポエチンアルファ群では同薬から同じ用法・用量を継続投与した被験者が 47%（64/135 例）を占めたことが考えられた。

ダプロデュスタット群で投与初期にみられた変動として、Hgb 値が目標範囲下限を下回った被験者が投与 4～16 週時に約 30%みられたが、その後の用量調節により投与 20 週時には約 10%に減少した。2.7.3.3.2.1.4.1.で前述したとおり、Hgb 低下と関連する有害事象（眩暈や疲労感等）は投与 20 週時までに認められなかった。

また、ダプロデュスタット群の投与後期にみられた変動として、目標範囲上限を超えた被験者が投与 32～44 週時に約 15%みられたが、その後の用量調節により投与 48 週時及び 52 週時でそれぞれ目標範囲を超えた被験者は 9%及び 6%と減少した。投与 44～52 週時では目標範囲下限を下回った被験者が 13～17%程度存在した。ダルベポエチンアルファ群でも目標範囲上限を超えた被験者は投与 16～20 週時で 11～12%にみられており、目標範囲下限を下回った被験者も投与 36 週時以降に 13～17%にみられた。これらのことから、ダプロデュスタット群で投与後期にみられた目標範囲上限を超えた被験者割合及び目標範囲下限を下回った被験者割合の変動は、偶発的なばらつきによること、あるいは被験者内で一定の Hgb 変動があったことが要因として考えられた。

図 2.7.3.3-9　　HD 患者における Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合の推移
（201754 試験、ITT 集団、ESA 使用者）





	Day1	W4	W8	W12	W16	W20	W24	W28	W32	W36	W40	W44	W48	W52	Follow up
Daprodustat (N=133), n (%)															
n	133	133	127	125	124	123	123	123	122	121	120	117	117	115	132
above	11 (8)	7 (5)	9 (7)	6 (5)	10 (8)	8 (7)	8 (7)	10 (8)	18 (15)	17 (14)	17 (14)	15 (13)	11 (9)	7 (6)	6 (5)
within	105 (79)	86 (65)	83 (65)	82 (66)	79 (64)	101 (82)	105 (85)	105 (85)	96 (79)	94 (78)	92 (77)	87 (74)	90 (77)	89 (77)	87 (66)
below	17 (13)	40 (30)	35 (28)	37 (30)	35 (28)	14 (11)	10 (8)	8 (7)	8 (7)	10 (8)	11 (9)	15 (13)	16 (14)	19 (17)	39 (30)
Darbepoetin alfa (N=134), n (%)															
n	134	134	132	129	129	129	129	129	127	127	125	125	124	120	131
above	4 (3)	10 (7)	11 (8)	11 (9)	14 (11)	15 (12)	11 (9)	7 (5)	11 (9)	12 (9)	9 (7)	6 (5)	8 (6)	4 (3)	3 (2)
within	116 (87)	107 (80)	111 (84)	111 (86)	103 (80)	105 (81)	105 (81)	106 (82)	102 (80)	99 (78)	100 (80)	103 (82)	98 (79)	96 (80)	81 (62)
below	14 (10)	17 (13)	10 (8)	7 (5)	12 (9)	9 (7)	13 (10)	16 (12)	14 (11)	16 (13)	16 (13)	16 (13)	18 (15)	20 (17)	47 (36)

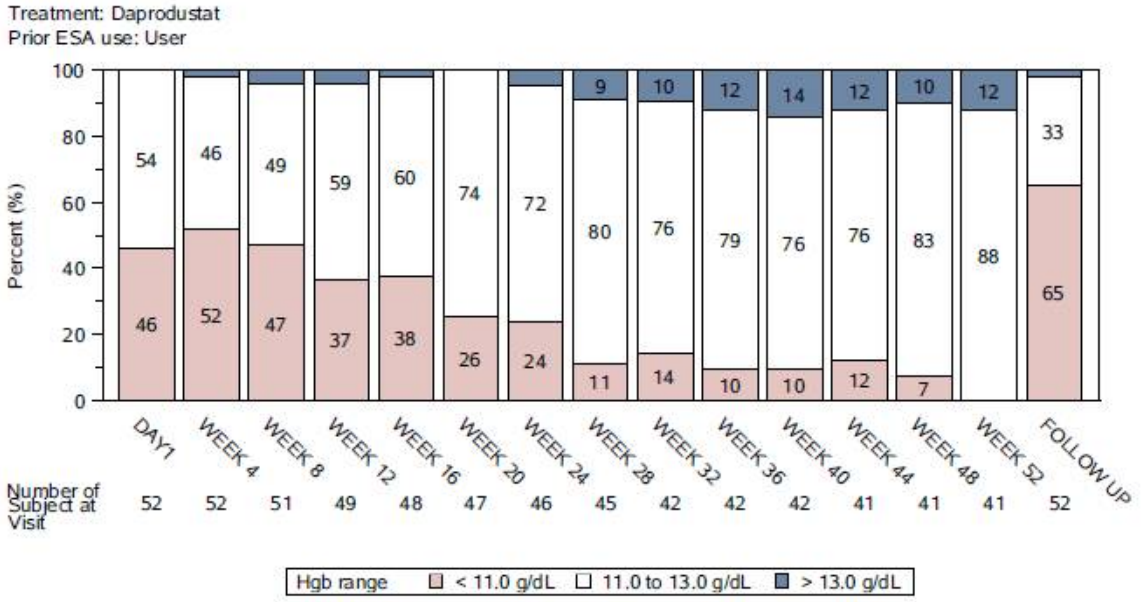
Data Source: 201754 CSR Figure 2.13, Table 2.20
Note: Target Hgb range is 10.0 to 12.0 g/dL

PD 患者（201753 試験）

ESA 使用中の PD 患者において、ベースラインの Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合は 54%であった。投与 20 週時には大多数の被験者（74%）が目標範囲内に達し、その割合は投与 52 週まで約 70～90%で維持された（図 2.7.3.3-10）。

投与 4～16 週にかけて Hgb 値が目標範囲下限未満となった被験者が約 40～50%にみられた。ESA 使用中の PD 患者では、1）ベースラインの Hgb 値が目標範囲下限未満であった被験者が約半数あったこと、2）本試験の計画上、投与 4 週まではベースライン Hgb 値の維持を目指していること、3）Hgb 目標範囲下限未満の被験者では投与 4 週時以降に Hgb 値を上昇させ目標範囲内への到達を目指していることから、想定される結果であると考えられた。

図 2.7.3.3-10　PD 患者における Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合の推移（201753 試験、Efficacy PD 集団、ESA 使用者）



	Day1	W4	W8	W12	W16	W20	W24	W28	W32	W36	W40	W44	W48	W52	Follow up
Daprodustat (N=52), n (%)															
n	52	52	51	49	48	47	46	45	42	42	42	41	41	41	52
above	0	1 (2)	2 (4)	2 (4)	1 (2)	0	2 (4)	4 (9)	4 (10)	5 (12)	6 (14)	5 (12)	4 (10)	5 (12)	1 (2)
within	28 (54)	24 (46)	25 (49)	29 (59)	29 (60)	35 (74)	33 (72)	36 (80)	32 (76)	33 (79)	32 (76)	31 (76)	34 (83)	36 (88)	17 (33)
below	24 (46)	27 (52)	24 (47)	18 (37)	18 (38)	12 (26)	11 (24)	5 (11)	6 (14)	4 (10)	4 (10)	5 (12)	3 (7)	0	34 (65)

Data Source: 201753 CSR Figure 200.2(Post-hoc), Table 200.5(Post-hoc)
Note: Target Hgb range is 11.0 to 13.0 g/dL

2.7.3.3.2.1.4.3. Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでの時間（ESA 非使用者）

204716 及び 201753 試験の ESA 非使用者を対象として、治験薬投与後に Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでの時間を評価した（表 2.7.3.3-23）。

ND/HD 患者においてダプロデュスタット投与により Hgb が目標範囲下限に到達するまでに要した時間（中央値）は、ND 患者で 57.0 日（25%、75%点：32.0、85.0）、HD 患者で 57.0 日（25%、75%点：29.0、57.0）であった。なお、PD 患者の ESA 非使用者は 3 例のみであり、それぞれ 29 日目、57 日目、84 日目に目標範囲下限に到達した。

表 2.7.3.3-23 Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでの時間（日）
（201753、204716 試験、ESA 非使用者）

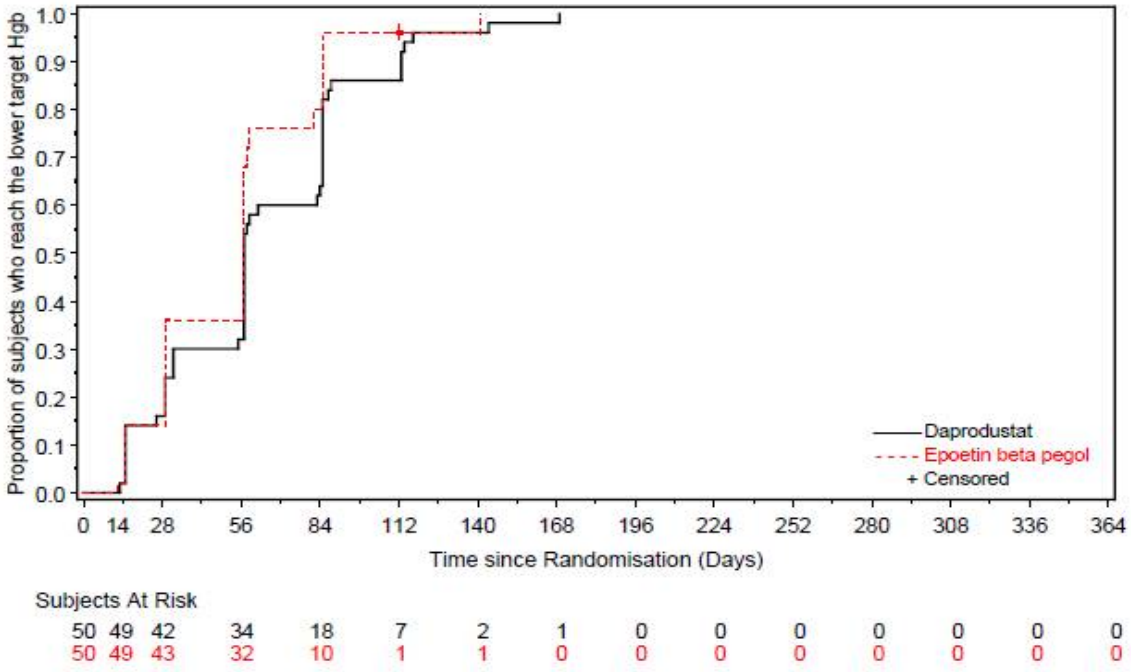
	ND ESA non-user		HD ESA non-user
	201753 (ITT)		204716 (All Treated)
	Daprodustat (N=50)	Epoetin beta pegol (N=50)	Daprodustat (N=28)
Time (days) to reach the lower target			
n	50	50	28
P25	32.0	29.0	29.0
Median	57.0	57.0	57.0
P75	85.0	59.0	57.0
Number of subjects who reach the lower target, n (%)	50 (100)	49 (98)	27 (96)

Data Source: 201753 CSR Table 2.44, 204716 CSR Table 2.9
Note: Summary statistics are based on Kaplan-Meier estimation.
Note: Subjects who did not reach the lower Hgb target are considered as censored cases.
Note: Only subjects whose baseline Hgb level (HemoCue) were below the lower target range are included in this summary.
Note: On-therapy Hgb values observed in both scheduled and unscheduled visits are included.
Note: PD ESA non-users are only 3 subjects, and the summary statistics for PD ESA non-users are not shown in this table.

ND 患者（201753 試験）

ESA 非使用の ND 患者において、Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでの時間の中央値（25%、75%点）は、ダプロデュスタット群では 57.0 日（32.0、85.0）、エポエチンベータペゴル群では 57.0 日（29.0、59.0）であった（図 2.7.3.3-11、表 2.7.3.3-23）。

図 2.7.3.3-11　ND 患者において Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでの時間（日）の Kaplan-Meier 曲線（201753 試験、ITT 集団、ESA 非使用者）



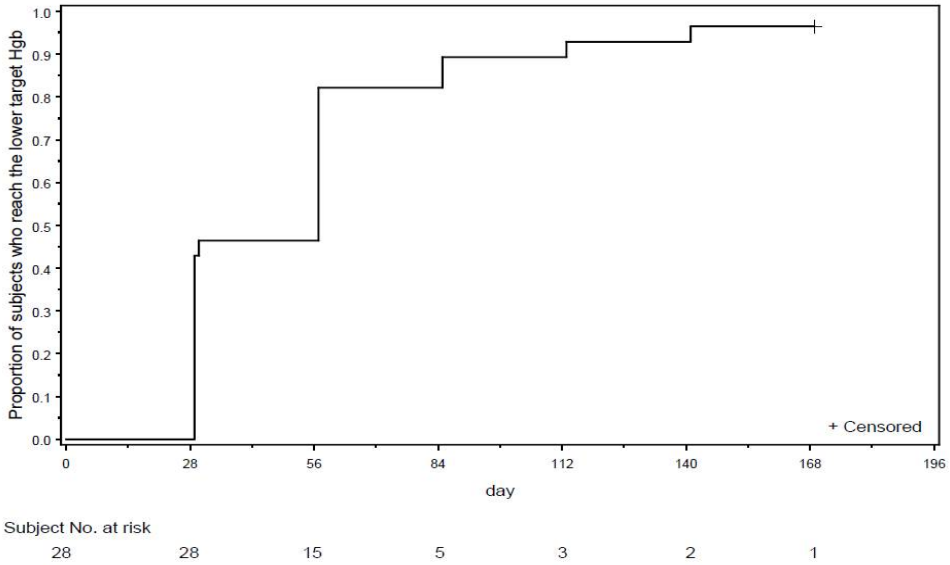
Data Source: 201753 CSR Figure 2.26
Note: Subjects who did not reach the lower Hgb target (11.0 g/dL) are considered as censored cases.
Note: Subjects who was randomized as Hgb ≥11.0 g/dL is excluded in this summary.

ESA 非使用の ND 患者で Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでの時間について、ダプロデュスタットの開始用量（2 mg 又は 4 mg）別に Post-hoc 解析を行った結果を 2.7.3.3.3.2.1.項に示す。Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでの時間の中央値（25%、75%点）は、開始用量 2 mg の被験者（ベースラインの Hgb 値が 9.0～<11.0 g/dL）で 57.0 日（29.0、85.0）であり、4 mg の被験者（ベースラインの Hgb 値が 8.0～<9.0 g/dL）で 85.0 日（84.0、88.0）であった（図 2.7.3.3-30、表 2.7.3.3-43）。

HD 患者（204716 試験）

Hgb 目標範囲下限（10.0 g/dL）に到達するまでの時間の中央値（25%、75%点）は 57.0 日（29.0、57.0）であった（図 2.7.3.3-12、表 2.7.3.3-23）。

図 2.7.3.3-12　HD 患者において Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでの時間（日）の Kaplan-Meier 曲線（204716 試験、All Treated 集団、ESA 非使用者）

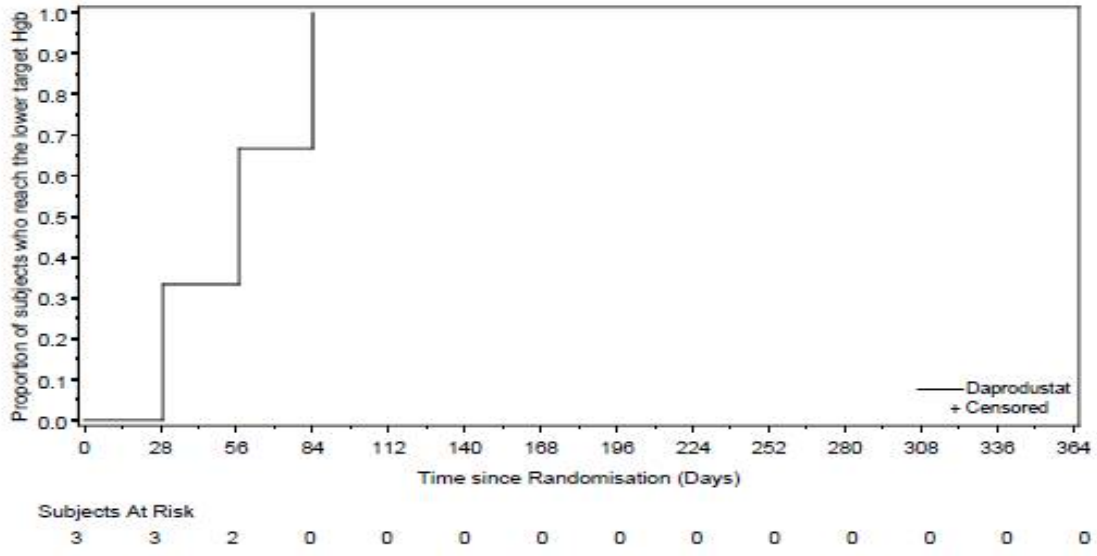


Data Source: 204716 CSR Figure 2.7
Note: Subjects who did not reach the lower Hgb target (10.0 g/dL) are considered as censored cases.

PD 患者（201753 試験）

Hgb 値が目標範囲下限（11.0 g/dL）に到達するまでの時間は、ESA 非使用者 3 例ではそれぞれ 29 日、57 日（有害事象の発現により投与 36 週来院後に治験薬投与を中止）、85 日であった（図 2.7.3.3-13）。

図 2.7.3.3-13　PD 患者において Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでの時間（日）の Kaplan-Meier 曲線（201753 試験、Efficacy PD 集団、ESA 非使用者）



Data Source: 201753 CSR Figure 2.27
Note: Subjects who did not reach the lower Hgb target (11.0 g/dL) are considered as censored cases.
Note: Subjects whose baseline Hgb ≥ 11.0 g/dL is excluded in this summary

2.7.3.3.2.1.4.4.　Hgb 値が有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）に目標範囲内にあった期間の割合

201754 及び 201753 試験で、Hgb 値が有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）に目標範囲内であった期間とその有効性主要評価期間に占める割合の平均を表 2.7.3.3-24 に示す。

Hgb 値が目標範囲内にあった期間とその割合の平均は、ND 患者全体及び ESA 使用中の HD 患者において、ダプロデュスタット群と対照群（エポエチンベータペゴル、ダルベポエチンアルファ）で概ね同程度であり、投与群間に大きな差異は見られなかった。また、PD 患者全体における Hgb 値が目標範囲内にあった期間とその割合の平均は、ND 患者全体と同程度であった。

ND 患者のうち、ESA 使用者では Hgb 値が目標範囲内にあった期間とその割合の平均はダプロデュスタット群とエポエチンベータペゴル群で同程度であったが、ESA 非使用者ではダプロデュスタット群［10.52 週間（89.23%）］でエポエチンベータペゴル群［8.70 週間（76.50%）］に比べ長かった。ESA 非使用者におけるこの結果は、前述の Hgb 平均値及び Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合の推移の結果（ダプロデュスタット群では投与 16～52 週時に安定して推移したのに対し、エポエチンベータペゴル群では投与 40 週時以降に変動がみられた）と一致していた（2.7.3.3.2.1.4.1、2.7.3.3.2.1.4.2.）。

表 2.7.3.3-24　投与 40～52 週時に Hgb 値が目標範囲内にあった期間の割合（201754、201753 試験）

		ND ESA non-user/user						HD ESA user		PD ESA non-user/user	
		201753 (ITT)						201754 (ITT)		201753 (Efficacy PD)	
		ESA non-user		ESA user		Overall		ESA user		ESA user	Overall
		Daprodustat (N=50)	Epoetin beta pegol (N=50)	Daprodustat (N=58)	Epoetin beta pegol (N=59)	Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)	Daprodustat (N=133)	Darbepoetin alfa (N=134)	Daprodustat (N=52)	Daprodustat (N=55)
Percent of time within target range	n	45	36	43	51	88	87	118	125	42	44
	Mean (SD)	89.23 (20.455)	76.50 (28.644)	81.47 (24.008)	83.44 (23.784)	85.44 (22.473)	80.57 (25.973)	76.81 (30.387)	80.23 (28.038)	85.05 (20.199)	85.73 (19.974)
	P25	89.47	56.70	66.67	76.10	74.26	64.64	60.71	66.67	73.64	75.16
	Median	100.00	88.73	92.14	91.67	100.00	91.04	91.67	94.44	100.00	100.00
	P75	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
	Min, Max	21.5, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	32.5, 100.0	32.5, 100.0
	Treatment difference [a]	12.73		-1.97		4.87		-3.41		-	-
	95% CI	(1.86, 23.60)		(-11.79, 7.86)		(-2.37, 12.11)		(-10.80, 3.97)			
Time (weeks) within target range	n	45	36	43	51	88	87	118	125	42	44
	Mean (SD)	10.52 (2.578)	8.70 (3.649)	9.90 (2.930)	9.90 (3.021)	10.22 (2.757)	9.40 (3.328)	9.21 (3.648)	9.58 (3.391)	10.17 (2.730)	10.26 (2.698)
	P25	10.44	5.85	8.00	8.71	8.97	7.50	7.29	8.00	9.05	9.12
	Median	12.00	10.01	11.06	11.00	11.86	10.66	11.00	11.33	11.95	12.00
	P75	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00
	Min, Max	2.6, 12.6	0.0, 12.3	0.0, 13.0	0.0, 12.6	0.0, 13.0	0.0, 12.6	0.0, 12.1	0.0, 12.0	1.4, 13.0	1.4, 13.0
	Treatment difference [a]	1.82		0.00		0.82		-0.37		-	-
	95% CI	(0.44, 3.20)		(-1.22, 1.23)		(-0.10, 1.73)		(-1.26, 0.52)			

Data Source: 201753 CSR Table 2.38, Table 2.39, Table 2.40, Table 2.41, 201754 CSR Table 2.21
Note: Percent of time in range is calculated for subjects who have Hgb measurement on and after Week 40.
Note: On-therapy Hgb levels observed in both scheduled and unscheduled visits are included in a summary.
a. Treatment difference (daprodustat - control) for the time (weeks or percentage) within the target range is provided.
Note: PD - ESA non-users are only 3 subjects (201753 study), and the summary statistics for PD-ESA non-users are not shown in this table.

2.7.3.3.2.1.4.5.　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）を超えた被験者割合

204716、201754 及び 201753 試験で、治療期間中に 7.5 g/dL 未満の Hgb 低値がみられた被験者割合、13.0 g/dL 超の Hgb 高値がみられた被験者割合、及び治療期間中のいずれかの 4 週間で 2.0 g/dL 超の Hgb 上昇がみられた被験者割合を表 2.7.3.3-25 に示す。

7.5 g/dL 未満の Hgb 低値は、ND/HD/PD 患者集団を通してダプロデュスタット群の 1 例（ND 患者）に認められた。

13.0 g/dL 超の高値がみられた被験者割合は、ND 及び HD 患者においてダプロデュスタット群と対照群（エポエチンベータペゴル、ダルベポエチンアルファ）で同程度であった。PD 患者ではダプロデュスタット群の約半数（51%）で 13.0 g/dL 超の Hgb 値がみられ、この割合は同じ Hgb 目標範囲及び用量調節アルゴリズムを用いた ND 患者集団（45%）の結果と類似していた。ND/PD 患者集団では、Hgb 高値を示した被験者が比較的多くみられた。これは、ND/PD 患者では Hgb 目標値（11.0～13.0 g/dL）の上限値が、本評価で閾値とした 13.0 g/dL と同値であったためと考えられる。なお、ヘモキュー測定値で 13.0 g/dL 超となり治験薬を休薬した期間については、2.7.3.3.2.1.5.3 で述べる。

いずれかの 4 週間で 2.0 g/dL 超の Hgb 上昇がみられた被験者は、ND 患者ではダプロデュスタット群でエポエチンベータペゴル群よりわずかに高く、HD 患者ではダプロデュスタット群とダルベポエチンアルファ群で同程度であった。PD 患者では 4 週間で 2.0 g/dL 超の Hgb 上昇がみられた被験者割合は 20%であり、同じ Hgb 目標範囲及び用量調節アルゴリズムを用いた ND 患者（16%）の結果と類似していた。

表 2.7.3.3-25　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-user		
	201753 (ITT)						201754 (ITT)		204716 (All Treated)	201753 (Efficacy PD)		
	ESA non-user		ESA user		Overall					ESA non-user	ESA user	Overall
	Daprodustat (N=50)	Epoetin beta pegol (N=50)	Daprodustat (N=58)	Epoetin beta pegol (N=59)	Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)	Daprodustat (N=133)	Darbepoetin alfa (N=134)	Daprodustat (N=28)	Daprodustat (N=3)	Daprodustat (N=52)	Daprodustat (N=55)
Hgb <7.5 g/dL, n (%)	0	0	1 (2)	0	1 (<1)	0	0	0	0	0	0	0
Hgb >13.0 g/dL, n (%) [episodes]	20 (40) [32]	26 (52) [42]	29 (50) [44]	26 (44) [46]	49 (45) [76]	52 (48) [88]	7 (5) [9]	8 (6) [12]	3 (11) [7]	2 (67) [2]	26 (50) [41]	28 (51) [43]
Hgb increase >2.0 g/dL in any 4 weeks, n (%)	7 (14)	7 (14)	10 (17)	4 (7)	17 (16)	11 (10)	1 (<1)	2 (1)	1 (4)	0	11 (21)	11 (20)

Data Source: 201753 CSR Table 2.46, Table 2.47, Table 2.48, Table 2.49, Table 2.50, Table 2.51, Table 2.52, Table 2.53, Table 2.54, Table 2.55, Table 2.56, Table 2.57, 201754 CSR Table 2.22, Table 2.23, Table 2.24, 204716 CSR Table 2.11, Table 2.13, Table 2.15

Note: On-therapy Hgb values observed in both scheduled and unscheduled visits were included.

Note: Only subjects who have Hgb < 7.5 g/dL in central laboratory values are included. Subjects who have HemoCue Hgb < 7.5 g/dL may not be included.

ダプロデュスタット群においてHgbが治療期間中に閾値（7.5 g/dL未満、13.0 g/dL超、4週間で2.0 g/dL超の上昇）を超えたこれらの被験者について、以下に概略を記載する。

ND患者（201753試験）

ND患者において52週間の治療期間中にHgb値が7.5 g/dL未満となった被験者は、ダプロデュスタット群の1例（ESA使用者）にみられた。本被験者はベースライン10.1 g/dLから低下して投与20週時に7.2 g/dLとなり、ヘモキュー値でも7.5 g/dL未満で中止基準に該当したため、投与20週時にダプロデュスタットの投与を中止した。最終投与時のダプロデュスタット用量は18 mgであり、投与20週時来院までの服薬率は100%であった。なお、本被験者で、Hgb値低下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。

治療期間中にHgb値が13.0 g/dLを超えた被験者割合は、ダプロデュスタット群で45%（49例）、エポエチンベータペゴル群で48%（52例）であり、両群で同程度であった。治療期間中いずれかの4週間で2.0 g/dL超のHgb上昇がみられた被験者割合は、ダプロデュスタット群で16%（17例）、エポエチンベータペゴル群で10%（11例）であり、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やや高かった。

HD患者（204716、201754試験）

ESA非使用のHD患者を対象とした204716試験において、24週間の治療期間中にHgbが7.5 g/dL未満の低値を認めた被験者はいなかった。治療期間中に13.0 g/dL超のHgb高値を認めた被験者割合は11%（3例）、治療期間中のいずれかの4週間で2.0 g/dL超のHgb上昇を認めた被験者割合は4%（1例）であった。

ESA使用のHD患者を対象とした201754試験において、52週間の治療期間中にHgbが7.5 g/dL未満の低値を認めた被験者は両群共にいなかった。なお、ヘモキュー値にてHgbが7.5 g/dL未満（中止基準に合致）となり治験薬を投与中止した被験者が、ダプロデュスタット群にのみ4例（3%）みられた（2.7.6 201754 試験　13.3.1.5 項）。

治療期間中に13.0 g/dL超のHgb高値を認めた被験者割合は、ダプロデュスタット群で5%（7例）、ダルベポエチンアルファ群で6%（8例）であり、両群で同程度であった。

治療期間中いずれかの4週間で2.0 g/dL超のHgb上昇を認めた被験者は両群共にわずかであり、ダプロデュスタット群で1%未満（1例）、ダルベポエチンアルファ群で1%（2例）と両群で同程度であった。

PD患者（201753試験）

52週間の治療期間中にHgb値が7.5 g/dL未満となった被験者は認められなかった。

治療期間中にHgb値が13.0 g/dLを超えた被験者は51%（28例）にみられた。

治療期間のいずれかの4週間において2.0 g/dL超のHgb上昇がみられた被験者は20%（11例）にみられ、全てESA使用者であった。

2.7.3.3.2.1.5.　投与量及び用量調節

2.7.3.3.2.1.5.1.　ダプロデュスタットの投与量

204716、201754 及び 201753 試験における治療期間中のダプロデュスタット投与量の推移を、前治療の ESA 使用の有無別に提示する。

ND 患者では 2 mg（ベースラインの Hgb 値が 9.0～<11.0 g/dL の ESA 非使用者のみ）又は 4 mg で投与開始、HD/PD 患者では 4 mg で投与開始した後、その後の用量調節により全ての患者集団で投与量は 0～24 mg の範囲に分布した（24 週間投与の ESA 非使用の HD 患者では 0～18 mg の範囲であった）。最終投与量として 1～12 mg を使用した被験者が大半（75～89%）を占めたが、18 mg 又は 24 mg を投与された被験者も一部にみられた（表 2.7.3.3-26）。

表 2.7.3.3-26　ダプロデュスタットの最終投与量（第 III 相試験）

	ND		HD		PD
	ESA non-user	ESA user	ESA user	ESA non-user	ESA user
	201753 (ITT)	201753 (ITT)	201754 (ITT)	204716 (All Treated)	201753 (Efficacy PD)
	(N=50)	(N=58)	(N=133)	(N=28)	(N=52)
Mean Dose during last 12 weeks (mg) [a]					
n	45	43	119	28	42
Mean (SD)	4.4 (2.99)	7.2 (6.48)	6.5 (5.13)	4.32 (2.695)	7.2 (5.86)
Min	1	0	0	0.0	0
P25	2.3	3.3	4.0	2.33	2.7
Median	4.0	5.3	6.0	4.0	6.0
P75	6.0	7.3	8.0	6.0	8.7
Max	18	24	24	12.7	24
Mode	3	4	4	4	3
Final Dose (mg)[b]					
n	50	58	133	28	52
Mean (SD)	4.4 (3.34)	6.7 (6.17)	6.5 (5.17)	4.5 (3.75)	7.6 (6.50)
Min	0	0	0	0	0
P25	2.0	4.0	4.0	2.0	3.0
Median	4.0	4.0	6.0	4.0	6.0
P75	6.0	8.0	8.0	6.0	8.0
Max	18	24	24	18	24
Mode	4	4	4	2	6
Number (%) of subjects with each final dose[b]					
0 mg	5 (10)	7 (12)	6 (5)	2 (7)	4 (8)
1 mg	4 (8)	1 (2)	4 (3)	1 (4)	2 (4)
2 mg	7 (14)	6 (10)	16 (12)	8 (29)	7 (13)
4 mg	18 (36)	17 (29)	33 (25)	8 (29)	7 (13)
6 mg	6 (12)	9 (16)	31 (23)	5 (18)	11 (21)
8 mg	8 (16)	6 (10)	23 (17)	2 (7)	10 (19)
12 mg	1 (2)	5 (9)	11 (8)	1 (4)	2 (4)
18 mg	1 (2)	4 (7)	3 (2)	1 (4)	6 (12)
24 mg	0	3 (5)	6 (5)	0	3 (6)

Data source: 201753 Post-hoc Table 200.20, Table 200.21, Table 200.33, Table 200.35, 201754 CSR Table 2.25, Table 2.26, 204716 CSR Table 2.41, Table 2.47

Note: Data sources from 201753 were based on corrected data; 6 mg at Week16 in 1 ND subject (ESA non-user) have been corrected to 8 mg, and 22 mg at Week 48 in 1 PD subject (ESA user) have been corrected to 24 mg.

Note: PD - ESA non-users are only 3 subjects (201753 study), and the summary statistics for PD-ESA non-users are not shown in this table.

a. In Study 201753 and 201754, mean dose during Week 40 to 52 is the average of dose at Week 40, 44, and 48. In Study 204716, mean dose during Week 12 to 24 is the average of dose at Week 12, 16, and 20.

b. Last visit of treatment exposure for each subject

＜ESA 非使用者＞

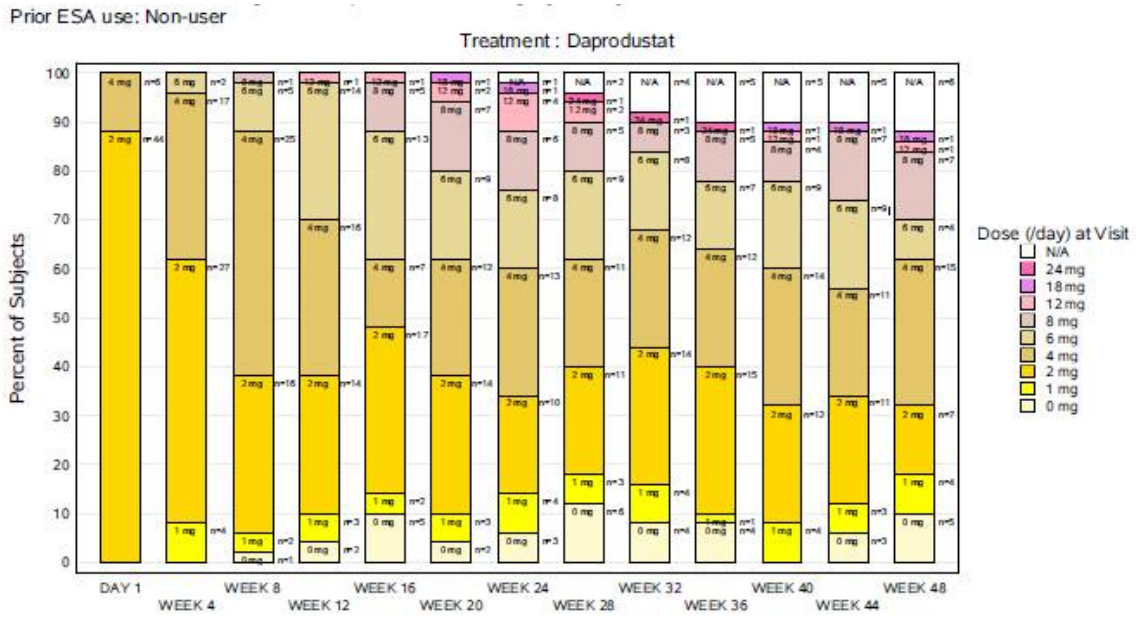
ND 患者（201753 試験）

ダプロデュスタットは 2 mg（ベースラインの Hgb 値が 9.0～<11.0 g/dL の被験者）又は 4 mg（ベースラインの Hgb 値が 8.0～<9.0 g/dL の被験者）で投与開始したのち、投与 4 週時以降は 4 週毎に用量調節を行った（Cohort 3 の被験者では投与 2 週時にも減量基準あり）。

ESA 非使用の ND 患者 50 例のうち、2 mg で投与開始した被験者が 44 例（88%）と大半であり、4 mg で投与開始した被験者は 6 例（12%）であった（図 2.7.3.3-14）。投与 4 週時以降の用量調節により、ダプロデュスタットの用量は 0～24 mg の範囲に分布した。投与 20 週時以降の用量分布に大きな変化はみられず、最終投与時（投与中止も含む）の用量は 1～12 mg を使用した被験者が 88%（44 例）と大部分を占め、18 mg 使用例は 2%（1 例）であった（最終投与時に 24 mg 使用例はいなかった）。

治療期間中のダプロデュスタットの用量の要約統計量は 2.7.6 201753 試験　表 40 に示す。投与 20 週時以降の投与量の要約統計量に大きな変化はなく、最終投与時の用量の中央値（25%点、75%点）は 4 mg（2.0、6.0）であった。

図 2.7.3.3-14　　ND 患者におけるダプロデュスタット投与量の被験者分布
（201753 試験、ITT 集団、ESA 非使用者）



Data Source: 201753 Post-hoc Figure 200.20, Table 200.33
Note: Data sources from 201753 were based on corrected data; 6 mg at Week16 in 1 ND subject (ESA non-user) have been corrected to 8 mg.

ダプロデュスタットの投与量分布の推移及び要約統計量について、開始用量（2 mg 又は 4 mg）別に Post-hoc 解析を行った結果は 2.7.3.3.3.2.1.項で提示する。

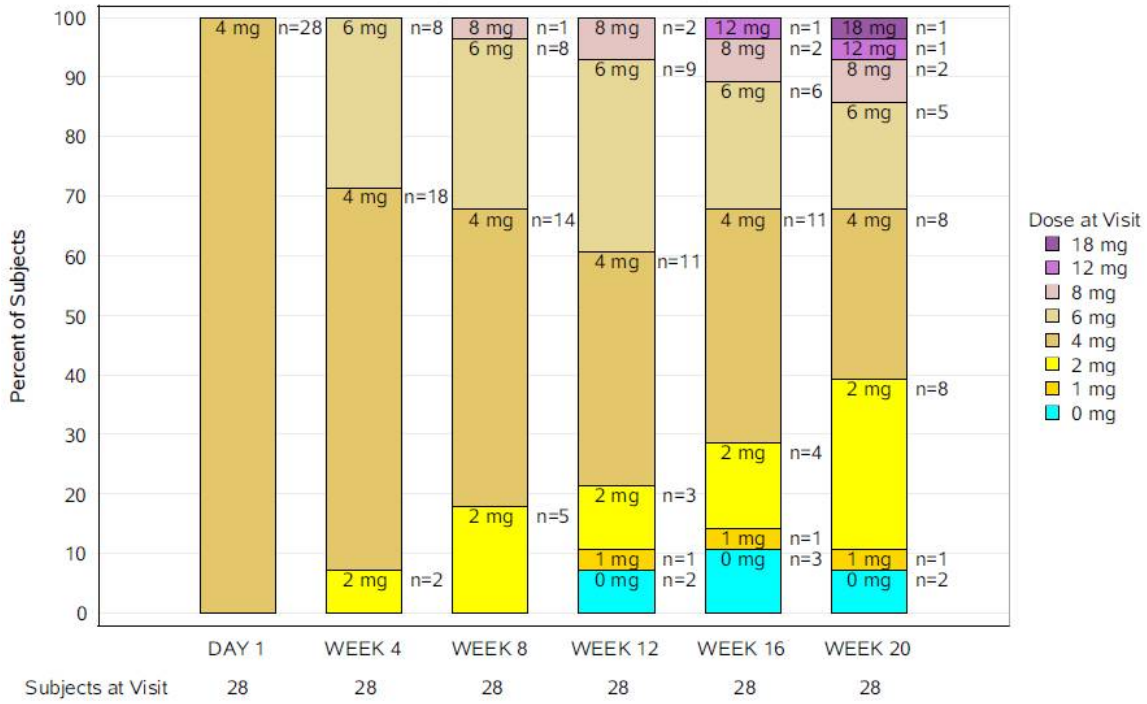
また、エポエチンベータペゴル群の投与量の分布及び要約統計量については、2.7.6 201753 試験　図 12 及び表 41 に示す。

HD 患者（204716 試験）

ダプロデュスタットは 4 mg で投与開始したのち、投与 4 週時以降は 4 週毎の用量調節により用量は 0～18 mg の範囲に分布した。最終投与時の用量（全 28 例が治療期を完了しており 20 週時の用量）は、1～12 mg であった被験者が 89%（25 例）を占めた（図 2.7.3.3-15）。治療期間を通して 18 mg を使用した被験者は 1 例のみで、24 mg を使用した被験者はいなかった。

治療期間を通して投与量の要約統計量に大きな変化はなく、最終投与時の用量の中央値（25%点、75%点）は 4.0 mg（2.0、6.0）であった（2.7.6 204716 試験　表 19）。

図 2.7.3.3-15　　HD 患者におけるダプロデュスタット投与量の被験者分布（204716 試験、All Treated 集団、ESA 非使用者）



Data Source: 204716 CSR Figure 2.10, Table 2.47

PD 患者（201753 試験）

ダプロデュスタットの開始用量は全ての PD 被験者で 4 mg であり、投与 4 週時以降は 4 週毎に用量調節を行った。ESA 非使用者 3 例では、治療期間中に 4～12 mg が投与された（うち 1 例では休薬あり）。個々の被験者の用量の推移は付録 2.7.3.6.6 に示す。

＜ESA 使用者＞

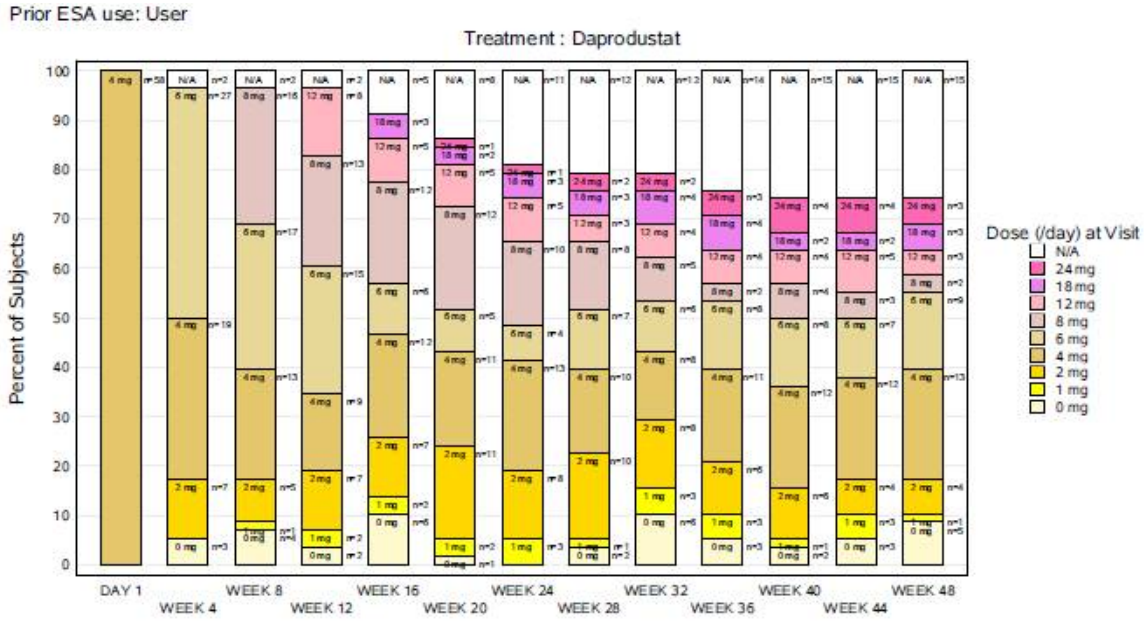
ND 患者（201753 試験）

ダプロデュスタット 4 mg で投与開始したのち、投与 4 週時以降は 4 週毎に用量調節を行った（Cohort 3 の被験者では投与 2 週時にも減量基準あり）。投与 4 週時以降の用量調節により、投与量は 0～24 mg の範囲に分布した。投与 28 週時以降の投与量分布に大きな変化は

みられず、最終投与時（中止時も含む）の用量は 1～12 mg を使用した被験者が 76%（44 例）を占め、18 mg 使用例は 7%（4 例）、24 mg 使用例は 5%（3 例）であった。

治療期間中のダプロデュスタット投与量の要約統計量は 2.7.6 201753 試験　表 40 に示す。投与 28 週時以降の投与量の要約統計量に大きな変化はなく、最終投与時の用量の中央値（25%点、75%点）は 4.0 mg（4.0、8.0）であった。

図 2.7.3.3-16　　ND 患者におけるダプロデュスタット投与量の被験者分布（201753 試験、ITT 集団、ESA 使用者）



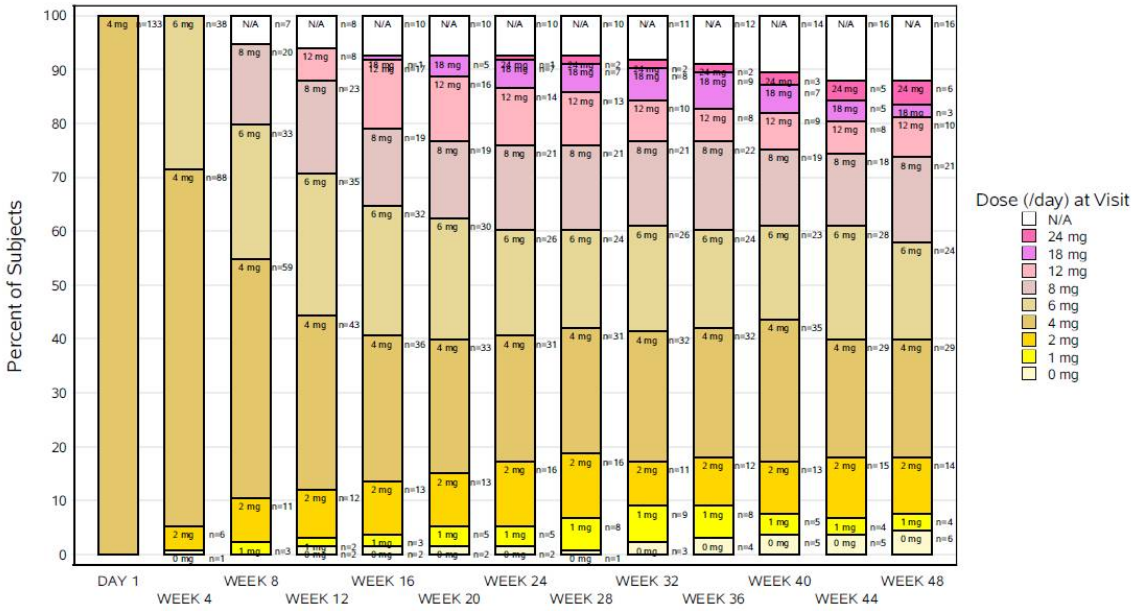
Data Source: 201753 Post-hoc Figure 200.20, Table 200.33
Note: Data sources from 201753 were based on corrected data; 6 mg at Week16 in 1 ND subject (ESA non-user) have been corrected to 8 mg

HD 患者（201754 試験）

ダプロデュスタット 4 mg で投与開始したのち投与 4 週時以降は 4 週毎に用量調節を行った。投与 4 週時以降の用量調節により、用量は 0～24 mg の範囲に分布した（図 2.7.3.3-17）。投与 16 週時以降の投与量分布に大きな変化はみられず、最終投与時（中止時も含む）の用量は 1～12 mg であった被験者が 89%（118 例）を占め、18 mg 使用例は 2%（3 例）、24 mg 使用例は 5%（6 例）であった。

治療期間中のダプロデュスタットの用量の要約統計量は 2.7.6 201754 試験　表 34 に示す。投与 16 週時以降の投与量の要約統計量に大きな変化はなく、最終投与時の用量の平均値（SD）は 6.5 mg（5.17）、中央値（25%点、75%点）は 6.0 mg（4.0、8.0）であった。

図 2.7.3.3-17　　HD 患者におけるダプロデュスタット投与量の被験者分布
（201754 試験、ITT 集団、ESA 使用者）



Data Source: 201754 CSR Figure 2.15, Table 2.26

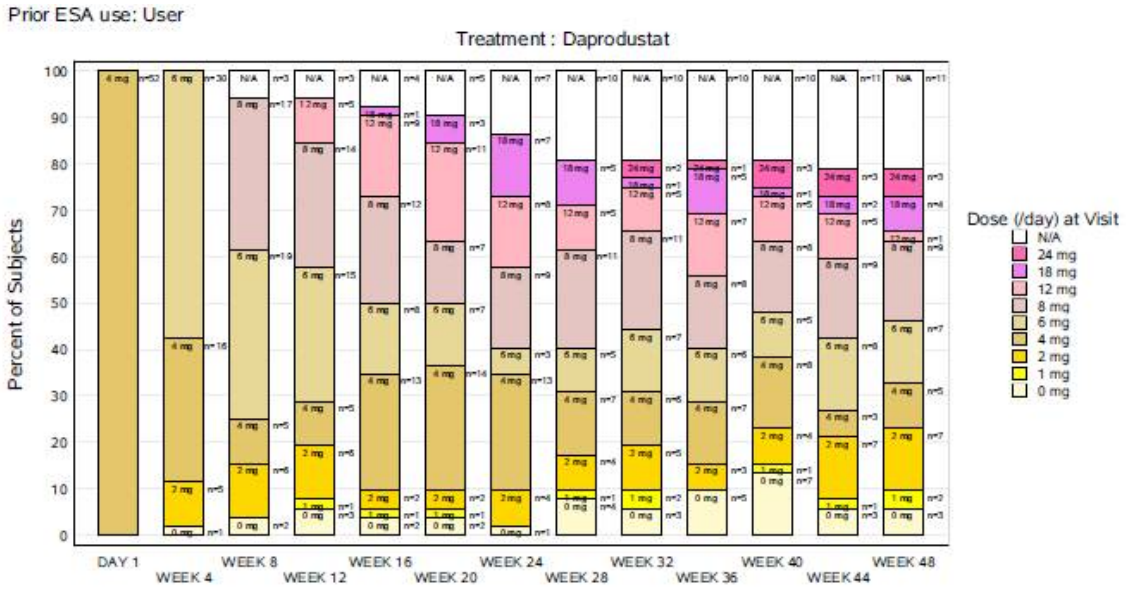
PD 患者（201753 試験）

ダプロデュスタットの開始用量は全ての PD 被験者で 4 mg であり、投与 4 週時以降は 4 週毎に用量調節を行った。

投与 4 週時以降の用量調節により投与量は 0～24 mg の範囲に分布した（図 2.7.3.3-18）。最終投与時（中止時も含む）の投与量は、1～12 mg を使用した被験者が 75%（39 例）を占め、18 mg 使用例は 12%（6 例）、24 mg 使用例は 6%（3 例）であった。

治療期間中のダプロデュスタット投与量の要約統計量は 2.7.6 201753 試験　表 94 に示す。投与 28 週時以降の投与量の要約統計量に大きな変化はなく、最終投与時の用量の中央値（25%点、75%点）は 6.0 mg（3.0、8.0）であった。

図 2.7.3.3-18　　PD 患者におけるダプロデュスタット投与量の被験者分布
（201753 試験、Efficacy PD 集団、ESA 使用者）



Data Source:201753 Post-hoc Figure 200.22, Table 200.35
Note: Data sources from 201753 were based on corrected data; 22 mg at Week 48 in 1 PD subject (ESA user) have been corrected to 24 mg.

2.7.3.3.2.1.5.2.　　用量調節の回数及び時期

204716、201754 及び 201753 試験において、治療期間中に行われたダプロデュスタットの用量調節の回数及び時期を表 2.7.3.3-27 に、Hgb 値が目標範囲の下限に達するまでに行われたダプロデュスタットの用量調節の回数を表 2.7.3.3-28 に示す。

治療期間中のダプロデュスタットの用量調節回数（中央値）は、ESA 非使用者では ND 患者で 5.0 回、HD 患者で 1.0 回（24 週間投与）であり、ESA 使用者では ND 患者で 5.0 回、HD 患者で 2.0 回、PD 患者で 5.0 回であった。52 週間投与の試験間で比較すると、ND/PD 患者では ESA 非使用者と使用者との間で用量調節回数に差異はなく、また、HD 患者（ESA 使用者）では ND/PD 患者（ESA 使用者）と比べて用量調節回数が少なかった。これは、それぞれ用いた用量調節アルゴリズムが、ND/PD 患者では Hgb 値が 11.5～<12.5 g/dL（1 g/dL の幅）に、HD 患者では Hgb 値が 10.0～<12.0 g/dL（2 g/dL の幅）に入るよう用量調節を規定しており、ND/PD 患者ではより狭い Hgb 範囲に入るよう頻回に用量調節を実施したためと考えられた。なお、ND 患者においてのみ用量調節回数について対照薬と比較したが、ダプロデュスタット群（ESA 非使用者/使用者共に 5.0 回）とエポエチンベータペゴル群（ESA 非使用者で 6.0 回、ESA 使用者で 5.0 回）とで同程度であった。

また、ESA 非使用者を対象に評価した Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでに行った用量調節回数（中央値）は、ND 患者で 1.0 回、HD 患者で 0 回（24 週間投与）であり、比較的少ない用量調節回数（範囲：0～4 回）で Hgb 値を目標範囲内に達することができた。ND

患者では、Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでに行った用量調節回数は、ダプロデュスタット群とエポエチンベータペゴル群で同程度であった。

表 2.7.3.3-27　治療期間中に行われたダプロデュスタットの用量調節の回数及び時期（第 III 相試験）

		ND ESA non-user/user				HD ESA user	HD ESA non-user	PD ESA user
		201753 (ITT)				201754 (ITT)	204716 (All Treated)	201753 (Efficacy PD)
		ESA non-user		ESA user		Daprodustat (N=133)	Daprodustat (N=28)	Daprodustat (N=52)
		Daprodustat (N=50)	Epoetin beta pegol (N=50)	Daprodustat (N=58)	Epoetin beta pegol (N=59)			
Number of Subjects with Dose Adjustments, n (%)		49 (98)	50 (100)	56 (97)	59 (100)	119 (89)	21 (75)	51 (98)
Number of Dose Adjustments [a]	n	50	50	58	59	133	28	52
	Mean (SD)	5.3 (2.15)	6.0 (2.33)	4.7 (2.02)	5.3 (2.47)	2.6 (1.83)	1.4 (1.13)	5.6 (2.39)
	Median	5.0	6.0	5.0	5.0	2.0	1.0	5.0
	Mode	5	7	4	5	1	1	5
	Min, Max	0, 9	2, 10	0, 9	1, 10	0, 6	0, 4	0, 11
Dose Adjustments Frequency, n (%)	0	1 (2)	0	2 (3)	0	14 (11)	7 (25)	1 (2)
	1	1 (2)	0	0	4 (7)	31 (23)	9 (32)	2 (4)
	2	3 (6)	3 (6)	7 (12)	5 (8)	29 (22)	7 (25)	1 (2)
	3	7 (14)	6 (12)	6 (10)	6 (10)	15 (11)	4 (14)	6 (12)
	4	5 (10)	7 (14)	13 (22)	8 (14)	13 (10)	1 (4)	6 (12)
	5	9 (18)	5 (10)	7 (12)	10 (17)	22 (17)	0	11 (21)
	6	9 (18)	6 (12)	11 (19)	7 (12)	9 (7)	0	7 (13)
	7	6 (12)	8 (16)	8 (14)	4 (7)	0	0	2 (4)
	8	7 (14)	8 (16)	3 (5)	9 (15)	0	0	11 (21)
	9	2 (4)	3 (6)	1 (2)	4 (7)	0	0	4 (8)
	10	0	4 (8)	0	2 (3)	0	0	0
	11	0	0	0	0	0	0	1 (2)
Timing of Dose Adjustments [b], n (%)	WEEK 2	3 (6)	0	0	0	-	-	-
	WEEK 4	20 (40)	46 (92)	37 (64)	49 (83)	45 (34)	10 (36)	36 (69)
	WEEK 8	25 (50)	38 (76)	34 (59)	37 (63)	51 (38)	7 (25)	31 (60)
	WEEK 12	18 (36)	30 (60)	27 (47)	23 (39)	39 (29)	9 (32)	23 (44)
	WEEK 16	22 (44)	27 (54)	28 (48)	27 (46)	34 (26)	6 (21)	23 (44)
	WEEK 20	21 (42)	27 (54)	19 (33)	23 (39)	23 (17)	7 (25)	21 (40)
	WEEK 24	22 (44)	25 (50)	21 (36)	23 (39)	16 (12)	-	22 (42)
	WEEK 28	26 (52)	17 (34)	16 (28)	17 (29)	19 (14)	-	22 (42)
	WEEK 32	25 (50)	21 (42)	24 (41)	24 (41)	22 (17)	-	24 (46)
	WEEK 36	17 (34)	19 (38)	19 (33)	22 (37)	27 (20)	-	22 (42)

		ND ESA non-user/user				HD ESA user	HD ESA non-user	PD ESA user
		201753 (ITT)				201754 (ITT)	204716 (All Treated)	201753 (Efficacy PD)
		ESA non-user		ESA user		Daprodustat (N=133)	Daprodustat (N=28)	Daprodustat (N=52)
		Daprodustat (N=50)	Epoetin beta pegol (N=50)	Daprodustat (N=58)	Epoetin beta pegol (N=59)			
	WEEK 40	21 (42)	18 (36)	17 (29)	23 (39)	26 (20)	-	24 (46)
	WEEK 44	22 (44)	19 (38)	18 (31)	24 (41)	25 (19)	-	24 (46)
	WEEK 48	21 (42)	13 (26)	14 (24)	20 (34)	23 (17)	-	20 (38)
	Unscheduled	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: 201753 Post-hoc Table 200.24, Table 200.25, 201754 CSR Table 2.29, 204716 CSR Table 2.45
Note: Actual dose is used to calculate dose adjustment. Dose adjustment based on HemoCue Hgb values at scheduled visits. No Hgb values measured at unscheduled visits are included.
Note: Dose subjects have actually taken is used to count the number of dose adjustments.
Note: Only subjects who have been randomized in Study 201753 Cohort 3have Week 2 visit.
Note: PD - ESA non-users are only 3 subjects (201753 study), and the summary statistics for PD-ESA non-users are not shown in this table.
Note: Data sources from 201753 were based on corrected data; 6 mg at Week16 in 1 ND subject (ESA non-user) have been corrected to 8 mg, and 22 mg at Week 48 in 1 PD subject (ESA user) have been corrected to 24 mg.
a. All subjects, including those without dose adjustments, are included.
b. Percentages for timing of dose adjustments may sum to more or less than 100%. Subjects may have more than one dose adjustment.

表 2.7.3.3-28　Hgb が目標範囲下限に到達するまでに行われたダプロデュスタットの用量調節の回数（第 III 相試験、ESA 非使用者）

		ND ESA non-user		HD ESA non-user
		201753 (ITT)		204716 (All Treated)
		Daprodustat (N=50)	Epoetin beta pegol (N=50)	Daprodustat (N=28)
Number of Subjects with Dose Adjustments, n (%)		29 (58)	29 (59)	9 (32)
Number of Dose Adjustments [a]	n	50	49	28
	Mean (SD)	0.8 (0.91)	0.8 (0.77)	0.4 (0.56)
	Median	1.0	1.0	0.0
	Mode	0	1	0
	Min, Max	0, 4	0, 3	0, 2
Dose Adjustments Frequency, n (%)	0	21 (42)	20 (41)	18 (64)
	1	19 (38)	21 (43)	8 (29)
	2	8 (16)	7 (14)	1 (4)
	3	1 (2)	1 (2)	0
	4	1 (2)	0	0
	5	0	0	0
Timing of Dose Adjustments [b], n (%)	WEEK 2	1 (2)	0	-
	WEEK 4	17 (34)	29 (59)	-
	WEEK 8	15 (30)	7 (14)	-
	WEEK 12	7 (14)	2 (4)	-
	WEEK 16	1 (2)	0	-
	WEEK 20	1 (2)	0	-
	WEEK 24	0	0	-
	WEEK 28	0	0	-
	WEEK 32	0	0	-
	WEEK 36	0	0	-
	WEEK 40	0	0	-
	Unscheduled	0	0	-

Data Source: 201753 Post-hoc Table 200.28, 204716 CSR Table 2.49
Note: Actual dose is used to calculate dose adjustment. Dose adjustment based on HemoCue Hgb values at scheduled visits. No Hgb values measured at unscheduled visits are included.
Note: Subjects who did not reach the lower boundary of Hgb target range during treatment period were excluded from the summary.
Note: PD - ESA non-users are only 3 subjects (201753 study), and the summary statistics for PD-ESA non-users are not shown in this table.
Note: Only subjects who have been randomized in Study 201753 Cohort 3have Week 2 visit.
Note: Data sources from 201753 were based on corrected data; 6 mg at Week16 in 1 ND subject (ESA non-user) have been corrected to 8 mg, and 22 mg at Week 48 in 1 PD subject (ESA user) have been corrected to 24 mg.
a. All subjects, including those without dose adjustments, are included.
b. Percentages for timing of dose adjustments may sum to more or less than 100%. Subjects may have more than one dose adjustment.

2.7.3.3.2.1.5.3.　Hgb 値が 13.0 g/dL 超となり休薬した期間及び Hgb 値の推移

204716、201754 及び 201753 試験では、ヘモキューによる Hgb 値が 13.0 g/dL 超となった場合には治験薬投与を休薬することとした。休薬した被験者割合はダプロデュスタット群と対照薬群で同程度であり、休薬後の Hgb 値は大多数の被験者で適切に低下した。

ND 患者（201753 試験）

ND 患者では ESA 非使用者及び使用者共に、Hgb 値が 13.0 g/dL 超となり休薬した被験者割合は両群で同程度であった［ESA 非使用者：ダプロデュスタット群で 42%（21 例）、エポエチンベータペゴル群で 40%（20 例）、ESA 使用者：ダプロデュスタット群で 36%（21 例）、エポエチンベータペゴル群で 32%（19 例）］。各被験者の休薬回毎に休薬期間を調べた結果、休薬期間は約 80%（ダプロデュスタット群：40/51 回、エポエチンベータペゴル群：38/49 回）が約 28 日以内であり、休薬後に Hgb 値は 12.5 g/dL 未満に戻り投与再開となった（付録 2.7.3.6.16）。ダプロデュスタットの休薬期間の最大値は 84 日（2 例）であった。

HD 患者（204716、201754 試験）

ESA 非使用の HD 患者を対象とした 204716 試験において、Hgb 値が 13.0 g/dL 超となりダプロデュスタットを休薬した被験者は 11%（3 例）にみられ、いずれの被験者も休薬回数は 1 回のみであった。3 例のうち 1 例は休薬期間が 28 日であり、休薬後に Hgb 値は 12.0 g/dL 未満に戻り投与再開となった。2 例は投与再開することなく治験完了となった（休薬期間 84 日）。

ESA 使用中の HD 患者を対象とした 201754 試験において、Hgb 値が 13.0 g/dL 超となりダプロデュスタット休薬した被験者は 2%（3 例）にみられ、いずれの被験者も休薬回数は 1 回のみであった。3 例のうち 2 例は休薬期間が 28 日であり、休薬後に Hgb 値は 12.0 g/dL 未満に戻り投与再開となった。1 例は投与再開することなく治験完了となった（休薬期間 56 日）。なお、休薬期間の評価はダプロデュスタット群でのみ行い、ダルベポエチンアルファ群では評価しなかった。

PD 患者（201753 試験）

Hgb 値が 13.0 g/dL 超となりダプロデュスタットを休薬した被験者は、ESA 非使用者では 3 例中 1 例、ESA 使用者では 42%（22 例）であった。各被験者の休薬回毎に休薬期間を調べた結果、休薬期間は約 80%（23/27 回）が 28 日以内であり、休薬後に Hgb 値は 12.5 g/dL 未満に戻り投与再開となった（付録 2.7.3.6.16）。ダプロデュスタットの休薬期間の最大値は 112 日（1 例）であった。

2.7.3.3.2.2.　　鉄剤を使用した被験者割合及び鉄使用量

国内第 III 相試験では、治験実施計画書で静注鉄の使用はスクリーニングから投与 4 週時まで禁止しており、実際に投与開始時に静注鉄を使用していた被験者はいなかった。投与 4 週時以降は、フェリチン 100 ng/mL 以下及び TSAT 20%以下の場合、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の実施が考慮された。鉄の投与経路（静注又は経口）及び用量は治験責任（分担）医師により決定され、試験固有のガイダンスは提供しなかった。なお、経口鉄剤の集計には、204716 試験では鉄含有の高リン血症治療薬のクエン酸第二鉄及びスクロオキシ水酸化鉄は共に含めず、201753 及び 201754 試験ではクエン酸第二鉄を含めたがスクロオキシ水酸化鉄は含めなかった。

204716、201754 及び 201753 試験で治療期間中に鉄剤（静注鉄、経口鉄）を使用した被験者割合を表 2.7.3.3-29 に、治療期間における静注鉄又は経口鉄の用量（月当たりの平均値）を表 2.7.3.3-30 及び表 2.7.3.3-31 に示す。

治療期間中の静注鉄の使用について HD 患者で評価した結果、静注鉄を使用した被験者割合及び静注鉄の使用量（有効性主要評価期間）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やや少なかった。一方、治療期間中の経口鉄の使用について ND 患者で評価した結果、経口鉄を使用した被験者割合は両群共に投与開始後にベースラインから増加し、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やや多かった。経口鉄の使用量については両群間で明らかな差はみられなかった。PD 患者では、投与開始時に経口鉄を使用していた被験者割合は ND 患者に比べて高く、治療期間中に経口鉄を使用した被験者割合は ND 患者と同様に投与開始時に比べて増加した。

表 2.7.3.3-29　治療期間中に鉄剤を使用した被験者割合（第 III 相試験）

		ND ESA user/non-user		HD ESA user		HD ESA non-user	PD ESA user/non-user
		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)
Baseline, n (%)	n	108	109	133	134	28	55
	Number of subjects with iron use	30 (28)	29 (27)	38	34	6	19 (35)
	Oral	30 (28)	29 (27)	38	34	6	19 (35)
	Other than Ferric citrate	28 (26)	27 (25)	-	-	-	13 (24)
	Ferric citrate	2 (2)	2 (2)	-	-	-	6 (11)
	Intravenous	0	0	0	0	0	0
Overall, n (%)	n	108	109	133	134	28	55
	Number of subjects with iron use	56 (52)	49 (45)	80 (60)	93 (69)	12 (43)	33 (60)
	Oral	56 (52)	49 (45)	43 (32)	45 (34)	9 (32)	33 (60)
	Other than Ferric citrate	54 (50)	45 (41)	13 (10)	16 (12)	-	26 (47)
	Ferric citrate	3 (3)	4 (4)	30 (23)	29 (22)	-	9 (16)
	Intravenous	1 (<1)	0	42 (32)	57 (43)	4 (14)	0
Week 40 to 52, n (%)	n	88	87	119	125	-	44
	Number of subjects with iron use	34 (39)	28 (32)	56 (47)	68 (54)	-	22 (50)
	Oral	34 (39)	28 (32)	35 (29)	36 (29)	-	22 (50)
	Other than Ferric citrate	33 (38)	25 (29)	12 (10)	12 (10)	-	17 (39)
	Ferric citrate	2 (2)	3 (3)	23 (19)	24 (19)	-	5 (11)
	Intravenous	0	0	22 (18)	34 (27)	-	0

Data Source: 201753 CSR Table 2.86, Table 2.87, 201754 CSR Table 2.31, Table 2.33, 204716 CSR Table 2.19, Listing 35
Note: Percentages for subjects with iron use may sum to more or less than 100%. Subjects may take both oral and IV iron dose.
Note: Subjects who used Ferric citrate are counted as oral iron use in Study 201754 and .201753. In Study 204716, subjects who used Ferric citrate are not counted as iron use.

表 2.7.3.3-30　HD 患者における治療期間に使用した静注鉄の用量（204716、201754 試験）

		HD ESA non-user	HD ESA user	
		204716 (All Treated)	201754 (ITT)	
		Daprodustat (N=28)	Daprodustat (N=133)	Darbepoetin alfa (N=134)
Monthly average (mg) in only subjects who used IV iron during treatment period				
Overall	n	-	42	57
	Mean (SD)		45.62 (28.882)	40.45 (31.132)
	Median		40.50	30.50
	Min, Max		3.3, 140.6	3.3, 156.3
Week 12 to 24	n	4	-	-
	Mean (SD)	217.19 (86.529)		
	Median	173.93		
	Min, Max	173.9, 347.0		
Week 40 to 52	n	-	22	34
	Mean (SD)		77.24 (58.583)	92.47 (55.857)
	Median		59.34	93.10
	Min, Max		2.0, 173.9	14.5, 202.6
Monthly average (mg) in all subjects [a]				
Overall	n	-	133	134
	Mean (SD)		14.41 (26.687)	17.20 (28.477)
	Median		0.00	0.00
	Min, Max		0.0, 140.6	0.0, 156.3
Week 40 to 52	n	-	119	125
	Mean (SD)		14.28 (38.956)	25.15 (50.369)
	Median		0.00	0.00
	Min, Max		0.0, 173.9	0.0, 202.6

Data Source: 204716 CSR Table 2.17, 201754 CSR Table 2.30, Table 2.3001(Post-hoc)

a. This summary includes subjects who did not use IV iron and the IV iron dose for the subjects is counted as 0 mg.

表 2.7.3.3-31　　ND/PD 患者における治療期間に使用した経口鉄の用量（201753 試験）

		ND ESA user/non-user		PD ESA user/non-user
		201753 (ITT)		201753 (Efficacy PD)
		Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)	Daprodustat (N=55)
Monthly average (mg) in only subjects who used oral iron during treatment period [a]				
Baseline	n	31	29	21
	Mean (SD)	2722.68 (1367.043)	2435.00 (1019.640)	5138.64 (7709.504)
	Median	3043.75	3043.75	1521.88
	Min, Max	1521.9, 6087.5	1521.9, 5661.4	508.3, 33968.3
Overall	n	56	49	33
	Mean (SD)	1614.93 (1251.230)	1661.78 (1151.154)	4114.47 (6524.337)
	Median	1405.13	1521.88	1729.67
	Min, Max	45.9, 5390.7	4.2, 5661.4	175.1, 33968.3
Primary Efficacy Evaluation Period	n	34	28	22
	Mean (SD)	2503.90 (2259.867)	2416.39 (2110.325)	6077.35 (7769.057)
	Median	1704.50	1521.88	3195.94
	Min, Max	184.0, 13241.8	34.2, 11322.8	1014.6, 33968.3
Monthly average (mg) in all subjects [b]				
Baseline	n	108	109	55
	Mean (SD)	781.51 (1433.594)	647.84 (1199.192)	1962.02 (5325.552)
	Median	0.00	0.00	0.00
	Min, Max	0.0, 6087.5	0.0, 5661.4	0.0, 33968.3
Overall	n	108	109	55
	Mean (SD)	837.37 (1209.100)	747.04 (1130.767)	2468.68 (5418.767)
	Median	83.46	0.00	700.48
	Min, Max	0.0, 5390.7	0.0, 5661.4	0.0, 33968.3
Primary Efficacy Evaluation Period	n	88	87	44
	Mean (SD)	967.41 (1854.896)	777.69 (1639.331)	3038.67 (6239.034)
	Median	0.00	0.00	507.29
	Min, Max	0.0, 13241.8	0.0, 11322.8	0.0, 33968.3

Data Source: 201753 CSR Table 2.80, Table 2.81
Note: Sucroferric oxyhydroxide is notincluded as an oral iron in this summary.
a. Summary statistics are based on subjects who used oral iron during the treatment period.
b. Summary statistics are based on all subjects including those who did not use oral iron during the treatment period.

ND 患者（201753 試験）

ND 患者において投与開始時に経口鉄を使用していた被験者は、ダプロデュスタット群で 28%、エポエチンベータペゴル群で 27%にみられた（以降同順）（表 2.7.3.3-29）。治療期間中に経口鉄を使用した被験者は両群共に投与開始後に増加し、52 週間の治療期間全体（52%、45%）及び有効性主要評価期間（39%、32%）共に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やや多かった。静注鉄はダプロデュスタット群の 1 例にのみ使用がみられた。

治療期間に使用した経口鉄の使用量（月平均値）はばらつきが大きく、また、ベースラインからの明らかな変化はみられなかった。なお、ダプロデュスタット群及びエポエチンベータペゴル群の間で経口鉄の使用量に明らかな差はみられなかった（表 2.7.3.3-31）。

HD 患者（204716、201754 試験）

ESA 非使用の HD 患者を対象とした 204716 試験では、投与開始時に経口鉄を使用していた被験者が 21%（6/28 例）にみられた。24 週間の治療期間中に静注鉄を使用した被験者割合は 14%、経口鉄を使用した被験者割合は 32%であった（表 2.7.3.3-29）。

ESA 使用の HD 患者を対象とした 201754 試験では、投与開始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 29%（38/133 例）、ダルベポエチンアルファ群で 25%（34/134 例）にみられた（以降同順）。投与開始後に静注鉄を使用した被験者は、52 週間の治療期間全体（32%、43%）及び有効性主要評価期間（18%、27%）共に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少なかった（表 2.7.3.3-29）。経口鉄を使用した被験者割合は、治療期間全体（32%、34%）及び有効性主要評価期間（29%、29%）共に、両群で同程度であった。

治療期間中に使用した静注鉄の使用量（月平均値）は、治療期間全体での平均用量は両群で同程度であったが、有効性主要評価期間での平均用量はダプロデュスタット群でダルベポエチンアルファ群に比べ少ない傾向がみられた（表 2.7.3.3-30）。なお、当該期間のフェリチン及び TSAT は両群で殆ど変わらなかった（2.7.3.3.2.3.1.）。

PD 患者（201753 試験）

PD 患者において、投与開始時に経口鉄を使用していた被験者が 35%にみられた（表 2.7.3.3-29）。投与開始後に経口鉄を使用した被験者割合は、52 週間の治療期間全体で 60%、有効性主要評価期間で 50%であり、ベースラインからやや増加した。治療期間中に静注鉄を使用した被験者はいなかった。

有効性主要評価期間に使用した経口鉄の使用量（月平均値）は、ベースラインに比べて数値的には大きかったがばらつきが大きく、ベースラインからの変化について結論づけることはできなかった（表 2.7.3.3-31）。

2.7.3.3.2.3.　鉄代謝／鉄利用マーカー

主要な第 II 相試験では、HD 患者（PHI116099、PHI113633 試験）及び ND 患者（PHI113747 試験）共に、ダプロデュスタット投与においてフェリチン及び TSAT がベースラインから低下する傾向がみられ、またヘプシジンがベースラインから低下した。TIBC はダプロデュスタット投与により上昇したが、血清鉄に特定の傾向は認められなかった（2.7.6 PHI116099 試験、2.7.6 PHI113747 試験、2.7.6 PHI113633 試験）。

本項では、第 III 相試験において鉄代謝／鉄利用マーカー（フェリチン、TSAT、ヘプシジン、TIBC、血清鉄）を評価した結果を提示する。

2.7.3.3.2.3.1.　フェリチン、トランスフェリン飽和度（TSAT）

第 III 相試験（204716、201754、201753 試験）のフェリチンの推移を表 2.7.3.3-32 及び図 2.7.3.3-19 に、TSAT の推移を表 2.7.3.3-33 及び図 2.7.3.3-20 に示す。なお、ESA 非使用の PD 患者（3 例）については、個々の被験者の鉄パラメータの推移を付録 2.7.3.6.6 に示す。

フェリチン

前治療の ESA 使用の有無に関わらず ND/HD/PD 患者の全てにおいて、ダプロデュスタット投与により治療期間を通してフェリチンの低下を認めた。対照薬との比較では、ND 患者

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より大きな低下を認めた［投与 52 週時の変化量（調整済み平均値）：ESA 非使用者で-71.7 µg/L、-41.0 µg/L、ESA 使用者で-16.6 µg/L、+9.1 µg/L］。ESA 使用中の HD 患者では、ダプロデュスタット群はダルベポエチンアルファ群と同程度の低下を示した［投与 52 週時の変化量（調整済み平均値）：-12.2 µg/L、-15.6 µg/L］。

TSAT

ND/HD/PD 患者並びに ESA 非使用者/使用者を通して、全体としてダプロデュスタット投与により TSAT はベースラインから低下した（ESA 使用中の HD 患者のみ、ダプロデュスタット投与後に TSAT の上昇を示した）。TSAT の低下傾向は、ダプロデュスタット投与により認められるトランスフェリン／TIBC 上昇により引き起こされる可能性が示唆されている。対照薬との比較では、ND 患者においてダプロデュスタット群では TSAT が低下したのに対し、エポエチンベータペゴル群では上昇した［投与 52 週時の変化率（調整済み幾何平均値）：ESA 非使用者で-3.4%、+11.2%、ESA 使用者で-18.4%、+3.3%］。ESA 使用中の HD 患者では、ダプロデュスタット群では TSAT は上昇したのちベースラインレベルに戻ったが、ダルベポエチンアルファ群では治療期間を通して低下した［投与 52 週時の変化率（調整済み幾何平均値）：-2.4%、-10.3%］であった。

表 2.7.3.3-32　フェリチンの実測値及びベースラインからの変化量（第 III 相試験）

Ferritin (μg/L)	ND ESA non-user	ND ESA user		HD ESA user		HD ESA non-user	PD ESA user
	201753 (ITT)	201753 (ITT)		201754 (ITT)		204716 (AllTreated)	201753 (Efficacy PD)
	Daprodustat (N=50)	Epoetin beta pegol (N=50)	Daprodustat (N=58)	Epoetin beta pegol (N=59)	Daprodustat (N=133)	Darbepoetin alfa (N=134)	Daprodustat (N=28)	Daprodustat (N=52)
Baseline, n	50	50	58	59	133	134	28	52
Mean	264.4	202.4	156.5	166.1	125.7	146.0	236.98	202.3
95% CI	(211.3, 317.5)	(160.1, 244.6)	(133.5, 179.5)	(135.0, 197.2)	(105.8, 145.6)	(123.3, 168.7)	(128.67, 345.28)	(164.1, 240.5)
Week 4, n	50	50	57	59	133	134	28	52
Mean	204.7	141.2	126.1	168.4	135.0	117.9	156.86	167.0
95% CI	(159.9, 249.6)	(104.0, 178.4)	(98.2, 153.9)	(133.1, 203.7)	(113.5, 156.5)	(97.7, 138.2)	(63.49, 250.24)	(132.2, 201.8)
Change from baseline at Week 4								
Adjusted mean	-53.9	-69.7	-28.4	1.9	8.0	-26.3	-80.11	-35.0
95% CI	(-72.1, -35.6)	(-88.1, -51.3)	(-42.1, -14.8)	(-11.5, 15.4)	(-2.3, 18.3)	(-36.6, -16.0)	(-100.21, -60.01)	(-48.9, -21.2)
Week 24 or Week 28, n	49	40	47	53	122	126	28	45
Mean	158.4	194.1	84.7	150.3	108.6	128.5	129.95	116.6
95% CI	(121.4, 195.5)	(150.5, 237.7)	(65.1, 104.2)	(114.0, 186.5)	(87.3, 130.0)	(105.5, 151.5)	(46.92, 212.98)	(79.6, 153.5)
Change from baseline at Week 24 or Week 28								
Adjusted mean	-94.2	-22.4	-66.4	-9.7	-15.9	-16.1	-107.03	-85.0
95% CI	(-122.3, -66.1)	(-52.7, 7.9)	(-86.6, -46.3)	(-28.7, 9.3)	(-30.3, -1.5)	(-30.3, -1.9)	(-162.50, -51.56)	(-108.1, -62.0)
Week 52, n	44	33	43	48	115	120	-	41
Mean	190.5	176.4	141.0	173.7	113.4	118.0	-	145.8
95% CI	(137.7, 243.2)	(123.8, 228.9)	(95.8, 186.3)	(131.9, 215.6)	(89.7, 137.1)	(97.1, 138.9)	-	(103.2, 188.4)
Change from baseline at Week 52								
Adjusted mean	-71.7	-41.0	-16.6	9.1	-12.2	-15.6	-	-63.2
95% CI	(-110.9, -32.5)	(-84.3, 2.4)	(-54.3, 21.2)	(-26.7, 44.9)	(-30.5, 6.0)	(-33.4, 2.3)	-	(-102.2, -24.1)

Data Source: 201753 CSR Table 2.110, Table 2.111, Table 2.112, Table 2.113, 201754 CSR Table 2.34, Table 2.35, 204716 CSR Table 2.21, Table 2.23
Note: The parameters were evaluated at Week 24 in 204716 study and evaluated at Week 28 in 201754 study.
Note: For adjusted values in 201754 and 201753 study (ND population), analysis is performed by a MMRM with covariates of treatment, Baseline, visit, treatment-by-visit interaction, Baseline-by-visit interaction. For adjusted values in 201753 study (PD population), analysis is performed by a MMRM with covariates of baseline, visit, baseline-by-visit interaction. The values in 204716 were not adjusted with covariates.
Note: PD - ESA non-users are only 3 subjects (201753 study), and the summary statistics for PD-ESA non-users are not shown in this table.

表 2.7.3.3-33　TSAT の実測値及びベースラインからの変化率（第 III 相試験）

TSAT (%)	ND ESA non-user		ND ESA user		HD ESA user		HD ESA non-user	PD ESA user
	201753 (ITT)		201753 (ITT)		201754 (ITT)		204716 (AllTreated)	201753 (Efficacy PD)
	Daprodustat (N=50)	Epoetin beta pegol (N=50)	Daprodustat (N=58)	Epoetin beta pegol (N=59)	Daprodustat (N=133)	Darbepoetin alfa (N=134)	Daprodustat (N=28)	Daprodustat (N=52)
Baseline, n	50	50	58	59	133	134	28	52
Geometric mean [a]	28.6	26.6	32.6	32.7	25.3	25.0	29.33	34.9
95% CI [b]	(26.3, 31.2)	(24.2, 29.2)	(30.3, 35.1)	(29.9, 35.8)	(23.7, 26.9)	(23.6, 26.4)	(25.14, 34.23)	(31.4, 38.7)
Week 4, n	50	50	57	59	133	134	28	52
Geometric mean [a]	25.3	24.3	28.2	32.2	27.7	23.5	22.57	27.2
95% CI [b]	(23.0, 27.8)	(22.1, 26.8)	(25.1, 31.7)	(29.5, 35.2)	(26.0, 29.6)	(22.1, 25.0)	(19.24, 26.47)	(24.4, 30.4)
Percent change from baseline at Week 4								
Adjusted geometric mean [c]	-10.2	-10.4	-13.8	-1.6	10.3	-6.3	-23.06	-20.6
95% CI [d]	(-17.6, -2.2)	(-17.7, -2.4)	(-21.1, -5.9)	(-9.7, 7.3)	(4.1, 16.9)	(-11.6, -0.7)	(-32.43, -12.38)	(-28.8, -11.5)
Week 24 or Week 28, n	49	40	47	53	122	126	28	45
Geometric mean [a]	26.2	33.8	24.0	33.2	25.4	24.3	26.38	25.9
95% CI [b]	(23.7, 29.0)	(30.7, 37.3)	(20.7, 27.8)	(30.1, 36.7)	(23.5, 27.5)	(22.7, 26.0)	(22.93, 30.35)	(23.2, 29.0)
Percent change from baseline at Week 24 or Week 28								
Adjusted geometric mean [c]	-6.0	23.3	-27.3	1.9	1.9	-3.2	-10.07	-24.0
95% CI [d]	(-13.8, 2.5)	(12.2, 35.4)	(-35.0, -18.7)	(-8.3, 13.2)	(-5.1, 9.3)	(-9.7, 3.8)	(-25.49, 8.55)	(-32.0, -15.0)
Week 52, n	44	33	43	48	115	120	-	41
Geometric mean [a]	26.9	30.4	27.1	34.0	24.2	22.8	-	28.6
95% CI [b]	(24.1, 30.1)	(26.3, 35.0)	(23.3, 31.4)	(31.1, 37.2)	(22.1, 26.5)	(21.2, 24.6)	-	(24.8, 32.9)
Percent change from baseline at Week 52								
Adjusted geometric mean [c]	-3.4	11.2	-18.4	3.3	-2.4	-10.3	-	-15.5
95% CI [d]	(-13.6, 8.0)	(-2.1, 26.3)	(-27.0, -8.8)	(-7.0, 14.7)	(-9.9, 5.8)	(-17.1, -2.9)	-	(-26.5, -2.9)

Data Source: 201753 CSR Table 2.114, Table 2.115, Table 2.116, Table 2.117, 201754 CSR Table 2.36, Table 2.37, 204716 CSR Table 2.25, Table 2.27

Note: The parameters were evaluated at Week 24 in 204716 study and evaluated at Week 28 in 201754 study

Note: For adjusted values in 201754 and 201753 study (ND population), analysis is performed by a MMRM with covariates of treatment, Baseline, visit, treatment-by-visit interaction, Baseline-by-visit interaction. For adjusted values in 201753 study (PD population), analysis is performed by a MMRM with covariates of baseline, visit, baseline-by-visit interaction. The values in 204716 were not adjusted with covariates.

Note: PD - ESA non-users are only 3 subjects (201753 study), and the summary statistics for PD-ESA non-users are not shown in this table.

a. Geometric mean: exp(mean on log scale)

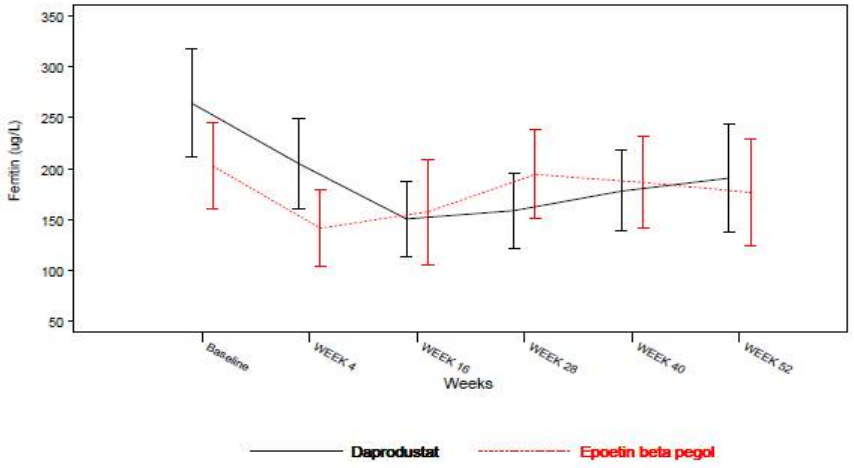
b. 95% CI for geometric mean: [exp(lower limit on log scale), exp(upper limit on log scale)]

c. % change: 100*(exp(mean change on log scale)-1)

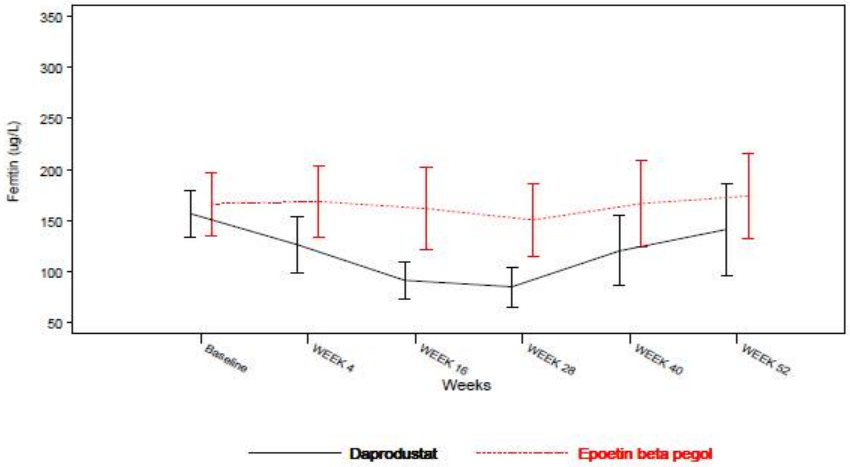
d. % change 95% CI: [100*(exp(lower limit on log scale)-1), 100*(exp(upper limit on log scale)-1)]

図 2.7.3.3-19　フェリチンの推移（平均値及び 95%信頼区間）（201753、201754 試験）

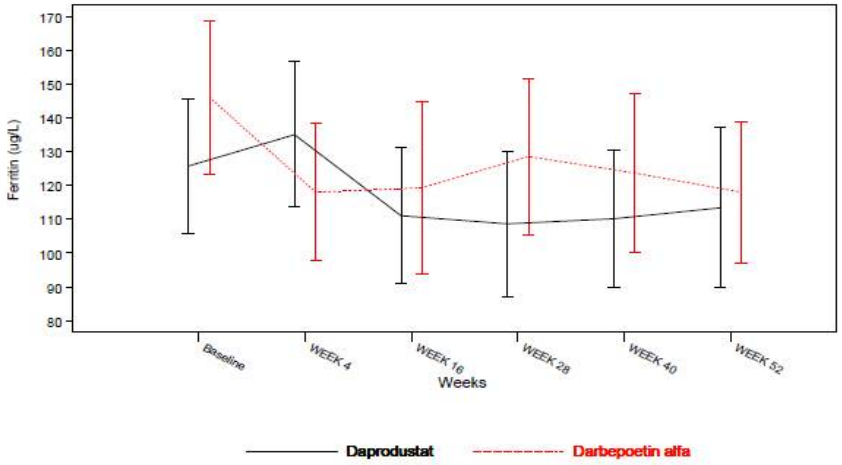
ND 患者－ESA 非使用者（201753 試験、ITT 集団）



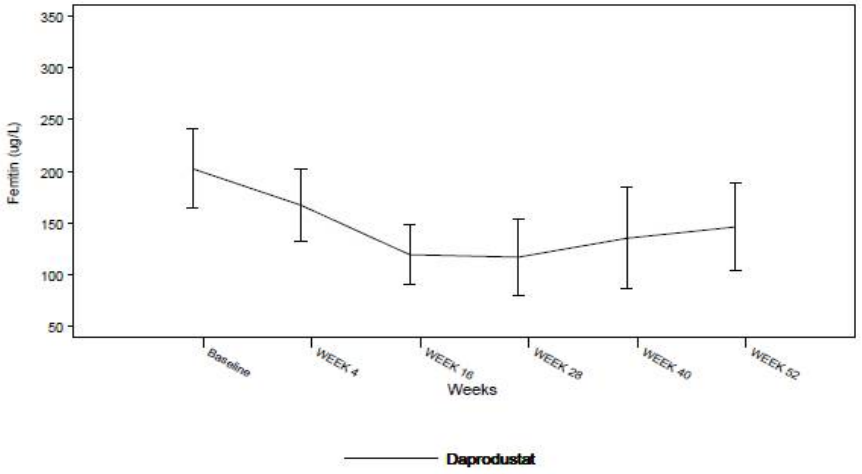
ND 患者－ESA 使用者（201753 試験、ITT 集団）



HD 患者－ESA 使用者（201754 試験、ITT 集団）



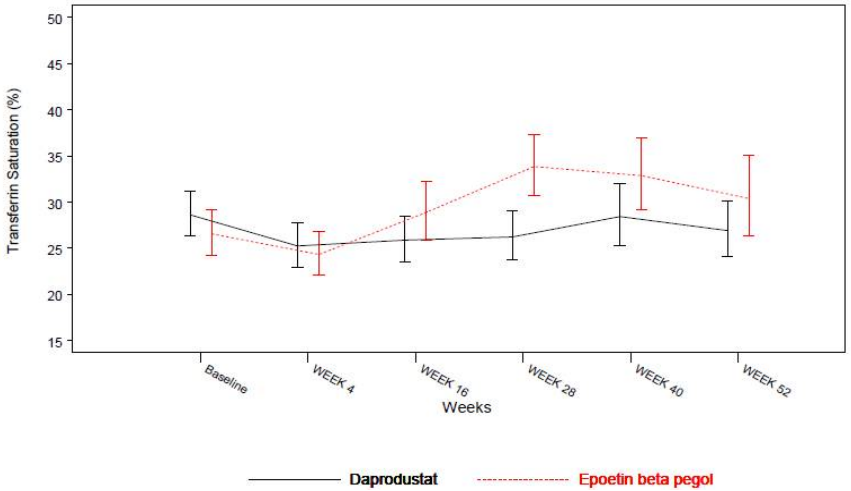
PD 患者－ESA 使用者（201753 試験、Efficacy PD 集団）



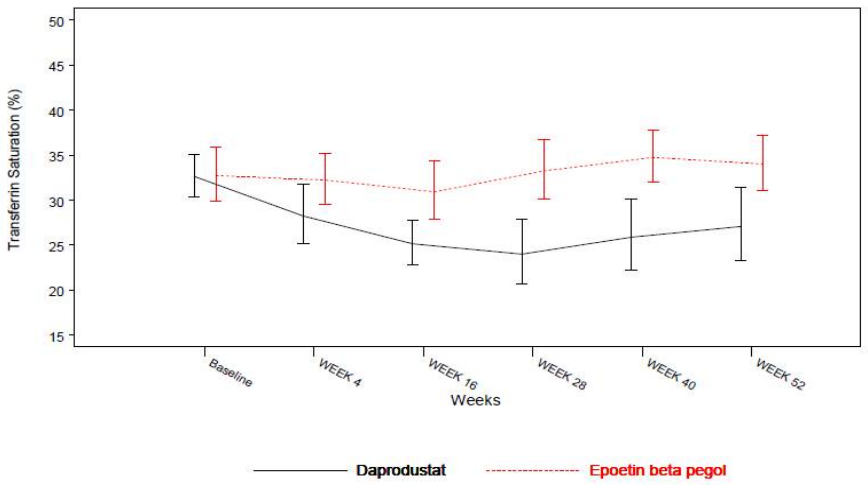
Data Source: 201753 CSR Figure 200.9 (Post-hoc), Figure 200.10 (Post-hoc), 201754 CSR Figure 2.28

図 2.7.3.3-20　TSAT の推移（幾何平均値及び 95%信頼区間）（201753、201754 試験）

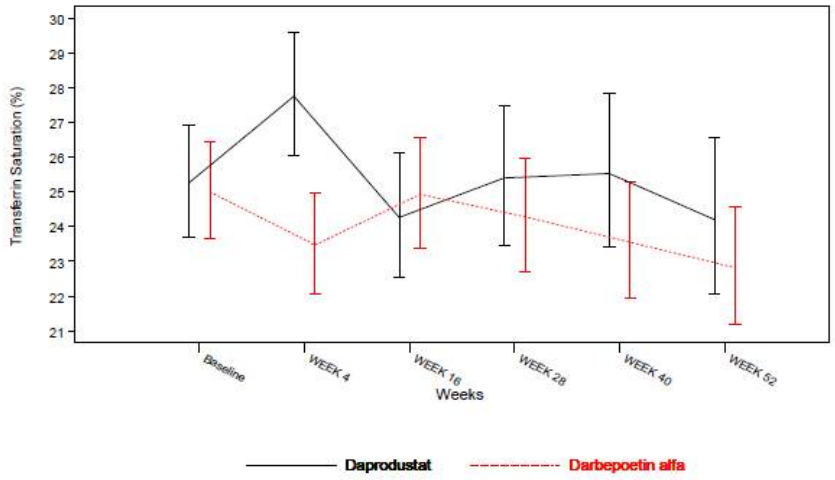
ND 患者－ESA 非使用者（201753 試験、ITT 集団）



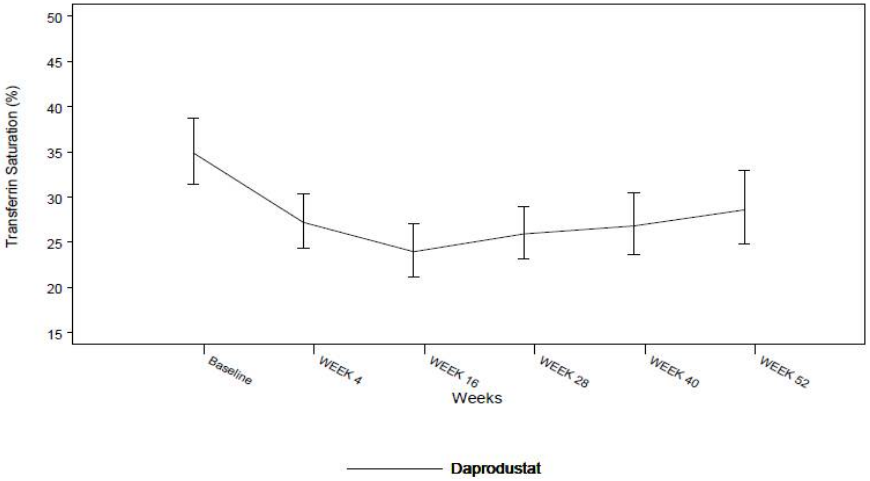
ND 患者－ESA 使用者（201753 試験、ITT 集団）



HD 患者－ESA 使用者（201754 試験、ITT 集団）



PD 患者－ESA 使用者（201753 試験、Efficacy PD 集団）



Data Source: 201753 CSR Figure 200.11 (Post-hoc), Figure 200.12 (Post-hoc), 201754 CSR Figure 2.29

2.7.3.3.2.3.2.　ヘプシジン

第 III 相試験（204716、201754、201753 試験）のヘプシジンの推移を表 2.7.3.3-34 及び図 2.7.3.3-21 に示す。なお、ESA 非使用の PD 患者（3 例）については、個々の被験者の鉄パラメータの推移を付録 2.7.3.6.6 に示す。

前治療の ESA 使用の有無に関わらず ND/HD/PD 患者集団の全てにおいて、ダプロデュスタット投与により治療期間を通してヘプシジンの低下を認めた。対照薬との比較では、ND 患者集団においてダプロデュスタット群ではヘプシジンの低下を示したのに対し、エポエチンベータペゴル群ではベースライン付近をやや上昇して推移した［投与 52 週時の変化率（調整済み幾何平均値）：ESA 非使用者で-34.0%、+14.8%、ESA 使用者で-54.4%、+7.2%］。ESA 使用中の HD 患者集団では、ダプロデュスタット群及びダルベポエチンアルファ群共にヘプシジンは治療期間を通して低下したが、ダプロデュスタット群でより大きな低下を示した［変化率（調整済み幾何平均値）：-41.8%、-21.4%］。

表 2.7.3.3-34　ヘプシジンの実測値及びベースラインからの変化率（第 III 相試験）

Hepcidin (nmol/L)	ND ESA non-user	ND ESA user		HD ESA user		HD ESA non-user	PD ESA user
	201753 (ITT)	201753 (ITT)		201754 (ITT)		204716 (AllTreated)	201753 (Efficacy PD)
	Daprodustat (N=50)	Epoetin beta pegol (N=50)	Daprodustat (N=58)	Epoetin beta pegol (N=59)	Daprodustat (N=133)	Darbepoetin alfa (N=134)	Daprodustat (N=28)	Daprodustat (N=52)
Baseline, n	49	50	58	55	122	127	28	52
Geometric mean [a]	22.36	16.45	22.67	21.81	19.39	21.54	26.90	35.37
95% CI [b]	(18.92, 26.42)	(13.55, 19.97)	(18.69, 27.50)	(17.83, 26.68)	(16.56, 22.69)	(18.51, 25.06)	(19.50, 37.11)	(27.74, 45.10)
Week 4, n	48	46	52	57	124	116	26	51
Geometric mean [a]	13.33	10.99	10.50	23.00	17.85	17.09	10.41	17.65
95% CI [b]	(11.08, 16.04)	(9.01, 13.40)	(8.35, 13.22)	(19.00, 27.86)	(15.06, 21.16)	(14.63, 19.96)	(7.76, 13.96)	(14.04, 22.20)
Percent change from baseline at Week 4								
Adjusted geometric mean [c]	-39.32	-40.42	-56.00	4.06	-12.22	-27.75	-64.78	-49.12
95% CI [d]	(-47.59, -29.75)	(-48.60, -30.94)	(-62.23, -48.75)	(-10.34, 20.79)	(-23.19, 0.32)	(-36.87, -17.32)	(-71.34, -56.71)	(-58.20, -38.07)
Week 24 or Week 28, n	46	38	36	51	98	106	21	37
Geometric mean [a]	11.32	23.99	7.80	20.84	11.72	17.35	13.22	12.62
95% CI [b]	(9.19, 13.95)	(18.90, 30.45)	(6.33, 9.61)	(16.18, 26.83)	(9.86, 13.92)	(14.50, 20.74)	(9.37, 18.65)	(9.46, 16.84)
Percent change from baseline at Week 24 or Week 28								
Adjusted geometric mean [c]	-46.57	22.24	-65.25	-2.36	-44.89	-25.99	-55.67	-64.20
95% CI [d]	(-55.94, -35.20)	(-0.78, 50.61)	(-71.98, -56.90)	(-19.55, 18.50)	(-53.26, -35.04)	(-36.83, -13.30)	(-72.52, -28.47)	(-71.89, -54.39)
Week 52, n	40	31	37	47	84	93	-	38
Geometric mean [a]	14.21	22.92	10.87	22.77	13.58	18.47	-	14.71
95% CI [b]	(10.89, 18.56)	(16.71, 31.46)	(8.21, 14.39)	(17.84, 29.07)	(11.28, 16.34)	(15.35, 22.23)	-	(10.69, 20.24)
Percent change from baseline at Week 52								
Adjusted geometric mean [c]	-33.99	14.76	-54.38	7.15	-41.83	-21.40	-	-54.51
95% CI [d]	(-49.05, -14.47)	(-13.98, 53.11)	(-64.78, -40.91)	(-15.79, 36.33)	(-51.52, -30.21)	(-33.98, -6.41)	-	(-67.06, -37.18)

Data Source: 201753 CSR Table 2.118, Table 2.119, Table 2.120, Table 2.121, 201754 CSR Table 2.38, Table 2.39, 204716 CSR Table 2.29, Table 2.31

Note: The parameters were evaluated at Week 24 in 204716 study and evaluated at Week 28 in 201754 study

Note: For adjusted values in 201754 and 201753 study (ND population), analysis is performed by a MMRM with covariates of treatment, Baseline, visit, treatment-by-visit interaction, Baseline-by-visit interaction. For adjusted values in 201753 study (PD population), analysis is performed by a MMRM with covariates of baseline, visit, baseline-by-visit interaction. The values in 204716 were not adjusted with covariates.

Note: PD - ESA non-users are only 3 subjects (201753 study), and the summary statistics for PD-ESA non-users are not shown in this table.

a. Geometric mean: exp(mean on log scale)

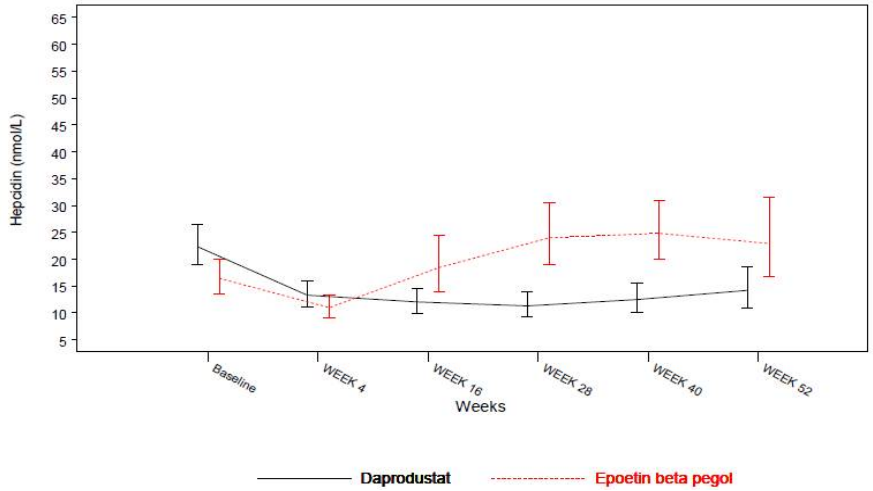
b. 95% CI for geometric mean: [exp(lower limit on log scale), exp(upper limit on log scale)]

c. % change: 100*(exp(mean change on log scale)-1)

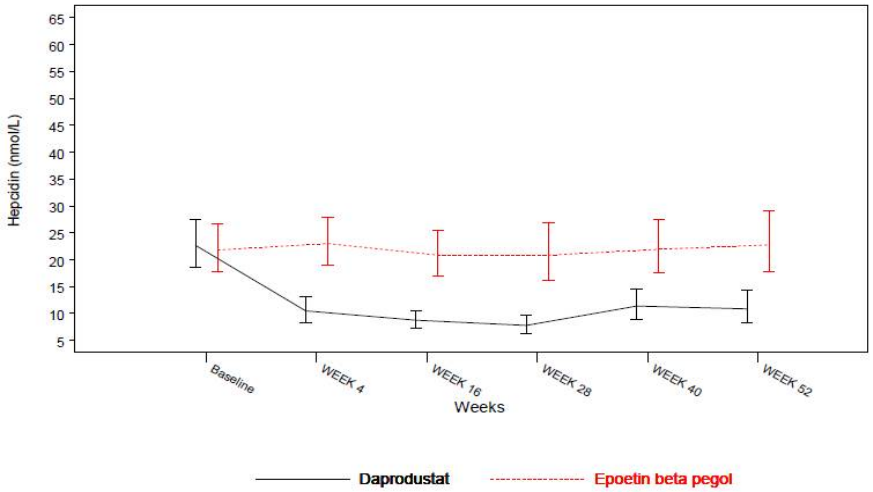
d. % change 95% CI: [100*(exp(lower limit on log scale)-1), 100*(exp(upper limit on log scale)-1)]

図 2.7.3.3-21　　ヘプシジンの推移（幾何平均値及び 95%信頼区間）（201753、201754 試験）

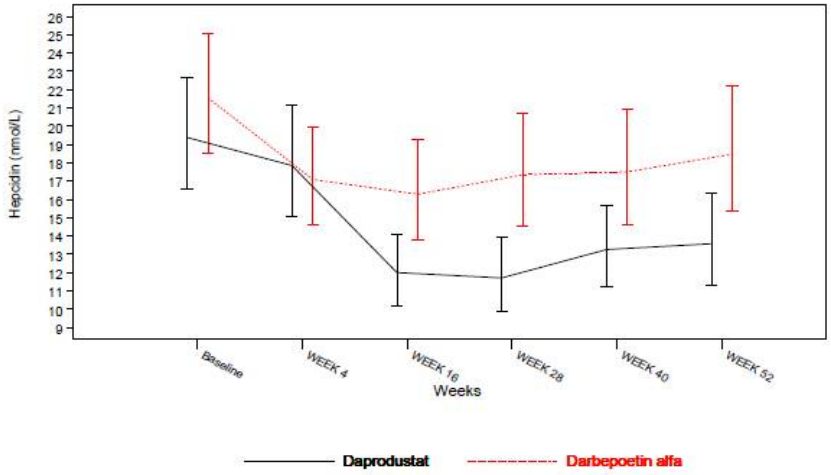
ND 患者－ESA 非使用者（201753 試験、ITT 集団）



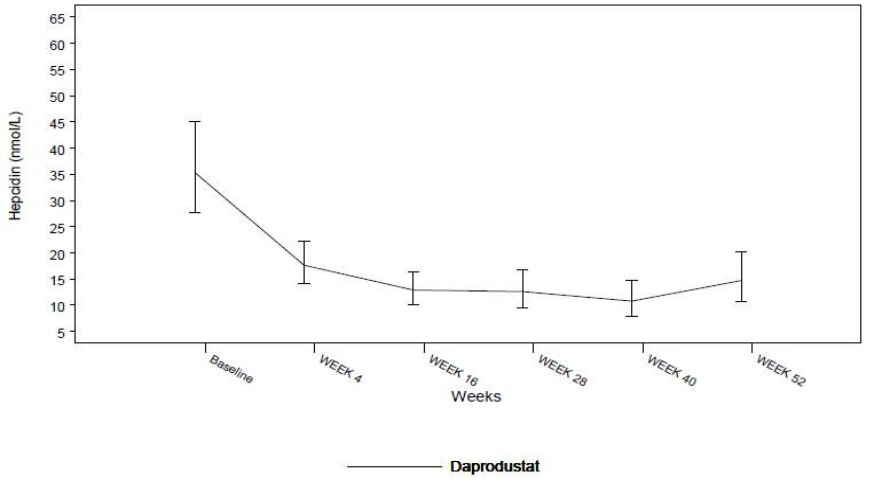
ND 患者－ESA 使用者（201753 試験、ITT 集団）



HD 患者－ESA 使用者（201754 試験、ITT 集団）



PD 患者－ESA 使用者（201753 試験、Efficacy PD 集団）



Data Source: 201753 CSR Figure 200.13 (Post-hoc), Figure 200.14 (Post-hoc), 201754 CSR Figure 2.30

2.7.3.3.2.3.3.　血清鉄、総鉄結合能（TIBC）

第 III 相試験（204716、201754、201753 試験）の血清鉄の推移を表 2.7.3.3-35 及び図 2.7.3.3-22 に、TIBC の推移を表 2.7.3.3-36 及び図 2.7.3.3-23 に示す。なお、ESA 非使用の PD 患者（3 例）については、個々の被験者の鉄パラメータの推移を付録 2.7.3.6.6 に示す。

血清鉄

ダプロデュスタット投与により治療期間にみられた血清鉄の変動において、ND/HD/PD 患者並びに ESA 非使用者/使用者を通して一貫した傾向はみられなかった。ESA 非使用の ND 患者及び ESA 使用中の HD 患者では、ダプロデュスタット投与により血清鉄の上昇を認めたが、その他の患者集団ではベースラインレベル付近を推移した。対照薬との比較では、ND 患者において治療期間中の血清鉄の変化にダプロデュスタット群及びエポエチンベータペゴル群で明らかな差異はみられなかった［投与 52 週時の変化量（調整済み平均値）：ESA 非使用者で+1.5 µmol/L、+1.8 µmol/L、ESA 使用者で-0.2 µmol/L、+0.6 µmol/L］。ESA 使用中の HD 患者では、ダプロデュスタット群では治療期間を通して血清鉄がベースラインから上昇して推移したが、ダルベポエチンアルファ群では治療期間を通してベースライン付近を推移した［投与 52 週時の変化量（調整済み平均値）：+2.1 µmol/L、-0.8 µmol/L］。

TIBC

前治療の ESA 使用の有無に関わらず ND/HD/PD 患者の全てにおいて、ダプロデュスタット投与により治療期間を通して TIBC の上昇を認めた。TIBC 上昇はダプロデュスタット投与により一貫して認められており、トランスフェリン上昇に対する HIF の直接作用の二次的な効果と考えられる。対照薬との比較では、ND 患者においてダプロデュスタット群では TIBC の上昇を示したのに対し、エポエチンベータペゴル群ではベースライン付近を推移した［投与 52 週時の変化量（調整済み平均値）：ESA 非使用者で+7.4 µmol/L、+0.3 µmol/L、ESA 使用者で+7.9 µmol/L、-0.1 µmol/L］。ESA 使用中の HD 患者においても、ダプロデュスタット群では TIBC の上昇を示したのに対し、ダルベポエチンアルファ群ではベースライン付近を推移した［投与 52 週時の変化量（調整済み平均値）：+8.6 µmol/L、+1.2 µmol/L］。

表 2.7.3.3-35　血清鉄の実測値及びベースラインからの変化量（第 III 相試験）

Serum Iron (μmol/L)	ND ESA non-user		ND ESA user		HD ESA user		HD ESA non-user	PD ESA user
	201753 (ITT)		201753 (ITT)		201754 (ITT)		204716 (AllTreated)	201753 (Efficacy PD)
	Daprodustat (N=50)	Epoetin beta pegol (N=50)	Daprodustat (N=58)	Epoetin beta pegol (N=59)	Daprodustat (N=133)	Darbepoetin alfa (N=134)	Daprodustat (N=28)	Daprodustat (N=52)
Baseline, n	50	50	58	59	133	134	28	52
Mean	14.3	13.6	16.5	16.1	12.2	11.7	13.4901	17.2
95% CI	(13.0, 15.7)	(12.0, 15.2)	(15.2, 17.8)	(14.8, 17.4)	(11.4, 12.9)	(11.0, 12.4)	(11.5904, 15.3897)	(15.6, 18.9)
Week 4, n	50	50	57	59	133	134	28	52
Mean	14.4	12.8	17.2	15.7	14.6	11.2	12.6777	15.6
95% CI	(13.2, 15.6)	(11.4, 14.2)	(15.0, 19.4)	(14.5, 16.8)	(13.8, 15.3)	(10.4, 12.0)	(10.6956, 14.6599)	(14.0, 17.3)
Change from baseline at Week 4								
Adjusted mean	0.2	-1.1	0.7	-0.6	2.5	-0.6	-0.8123	-1.3
95% CI	(-1.0, 1.5)	(-2.3, 0.1)	(-0.9, 2.3)	(-2.2, 1.0)	(1.8, 3.3)	(-1.3, 0.1)	(-2.7225, 1.0979)	(-3.0, 0.3)
Week 24 or Week 28, n	49	40	47	53	122	126	28	45
Mean	15.9	17.8	15.6	17.0	14.4	11.7	14.9485	15.8
95% CI	(14.3, 17.4)	(16.0, 19.6)	(13.4, 17.8)	(15.6, 18.4)	(13.5, 15.3)	(10.9, 12.4)	(12.2445, 17.6524)	(14.2, 17.4)
Change from baseline at Week 24 or Week 28								
Adjusted mean	1.8	3.8	-1.1	0.6	2.5	-0.2	1.4584	-1.2
95% CI	(0.3, 3.3)	(2.2, 5.5)	(-2.8, 0.6)	(-1.0, 2.2)	(1.7, 3.3)	(-0.9, 0.6)	(-1.5356, 4.4524)	(-2.8, 0.4)
Week 52, n	44	33	43	48	115	120	-	41
Mean	15.6	15.8	16.6	16.9	13.9	11.2	-	17.7
95% CI	(14.1, 17.1)	(13.9, 17.6)	(14.3, 19.0)	(15.6, 18.3)	(12.9, 14.9)	(10.4,12.0)	-	(14.6, 20.8)
Change from baseline at Week 52								
Adjusted mean	1.5	1.8	-0.2	0.6	2.1	-0.8	-	0.9
95% CI	(0.1, 3.0)	(0.1, 3.5)	(-1.8, 1.4)	(-0.9, 2.0)	(1.2, 2.9)	(-1.6, 0.0)	-	(-2.1, 4.0)

Data Source: 201753 CSR Table 2.122, Table 2.123, Table 2.124, Table 2.125, 201754 CSR Table 2.40, Table 2.41, 204716 CSR Table 2.33, Table 2.35

Note: The parameters were evaluated at Week 24 in 204716 study and evaluated at Week 28 in 201754 study

Note: For adjusted values in 201754 and 201753 study (ND population), analysis is performed by a MMRM with covariates of treatment, Baseline, visit, treatment-by-visit interaction, Baseline-by-visit interaction. For adjusted values in 201753 study (PD population), analysis is performed by a MMRM with covariates of baseline, visit, baseline-by-visit interaction. The values in 204716 were not adjusted with covariates.

Note: PD - ESA non-users are only 3 subjects (201753 study), and the summary statistics for PD-ESA non-users are not shown in this table.

表 2.7.3.3-36　TIBC の実測値及びベースラインからの変化量（第 III 相試験）

TIBC (µmol/L)	ND ESA non-user		ND ESA user		HD ESA user		HD ESA non-user	PD ESA user
	201753 (ITT)		201753 (ITT)		201754 (ITT)		204716 (AllTreated)	201753 (Efficacy PD)
	Daprodustat (N=50)	Epoetin beta pegol (N=50)	Daprodustat (N=58)	Epoetin beta pegol (N=59)	Daprodustat (N=133)	Darbepoetin alfa (N=134)	Daprodustat (N=28)	Daprodustat (N=52)
Baseline, n	50	50	58	59	133	134	28	52
Mean	48.4	48.7	49.1	47.1	45.5	44.5	43.7196	47.0
95% CI	(46.4,50.3)	(46.6,50.8)	(47.3,50.8)	(45.4,48.7)	(44.3, 46.6)	(43.4, 45.7)	(41.0627, 46.3765)	(44.9, 49.0)
Week 4, n	50	50	57	59	133	134	28	52
Mean	55.2	50.1	56.0	46.9	50.5	45.2	52.3100	53.8
95% CI	(52.8, 57.6)	(47.7, 52.4)	(54.0, 58.1)	(45.2, 48.6)	(49.0, 51.9)	(43.9, 46.5)	(49.6228, 54.9972)	(51.4, 56.2)
Change from baseline at Week 4								
Adjusted mean	6.8	1.4	7.1	-0.3	5.0	0.7	8.5904	6.8
95% CI	(5.7, 7.9)	(0.2, 2.5)	(6.1, 8.1)	(-1.2, 0.7)	(4.3, 5.7)	(0.0, 1.3)	(6.6759, 10.5049)	(5.6, 8.1)
Week 24 or Week 28, n	49	40	47	53	122	126	28	45
Mean	57.8	51.1	59.7	48.9	54.2	45.8	53.0584	58.7
95% CI	(55.6, 59.9)	(48.6, 53.5)	(57.1, 62.2)	(47.1, 50.7)	(52.5, 56.0)	(44.3, 47.3)	(49.2111, 56.9056)	(55.5, 62.0)
Change from baseline at Week 24 or Week 28								
Adjusted mean	9.2	2.2	10.6	0.7	8.5	1.2	9.3388	11.0
95% CI	(7.6, 10.8)	(0.5, 4.0)	(8.9, 12.3)	(-0.9, 2.4)	(7.3, 9.7)	(0.0, 2.4)	(5.4917, 13.1859)	(8.6, 13.3)
Week 52, n	44	33	43	48	115	120	-	41
Mean	55.7	49.3	57.0	48.5	54.3	46.0	-	57.3
95% CI	(52.9, 58.6)	(46.3, 52.3)	(54.0, 60.0)	(46.2, 50.7)	(52.2, 56.4)	(44.5, 47.4)	-	(53.4, 61.1)
Change from baseline at Week 52								
Adjusted mean	7.4	0.3	7.9	-0.1	8.6	1.2	-	9.7
95% CI	(5.3, 9.6)	(-2.1, 2.8)	(5.7, 10.0)	(-2.1, 1.9)	(7.1, 10.0)	(-0.3, 2.6)	-	(6.6, 12.7)

Data Source: 201753 CSR Table 2.126, Table 2.127, Table 2.128, Table 2.129, 201754 CSR Table 2.42, Table 2.43, 204716 CSR Table 2.37, Table 2.39

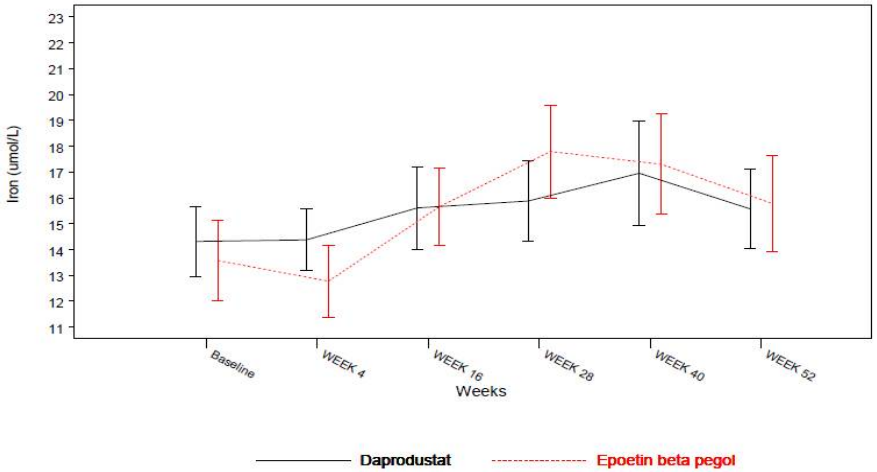
Note: The parameters were evaluated at Week 24 in 204716 study and evaluated at Week 28 in 201754 study

Note: For adjusted values in 201754 and 201753 study (ND population), analysis is performed by a MMRM with covariates of treatment, Baseline, visit, treatment-by-visit interaction, Baseline-by-visit interaction. For adjusted values in 201753 study (PD population), analysis is performed by a MMRM with covariates of baseline, visit, baseline-by-visit interaction. The values in 204716 were not adjusted with covariates.

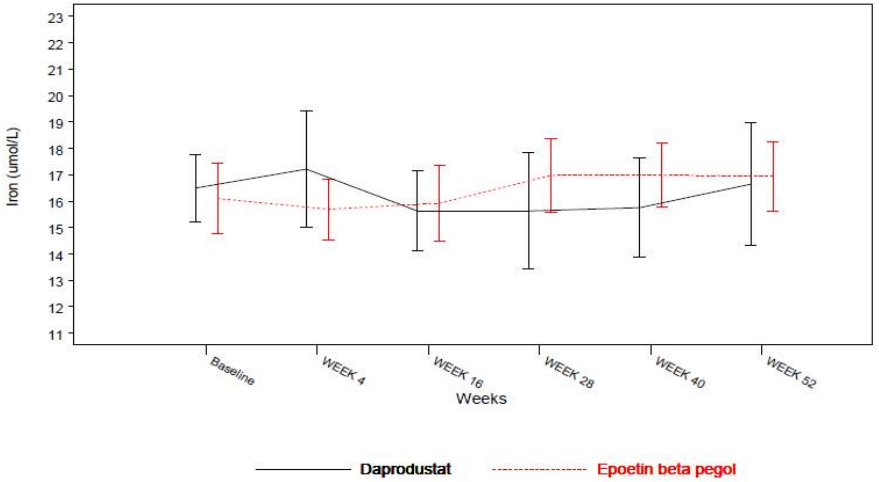
Note: PD - ESA non-users are only 3 subjects (201753 study), and the summary statistics for PD-ESA non-users are not shown in this table.

図 2.7.3.3-22　血清鉄の推移（平均値及び 95%信頼区間）（201753、201754 試験）

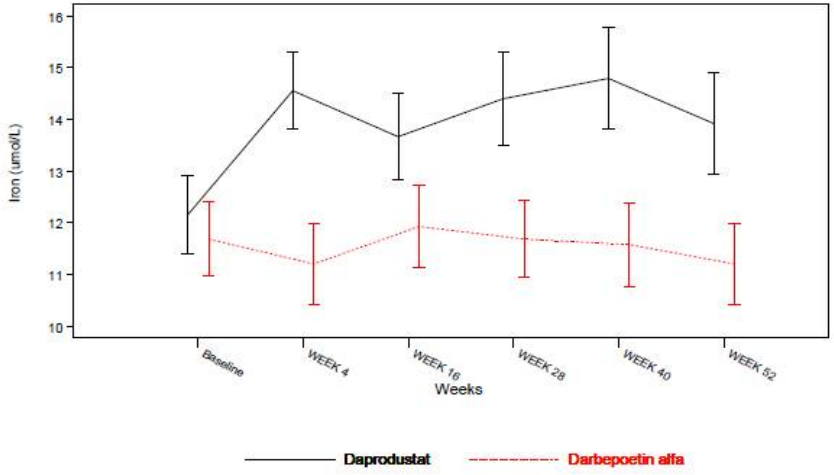
ND 患者－ESA 非使用者（201753 試験、ITT 集団）



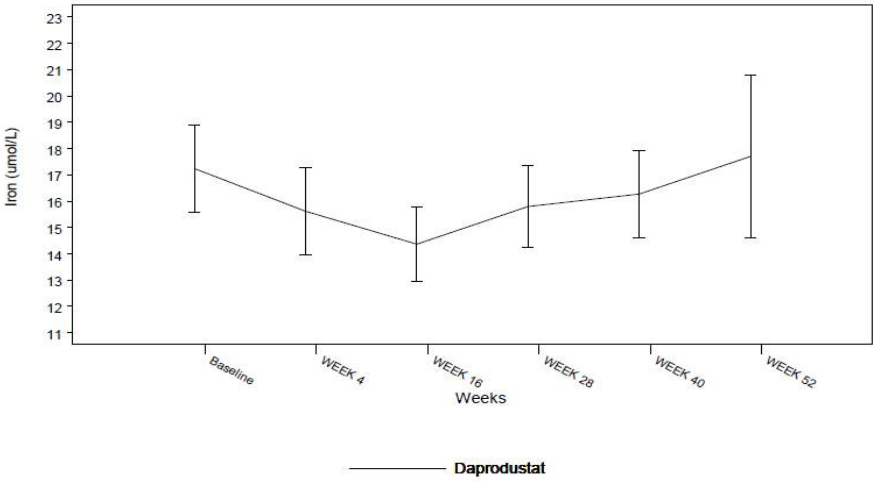
ND 患者－ESA 使用者（201753 試験、ITT 集団）



HD 患者－ESA 使用者（201754 試験、ITT 集団）



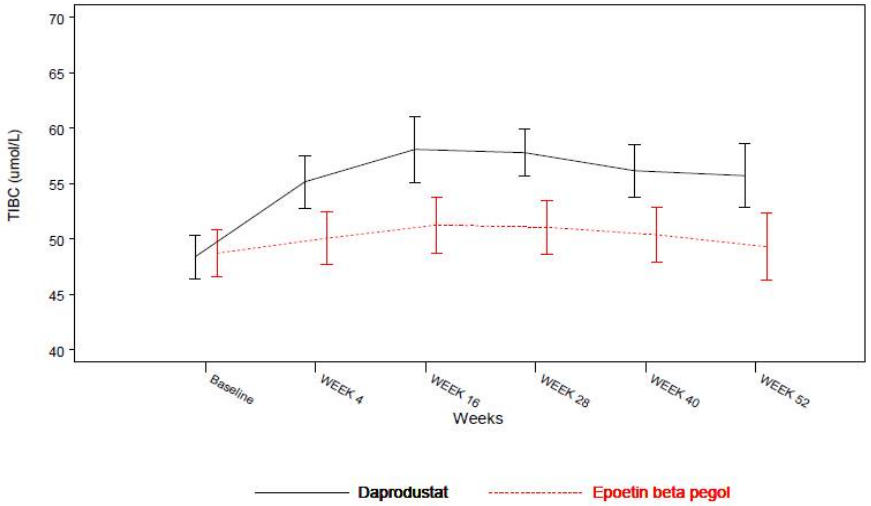
PD 患者－ESA 使用者（201753 試験、Efficacy PD 集団）



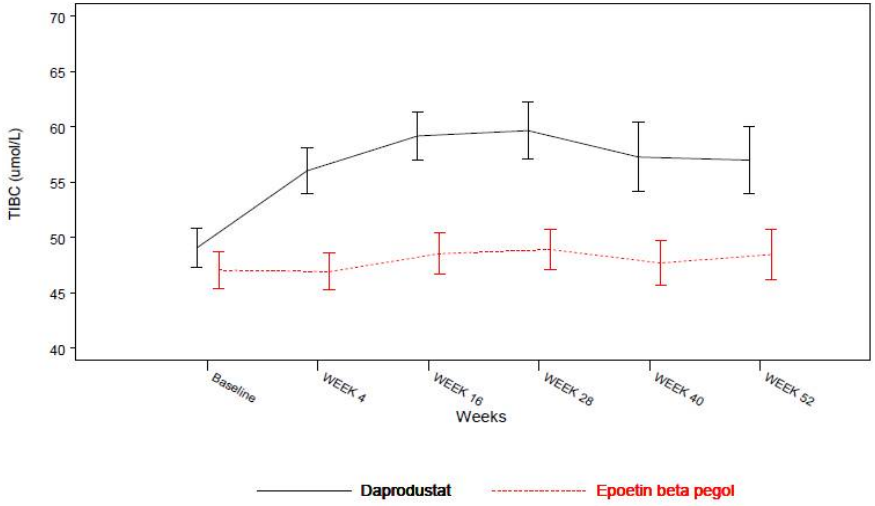
Data Source: 201753 CSR Figure 200.15 (Post-hoc), Figure 200.16 (Post-hoc), 201754 CSR Figure 2.31

図 2.7.3.3-23　TIBC の推移（幾何平均値及び 95%信頼区間）（201753、201754 試験）

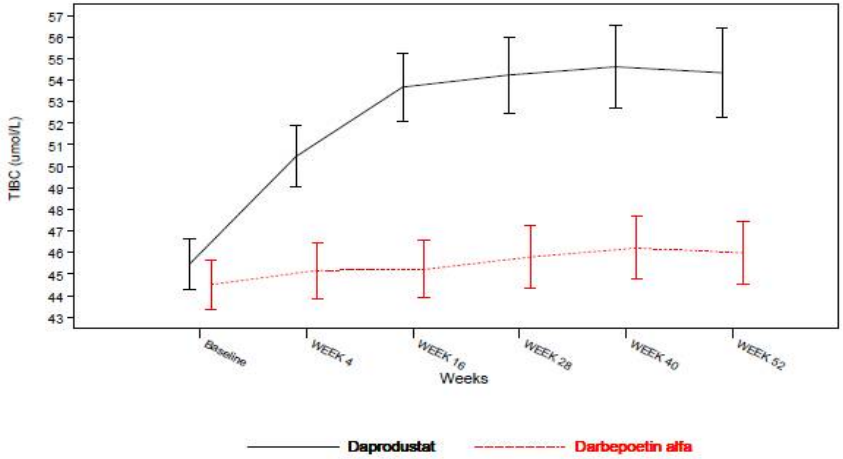
ND 患者－ESA 非使用者（201753 試験、ITT 集団）



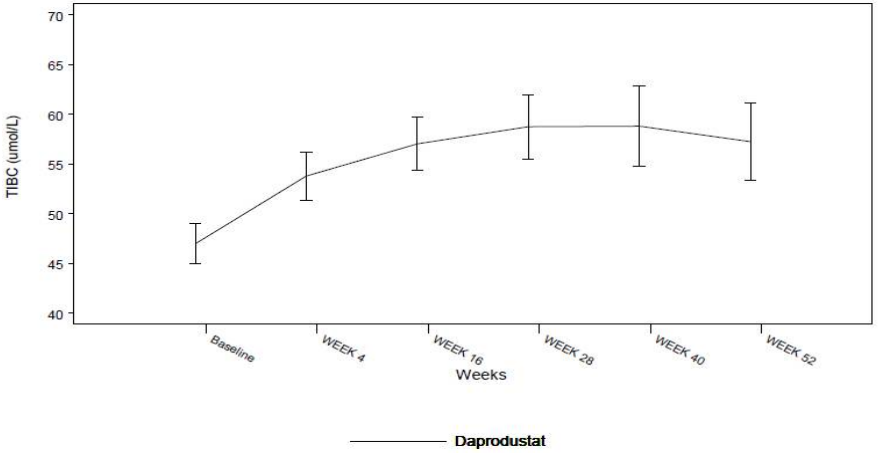
ND 患者－ESA 使用者（201753 試験、ITT 集団）



HD 患者－ESA 使用者（201754 試験、ITT 集団）



PD 患者－ESA 使用者（201753 試験、Efficacy PD 集団）



Data Source: 201753 CSR Figure 200.17 (Post-hoc), Figure 200.18 (Post-hoc), 201754 CSR Figure 2.32

2.7.3.3.2.4.　　エリスロポエチン（EPO）

副次評価項目として血漿中 EPO 濃度を評価した主要な第 II 相試験（PHI116099、PHI113633、PHI113747 試験）の全体集団の結果を述べる。なお、全体として PHI113747、PHI113633 試験の日本人部分集団では、全体集団と一致した結果が得られた（2.7.6 PHI113747 試験 12.2.4.1 及び 13.2.2.1 項、2.7.6 PHI113633 試験 12.2.4.1 及び 13.2.2.1 項）。

ダプロデュスタットの投与 4 週時に血漿 EPO 濃度の用量依存的な上昇が認められた（PHI116099 試験）。また、24 週間の治療期間を通して、投与前の血漿 EPO 濃度はベースラインレベルか又はそれを下回った（PHI113633、PHI113747 試験）。治療期間中の最大血漿 EPO 濃度は、対照群の ESA 注射剤よりも低い傾向があった（表 2.7.3.3-37）。

表 2.7.3.3-37　EPO（IU/L）の最大値及びベースラインからの最大変化量（第 II 相試験、ITT 集団）

Visit		HD ESA user							ND ESA user/non-user					
		PHI116099					PHI113633		PHI113747					
		Placebo (N=18)	Daprodustat				Daprodustat (N=171)	Control [c] (N=39)	ESA non-user		ESA User		Total	
			4 mg (N=19)	6 mg (N=20)	8 mg (N=19)	10 mg (N=20)			Daprodustat (N=123)	Control [d] (N=43)	Daprodustat (N=33)	Control [d] (N=36)	Daprodustat (N=156)	Control [d] (N=79)
Baseline [a]	n [b]	18	19	20	19	20	163	36	123	42	33	36	156	78
	Mean	6.057	7.897	7.476	7.706	13.493	18.91	12.52	13.64	12.73	17.15	16.21	14.38	14.34
	SD	3.1931	6.2820	5.7915	2.7393	20.8553	60.527	9.855	(9.785)	(6.490)	(20.712)	(15.135)	(12.884)	(11.384)
	Median	5.590	4.720	7.090	7.150	6.775	9.24	9.34	10.39	11.57	11.60	11.08	10.53	11.39
	Min, Max	2.50, 12.53	2.50, 22.27	2.50, 26.86	2.50, 13.95	2.56, 95.76	2.5, 755.8	2.6, 54.6	2.5, 63.0	2.5, 31.4	6.0, 100.3	2.5, 61.5	2.5, 100.3	2.5, 61.5
Maximum Observed EPO	n	17	18	20	19	20	163	36	123	42	33	36	156	78
	Mean	12.539	43.148	101.994	158.718	186.938	78.03	1958.97	20.91	39.78	20.84	42.06	20.90	40.83
	SD	6.6112	30.7750	120.7510	151.1926	225.8886	135.879	8455.014	(16.723)	(94.501)	(12.351)	(45.014)	(15.862)	(75.349)
	Median	11.660	33.335	67.985	88.620	82.355	36.50	522.85	15.44	18.34	17.76	28.10	16.06	19.24
	Min, Max	3.42, 23.23	8.23, 111.05	12.21, 513.89	34.27, 554.68	13.06, 838.14	5.2, 1379.3	19.0, 51200.0	4.2, 109.3	4.9, 620.6	8.0, 52.7	5.2, 238.9	4.2, 109.3	4.9, 620.6
Maximum Observed Change from Baseline in EPO	n	17	18	20	19	20	163	36	123	42	33	36	156	78
	Mean	6.658	34.951	94.518	151.012	173.446	59.12	1946.45	7.27	27.05	3.69	25.85	6.52	26.49
	SD	4.5414	28.2718	122.4985	151.2964	226.7241	149.891	8456.313	(12.744)	(94.999)	(20.554)	(38.890)	(14.738)	(74.116)
	Median	6.400	26.445	53.440	78.310	73.015	27.08	512.88	4.47	5.65	5.72	10.36	4.71	6.89
	Min, Max	0.66, 13.93	2.87, 101.72	8.34, 511.39	20.32, 547.22	-18.46, 810.04	-742.5, 1371.6	5.3, 51195.4	-17.0, 82.3	-19.5, 610.9	-78.0, 42.2	-24.9, 187.6	-78.0, 82.3	-24.9, 610.9

Data Source: PHI116099 CSR Table 7.23, Table 7.25, PHI113633 CSR Table 7.049, PHI113747 CSR Table 7.042

a. Baseline is the value at Day 1 for Study PHI116099 and the last pre-dose value for Studies PHI113633 and PHI113747.

b. In Study PHI113633 and PHI113747, number of subjects with baseline measurement and at least one post-baseline measurement.

c. In Study PHI113633, the Control subjects received placebo for the first 4 weeks, then received standard of care open label ESA as required for the remaining 20 weeks to achieve Hgb within the target range

d. In Study PHI113747, the Control subjects received standard of care open label ESA as required to achieve Hgb within the target range during treatment period.

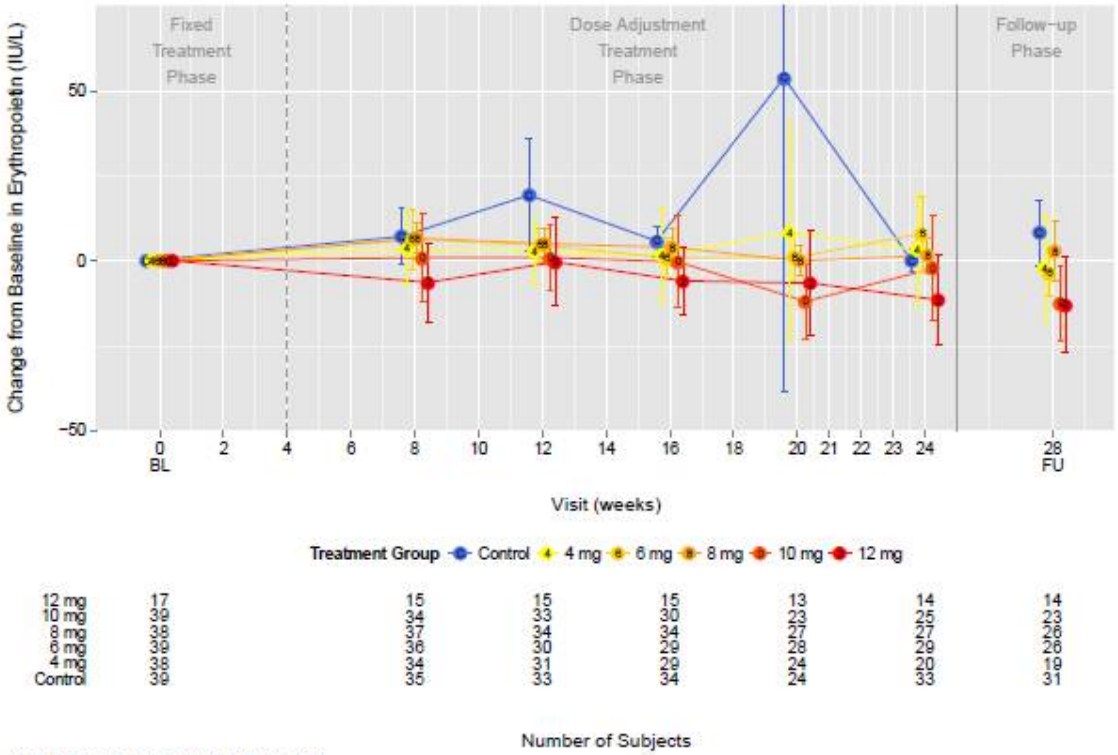
HD 患者（PHI116099 試験）

ベースラインからの EPO ピーク値（投与 2 週時から投与 4 週時の期間中に観察された EPO 最大値）の変化量の解析結果を表 2.7.3.3-37 に示した。ベースラインの EPO 値は 10 mg 群で高かったことを除き投与群間で同様であった。EPO ピーク値の変化量の解析では EPO 値の用量依存的なベースラインからの上昇が認められ、上昇量は 10 mg 群で最大であった。

HD 患者（PHI113633 試験）

EPO のベースラインの平均値は投与群間で同様であった（表 2.7.3.3-37）。24 週時までの治療期間を通して、ダプロデュスタット群における EPO（投与前値）の平均値はベースライン値に近いか下回った（図 2.7.3.3-24）。なお、この EPO 値の推移は、投与 4 週時までは開始用量（ダプロデュスタット群：4、6、8、10、12 mg、対照群：プラセボ）にて投与した結果であり、投与 4 週時以降は用量調節（ダプロデュスタット又は ESA 注射剤）にて投与した結果である。治療期間中の EPO の全測定値のうちの最大値（中央値）は、対照群（522.85 IU/L）でダプロデュスタット群合計（36.50 IU/L）より約 14 倍高かった（表 2.7.3.3-37）。

図 2.7.3.3-24　EPO（IU/L）のベースラインからの変化量の推移（平均値及び 95%信頼区間）（PHI113633 試験、ITT 集団：全体集団）

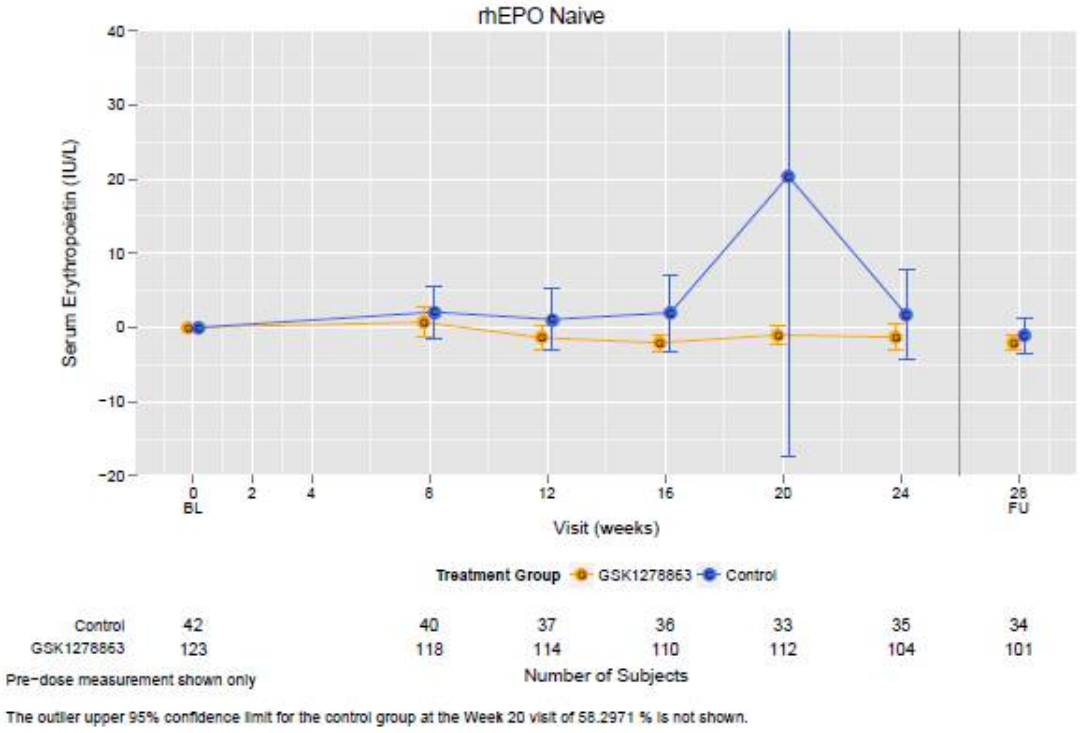


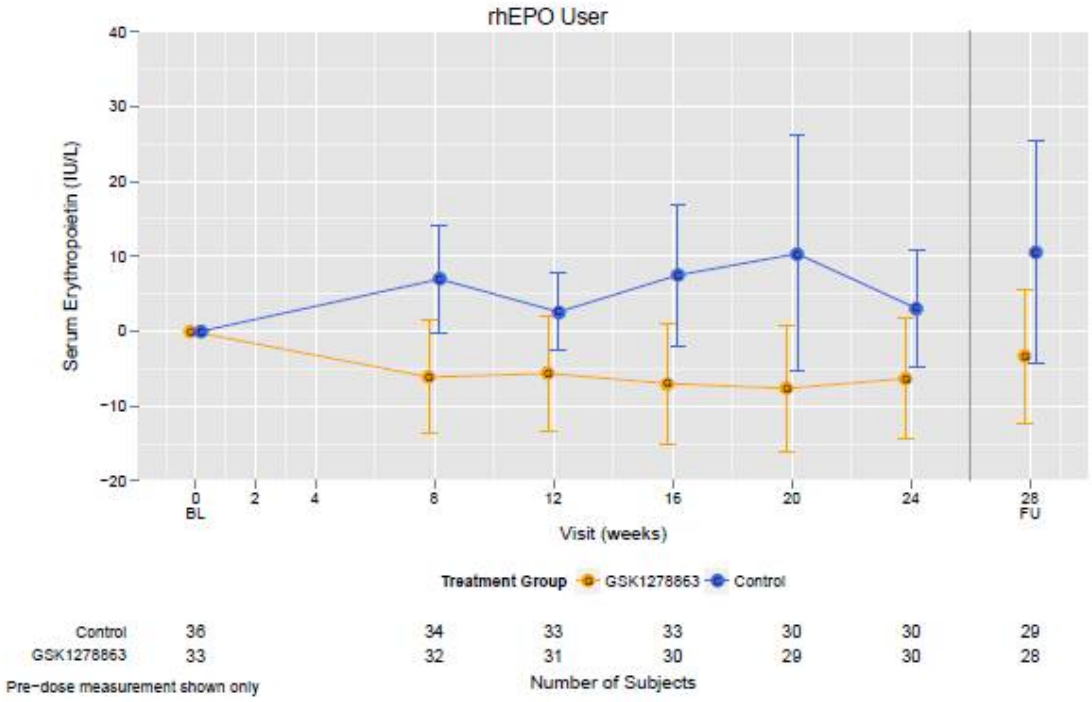
Note: Pre-dose measurements shown only.
The outlier upper 95% confidence limit for the Control group at the Week 20 visit of 146.0741 is not shown.
Data Source: PHI113633CSR Figure 7.062

ND 患者（PHI113747 試験）

EPO のベースラインの平均濃度はダプロデュスタット群及び対照群で同程度であった（表 2.7.3.3-37）。投与 24 週時までの治療期間を通して、ダプロデュスタット群の EPO 濃度（投与前値）の平均値はベースラインに近い値もしくはベースライン値を下回った（図 2.7.3.3-25）。ダプロデュスタット投与後（投与後 3～15 時間の間に採血）の EPO の変化量（中央値）は小さく、治療期間を通して対照群よりも概ね低かった。ただし、対照群では各来院時の EPO 採血は前回の ESA 投与からの経過時間に関わらず行われたため、群間比較に関して明確な結論を述べることはできない。ESA 非使用者では、対照群の EPO 値（投与前値）の平均濃度は投与 20 週時に約 20 IU/L 上昇したが、投与 24 週時にはベースライン値に戻った。ダプロデュスタット群での治療期間中の EPO 濃度の全測定値のうちの最大値（中央値）は、ESA 非使用者で 15.44 IU/L、ESA 使用者で 17.76 IU/L であった（表 2.7.3.3-37）。

図 2.7.3.3-25　EPO（IU/L）のベースラインからの変化量の推移（平均値及び 95%信頼区間）（PHI113747 試験、ITT 集団：全体集団）





Data Source: PHI113747 CSR Figure 7.042

2.7.3.3.2.5.　患者報告アウトカム（健康関連 QOL）

有効性の副次評価項目において、患者報告アウトカムとして健康関連 QOL を評価した第 III 相試験（201753、201754）の結果を述べる。

2.7.3.3.2.5.1.　SF-36

ND/HD/PD 患者集団を通して ESA 非使用者及び使用者のいずれにおいても、ベースラインの身体的側面の QOL サマリースコア（PCS）、精神的側面の QOL サマリースコア（MCS）及び 8 つの下位尺度のスコアの調整済み平均値に、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）で大きな差はみられなかった（表 2.7.3.3-38）。

投与 52 週時の SF-36 の項目（8 つの項目及びサマリースコア）のほとんどにおいて、ダプロデュスタット群及び対照群共にベースラインからの減少を示した。ND/HD/PD 患者集団を通して ESA 非使用者及び使用者のいずれにおいても、全体として SF-36 の各項目のベースラインからの減少量に両群間で明らかな差はみられなかった 。

表 2.7.3.3-38　SF-36 スコアのベースラインからの変化量（201753 及び 201754 試験）

	ND ESA non-user			
	201753 (ITT)			
	Daprodustat (N=50)		Epoetin beta pegol (N=50)	
	Adjusted Mean	95% CI	Adjusted Mean	95% CI
Physical Component Summary (PCS)				
Day 1 (Baseline)	50.351	-	49.528	-
Change from baseline at Week 52	-1.646	(-3.194, -0.097)	-0.292	(-2.016, 1.431)
Mental Component Summary (MCS)				
Day 1 (Baseline)	52.607	-	51.502	-
Change from baseline at Week 52	-1.732	(-4.224, 0.760)	-0.965	(-3.792, 1.862)
Physical Functioning (norm-based score)				
Day 1 (Baseline)	51.347	-	48.955	-
Change from baseline at Week 52	-1.923	(-3.861, 0.016)	-1.466	(-3.604, 0.673)
Role-Physical (norm-based score)				
Day1 (Baseline)	53.113	-	50.823	-
Change from baseline at Week 52	-2.239	(-4.776, 0.298)	-0.056	(-2.906, 2.794)
Bodily Pain (norm-based score)				
Day 1 (Baseline)	52.036	-	52.493	-
Change from baseline at Week 52	-1.077	(-3.500, 1.347)	-0.792	(-3.560, 1.976)
General Health (norm-based score)				
Day 1 (Baseline)	43.990	-	44.547	-
Change from baseline at Week 52	-0.744	(-2.381, 0.893)	0.410	(-1.425, 2.246)
Vitality (norm-based score)				
Day 1 (Baseline)	55.051	-	53.908	-
Change from baseline at Week 52	-2.520	(-4.791, -0.250)	-0.572	(-3.161, 2.018)
Social Functioning (norm-based score)				
Day 1 (Baseline)	53.477	-	53.674	-
Change from baseline at Week 52	-1.476	(-4.036, 1.083)	-3.047	(-6.002, -0.091)
Role-Emotional (norm-based score)				
Day 1 (Baseline)	50.525	-	48.235	-
Change from baseline at Week 52	-2.543	(-5.710, 0.624)	-1.195	(-4.771, 2.382)
Mental Health (norm-based score)				
Day 1 (Baseline)	52.169	-	50.782	-
Change from baseline at Week 52	-0.803	(-3.483, 1.876)	-0.389	(-3.449, 2.670)

	ND ESA user				HD ESA user				PD ESA user	
	201753 (ITT)				201754 (ITT)				201753 (Efficacy PD)	
	Daprodustat (N=58)		Epoetin beta pegol (N=59)		Daprodustat (N=133)		Darbepoetin alfa (N=134)		Daprodustat (N=52)	
	Adjusted Mean	95% CI	Adjusted Mean	95% CI	Adjusted Mean	95% CI	Adjusted Mean	95% CI	Mean	SD
Physical Component Summary (PCS)										
Day 1 (Baseline)	50.736	-	48.461	-	50.052	-	50.420	-	49.456	5.7241
Change from baseline at Week 52	-0.991	(-2.562, 0.579)	-0.188	(-1.681, 1.305)	-1.168	(-2.119, -0.216)	-0.807	(-1.740, 0.126)	-2.631	5.5516
Mental Component Summary (MCS)										
Day 1 (Baseline)	52.645	-	53.295	-	53.339	-	53.461	-	51.854	8.6169
Change from baseline at Week 52	-1.638	(-3.996, 0.720)	-3.496	(-5.733, -1.259)	-1.481	(-2.848, -0.115)	-1.762	(-3.102, -0.423)	-1.657	9.7344
Physical Functioning (norm-based score)										
Day 1 (Baseline)	50.081	-	48.704	-	50.795	-	50.500	-	49.429	7.8627
Change from baseline at Week 52	-0.525	(-2.015, 0.965)	-0.706	(-2.124, 0.712)	-1.045	(-2.003, -0.087)	-0.617	(-1.557, 0.323)	-3.613	6.6742
Role-Physical (norm-based score)										
Day1 (Baseline)	53.096	-	51.187	-	52.386	-	53.013	-	50.811	8.6982
Change from baseline at Week 52	-1.276	(-3.373, 0.820)	-1.331	(-3.312, 0.649)	-1.253	(-2.621, 0.115)	-1.431	(-2.772, -0.090)	-2.148	8.7301
Bodily Pain (norm-based score)										
Day 1 (Baseline)	53.097	-	51.229	-	51.862	-	52.928	-	54.584	7.5125
Change from baseline at Week 52	-1.282	(-3.826, 1.263)	-1.874	(-4.287, 0.539)	-1.524	(-3.016, -0.031)	-1.806	(-3.269, -0.343)	-3.254	9.5632
General Health (norm-based score)										
Day 1 (Baseline)	45.743	-	44.430	-	46.146	-	46.279	-	43.652	6.5364
Change from baseline at Week 52	-0.363	(-2.144, 1.417)	-0.642	(-2.336, 1.051)	-1.595	(-2.659, -0.531)	-0.393	(-1.436, 0.649)	-0.581	4.7004
Vitality (norm-based score)										
Day 1 (Baseline)	55.823	-	54.618	-	55.091	-	55.013	-	52.924	8.5386
Change from baseline at Week 52	-3.373	(-5.661, -1.085)	-2.087	(-4.268, 0.093)	-1.651	(-3.006, -0.296)	-0.629	(-1.958, 0.700)	-2.390	6.3019
Social Functioning (norm-based score)										
Day 1 (Baseline)	53.357	-	53.556	-	52.948	-	53.124	-	51.131	7.7709
Change from baseline at Week 52	-0.703	(-2.616, 1.210)	-2.372	(-4.184, -0.560)	-1.268	(-2.631, 0.095)	-2.320	(-3.656, -0.984)	-1.930	11.1011
Role-Emotional (norm-based score)										
Day 1 (Baseline)	50.901	-	50.270	-	51.622	-	51.395	-	50.208	10.5639
Change from baseline at Week 52	0.132	(-2.851, 3.114)	-3.684	(-6.500, -0.868)	-1.884	(-3.533, -0.234)	-2.219	(-3.837, -0.601)	-3.724	13.2080
Mental Health (norm-based score)										
Day 1 (Baseline)	51.226	-	52.092	-	52.558	-	53.189	-	52.239	7.9930
Change from baseline at Week 52	-2.227	(-4.664, 0.209)	-2.405	(-4.727, -0.082)	-1.002	(-2.361, 0.357)	-1.135	(-2.467, 0.197)	-0.785	7.3999

Data Source: 201753 CSR Table 4.3, Table 4.4, Table 4.8, Table 4.30, 201754 CSR Table 4.1, Table 4.8
Note: For the respective QoL parameter, analysis is performed by MMRM with covariates of treatment, baseline, visit, treatment-by-visit interaction, baseline-by-visit interaction.
Note: PD - ESA non-users are only 3 subjects (201753 study), and the summary statistics for PD-ESA non-users are not shown in this table.
Note: Baseline values are not adjusted mean.
Note: 2009 U.S. general population was used for the calculation of norm-based score.

2.7.3.3.2.5.2.　EuroQol Health Utility Index（EQ-5D-5L、EQ-VAS）

ND/HD/PD 患者集団を通して ESA 非使用者及び使用者のいずれにおいても、ベースラインの EQ-5D-5L 効用値及び EQ-VAS スコアの調整済み平均値は、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）との間で大きな差はみられなかった（表 2.7.3.3-39、表 2.7.3.3-40）。

全体として、両群共に投与 52 週時の EQ-5D-5L 効用値及び EQ-VAS スコアにベースラインからの明らかな変化はみられなかった。

表 2.7.3.3-39　EQ-5D-5L 効用値のベースラインからの変化量（201753 及び 201754 試験）

	ND ESA non-user			
	201753 (ITT)			
	Daprodustat (N=50)		Epoetin beta pegol (N=50)	
	Adjusted Mean	95% CI	Adjusted Mean	95% CI
Day 1 (Baseline)	0.8502	-	0.8716	-
Change from baseline at Week 52	-0.0189	(-0.0642, 0.0264)	-0.0438	(-0.0945, 0.0069)

	ND ESA user				HD ESA user				PD ESA user	
	201753 (ITT)				201754 (ITT)				201753 (Efficacy PD)	
	Daprodustat (N=58)		Epoetin beta pegol (N=59)		Daprodustat (N=133)		Darbepoetin alfa (N=134)		Daprodustat (N=52)	
	Adjusted Mean	95% CI	Adjusted Mean	95% CI	Adjusted Mean	95% CI	Adjusted Mean	95% CI	Mean	SD
Day 1 (Baseline)	0.8442	-	0.8598	-	0.8840	-	0.8637	-	0.8636	0.14900
Change from baseline at Week 52	0.0105	(-0.0245, 0.0454)	-0.0520	(-0.0851, -0.0188)	-0.0408	(-0.0661, -0.0156)	-0.0328	(-0.0575, -0.0080)	-0.0521	0.14752

Data Source: 201753 CSR Table 4.15, Table 4.16, Table 4.20, Table 4.32, 201754 CSR Table 4.4, Table 4.9
Note: Baseline values are not adjusted mean.
Note: Index Values are carried out using "EQ-5D-5 L_Crosswalk_Index_Value_Calculator.v2" (can be downloaded from the EuroQol website).　Japan specific value set is used.
Note: Analysis is performed by MMRM with covariates of treatment, baseline, visit, treatment-by-visit interaction, baseline-by-visit interaction.

表 2.7.3.3-40　EQ-VAS スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

	ND ESA non-user			
	Daprodustat (N=50)		Epoetin beta pegol (N=50)	
	Adjusted Mean	95% CI	Adjusted Mean	95% CI
Day 1 (Baseline)	76.5	-	75.2	-
Change from baseline at Week 52	0.4252	(-3.8635, 4.7140)	-2.3801	(-7.2777, 2.5174)

	ND ESA user				HD ESA user				PD ESA user	
	201753 (ITT)				201754 (ITT)				201753 (Efficacy PD)	
	Daprodustat (N=58)		Epoetin beta pegol (N=59)		Daprodustat (N=133)		Darbepoetin alfa (N=134)		Daprodustat (N=52)	
	Adjusted Mean	95% CI	Adjusted Mean	95% CI	Adjusted Mean	95% CI	Adjusted Mean	95% CI	Mean	SD
Day 1 (Baseline)	72.8	-	74.3	-	75.7	-	76.6	-	75.7	18.67
Change from baseline at Week 52	3.1025	(-1.1118, 7.3168)	-2.2782	(-6.2970, 1.7406)	-0.0225	(-2.6910, 2.6460)	0.6340	(-1.9820, 3.2500)	-1.3	12.12

Data Source: 201753 CSR Table 4.23, Table 4.24, Table 4.28 Table 4.34, 201754 CSR Table 4.6, Table 4.10
Note: Baseline values are not adjusted mean.
Note: Analysis is performed by MMRM with covariates of treatment, baseline, visit, treatment-by-visit interaction, baseline-by-visit interaction.

2.7.3.3.3.　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1.　有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）の平均ヘモグロビン値に関する部分集団解析

201753 及び 201754 試験の主要評価項目である有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）の平均 Hgb 値（MMRM）について、年齢、性別、前治療 ESA の投与量・種類、エリスロポエチン抵抗性指数（ERI）、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よる部分集団解析を行った。加えて、201753 試験では前治療 ESA の有無、ベースラインの Hgb 値及び CKD ステージ別、201754 試験では透析期間別によっても解析した。

ND 患者集団（201753 試験）及び HD 患者集団（201754 試験）共に、有効性主要評価期間の平均 Hgb 値（推定値）は全ての部分集団を通し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群、ダルベポエチンアルファ群）共に目標範囲内であった（表 2.7.3.3-41）。群間差の信頼区間の下限はいずれの部分集団においても-1.0 g/dL を上回っており、全体集団と一致した結果であった（図 2.7.3.3-26）。

表 2.7.3.3-41　投与 40～52 週時の平均 Hgb 値の部分集団解析（201753 及び 201754 試験、ITT 集団）

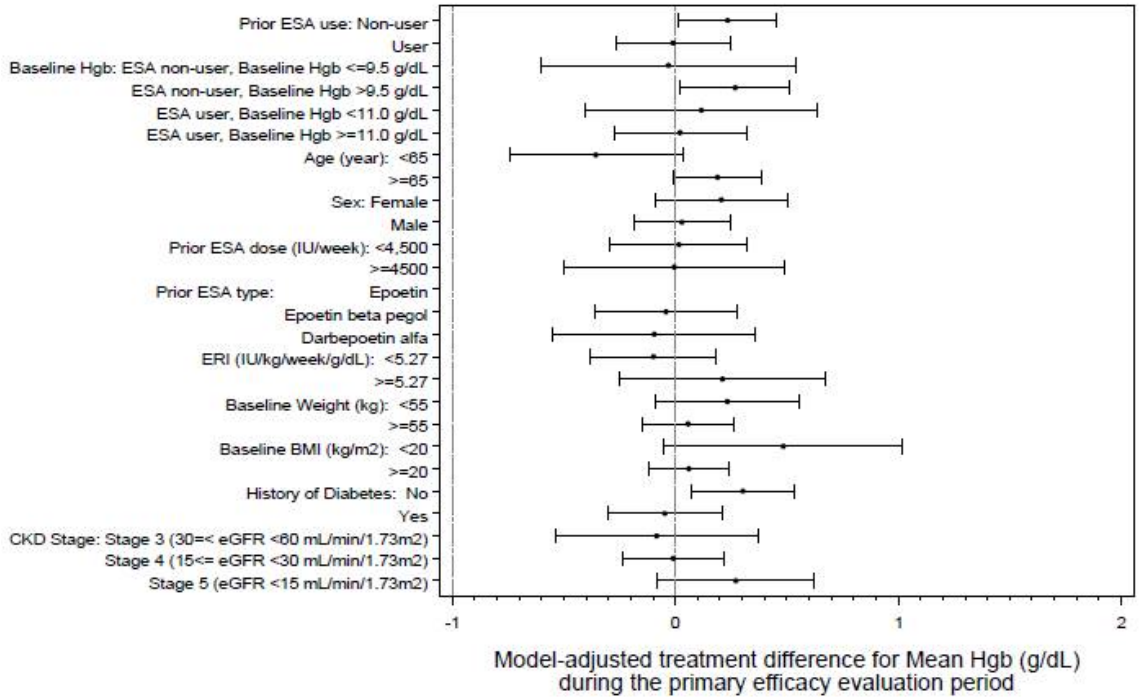
	ND ESA user/non-user		HD ESA user	
	201753		201754	
	Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)	Daprodustat (N=133)	Darbepoetin alfa (N=134)
Age (year)				
<65	n=30	n=16	n=66	n=64
Estimate (95% CI)	11.87 (11.65, 12.09)	12.23 (11.93, 12.52)	10.94 (10.77, 11.11)	10.94 (10.78, 11.11)
≥65	n=78	n=93	n=67	n=70
Estimate (95% CI)	12.00 (11.86, 12.14)	11.81 (11.67, 11.95)	10.84 (10.66, 11.02)	10.72 (10.55, 10.89)
Sex				
Female	n=42	n=40	n=43	n=45
Estimate (95% CI)	11.97 (11.77, 12.18)	11.76 (11.55, 11.98)	10.81 (10.60, 11.02)	10.92 (10.72, 11.12)
Male	n=66	n=69	n=90	n=89
Estimate (95% CI)	11.98 (11.83, 12.13)	11.95 (11.80, 12.10)	10.92 (10.77, 11.08)	10.79 (10.64, 10.94)
Prior ESA dose (IU/week)				
<4,500	n=40	n=40	n=69	n=73
Estimate (95% CI)	12.12 (11.88, 12.35)	12.10 (11.90, 12.30)	11.12 (10.97, 11.28)	10.91 (10.76, 11.06)
≥4,500 and <6,000 [a]	n=18	n=19	n= 34	n=29
Estimate (95% CI)	11.81 (11.46, 12.15)	11.81 (11.46, 12.16)	10.84 (10.63, 11.04)	10.73 (10.51, 10.95)
≥6,000	-	-	n=30	n=32
Estimate (95% CI)	-	-	10.44 (10.14, 10.73)	10.71 (10.42, 10.99)
Prior ESA type				
Epoetin	-	-	n=52	n=57
Estimate (95% CI)	-	-	10.80 (10.57, 11.02)	10.78 (10.56, 11.00)
Epoetin beta pegol	n=33	n=38	n=11	n=13
Estimate (95% CI)	11.96 (11.72, 12.20)	12.00 (11.79, 12.21)	10.95 (10.52, 11.37)	10.99 (10.63, 11.34)
Darbepoetin alfa	n=25	n=21	n=70	n=64
Estimate (95% CI)	12.01 (11.69, 12.32)	12.10 (11.78, 12.43)	10.90 (10.75, 11.05)	10.88 (10.73, 11.03)

	ND ESA user/non-user		HD ESA user	
	201753		201754	
	Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)	Daprodustat (N=133)	Darbepoetin alfa (N=134)
ERI (IU/kg/week/g/dL)				
<5.27	n=28	n=34	-	-
Estimate (95% CI)	12.10 (11.88, 12.32)	12.20 (12.03, 12.37)	-	-
≥5.27	n=30	n=25	-	-
Estimate (95% CI)	11.93 (11.62, 12.23)	11.71 (11.37, 12.05)	-	-
<4.79	-	-	n=41	n=48
Estimate (95% CI)	-	-	11.09 (10.88, 11.29)	11.03 (10.84, 11.21)
≥4.79 and <8.00	-	-	n=45	n=44
Estimate (95% CI)	-	-	11.07 (10.88, 11.25)	10.73 (10.54, 10.92)
≥8.00	-	-	n=47	n=42
Estimate (95% CI)	-	-	10.56 (10.33, 10.78)	10.69 (10.46, 10.93)
Period of Time on Dialysis (year)				
<5	-	-	n=59	n=64
Estimate (95% CI)	-	-	10.80 (10.62, 10.98)	10.84 (10.66, 11.01)
≥5 and <10	-	-	n=39	n=29
Estimate (95% CI)	-	-	10.85 (10.60, 11.10)	10.85 (10.57, 11.14)
≥10	-	-	n=35	n=41
Estimate (95% CI)	-	-	11.03 (10.79, 11.26)	10.87 (10.66, 11.07)
Baseline Weight (kg)				
<55	n=40	n=36	n=56	n=47
Estimate (95% CI)	11.90 (11.67, 12.12)	11.66 (11.43, 11.89)	10.82 (10.62, 11.02)	10.69 (10.47, 10.90)
≥55	n=68	n=73	n=77	n=87
Estimate (95% CI)	12.01 (11.87, 12.16)	11.96 (11.81, 12.10)	10.94 (10.79, 11.10)	10.90 (10.76, 11.04)
Baseline BMI (kg/m^2)				
<20	n=21	n=15	n=41	n=33
Estimate (95% CI)	11.92 (11.57, 12.27)	11.44 (11.05, 11.83)	10.87 (10.63, 11.11)	10.74 (10.47, 11.01)
≥20	n=87	n=94	n=92	n=101
Estimate (95% CI)	12.00 (11.87, 12.12)	11.94 (11.81, 12.06)	10.89 (10.75, 11.03)	10.86 (10.73, 10.99)
History of Diabetes				
No	n=60	n=52	n=77	n=82
Estimate (95% CI)	12.00 (11.84, 12.15)	11.70 (11.53, 11.86)	10.99 (10.82, 11.16)	10.85 (10.69, 11.01)
Yes	n=48	n=57	n=56	n=52
Estimate (95% CI)	11.97 (11.78, 12.15)	12.01 (11.83, 12.19)	10.77 (10.59, 10.94)	10.81 (10.63, 10.99)

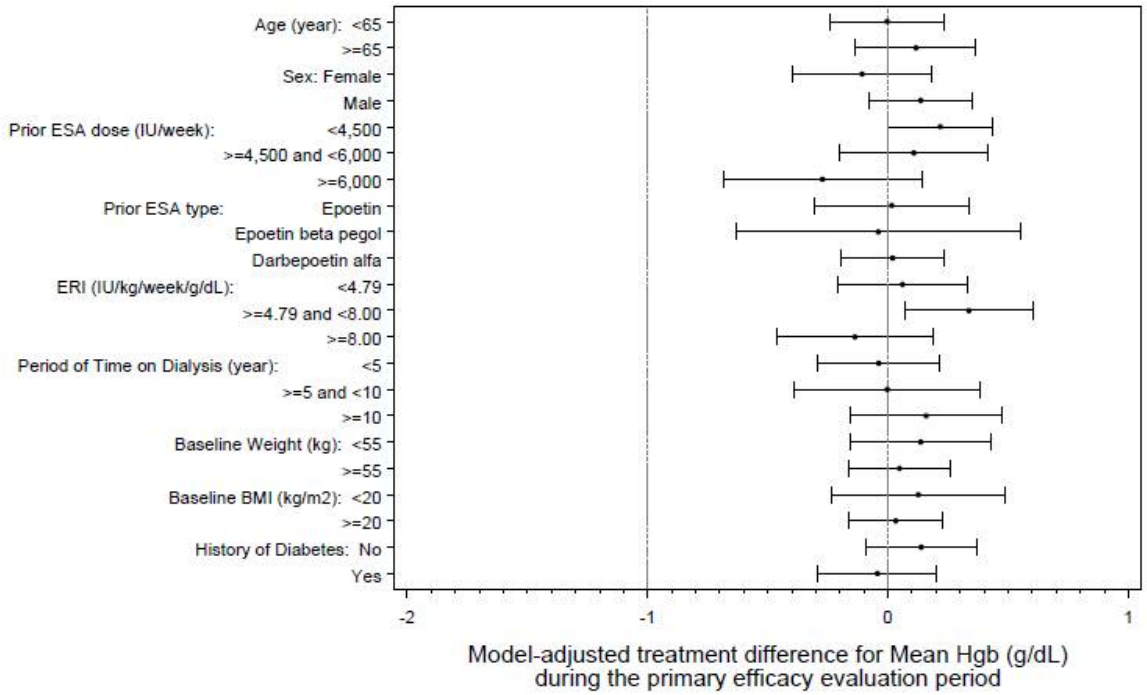
Data Source: 201753 CSR Table 2.16, 201754 CSR Table 2.7
CI = Confidence Interval
Note: Analysis is performed by a MMRM with covariates of treatment, baseline Hgb, visit, treatment-by-visit interaction, baseline Hgb-by-visit interaction.
Note: Subjects who have Hgb at only baseline and Week 2 are not included in the analysis.
a. The prior ESA dose category is ≥4,500 IU/week in Study 201753

図 2.7.3.3-26　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）

＜ND 患者－ESA 非使用者/使用者（201753 試験）＞



＜HD 患者－ESA 使用者（201754 試験）＞



Data Source: 201753 CSR Figure 2.15, 201754 CSR Figure 2.7
Note: Treatment difference = Daprodustat - Control (Darbepoetin Alfa or. Epoetin beta pegol)
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.

重要な副次評価項目である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についても、同じ部分集団を用いて部分集団解析を行った。

ダプロデュスタット群において各部分集団における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は、ND 患者集団（201753 試験）では 83～96%、HD 患者集団（201754 試験）では 74～100%の範囲で部分集団間に明らかな有効性の差異はみられず、対照群（エポエチンベータペゴル群 85～100%、ダルベポエチンアルファ群 86～96%）と比べても明らかな群間差はみられなかった（表 2.7.3.3-42）。ダプロデュスタットの対照薬に対するオッズ比は、いずれの部分集団でもその 95%信頼区間の下限が 1.0 より小さく、全体集団と一致した結果であった（図 2.7.3.3-27）。

表 2.7.3.3-42　投与 40～52 週時の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合の部分集団解析（201753 及び 201754 試験、mITT 集団）

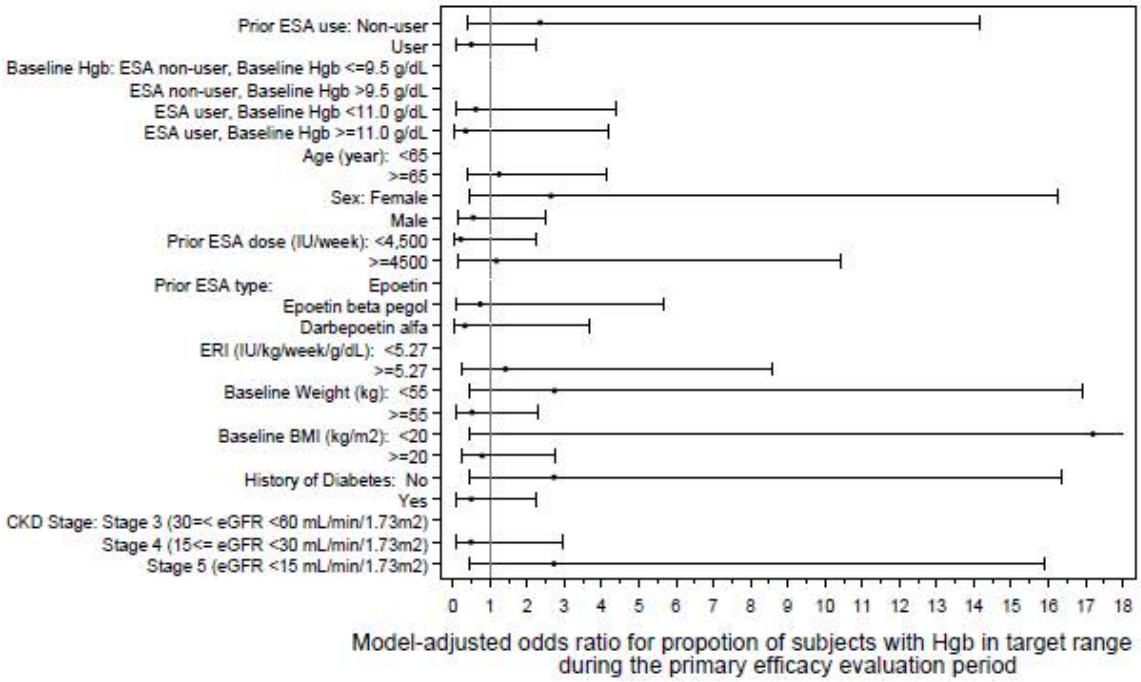
	ND ESA user/non-user		HD ESA user	
	201753		201754	
	Daprodustat (N=88)	Epoetin beta pegol (N=87)	Daprodustat (N=120)	Darbepoetin alfa (N=125)
Age (year)				
<65	N=23	N=13	n=60	n=62
Responder, n (%)	21 (91)	13 (100)	54 (90)	58 (94)
≥65	n=65	n=74	n=60	n=63
Responder, n (%)	60 (92)	67 (91)	51 (85)	55 (87)
Sex				
Female	n=35	n=31	n=39	n=42
Responder, n (%)	33 (94)	27 (87)	33 (85)	40 (95)
Male	n=53	n=56	n=81	n=83
Responder, n (%)	48 (91)	53 (95)	72 (89)	73 (88)
Prior ESA dose (IU/week)				
<4,500	n=26	n=35	n=63	n=70
Responder, n (%)	23 (88)	34 (97)	56 (89)	64 (91)
≥4,500 and <6,000 [a]	n=17	n=16	n=30	n=26
Responder, n (%)	15 (88)	14 (88)	29 (97)	24 (92)
≥6,000	-	-	n=27	n=29
Responder, n (%)	-	-	20 (74)	25 (86)
Prior ESA type				
Epoetin	n=0	n=0	n=48	n=50
Responder, n (%)	-	-	37 (77)	44 (88)
Epoetin beta pegol	n=25	n=33	n=10	n=13
Responder, n (%)	23 (92)	31 (94)	10 (100)	12 (92)
Darbepoetin alfa	n=18	n=18	n= 62	n=62
Responder, n (%)	15 (83)	17 (94)	58 (94)	57 (92)
ERI (IU/kg/week/g/dL)				
<5.27	n=19	n=31	-	-
Responder, n (%)	17 (89)	31 (100)	-	-
≥5.27	n=24	n=20	-	-
Responder, n (%)	21 (88)	17 (85)	-	-
<4.79	-	-	n=38	n=46
Responder, n (%)	-	-	33 (87)	44 (96)
≥4.79 and <8.00	-	-	n=40	n=40
Responder, n (%)	-	-	38 (95)	35 (88)
≥8.00	-	-	n= 42	n=39
Responder, n (%)	-	-	34 (81)	34 (87)

	ND ESA user/non-user		HD ESA user	
	201753		201754	
	Daprodustat (N=88)	Epoetin beta pegol (N=87)	Daprodustat (N=120)	Darbepoetin alfa (N=125)
Period of Time on Dialysis (year)				
<5	-	-	n=55	n=59
Responder, n (%)	-	-	51 (93)	51 (86)
≥5 and <10	-	-	n=34	n=27
Responder, n (%)	-	-	28 (82)	26 (96)
≥10	-	-	n=31	n=39
Responder, n (%)	-	-	26 (84)	36 (92)
Baseline Weight (kg)				
<55	n=32	n=29	n=51	n=42
Responder, n (%)	30 (94)	25 (86)	41 (80)	36 (86)
≥55	n=56	n=58	n=69	n=83
Responder, n (%)	51 (91)	55 (95)	64 (93)	77 (93)
Baseline BMI (kg/m^2)				
<20	n=16	n=13	n=38	n=29
Responder, n (%)	15 (94)	11 (85)	29 (76)	25 (86)
≥20	n=72	n=74	n=82	n=96
Responder, n (%)	66 (92)	69 (93)	76 (93)	88 (92)
History of Diabetes				
No	n=47	n=42	n=70	n=77
Responder, n (%)	45 (96)	38 (90)	59 (84)	70 (91)
Yes	n=41	n=45	n=50	n=48
Responder, n (%)	36 (88)	42 (93)	46 (92)	43 (90)

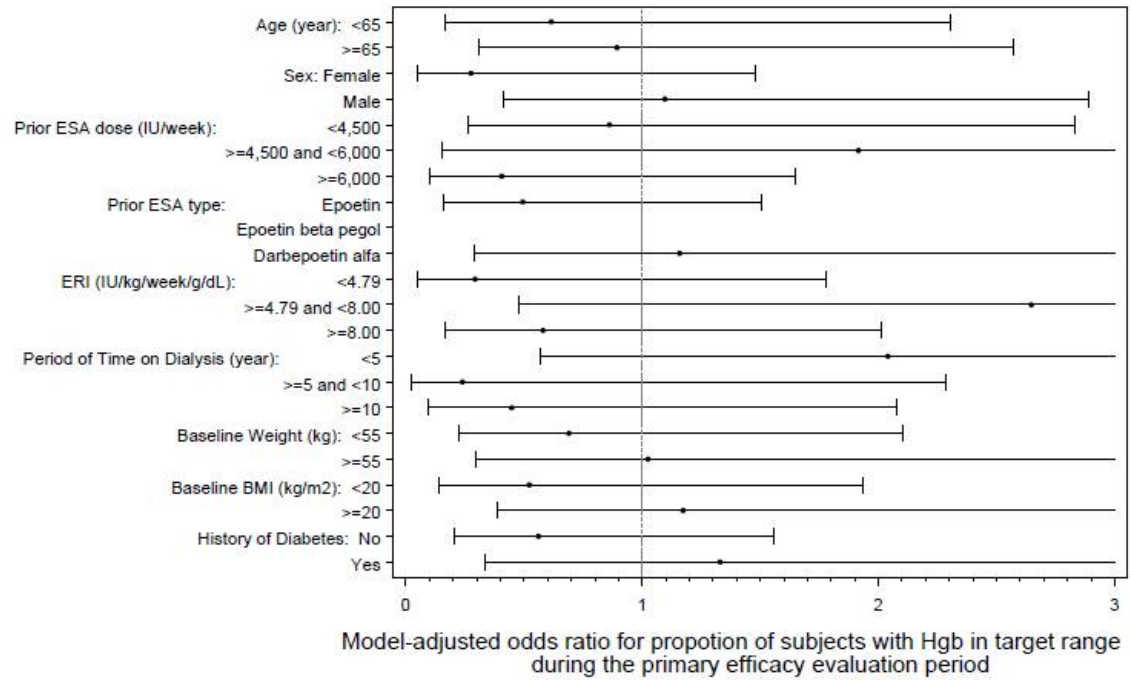
Data Source: 201753 CSR Table 2.29, 201754 CSR Table 2.18
Note: If a central laboratory Hgb is missing and the corresponding valid Hemocue Hgb is available, the Hemocue Hgb is used.
Note: Responder is defined as subjects with the mean Hgb within target range during the primary efficacy evaluation period.
Note: Target Hgb range is 11.0-13.0 g/dL for ND population and 10.0-12.0 g/dL for HD population
a. The prior ESA dose category is ≥4500 IU/week in Study 201753.

図 2.7.3.3-27　　投与 40～52 週時の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合の部分集団解析：Forest Plot（201753 及び 201754 試験、mITT 集団）

＜ND 患者－ESA 非使用者/使用者（201753 試験）＞



＜HD 患者－ESA 使用者（201754 試験）＞



Data Source: 201753 CSR Figure 2.21, 201754 CSR Figure 2.12
Note: Odds ratio = Daprodustat / Control (Darbepoetin Alfa or Epoetin beta pegol)
Note: Estimates and 95% CIs are shown.
Note: Analysis is performed by a logistic regression with terms including treatment and baseline Hgb
Note: When odds ratio is undefined (e.g. 100% responder in a group), it will not be presented
Note: The x-axis is cut off at 3. An upper limit of 95% CI is not presented where the value is out of x-axis range.

2.7.3.3.3.2.　治療期間を通した Hgb 変化等に関する部分集団解析

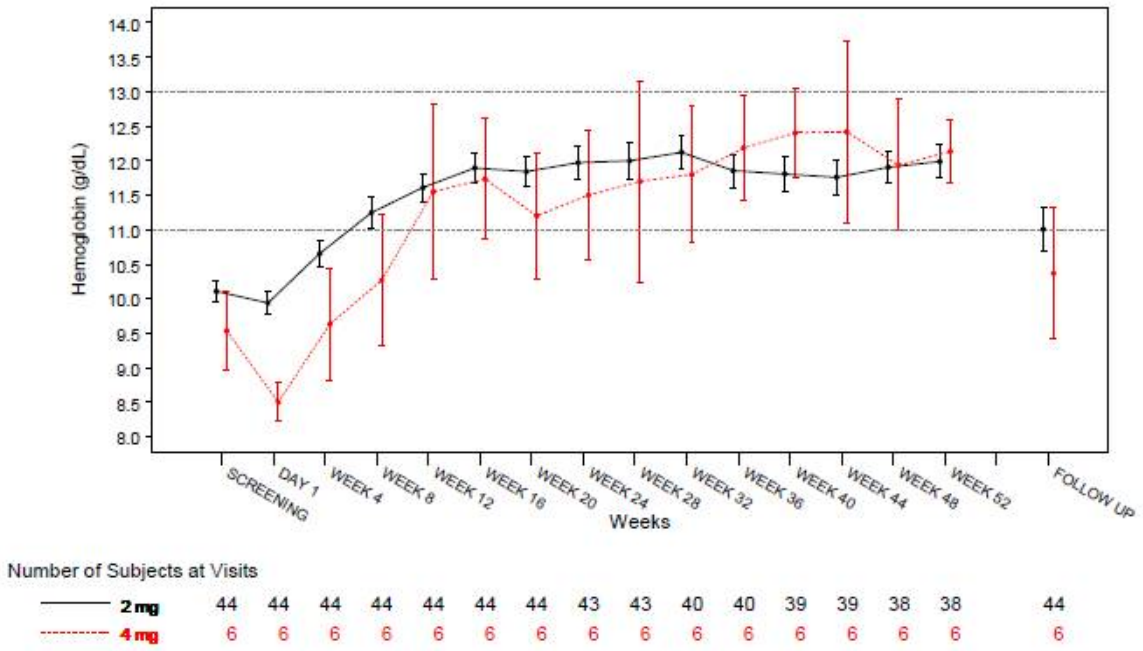
2.7.3.3.3.2.1.　ESA 非使用の ND 患者におけるダプロデュスタット開始用量別（2 mg、4 mg）の解析

201753 試験の Cohort 3 に組み入れた ESA 非使用の ND 患者では、ベースラインの Hgb 値に応じてダプロデュスタット開始用量として 4 mg（8.0～<9.0 g/dL）又は 2 mg（9.0～<11.0 g/dL）を投与した。ダプロデュスタットの開始用量（2 mg 又は 4 mg）別に、治療期間の Hgb 推移、Hgb が目標範囲内に到達した被験者割合の推移、ヘモグロビンが目標範囲下限に到達するまでの時間及び投与量の推移について Post-hoc 解析を行った。

治療期間の Hgb 推移

ダプロデュスタットを 2 mg で投与開始した被験者（44 例）では、投与開始後に Hgb 平均値はベースライン（9.94 g/dL）から上昇し、投与 8 週時（11.25 g/dL）に目標範囲内に達したのち投与 52 週時（11.99 g/dL）まで推移した（図 2.7.3.3-28）。4 mg で投与開始した被験者（6 例）では、投与開始後に Hgb 平均値は 2 mg 投与例よりも低いベースライン（8.50 g/dL）からより大きな上昇を示し、投与 12 週時（11.55 g/dL）に目標範囲内に達したのち投与 52 週時（12.13 g/dL）まで推移した。

図 2.7.3.3-28　ND 患者における Hgb 値の推移（平均値及び 95%信頼区間）：開始用量別 Post-hoc 解析（201753 試験、ITT 集団、ESA 非使用者）



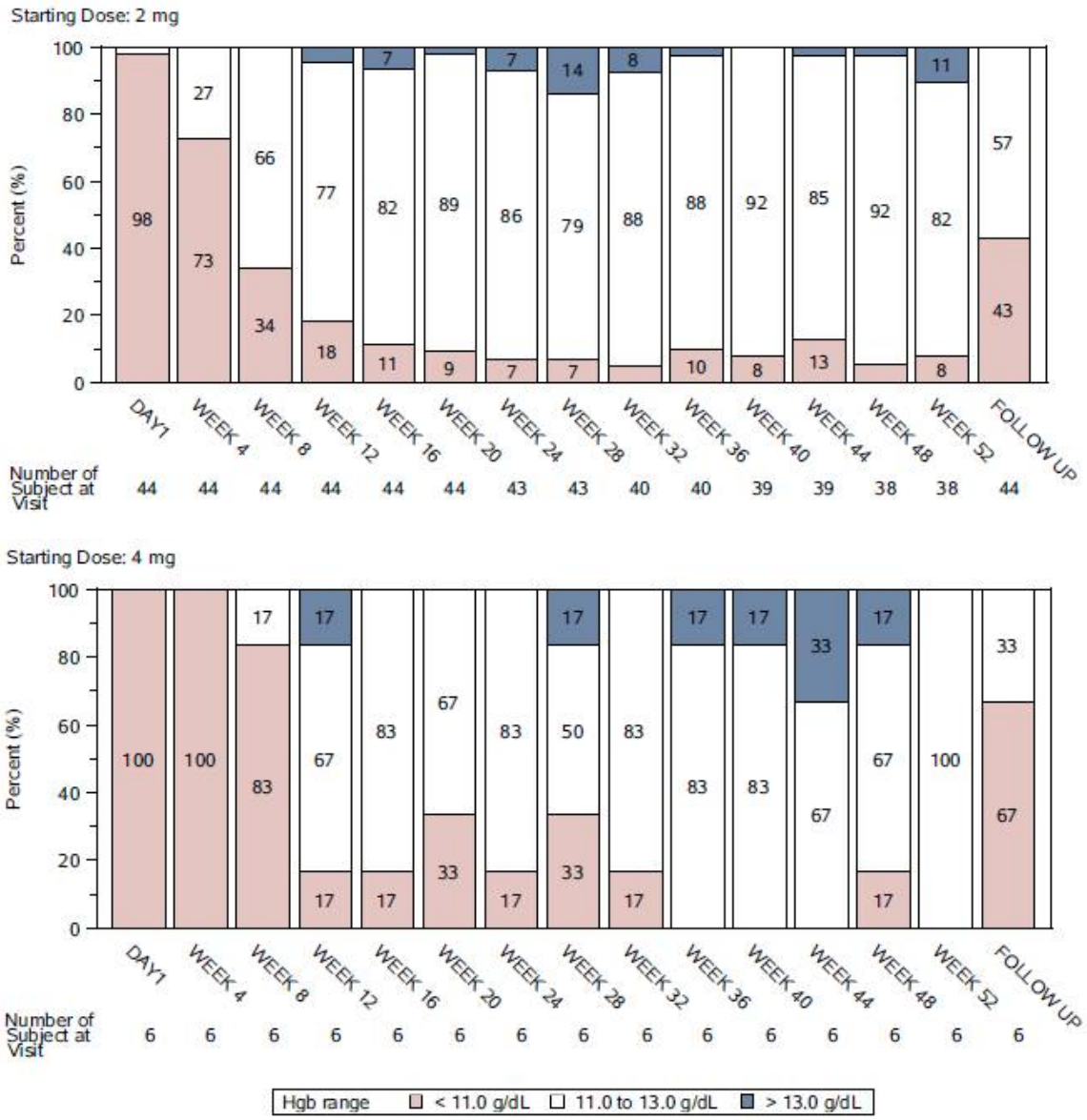
Data Source: 201753 CSR Figure 200.4 (Post-hoc)

Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合の推移

ベースラインの Hgb 値が目標範囲未満であった被験者割合は、ダプロデュスタットを 2 mg で投与開始した被験者で 98%、4 mg で投与開始した被験者で 100%であった。2 mg で

投与開始した被験者では、投与 12 週時には大部分の被験者（77%）が目標範囲内に達し、その割合は投与 52 週まで約 80～90%で維持された。4 mg で投与開始した被験者では、症例数が 6 例と少ないため被験者割合はばらつきが大きいものの、投与 12 週時に大部分の被験者（67%）が目標範囲内に達し、その割合は投与 52 週まで約 50～100%で推移した（図 2.7.3.3-29）。

図 2.7.3.3-29　　ND 患者における Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合の推移：開始用量別 Post-hoc 解析（201753 試験、ITT 集団、ESA 非使用者）

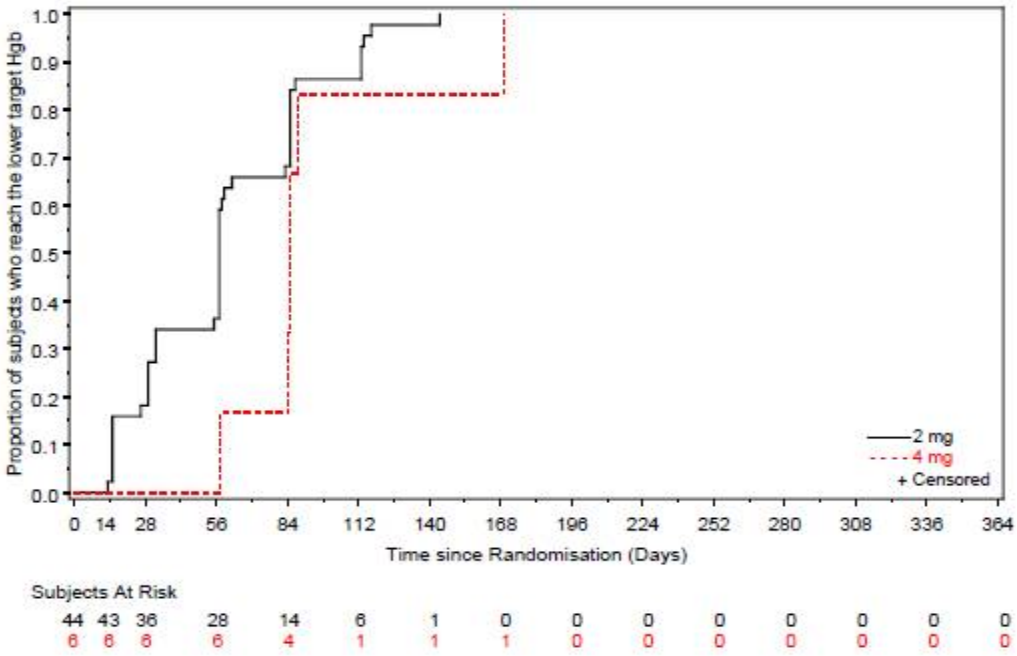


Data Source: 201753 CSR Figure 200.5 (Post-hoc)

Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでの時間

Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでの時間の中央値（25%、75%点）は、ダプロデュスタット 2 mg で投与開始した被験者で 57.0 日（29.0、85.0 日）、4 mg で投与開始した被験者で 85.0 日（84.0、88.0 日）であった（図 2.7.3.3-30、表 2.7.3.3-43）。

図 2.7.3.3-30　ND 患者における Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでの時間（日）の Kaplan-Meier 曲線：開始用量別 Post-hoc 解析（201753 試験、ITT 集団、ESA 非使用者）



Data Source: 201753 Post-hoc Figure 6.0007
Note: Subjects who did not reach the lower Hgb target are considered as censored cases.
Note: Subjects who was randomized as Hgb >= 11.0 g/dL is excluded in this summary.

表 2.7.3.3-43　ND 患者における Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでの時間（日）開始用量別 Post-hoc 解析（201753 試験、ITT 集団、ESA 非使用者）

	Daprodustat 2 mg (Starting dose) (N=44)	Daprodustat 4 mg (Starting dose) (N=6)
Time (days) to reach the lower target		
n	44	6
P25	29.0	84.0
Median	57.0	85.0
P75	85.0	88.0
Number of subjects who reach the lower target, n (%)	44 (100)	6 (100)

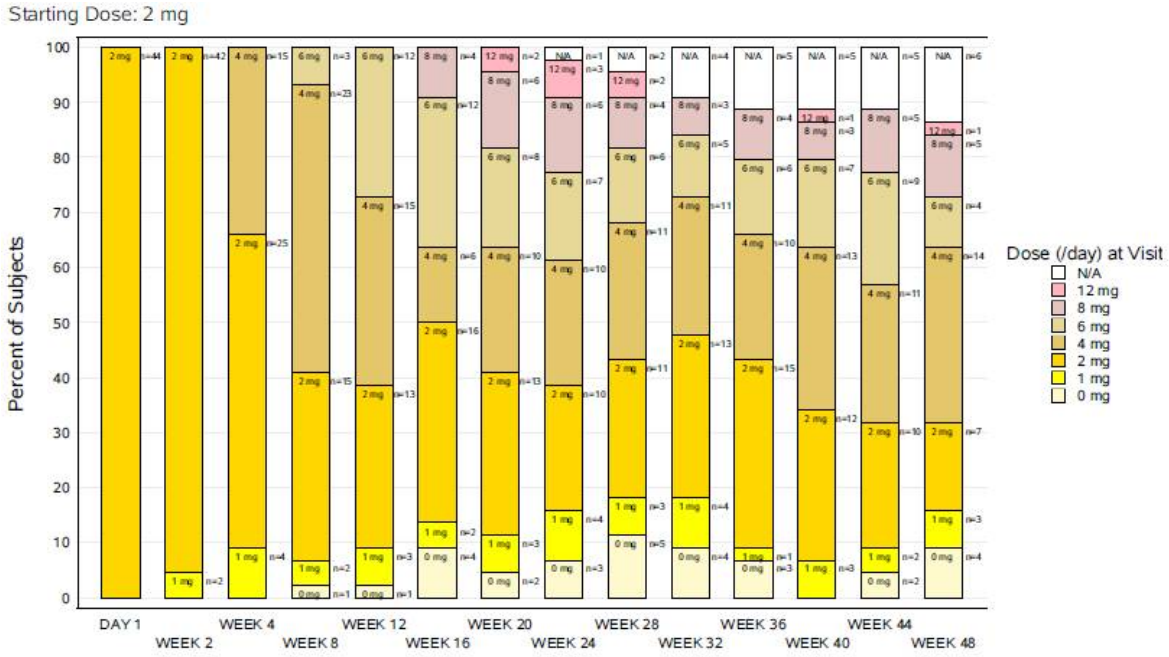
Data Source: 201753 Post-hoc Table 6.0008
Note: Summary statistics are based on Kaplan-Meier estimation.
Note: Subjects who did not reach the lower Hgb target are considered as censored cases.
Note: Subjects who was randomized as Hgb ≥ 11.0 g/dL are excluded in this summary.

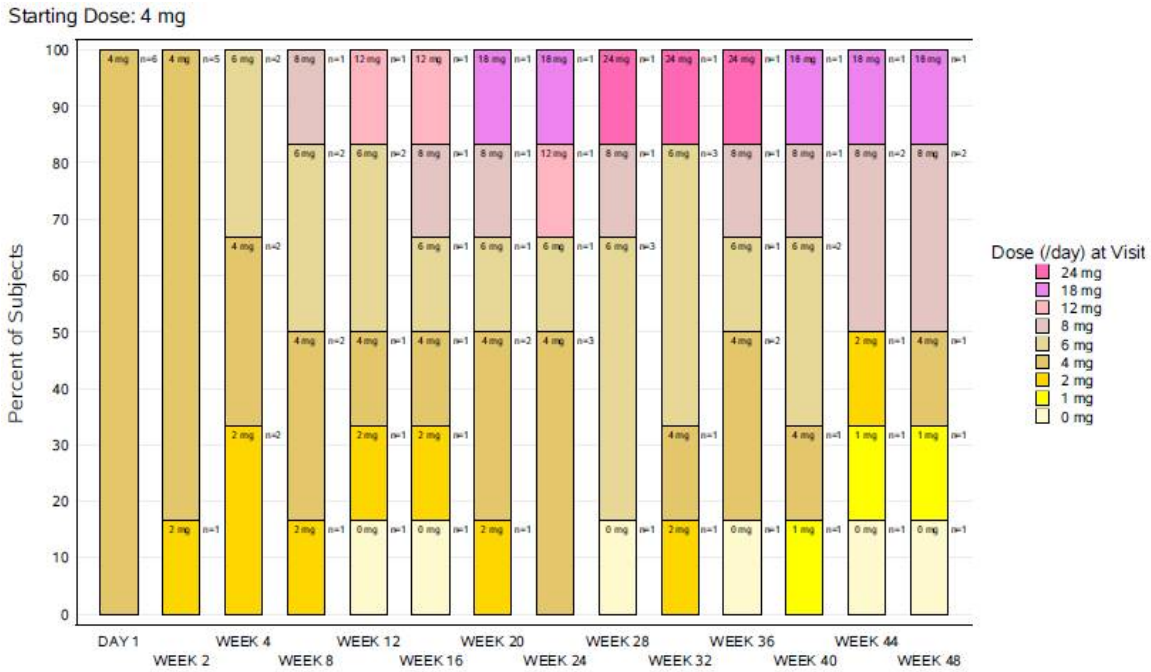
用量調節の推移

ダプロデュスタット 2 mg で投与開始した集団では、投与 2 週時に 1 mg に減量（1.0 g/dL 超の Hgb 上昇を認めたことによる）した被験者が 44 例中 2 例にみられた（図 2.7.3.3-31）。投与 4 週時以降の用量調節により投与量は 0～12 mg の範囲に分布し、最終投与時の投与量の中央値（25%点、75%点）は 4.0 mg（2.0、6.0）であった。

ダプロデュスタット 4 mg で投与開始した集団では、投与 2 週時に 2 mg に減量した被験者が 6 例中 1 例にみられた。投与 4 週時以降の用量調節により投与量は 0～24 mg の範囲に分布し、最終投与時の投与量の中央値（25%点、75%点）は 6.0 mg（1.0、8.0）であった。

図 2.7.3.3-31　　ND 患者におけるダプロデュスタット投与量の被験者分布
：開始用量別 Post-hoc 解析（201753 試験、ITT 集団、ESA 非使用者）





Data Source: 201753 CSR Figure 200.6(Post-hoc)

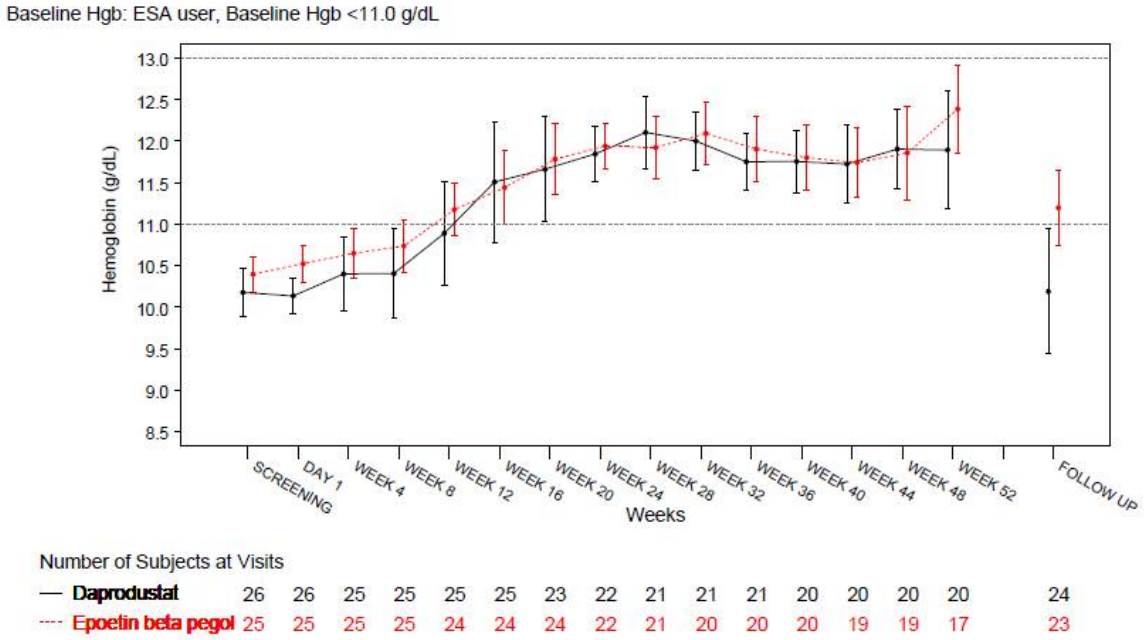
2.7.3.3.3.2.2.　ESA 使用中の ND/PD 患者におけるベースラインの Hgb 値別（11.0 g/dL 未満／以上）の解析

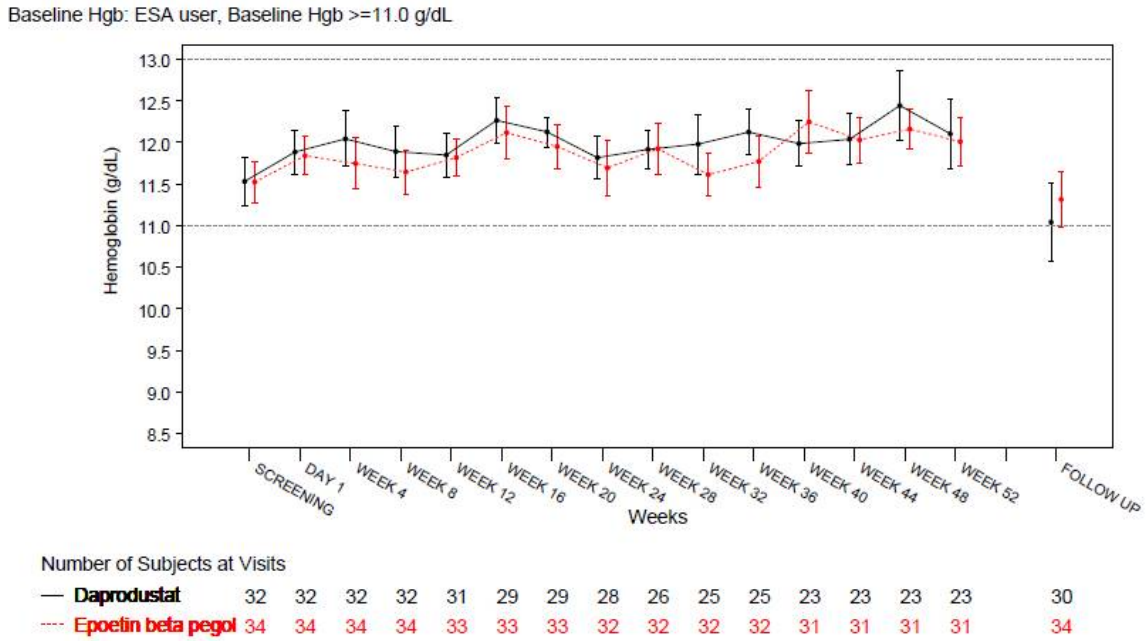
201753 試験の ESA 使用中の ND 及び PD 患者の組み入れ基準は 9.0～13.0 g/dL であり、目標範囲の下限（11.0 g/dL）未満の被験者が含まれた。そのため、ESA 使用者について更にベースラインの Hgb 値が目標範囲下限値より低かった集団（11.0 g/dL 未満）又は目標範囲内であった集団（11.0 g/dL 以上）別に、治療期間の Hgb の推移について部分集団解析した。

治療期間の Hgb 値の推移（ND 患者）

ESA 使用中の ND 患者のうちベースラインの Hgb 値が 11.0 g/dL 未満の集団では、Hgb 平均値はベースライン（ダプロデュスタット群で 10.13 g/dL、エポエチンベータペゴル群で 10.52 g/dL、以降同順）からダプロデュスタット群では投与 16 週時（11.51 g/dL）に、エポエチンベータペゴル群では投与 12 週時（11.18 g/dL）に目標範囲に達し、投与 52 週時（11.90 g/dL、12.39 g/dL）まで目標範囲内で推移した（図 2.7.3.3-32）。ベースラインの Hgb 値が 11.0 g/dL 以上の被験者では、両群共に Hgb 平均値はベースライン（11.88 g/dL、11.84 g/dL）から投与 52 週時（12.10 g/dL、12.01 g/dL）まで治療期間を通して目標範囲内で推移した。

図 2.7.3.3-32　　ND 患者における Hgb 推移（平均値及び 95%信頼区間）
：ベースラインの Hgb 値別（201753 試験、ITT 集団、ESA 使用者）



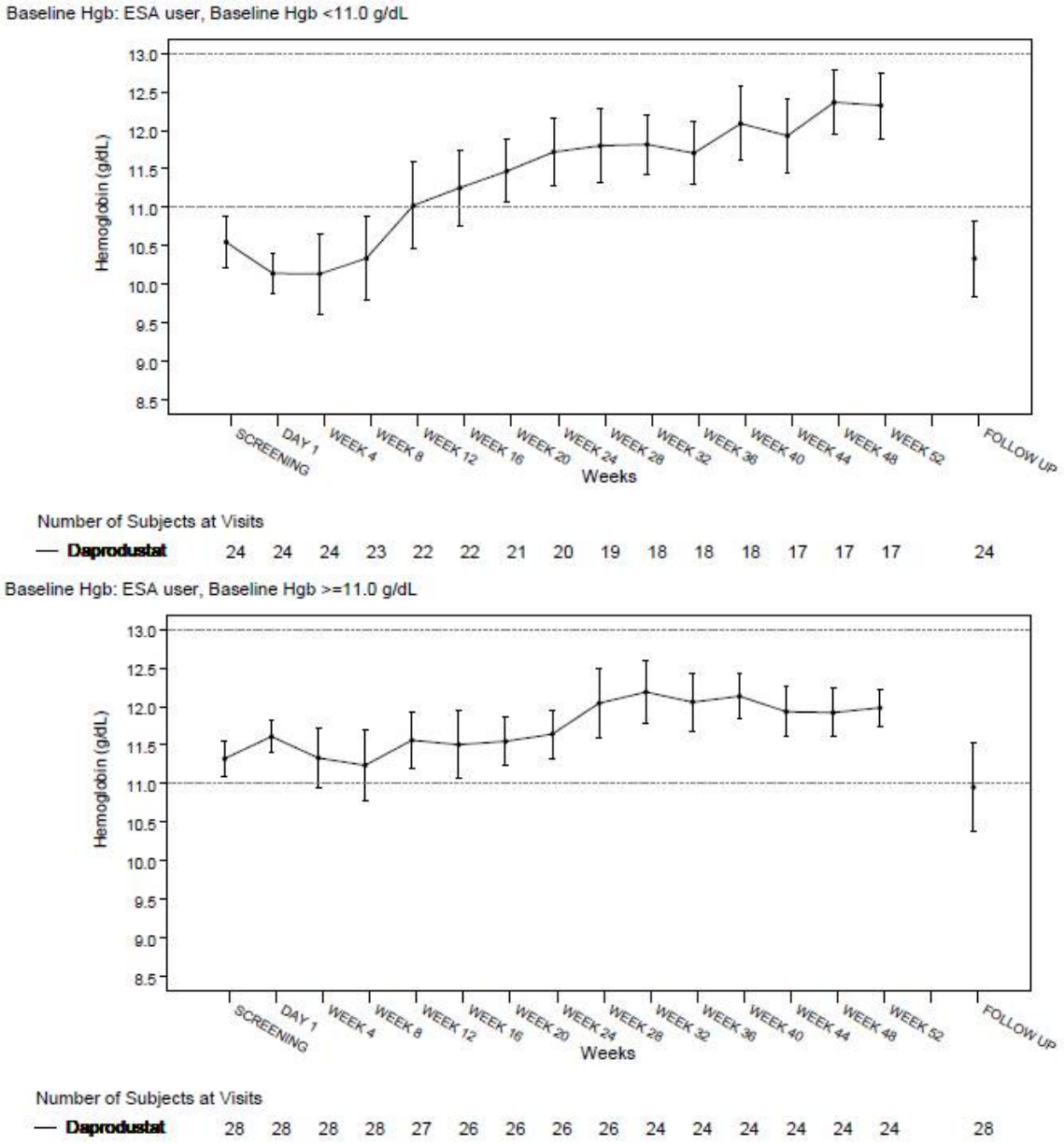


Data Source: 201753CSR Figure 2.7

治療期間の Hgb 値の推移（PD 患者）

ESA 使用中の PD 患者のうちベースラインの Hgb 値が 11.0 g/dL 未満の集団では、Hgb 平均値はベースライン（10.14 g/dL）から投与 12 週時（11.02 g/dL）に目標範囲に達し、投与 52 週時（12.32 g/dL）まで目標範囲内で推移した（図 2.7.3.3-33）。ベースラインの Hgb 値が 11.0 g/dL 以上の被験者では、Hgb 平均値はベースライン（11.61 g/dL）から投与 52 週時（11.98 g/dL）まで治療期間を通して目標範囲内で推移した。

図 2.7.3.3-33　PD 患者における Hgb 推移（平均値及び 95%信頼区間）（201753 試験、Efficacy PD 集団、ESA 使用者）



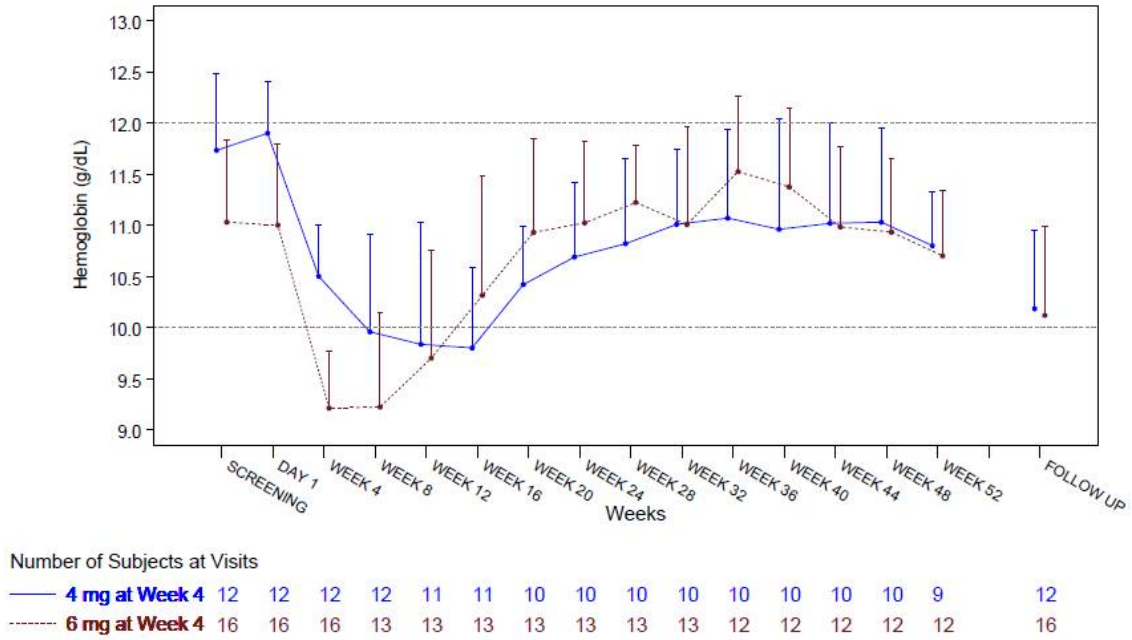
Data Source: 201753CSR Figure 2.8

2.7.3.3.3.2.3.　Hgb 低下を示した ESA 使用中の HD 患者における投与初期の用量調節の有無別の解析

ESA 使用中の HD 患者を対象とした 201754 試験では、ダプロデュスタット 4 mg にて切替え投与を開始したところ、投与初期に Hgb 値の低下傾向を認めた（2.7.3.3.2.1.4.1）。そのため、ダプロデュスタット群で投与 4 週時の Hgb 変化量が-1.0 g/dL 超であった 28 例（21%）を対象として、投与 4 週時に増量した被験者と用量変更しなかった被験者別にその後の Hgb 推移を Post-hoc 解析で検討した（図 2.7.3.3-34）。その結果、投与 4 週時に 4 mg を維持した被験者（Hgb 値が 1.0 g/dL 超低下したが目標範囲内であったため用量維持）では投与 16 週

時まで Hgb 値の低下が持続した。一方、投与 4 週時に 6 mg に増量した被験者（Hgb 値が 1.0 g/dL 超低下し目標範囲下限未満となったため増量）では、投与 8 週時には Hgb 値の低下は止まり、投与 12 週時には上昇に転じた。

図 2.7.3.3-34　Hgb 値の推移（平均値及び標準偏差）：投与 4 週時の Hgb 変化量が -1.0 g/dL 超であった被験者を対象とする投与 4 週時のダプロデュスタット用量別（4 mg 維持例、6 mg 増量例）の Post-hoc 解析（201754 試験、ITT 集団、ESA 使用者）



Data Source: 201754 Post-hoc Figure 2.0001

2.7.3.3.3.2.4.　前治療の ESA 注射剤の種類別・投与量別の解析

ND/HD/PD 患者集団の ESA 使用者（201753 試験及び 201754 試験）を対象に、前治療の ESA 注射剤の種類別及び投与量別に、Hgb 値の推移及び Hgb が目標範囲内にあった被験者割合の推移について部分集団解析を行った。

2.7.3.3.3.2.4.1.　前治療の ESA 注射剤の種類別

前治療の ESA 注射剤の種類別に、Hgb 値の推移を図 2.7.3.3-35 及び付録 2.7.3.6.8 に、Hgb が目標範囲内にあった被験者割合の推移（Post-hoc 解析）を図 2.7.3.3-36 及び付録 2.7.3.6.8（対照群の推移は付録を参照）に示す。

前治療の ESA 注射剤の種類に関わらず、ダプロデュスタットに切替え投与後の Hgb 値は ND/HD/PD 患者集団を通して目標範囲内に到達・維持され、ダプロデュスタットの有効性が一貫して認められた。詳細を以下に記載する。

Hgb 推移

ND 及び HD 患者のダプロデュスタット群において、前治療の ESA 種類によってベースラインの Hgb 平均値に差異がみられた（図 2.7.3.3-35）。ND 患者では、ダルベポエチンアルファによる前治療をうけていた被験者（10.77 g/L）でエポエチンベータペゴルによる前治療を受けていた被験者（11.35 g/L）よりもベースラインの Hgb 平均値はやや低かった。HD 患者では、エポエチンベータペゴルによる前治療を受けていた被験者（10.17 g/dL）でエポエチンやダルベポエチンアルファによる前治療を受けていた被験者（11.04 g/dL、10.98 g/dL）よりもベースラインの Hgb 平均値は低かった。PD 患者では、ダルベポエチンアルファによる前治療を受けていた被験者（10.97 g/L）とエポエチンベータペゴルによる前治療を受けていた被験者（10.91 g/L）とでベースラインの Hgb 平均値に差異はみられなかった。

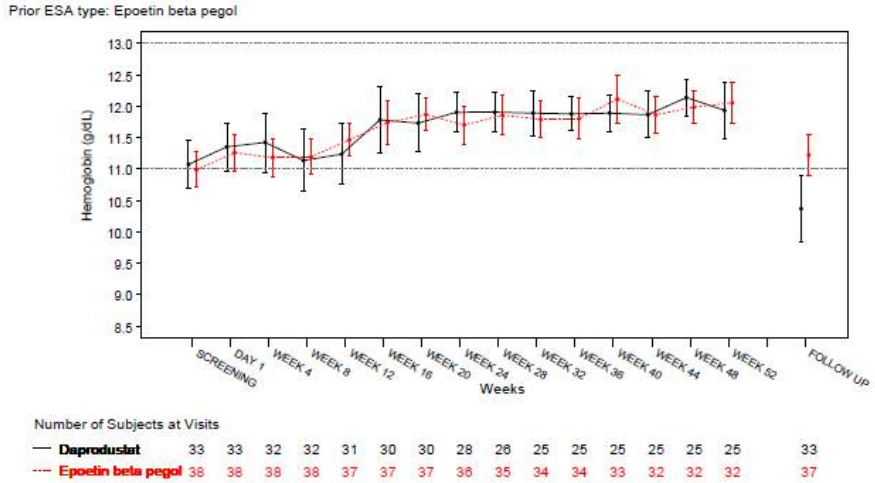
ND 患者及び PD 患者では、エポエチンベータペゴル及びダルベポエチンアルファのいずれの ESA 前治療からのダプロデュスタットへの切替え投与においても、Hgb 平均値に臨床的に意義のある変動はみられなかった。HD 患者では、エポエチンベータペゴル、ダルベポエチンアルファ及びエポエチンのいずれの ESA 前治療からのダプロデュスタットへの切替え投与においても、投与 4 週時の Hgb 平均値は目標範囲内であった。ND/HD/PD 患者集団を通して、前治療の ESA の種類に関わらず投与 4 週時以降のダプロデュスタットの用量調節により Hgb 平均値は目標範囲内に到達・維持された。なお、対照群（エポエチンベータペゴル、ダルベポエチンアルファ）では、ND 患者及び HD 患者のいずれにおいても、切替え後に Hgb 平均値の大きな変動はみられなかった。

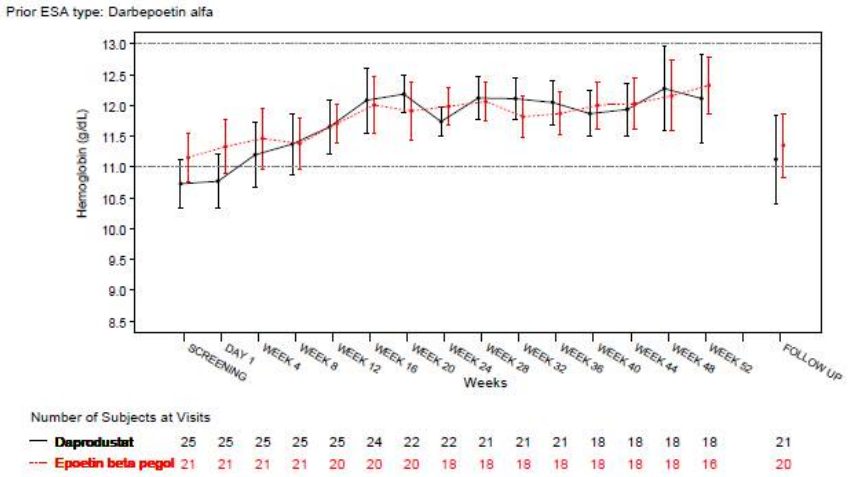
Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合

ND 患者では、いずれの ESA 前治療（エポエチンベータペゴル、ダルベポエチンアルファ）からの切替え投与においても、ダプロデュスタット投与開始後に Hgb 値が目標範囲にあった被験者割合は増加し、投与 20 週時以降は殆どの時点で約 80%以上であった（図 2.7.3.3-36）。PD 患者では、Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合はエポエチンベータペゴルからの切替え投与において、ダプロデュスタット投与開始後に約 10%減少したが、ダルベポエチンアルファからの切替え投与ではその傾向はみられなかった。いずれの部分集団でもその後の用量調節により投与 20 週時以降は殆どの時点で約 70%以上であった。HD 患者では、Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合はいずれの ESA 前治療からの切替え投与においてもダプロデュスタット投与開始後に約 10～20%減少したが、いずれの部分集団でもその後の用量調節により投与 20 週時以降は殆どの時点で約 70%以上であった。

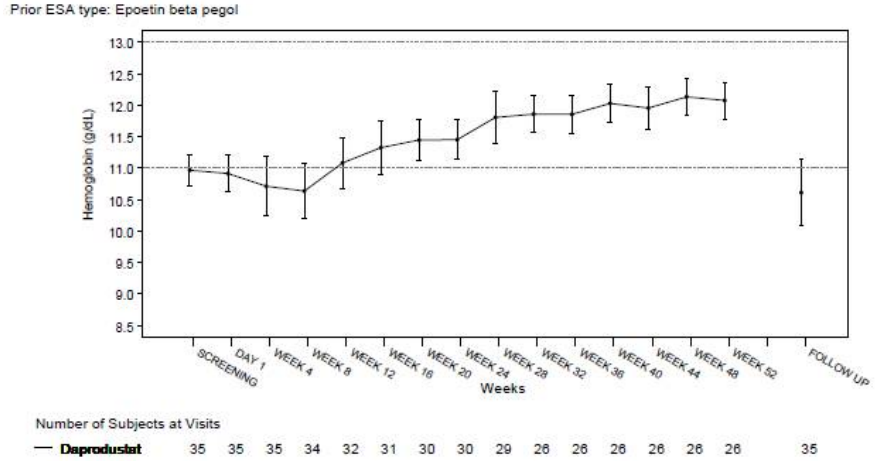
図 2.7.3.3-35 Hgb 推移（平均値及び 95%信頼区間）：前治療の ESA 注射剤の種類別（第 III 相試験）

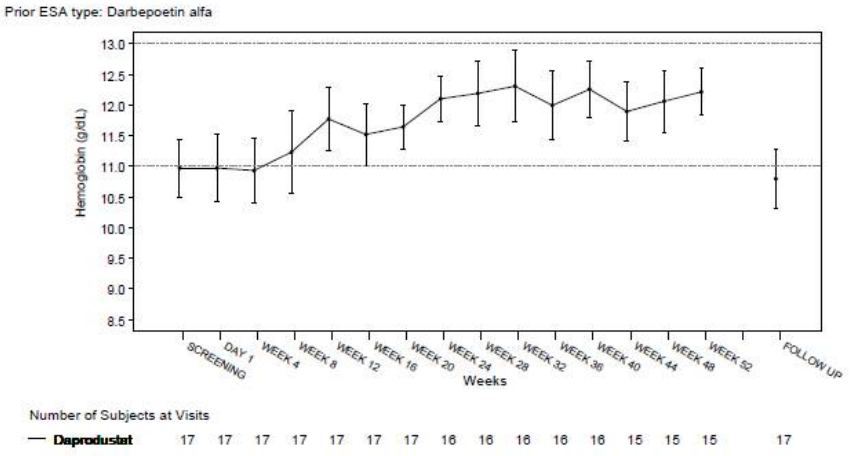
ND population (Study 201753, ITT population)





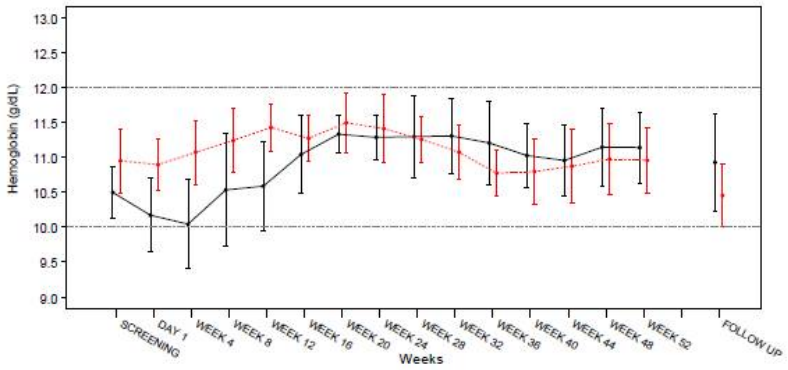
PD population (Study 201753, Efficacy PD population)





HD population (Study 201754, ITT Population)

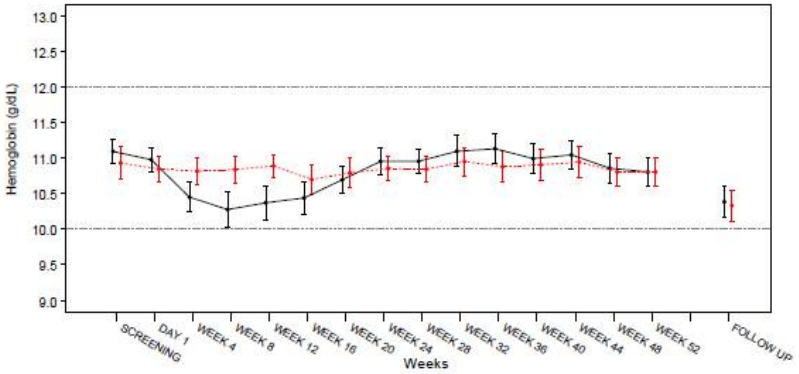
Prior ESA type: Epoetin beta pegol



Number of Subjects at Visits

Daprodustat	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10	10	10	10	10	9	10
Darbepoetin alfa	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13

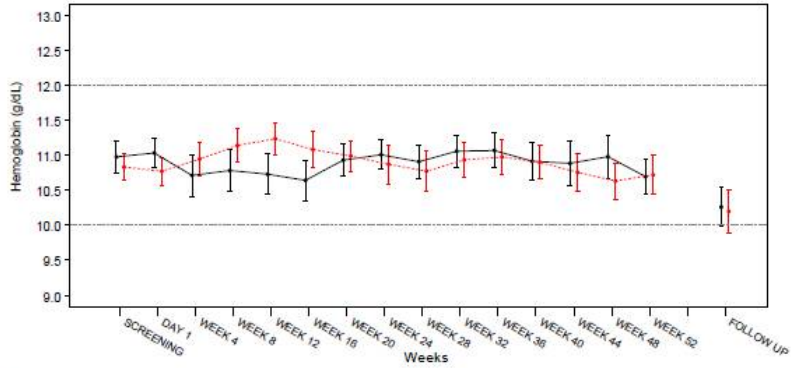
Prior ESA type: Darbepoetin alfa



Number of Subjects at Visits

Daprodustat	70	70	70	67	66	65	64	64	64	64	63	62	61	61	61	70
Darbepoetin alfa	64	64	64	63	63	63	63	63	63	63	63	62	62	62	60	63

Prior ESA type: Epoetin



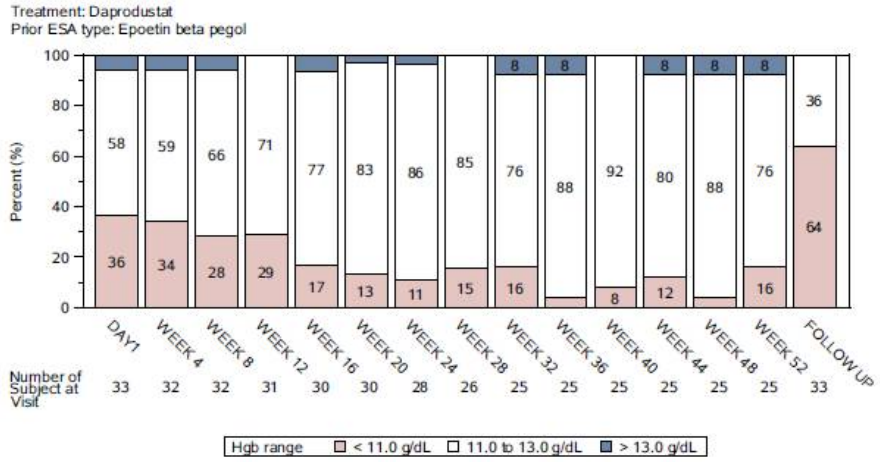
Number of Subjects at Visits

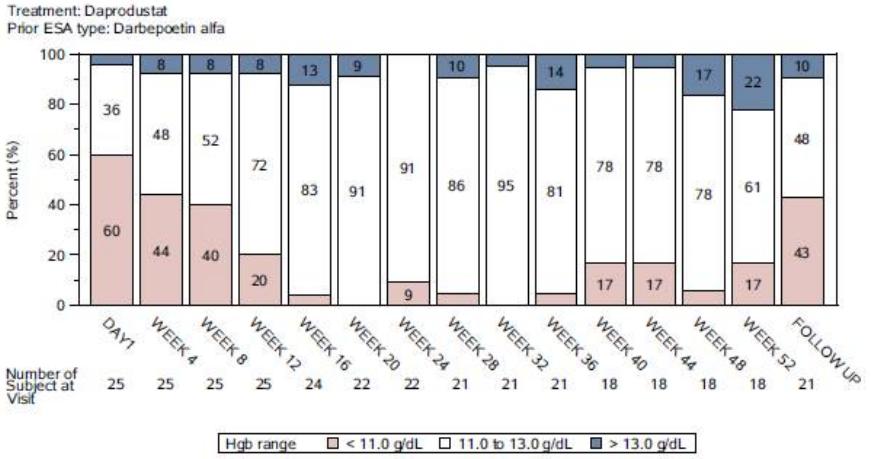
Daprodustat	52	52	52	49	48	48	48	48	48	48	48	48	46	46	45	52
Darbepoetin alfa	57	57	57	56	53	53	53	53	53	51	51	50	50	49	47	55

Data Source: 201753 Post-hoc Figure 6.0003, Figure 6.0005, 201754 Post-hoc Figure 6.0001

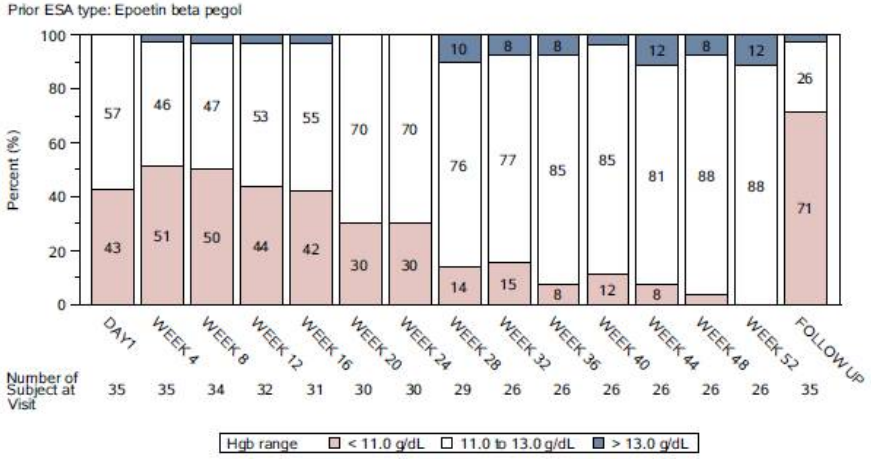
図 2.7.3.3-36　Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合の推移：前治療の ESA 注射剤の種類別の Post-hoc 解析（ダプロデュスタット群、第 III 相試験）

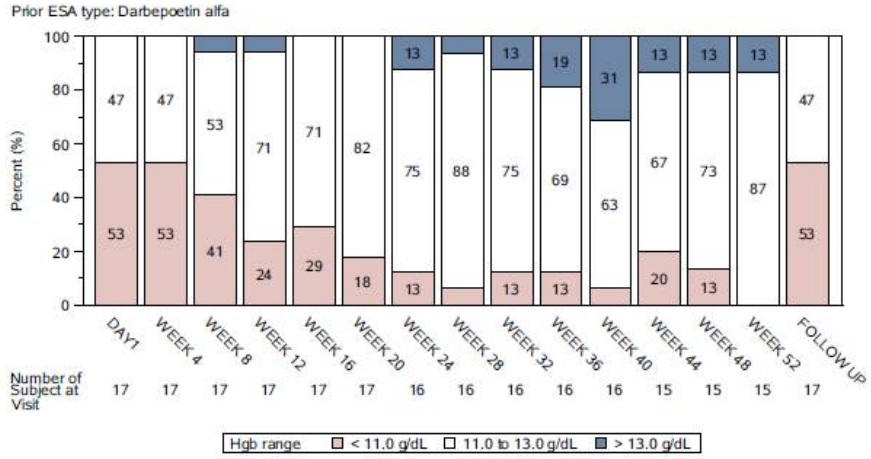
ND population (Study 201753, ITT population)



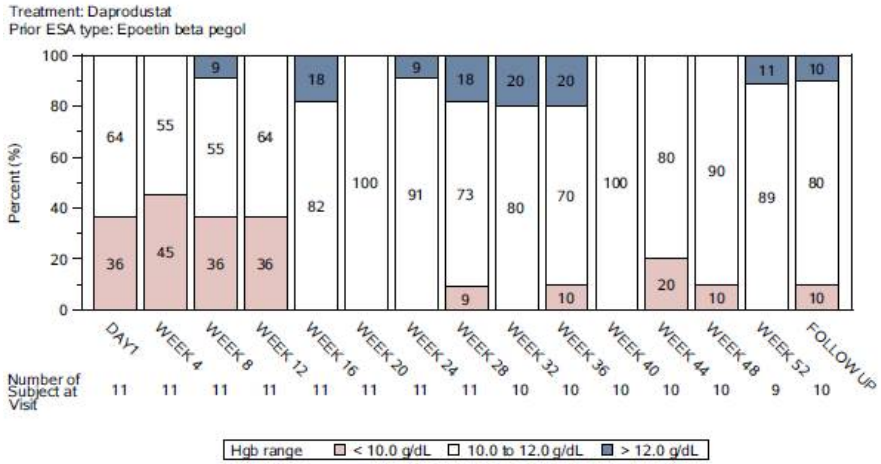


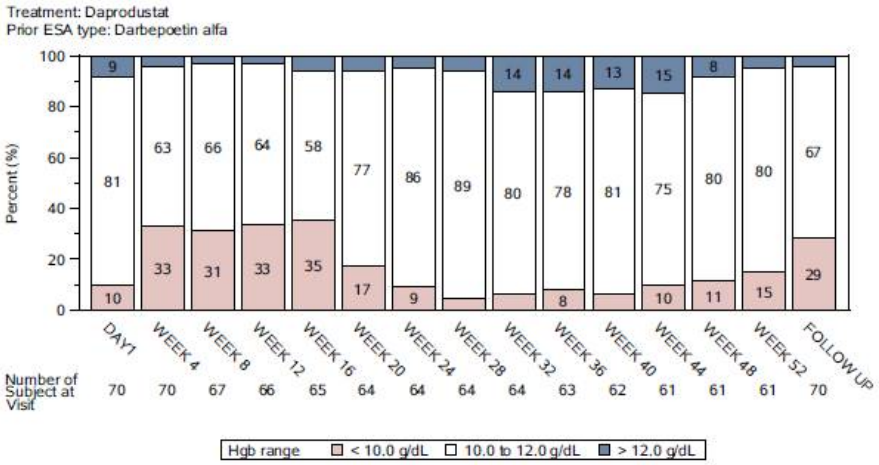
PD population (Study 201753, Efficacy PD population).

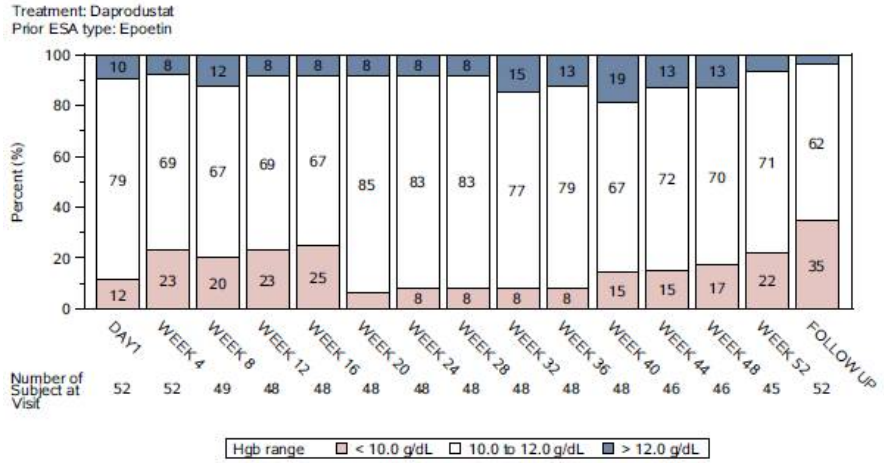




HD population (Study 201754, ITT Population)







Data Source: 201753 Post-hoc Figure 6.0004, Figure 6.0006, 201754 Post-hoc Figure 6.0002

2.7.3.3.3.2.4.2.　前治療の ESA 注射剤の投与量別

前治療の ESA 注射剤の投与量別に、Hgb 平均値の推移を図 2.7.3.3-37 及び付録 2.7.3.6.8 に、Hgb が目標範囲内にあった被験者割合の推移（Post-hoc 解析）を図 2.7.3.3-38 及び付録 2.7.3.6.8（対照群の推移は付録を参照）に示す。

HD 及び PD 患者において、前治療の ESA 投与量が高用量の被験者では切替え後に Hgb 平均値がより低下する傾向がみられたが、その後の用量調節により Hgb 値はベースラインレベルに戻った。前治療の ESA 注射剤の投与量に関わらず、ダプロデュスタットへの切替え投与により Hgb 値は目標範囲内に到達・維持することができ、ND/HD/PD 患者集団を通してダプロデュスタットの有効性が一貫して認められた。以下に詳細を記載する。

Hgb 推移

ダプロデュスタット群では ND/HD/PD 患者集団を通して、ベースラインの Hgb 平均値に前治療の ESA 投与量別の部分集団間で大きな差はみられなかった（図 2.7.3.3-37）。

ND 患者では、前治療の ESA 投与量別のいずれの部分集団（4500 IU/週未満、4500 IU/週以上）においてもダプロデュスタットに切り替えた後の Hgb 平均値に大きな変動はなく、その後の用量調節により投与 52 週時まで目標範囲内に維持された。

PD 患者では、前治療の ESA 投与量が 4500 IU/週以上の被験者においてダプロデュスタットに切り替えた後に Hgb 平均値の低下を認めたが［最大の平均変化量-0.66 g/dL（投与 8 週時）］、投与 12 週時にはベースライン付近に戻り、投与 16 週時には目標範囲内に到達し投与 52 週時まで推移した。前治療の ESA 投与量が 4500 IU/週未満の被験者では、ダプロデュスタットに切り替えた後に Hgb 平均値の大きな変動は認めなかった。

HD 患者では、ダプロデュスタットに切替え後の Hgb 平均値は、前治療の ESA の投与量が高い集団でより大きなベースラインからの低下を認めた［最大の平均変化量：4500 IU/週未満で-0.19 g/dL（4 週時）、4500 IU/週以上 6000 IU/週未満で-0.79 g/dL（8 週時）、6000 IU/週以上で-1.22 g/dL（12 週時）］。投与 4 週時以降の用量調節により、いずれの部分集団においても Hgb 平均値は投与 28 週時にはベースライン付近に戻り、投与 52 週時まで目標範囲内で推移した。

なお、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）では、ND 患者及び HD 患者のいずれにおいても、切替え後に Hgb 平均値の大きな変動はみられなかった。

Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合

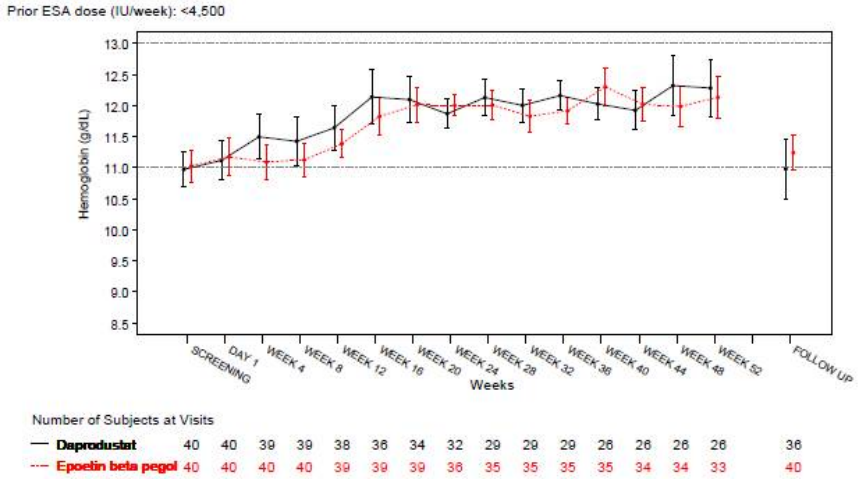
ND 患者及び PD 患者では、前治療の ESA が 4500 IU/週以上の被験者では、ダプロデュスタットに切替え後に Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合がそれぞれ 6%及び約 30%減少したが、投与 8 週時及び投与 20 週時にはベースラインレベルに戻り、前治療の ESA 投与量に関わらずいずれの部分集団でも投与 28 週時以降は殆どの時点で約 70%以上であった。（図 2.7.3.3-38）。

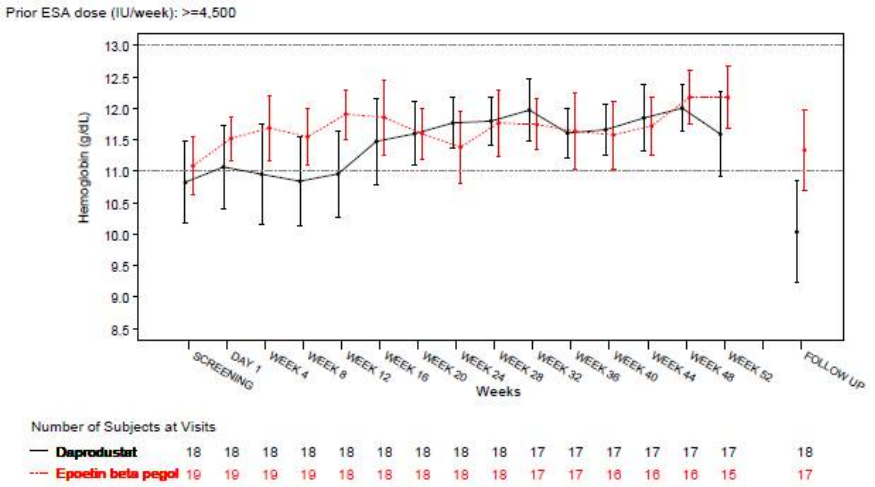
HD 患者では、ESA 投与量別のいずれの部分集団でも、ダプロデュスタットに切替え後 4～16 週時に Hgb 値が目標範囲未満となった被験者が増加し、目標範囲内にあった被験者割合が減少した。前治療の ESA の投与量が高い集団で、Hgb 値が目標範囲内にあった被験者

割合のベースラインからの減少割合がより大きかった（4500 IU/週未満：約 10%、4500 IU/週以上 6000 IU/週未満：約 30%、6000 IU/週以上：約 30%）。いずれの部分集団においてもその後の用量調節により目標範囲下限未満の被験者は減少し、投与 20～52 週時は殆どの時点で約 70%以上の被験者が Hgb 目標範囲内に維持された。

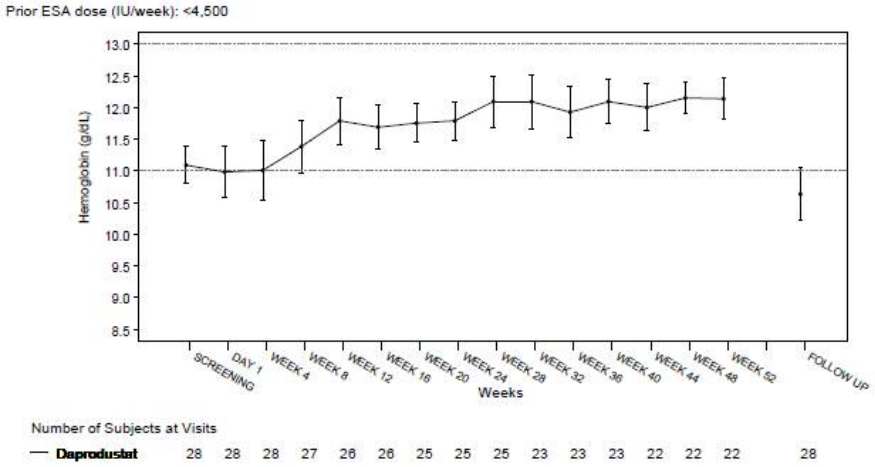
図 2.7.3.3-37　Hgb 推移（平均値及び 95%信頼区間）：前治療の ESA 注射剤の投与量別（第 III 相試験）

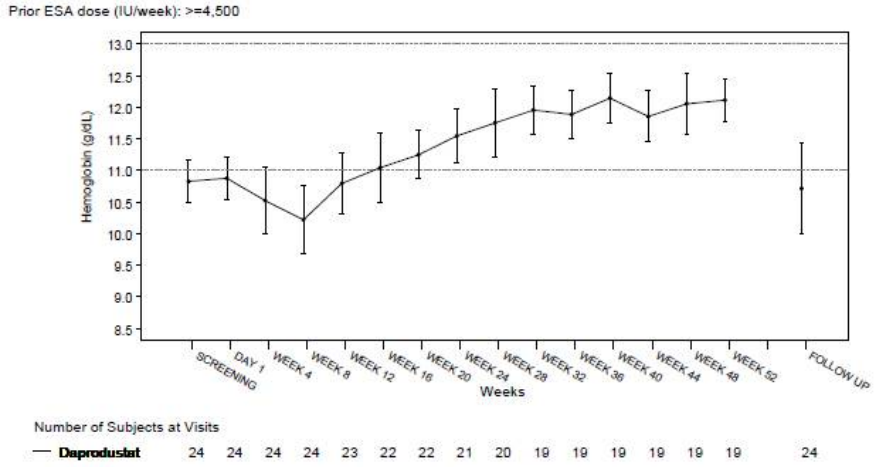
ND population (Study 201753, ITT population)





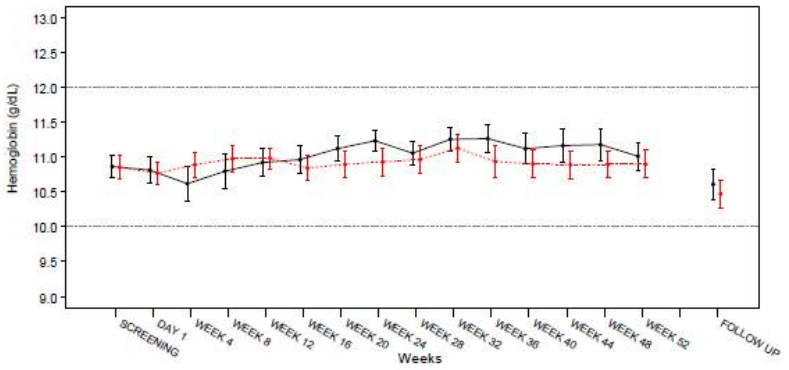
PD population (Study 201753, Efficacy PD population).





HD population (Study 201754, ITT Population)

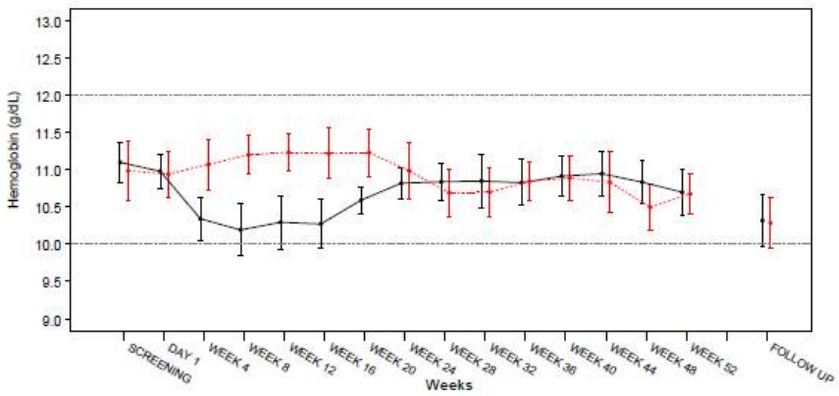
Prior ESA dose (IU/week): <4,500



Number of Subjects at Visits

Daprodustat	69	69	69	64	64	64	64	64	64	63	63	63	62	62	61	68
Darbepoetin alfa	73	73	73	73	72	72	72	72	72	71	71	70	70	70	68	71

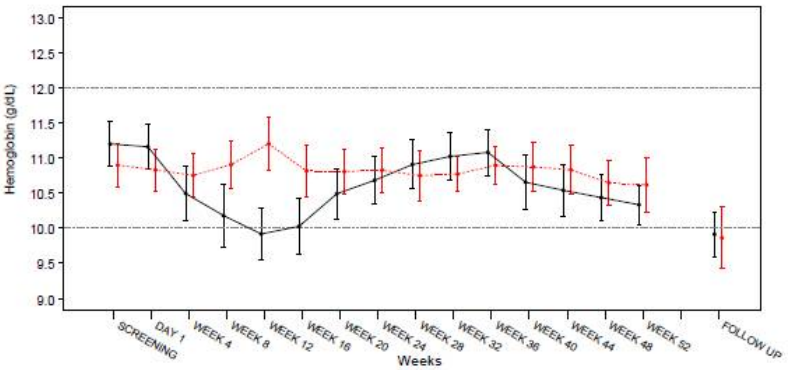
Prior ESA dose (IU/week): >=4,500 and <6,000



Number of Subjects at Visits

Daprodustat	34	34	34	34	32	31	31	31	31	31	30	30	30	30	30	34
Darbepoetin alfa	29	29	29	28	27	27	27	27	27	26	26	26	26	26	25	29

Prior ESA dose (IU/week): >=6,000



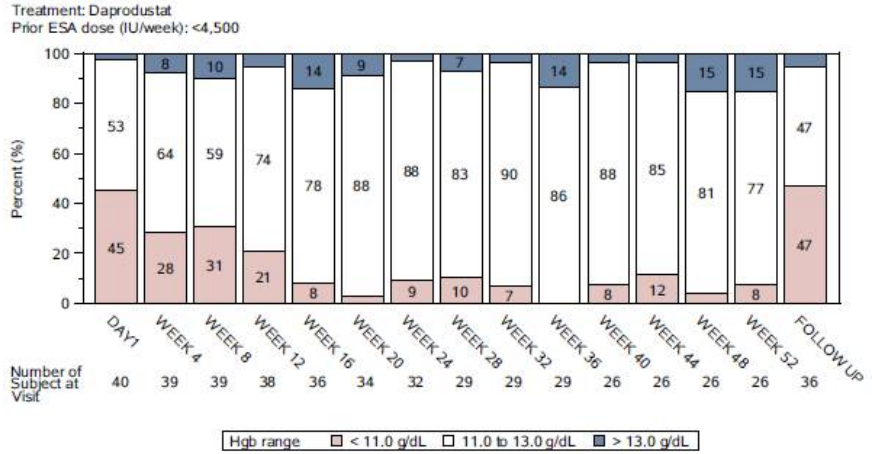
Number of Subjects at Visits

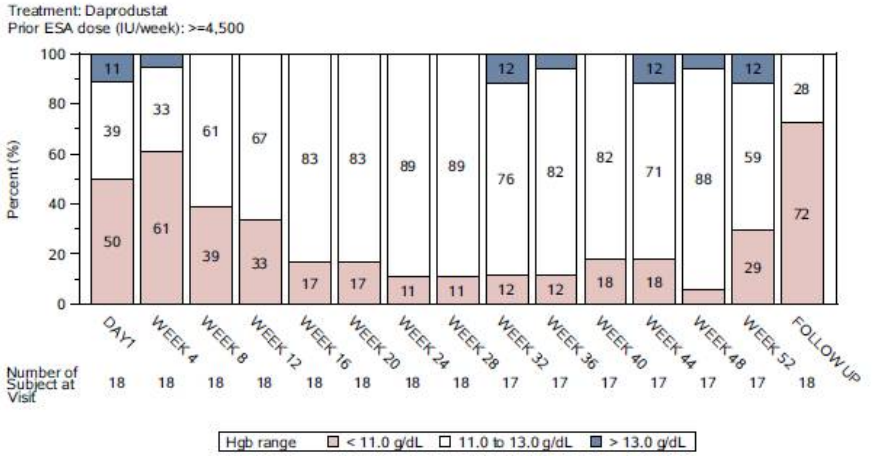
Daprodustat	30	30	30	29	29	29	28	28	28	28	28	27	25	25	24	30
Darbepoetin alfa	32	32	32	31	30	30	30	30	30	30	30	29	29	28	27	31

Data Source: 201753 Post-hoc Figure 6.0003, Figure 6.0005, 201754 Post-hoc Figure 6.0001

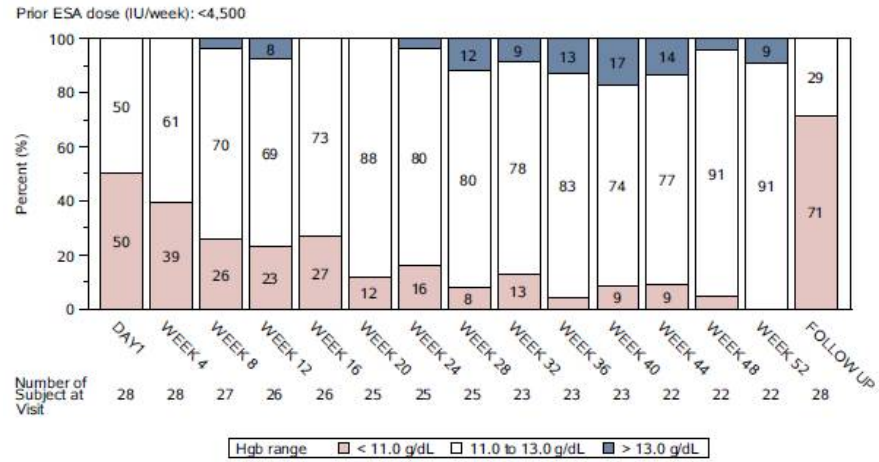
図 2.7.3.3-38 Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合の推移：前治療の ESA 注射剤の投与量別の Post-hoc 解析（ダプロデュスタット群、第 III 相試験）

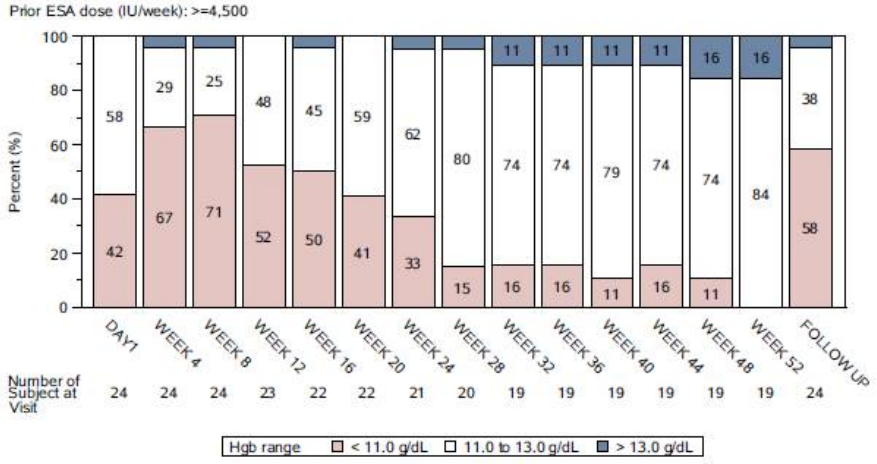
ND population (Study 201753, ITT population)



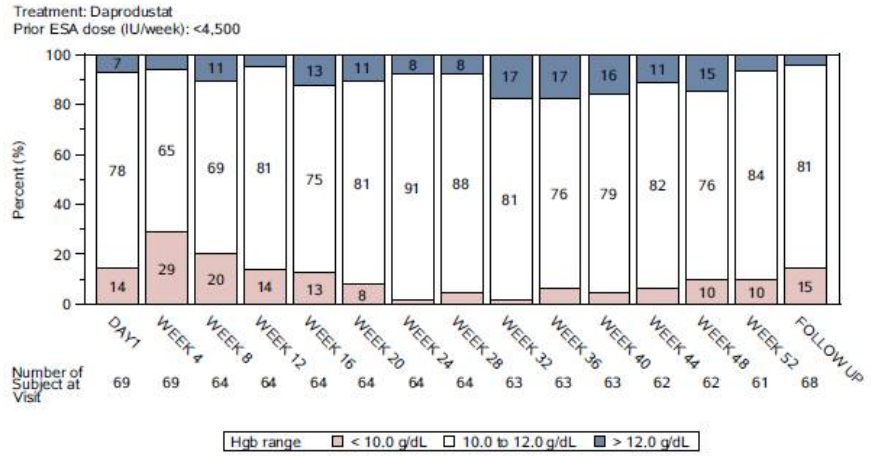


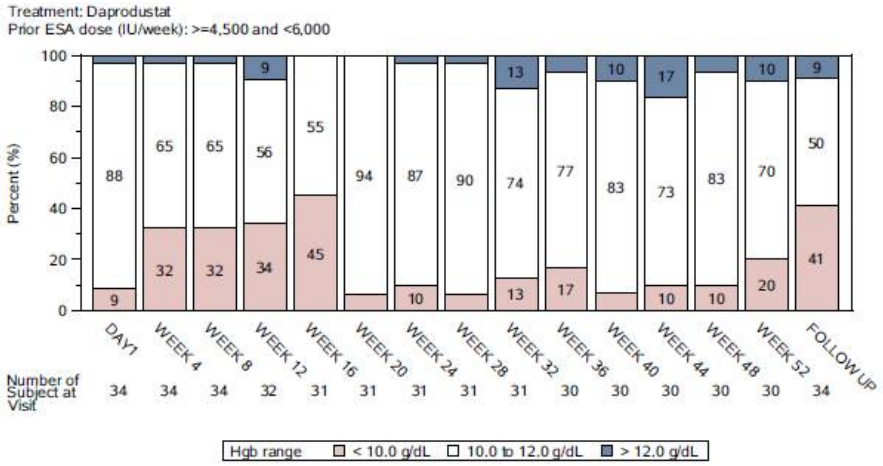
PD population (Study 201753, Efficacy PD population).

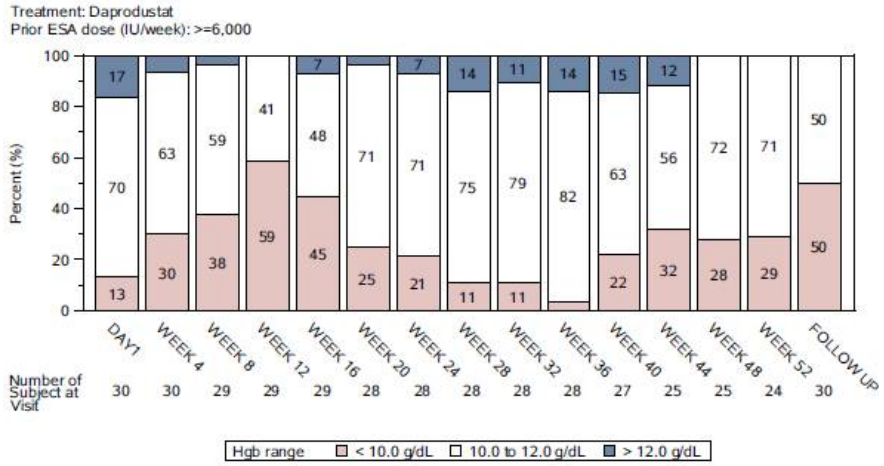




HD population (Study 201754, ITT Population)





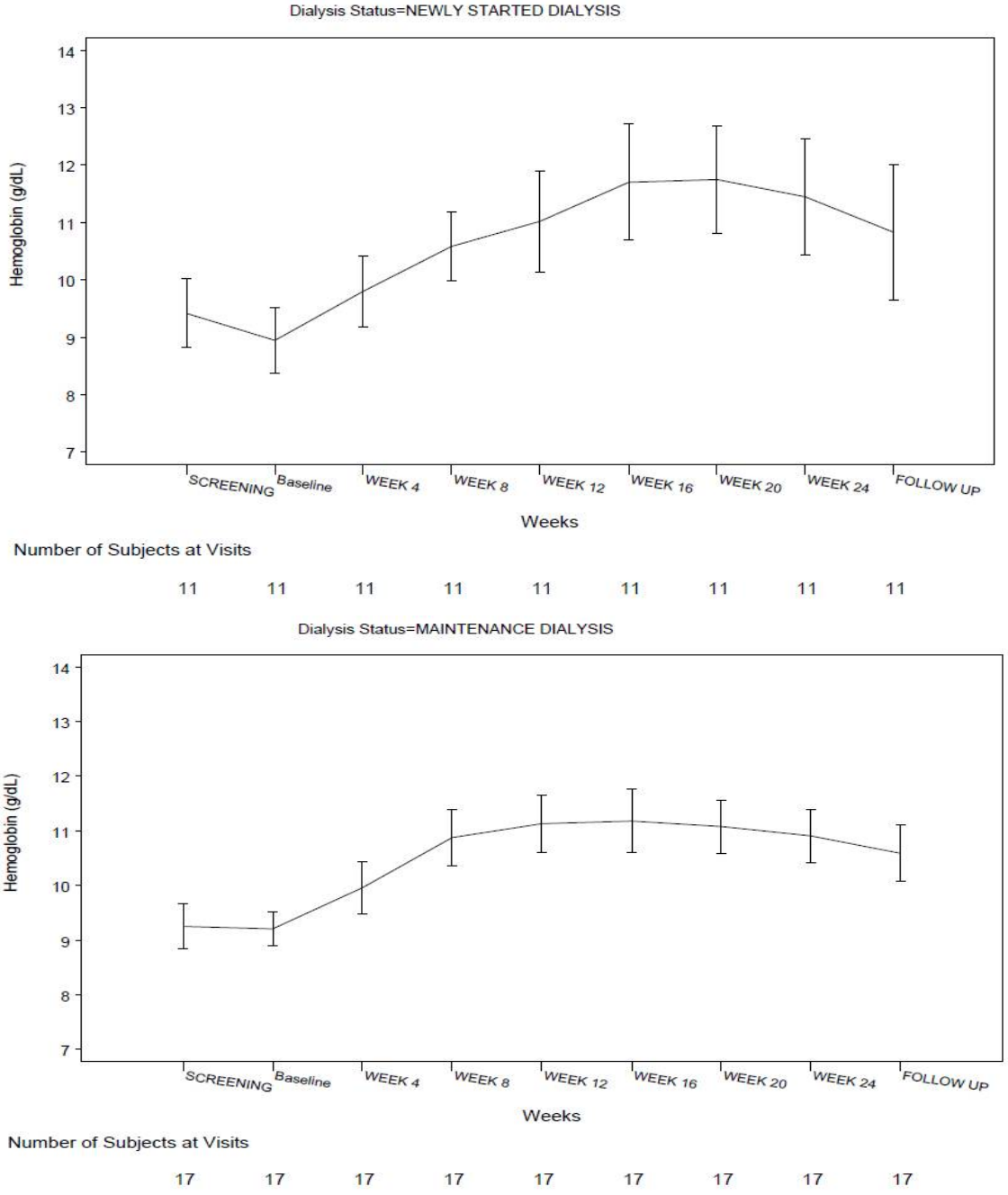


Data Source: 201753 Post-hoc Figure 6.0004, Figure 6.0006, 201754 Post-hoc Figure 6.0002

2.7.3.3.3.2.5.　透析期間別

ESA 非使用の HD 患者を対象とした 204716 試験において、透析導入期（透析期間が 12 週未満）／維持透析期（透析期間が 12 週以上）別に Hgb 平均値の推移を図 2.7.3.3-39 に示す。いずれの部分集団においても、ダプロデュスタットの投与により Hgb 平均値は上昇し、その後の用量調節により目標範囲に到達・維持された。

図 2.7.3.3-39　Hgb 推移（平均値及び 95%信頼区間）：透析導入期／維持透析期別（204716 試験、All Treated 集団）



Data Source: 204716 CSR Figure 2.4

ESA 使用中の HD 患者を対象とした 201754 試験において、ベースラインの透析年数別（5 年未満、5 年以上 10 年未満、10 年以上）に、Hgb 推移について部分集団解析（Post-hoc 解析）を行った（付録 2.7.3.6.9）。

ダプロデュスタット群においてベースラインの Hgb 平均値は、5 年未満の被験者（10.95 g/dL）、5 年以上 10 年未満の被験者（11.03 g/dL）及び 10 年以上の被験者（10.81 g/dL）で明らかな差はなかった。ダプロデュスタットに切替え後の Hgb 平均値は、透析年数別のいずれの部分集団においても同様の推移を示し、治療期間を通して目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）で維持された。

2.7.3.3.3.2.6.　糖尿病の有無別

ND/PD 患者（201753 試験）及び HD 患者（201754 試験）において、ベースラインの糖尿病の既往/合併の有無別に Hgb 推移について部分集団解析（Post-hoc 解析）を行った（付録 2.7.3.6.10）。

ND/HD/PD 患者集団を通して、ダプロデュスタット群のベースラインの Hgb 平均値は、糖尿病歴ありの被験者と糖尿病歴なしの被験者で明らかな差はなかった。

ND 患者（ESA 非使用者/使用者を併せた全体集団）では、ダプロデュスタット投与開始後の Hgb 平均値はいずれの部分集団においても投与 8 週時に目標範囲（11.0～13.0 g/dL）に達した後、投与 52 週時まで同様に維持された。

HD 患者集団（ESA 使用者）では、ダプロデュスタット投与開始後の Hgb 平均値はいずれの部分集団においても同様の推移を示し、治療期間を通して目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）で維持された。

PD 患者集団（ESA 非使用者/使用者を併せた全体集団）では、ダプロデュスタット投与開始後の Hgb 平均値はいずれの部分集団においても投与 12 週時に目標範囲（11.0～13.0 g/dL）に達した後、投与 52 週時まで同様に維持された。

以上のとおり、糖尿病の既往/合併の有無に関わらずダプロデュスタット投与により ND/HD/PD 患者集団を通して Hgb 平均値は目標範囲内に到達・維持され、ダプロデュスタットの有効性が一貫して認められた。

2.7.3.3.3.2.7.　年齢別

ND/PD 患者（201753 試験）及び HD 患者（201754 試験）において、年齢別（65 歳未満／65 歳以上）に Hgb 推移について部分集団解析（Post-hoc 解析）を行った（付録 2.7.3.6.11）。

ND/HD/PD 患者集団を通して、ダプロデュスタット群のベースラインの Hgb 平均値は、65 歳未満の被験者と 65 歳以上の被験者で明らかな差はなかった。

ND 患者（ESA 非使用者/使用者を併せた全体集団）では、ダプロデュスタット投与開始後の Hgb 平均値は、65 歳未満の被験者では投与 12 週時、65 歳以上の被験者では投与 4 週時に目標範囲（11.0～13.0 g/dL）に達した後、投与 52 週時まで同様に維持された。

HD 患者（ESA 使用者）では、ダプロデュスタット投与開始後の Hgb 平均値はいずれの部分集団においても同様の推移を示し、治療期間を通して目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）で維持された。

PD 患者（ESA 非使用者/使用者を併せた全体集団）では、ダプロデュスタット投与開始後の Hgb 平均値は、65 歳未満の被験者では投与 16 週時、65 歳以上の被験者では投与 8 週時に目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）に達した後、投与 52 週時まで同様に維持された。

以上のとおり、年齢に関わらずダプロデュスタット投与により ND/HD/PD 患者集団を通して Hgb 平均値は目標範囲内に到達・維持され、ダプロデュスタットの有効性が一貫して認められた。

2.7.3.3.3.2.8.　ベースラインのフェリチン値別

ND/PD 患者（201753 試験）及び HD 患者（201754 試験）において、ベースラインのフェリチン値別（100 µg/L 未満、100～300 µg/L、300 µg/L 超）に、Hgb 推移について部分集団解析（Post-hoc 解析）を行った（付録 2.7.3.6.12）。

ND 患者及び PD 患者では、ダプロデュスタット群のベースラインの Hgb 平均値は、ベースラインのフェリチンが 300 µg/L 超の被験者では、100 µg/L 未満の被験者及び 100～300 µg/L の被験者に比べ低かった。HD 患者では、ダプロデュスタット群のベースラインの Hgb 平均値はベースラインのフェリチン値別の部分集団間で明らかな差はなかった。

ND 患者では、ダプロデュスタット投与開始後の Hgb 平均値は、ベースラインのフェリチンが 100 µg/L 未満の被験者では投与 4 週時、100～300 µg/L の被験者では投与 8 週時、300 µg/L 超の被験者では投与 12 週時に目標範囲（11.0～13.0 g/dL）に達した後、いずれの部分集団においても投与 52 週時まで目標範囲内で維持された。

HD 患者では、ダプロデュスタット投与開始後の Hgb 平均値はいずれの部分集団においても全体として同様の推移を示し、治療期間を通して目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）で維持された。また、ベースラインのフェリチンが 300 µg/L 超の被験者では、投与初期にみられた Hgb 低下からベースラインレベルへの戻りが早い傾向がみられた。

PD 患者では、ダプロデュスタット投与開始後の Hgb 平均値は、ベースラインのフェリチンが 100 µg/L 未満の被験者では投与 20 週時、100～300 µg/L の被験者では投与 12 週時、300 µg/L 超の被験者では投与 8 週時に目標範囲（11.0～13.0 g/dL）に達した後、いずれの部分集団においても投与 52 週時まで目標範囲内で維持された。

以上のとおり、ベースラインのフェリチン値に関わらずダプロデュスタット投与により ND/HD/PD 患者集団を通して Hgb 平均値は目標範囲内に到達・維持され、ダプロデュスタットの有効性が一貫して認められた。

2.7.3.3.3.2.9.　ベースラインの TSAT 値別

ND/PD 患者（201753 試験）及び HD 患者（201754 試験）において、ベースラインの TSAT 値別（20%未満、20～30%、30%超）に Hgb 推移について部分集団解析（Post-hoc 解析）を行った（付録 2.7.3.6.13）。

ND 患者では、ダプロデュスタット群のベースラインの Hgb 平均値は、ベースラインの TSAT が 20%未満の被験者では 20～30%の被験者及び 30%超の被験者に比べやや低かった。HD 及び PD 患者において、ダプロデュスタット群のベースラインの Hgb 平均値は、ベースラインの TSAT 値別の部分集団間で明らかな差はみられなかった。

ND 患者では、ダプロデュスタット投与開始後の Hgb 平均値はいずれの部分集団でも投与 8 週時までに目標範囲（11.0～13.0 g/dL）に達した後、投与 52 週時まで目標範囲内で維持された。

HD 患者では、ダプロデュスタット投与開始後の Hgb 平均値はいずれの部分集団においても同様の推移を示し、治療期間を通して目標範囲内で維持された。

PD 患者では、ベースラインの TSAT が 20%未満の被験者ではダプロデュスタット投与初期に Hgb 平均値は低下する傾向がみられたがその後上昇し、いずれの部分集団においても目標範囲内に到達・維持された。

以上のとおり、ベースラインの TSAT に関わらずダプロデュスタット投与により ND/HD/PD 患者集団を通して Hgb 平均値は目標範囲内に到達・維持され、ダプロデュスタットの有効性が一貫して認められた。

2.7.3.3.3.2.10.　ベースラインのヘプシジン値別

ND/PD 患者（201753 試験）及び HD 患者（201754 試験）において、ベースラインのヘプシジン値別（21.7 nmol/L 未満、21.7 nmol/L 以上）に Hgb 推移について部分集団解析（Post-hoc 解析）を行った（付録 2.7.3.6.14）。

ND/HD/PD 患者集団を通して、ダプロデュスタット群のベースラインの Hgb 平均値は、ベースラインのヘプシジン値別の部分集団間で明らかな差はみられなかった。

ND 患者では、ダプロデュスタット投与開始後の Hgb 平均値はいずれの部分集団においても投与 12 週時までに目標範囲（11.0～13.0 g/dL）に達した後、投与 52 週時まで目標範囲内で維持された。

HD 患者では、ベースラインのヘプシジンが 21.7 nmol/L 以上の被験者では 21.7 nmol/L 未満の被験者に比べ、ダプロデュスタット投与初期にみられた Hgb 平均値の低下からのベースラインレベルへの戻りが早い傾向がみられた。いずれの部分集団においても、投与開始後の Hgb 平均値は治療期間を通して目標範囲内で維持された。

PD 患者では、ダプロデュスタット投与開始後の Hgb 平均値はいずれの部分集団においても投与 16 週時までに目標範囲（11.0～13.0 g/dL）に達した後、投与 52 週時まで目標範囲内で維持された。

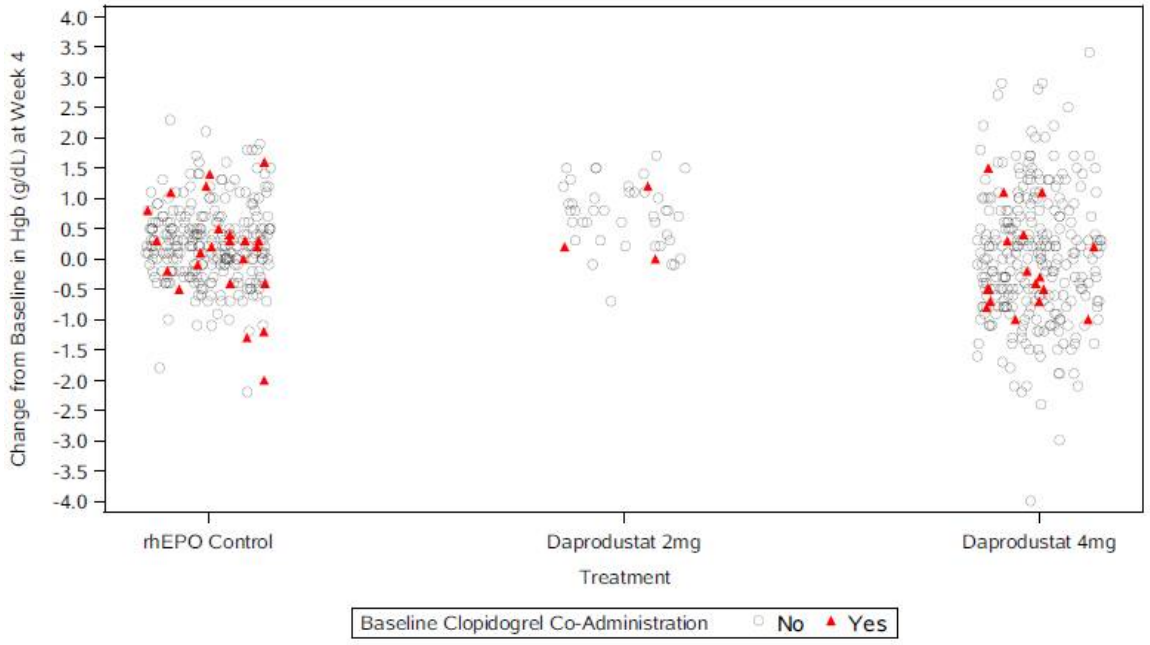
以上のとおり、ベースラインのヘプシジン値に関わらずダプロデュスタット投与により ND/HD/PD 患者集団を通して Hgb 平均値は目標範囲内に到達・維持され、ダプロデュスタットの有効性が一貫して認められた。

2.7.3.3.3.2.11.　CYP2C8 阻害薬（クロピドグレル）の併用有無別

ダプロデュスタットの酸化的代謝には、主にチトクロム P450（CYP）2C8 が関与しており、CYP2C8 阻害薬と併用投与するとダプロデュスタットの曝露量が増加する可能性が考えられる。そのため、国内第 III 相試験では、強力な CYP2C8 阻害薬（gemfibrozil）や中程度の CYP2C8 誘導薬（リファンピシン）とは併用禁止としたが、CYP2C8 阻害薬であるクロピドグレルの併用は可能であった。従って、クロピドグレルを併用したときのダプロデュスタットの有効性への影響をみるため、201753 及び 201754 試験併合データ（Safety 集団）に基づき、ベースラインのクロピドグレル（75 mg）併用の有無別に投与 4 週時の Hgb のベースラインからの変化量について部分集団解析を行った。なお、併用されたクロピドグレルの用量は維持用量（殆どの場合 75 mg）と考えられた。

その結果、ダプロデュスタット 2 mg 及び 4 mg いずれの開始用量／切替え開始用量においても、クロピドグレル併用例と非併用例で投与 4 週時の 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（図 2.7.3.3-40）。

図 2.7.3.3-40　投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量の Scatter Plot：クロピドグレルの併用有無別（201753 及び 201754 試験、Safety 集団）



Data Source: ISS Figure 2.3
Note: Study included in this plot: 201753 and 201754

第 II 相試験（PHI113633 試験）でも第 III 相試験と同様に、クロピドグレル併用例と非併用例で投与 4 週時の Hgb 変化量の被験者分布は偏りなく重なっていた（付録 2.7.3.6.15）。

2.7.3.3.3.3.　被験者毎に評価した Hgb 値及びダプロデュスタット投与量に対する共変量の影響

Dose-Hgb 反応モデルにおける共変量解析（2.7.2.3.7.2.1）により Hgb 値に影響を与える因子として特定された「体重」「ベースラインの Hgb 値」「前治療の ESA 投与量」について、投与 4 週時の Hgb のベースラインからの変化量及びダプロデュスタットの投与量への影響を第 III 相試験で探索的に評価した。

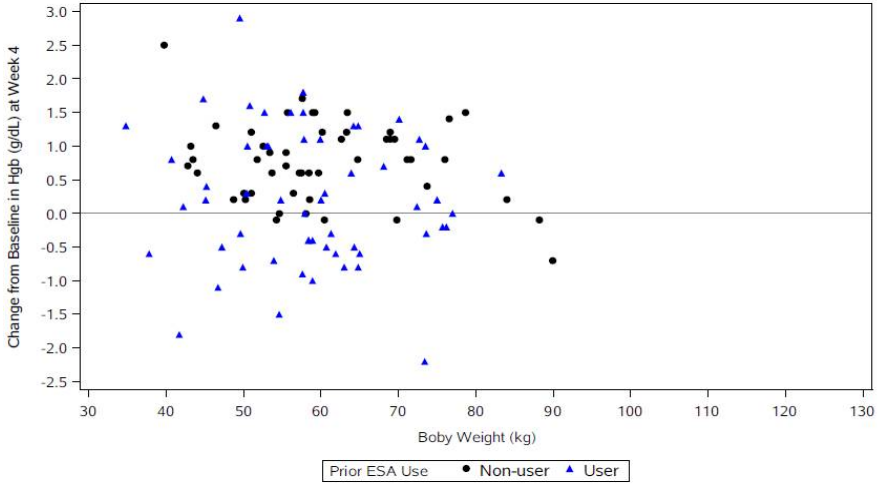
2.7.3.3.3.3.1.　体重別

201753、201754 及び 204716 試験のダプロデュスタット群における、各被験者の体重と投与 4 週時の Hgb のベースラインからの変化量の Scatter plot を図 2.7.3.3-41 に、体重とダプロデュスタットの平均投与量（204716 試験では投与 12～24 週時、201753 及び 201754 試験では投与 40～52 週時の 3 ヵ月間の平均投与量）の Scatter plot を図 2.7.3.3-42 に示す。

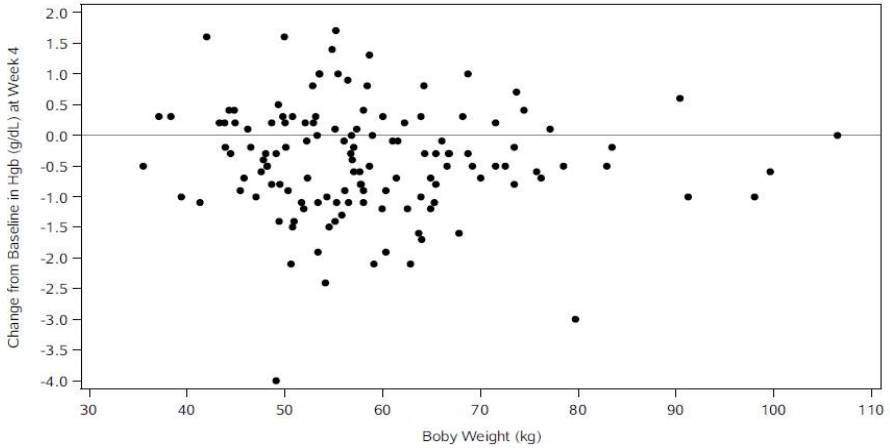
ND/HD/PD 患者のいずれの集団においても、投与 4 週時の Hgb 変化量は被験者間のばらつきが大きいものの、体重と Hgb 値との関連性はみられなかった（図 2.7.3.3-41）。ダプロデュスタットの治療後期 3 ヵ月間の平均投与量は体重の値に関わらず多くの被験者が 12 mg までの用量範囲に分布しており、体重による投与量への影響はみられなかった（図 2.7.3.3-42）。

図 2.7.3.3-41　体重及び投与 4 週時の Hgb 変化量の Scatter Plot（第 III 相試験、ダプロデュスタット群）

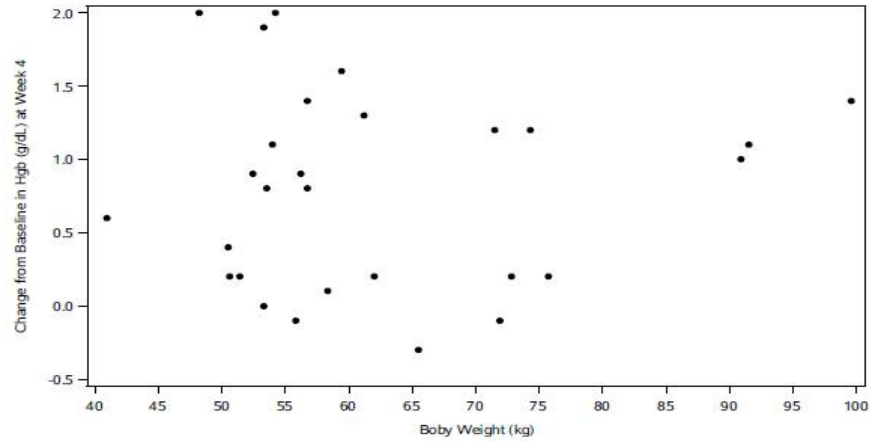
ND 患者－ESA 非使用者/使用者（201753 試験、ITT 集団）



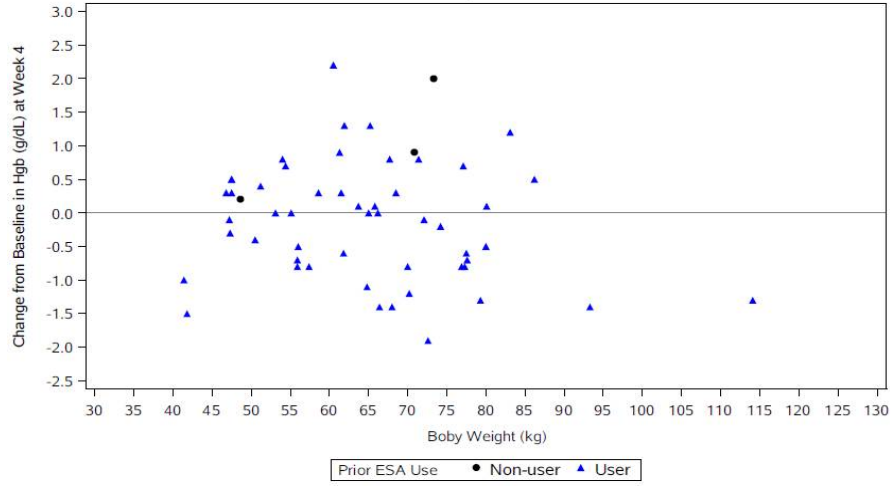
HD 患者－ESA 使用者（201754 試験、ITT 集団）



HD 患者－ESA 非使用者（204716 試験、All Treated 集団）



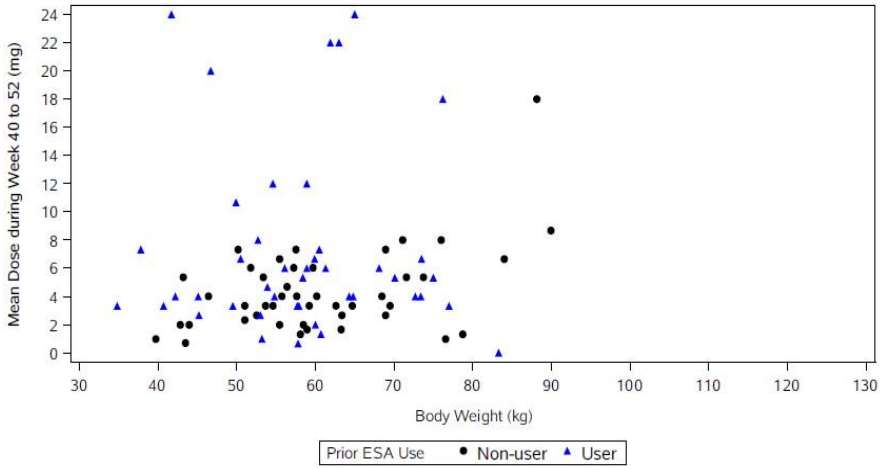
PD 患者－ESA 非使用者/使用者（201753 試験、Efficacy PD 集団）



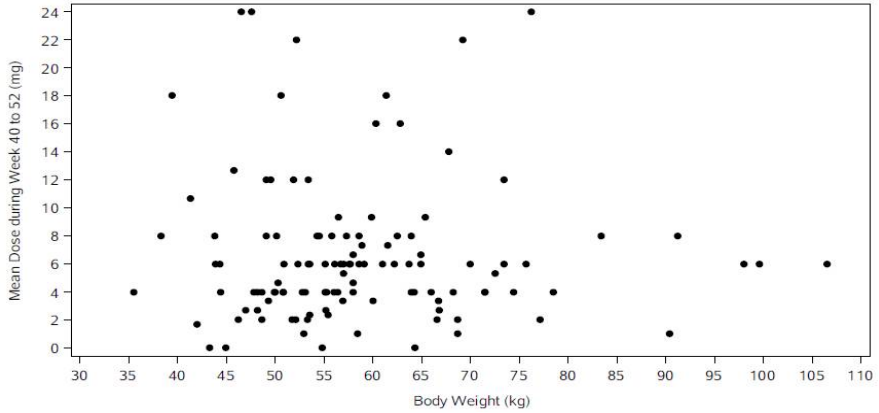
Data Source: 201753 CSR Figure2.80, Figure 2.86, 204716 CSR Figure 2.17, 201754 CSR Figure 2.38

図 2.7.3.3-42　体重及び治療後期 3 ヵ月間のダプロデュスタット平均投与量の Scatter Plot（第 III 相試験、ダプロデュスタット群）

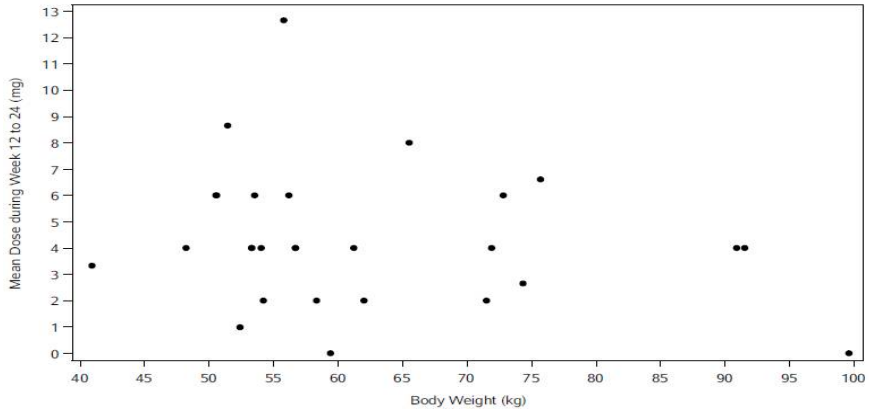
ND 患者－ESA 非使用者/使用者（201753 試験、ITT 集団）



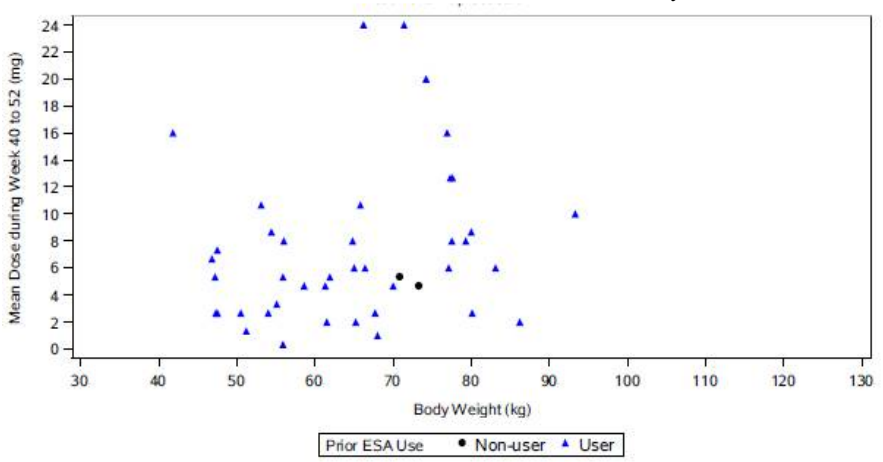
HD 患者－ESA 使用者（201754 試験、ITT 集団）



HD 患者－ESA 非使用者（204716 試験、All Treated 集団）



PD 患者－ESA 非使用者/使用者（201753 試験、Efficacy PD 集団）



Data Source: 201753 CSR Figure2.83, 201753 Poct-hoc Figure200.25, 204716 CSR Figure 2.21, 201754 CSR Figure 2.41
Note: In Studies 201753 and 201754, subjects who have less than 3 dosing records during Week 40 to Week 52 are excluded from the figure.

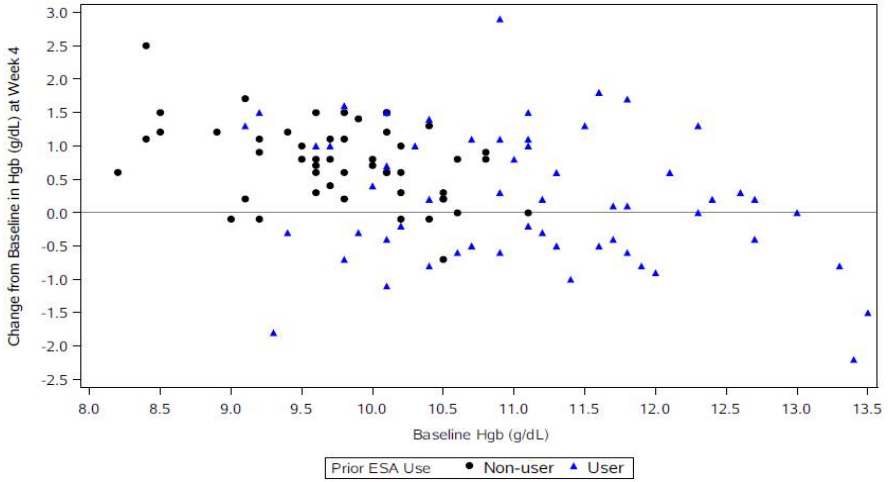
2.7.3.3.3.3.2.　ベースラインの Hgb 値別

201753、201754 及び 204716 試験のダプロデュスタット群における、各被験者のベースラインの Hgb 値と投与 4 週時の Hgb のベースラインからの変化量の Scatter plot を図 2.7.3.3-43 に、ベースラインの Hgb 値とダプロデュスタットの平均投与量（204716 試験では投与 12～24 週時、201753 及び 201754 試験では投与 40～52 週時の 3 ヵ月間の平均投与量）の Scatter plot を図 2.7.3.3-44 に示す。

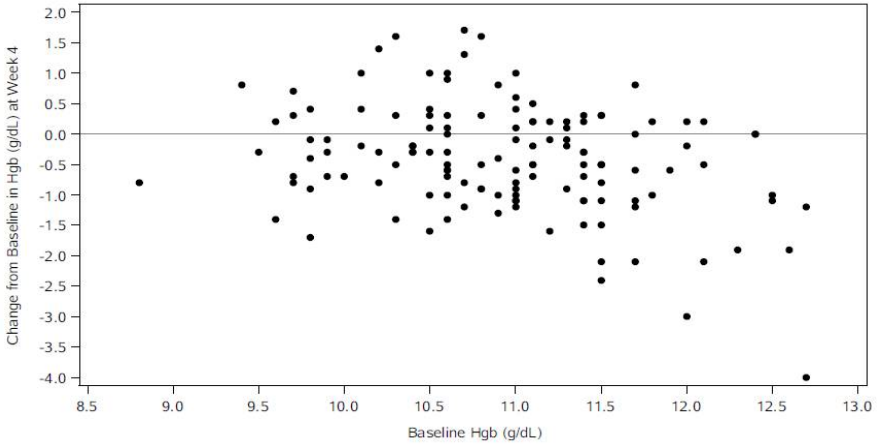
ND/HD/PD 患者のいずれの集団においても、投与 4 週時の Hgb 変化量は多くの被験者がベースラインの Hgb 値に関わらず+/-の両方の範囲に分布していた（図 2.7.3.3-43）。ESA 使用中の HD 患者では、被験者間のばらつきが大きいものの、ベースラインの Hgb 値が高い被験者で投与 4 週時の Hgb 低下量が大きい被験者が一定数みられた。ダプロデュスタットの治療後期 3 ヵ月間の平均投与量は、ベースラインの Hgb 値に関わらず多くの被験者が 12 mg までの用量範囲に分布しており、ベースラインの Hgb 値による投与量への影響はみられなかった（図 2.7.3.3-44）。

図 2.7.3.3-43　ベースラインの Hgb 値及び投与 4 週時の Hgb 変化量の Scatter Plot（第 III 相試験、ダプロデュスタット群）

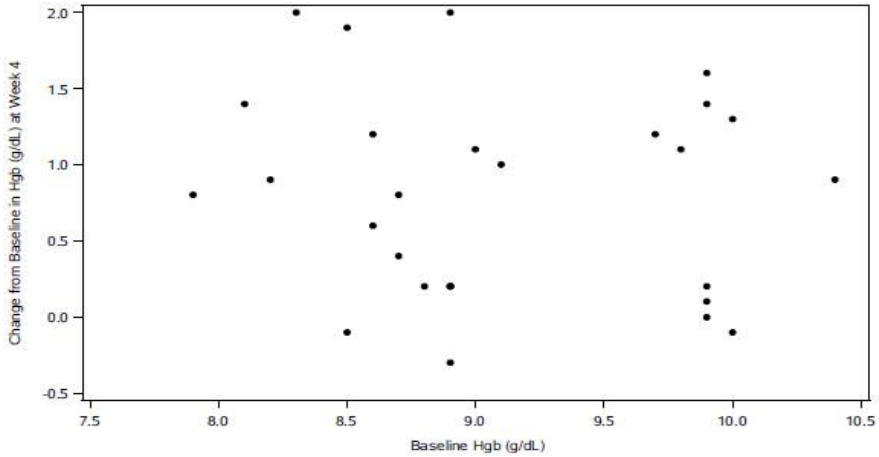
ND 患者－ESA 非使用者/使用者（201753 試験、ITT 集団）



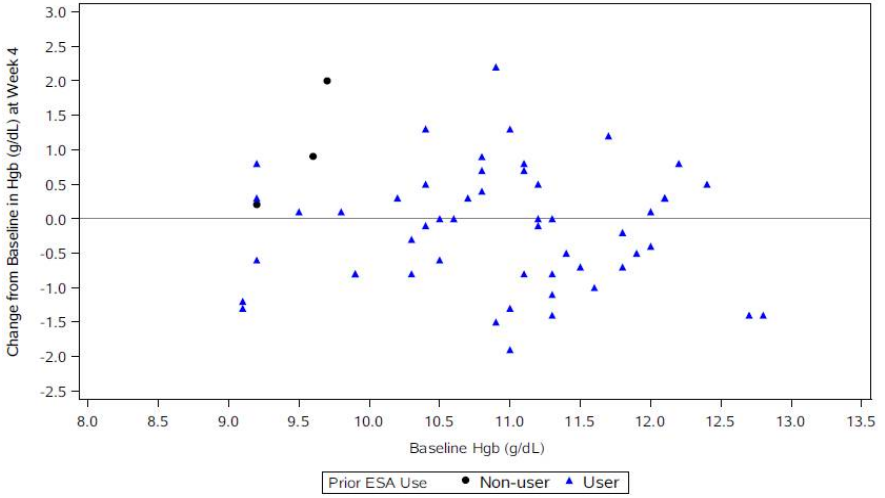
HD 患者－ESA 使用者（201754 試験、ITT 集団）



HD 患者－ESA 非使用者（204716 試験、All Treated 集団）



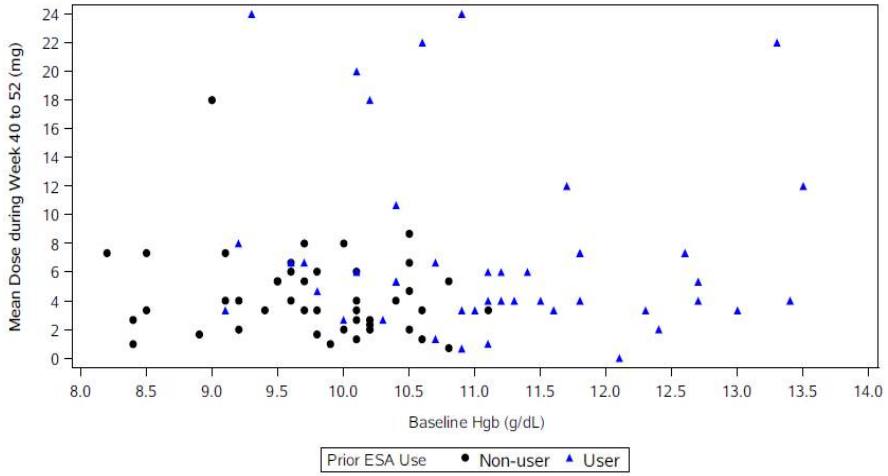
PD 患者－ESA 非使用者/使用者（201753 試験、Efficacy PD 集団）



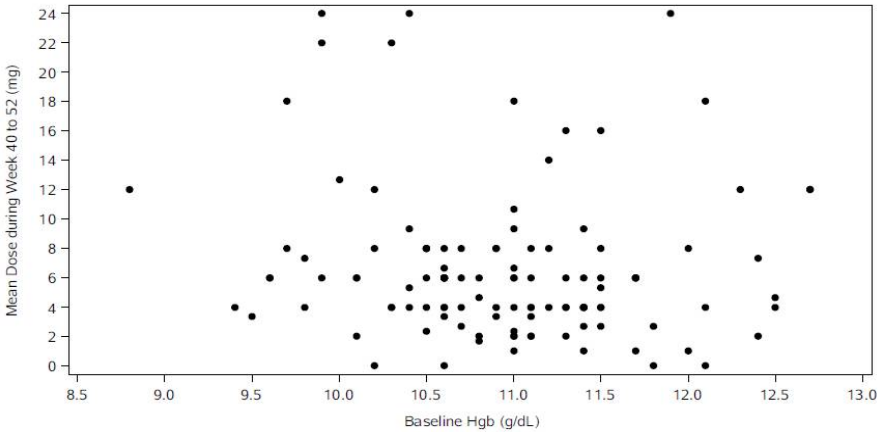
Data Source: 201753 CSR Figure2.81, Figure2.87, 204716 CSR Figure 2.19, 201754 CSR Figure 2.39

図 2.7.3.3-44　ベースラインの Hgb 値及び治療後期 3 ヵ月間のダプロデュスタット平均投与量の Scatter Plot
（第 III 相試験、ダプロデュスタット群）

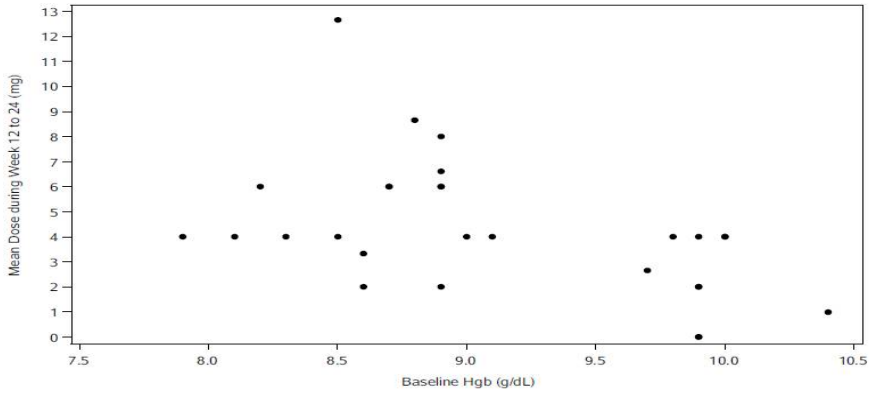
ND 患者－ESA 非使用者/使用者（201753 試験、ITT 集団）



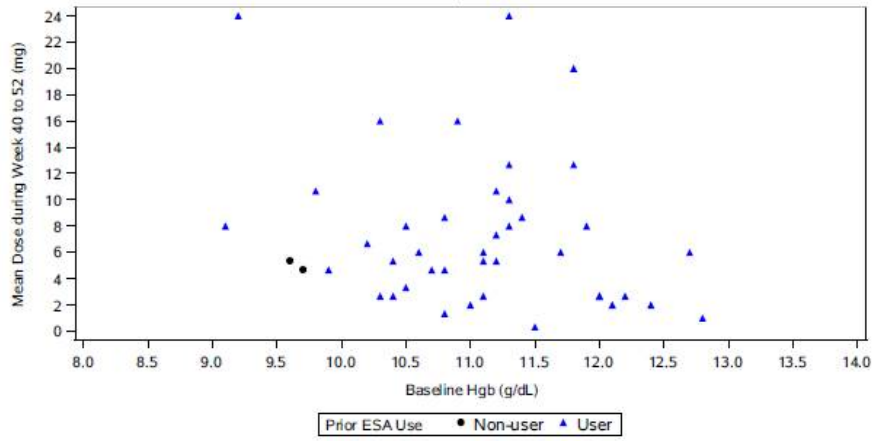
HD 患者－ESA 使用者（201754 試験、ITT 集団）



HD 患者－ESA 非使用者（204716 試験、All Treated 集団）



PD 患者－ESA 非使用者/使用者（201753 試験、Efficacy PD 集団）



Data Source: 201753 CSR Figure2.84, 201753 Post-hoc Figure 200.26, 204716 CSR Figure 2.23, 201754 CSR Figure 2.42
Note: In Studies 201753 and 201754, subjects who have less than 3 dosing records during Week 40 to Week 52 are excluded from the figure.

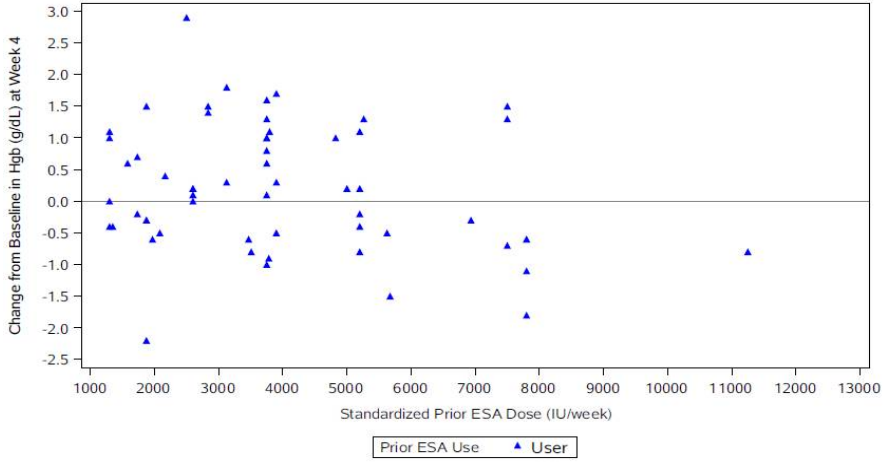
2.7.3.3.3.3.3.3.　前治療 ESA の投与量別

201753 及び 201754 試験のダプロデュスタット群における、各被験者の前治療 ESA の投与量と投与 4 週時の Hgb のベースラインからの変化量の Scatter plot を図 2.7.3.3-45 に、前治療 ESA の投与量とダプロデュスタットの平均投与量（201753 及び 201754 試験では投与 40～52 週時の平均投与量）の Scatter plot を図 2.7.3.3-46 に示す。

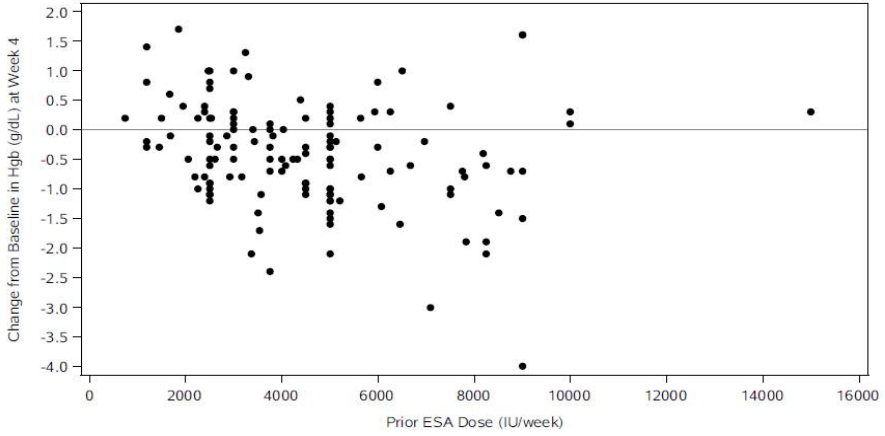
ND/HD/PD 患者集団を通して、被験者間のばらつきが大きいものの前治療 ESA の投与量が高い被験者では投与 4 週時の Hgb 低下量が大きい傾向がみられ、特に HD 患者ではその低下量が大きかった（図 2.7.3.3-45）。ダプロデュスタットの有効性主要評価期間の平均投与量は、多くの被験者が前治療 ESA の投与量に関わらず 12 mg までの用量範囲に分布していたが、前治療 ESA が高用量の被験者ではダプロデュスタットの平均投与量が高い傾向が ND/HD/PD 患者集団を通してみられた（図 2.7.3.3-46）。

図 2.7.3.3-45　前治療 ESA の投与量及び投与 4 週時の Hgb 変化量の Scatter Plot（第 III 相試験、ダプロデュスタット群）

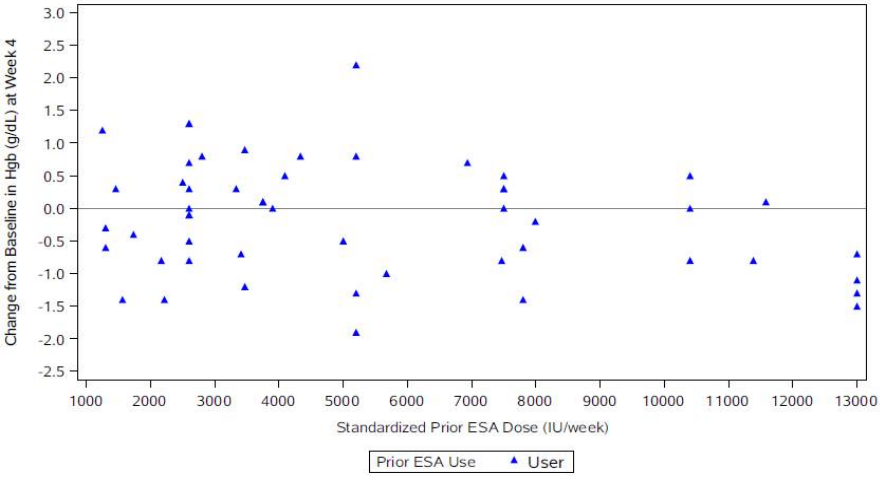
ND 患者－ESA 使用者（201753 試験、ITT 集団）



HD 患者－ESA 使用者（201754 試験、ITT 集団）



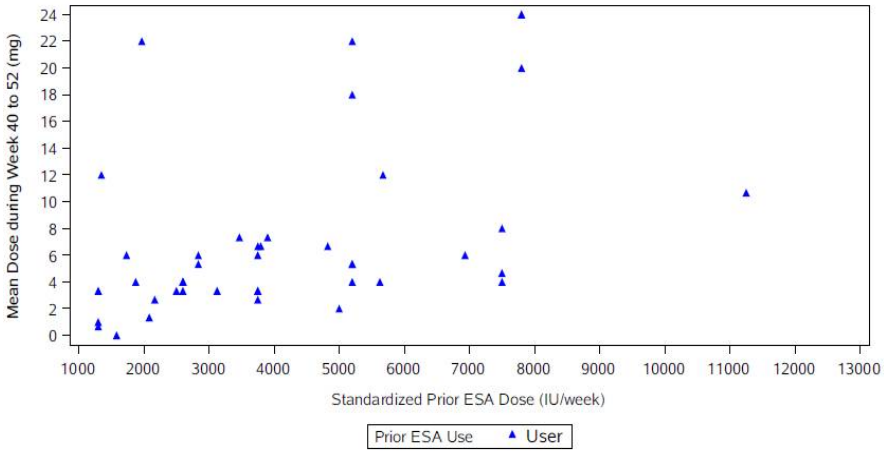
PD 患者－ESA 使用者（201753 試験、Efficacy PD 集団）



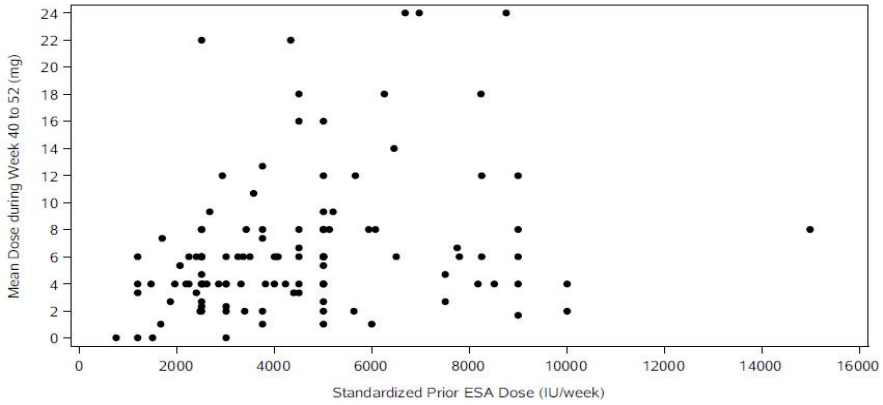
Data Source: 201753 CSR Figure2.82, Figure 2.88, 201754 CSR Figure 2.40

図 2.7.3.3-46　前治療 ESA の投与量及び有効性主要評価期間のダプロデュスタット平均用量の Scatter Plot
（201753 及び 201754 試験、ダプロデュスタット群）

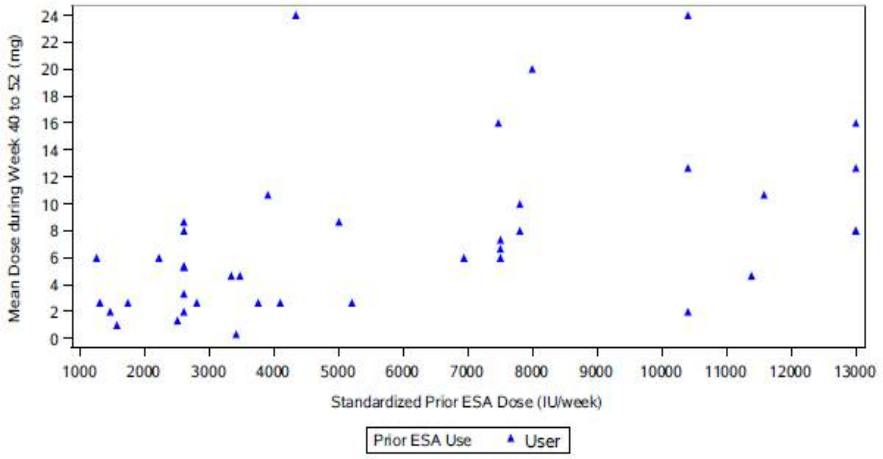
ND 患者－ESA 使用者（201753 試験、ITT 集団）



HD 患者－ESA 使用者（201754 試験、ITT 集団）



PD 患者－ESA 使用者（201753 試験、Efficacy PD 集団）



Data Source: 201753 CSR Figure2.85, 201753 Post-hoc Figure 200.27, 201754 CSR Figure 2.43
Note: In Studies 201753 and 201754, subjects who have less than 3 dosing records during Week 40 to Week 52 are excluded from the figure.

2.7.3.4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

国内外の 6 つの第 II 相試験（PHI112844、PHI116581、PHI116582、PHI113633、PHI113747、PHI116099 試験）のデータを用いて構築した Dose-Hgb モデルによるシミュレーション結果、またこれらの試験の成績も参考にして、国内第 III 相試験で用いた開始用量、用量範囲及び用量調節アルゴリズムを選択した。Dose-Hgb モデル構築にはダプロデュスタットの広い範囲（0.5～25 mg）の用量データが含まれており、開始用量と用量範囲を適切に決めるための国内第 III 相臨床試験シミュレーションは日本人集団の共変量分布を加味して適切に実施した（2.7.2.3.7.2.2）。

本項では、3 つの国内第 III 相試験（ESA 使用及び非使用の ND 患者及び PD 患者を対象とした 201753 試験、ESA 非使用の HD 患者を対象とした 204716 試験及び ESA 使用の HD 患者を対象とした 201754 試験）において、効能・効果を「腎性貧血」として承認申請する上で、推奨用法・用量として開始用量、切替え開始用量、Hgb 値を目標範囲内に到達・維持するための用量、投与量調節法を検討するために必要な結果を要約する。

2.7.3.4.1.　推奨用量・用法に関連する国内第 III 相試験のデータ

2.7.3.4.1.1.　ND 患者に対するダプロデュスタットの用法・用量

####### 2.7.3.4.1.1.1.　ESA 非使用者に対する開始用量

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

- ダプロデュスタットの投与後 Hgb 平均値はベースラインから上昇し、投与 4 週時のベースラインからの平均変化量は+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（2.7.3.3.2.1.2）。
- 投与 4 週時にベースラインから 2.0 g/dL 超の急激な Hgb 上昇を示した被験者は、50 例中 1 例（開始用量 4 mg、エポエチンベータペゴル群で 50 例中 0 例）のみであった。被験者の安全性に配慮して設定した投与 2 週時の Hgb 評価では、ベースラインから 1.0 g/dL 超の Hgb 上昇（該当した場合に治験薬を 1 段階減量する）を示した被験者が 50 例中 3 例（開始用量 2 mg：2 例、開始用量 4 mg：1 例）にみられたが、これはエポエチンベータペゴル群と同程度であった（エポエチンベータペゴル群で 50 例中 2 例）。これら 3 例のうち 2 例（いずれも開始用量 2 mg）は投与 2 週時に用量を 1 段階減量したことにより、投与 4 週時にベースラインから 2.0 g/dL 超の急激な Hgb 上昇はみられなかったが、残る 1 例（開始用量 4 mg）は投与 2 週時に用量を 1 段階減量したにも関わらず投与 4 週時に 2.0 g/dL 超の上昇を認めた。この 1 例は、ダプロデュスタットの投与開始後 2 週間の服薬率が 129.4%、投与開始後 4 週間の服薬率が 117.2%であったことが判明している（2.7.3.3.2.1.2）。

- 開始用量（2 mg 又は 4 mg）別の投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの平均変化量（post-hoc 解析）は、開始用量が 2 mg の被験者（44 例）で+0.71 g/dL、開始用量が 4 mg（6 例）の被験者で+1.13 g/dL であった（2.7.3.3.2.2.1）。

ベースラインの Hgb 値が極度に低い患者では、その貧血状態を早期に改善することがより重要となる。今回、ベースラインの Hgb 値が 9.0 g/dL 未満である被験者に対して、開始用量として 4 mg を投与した結果、投与 4 週時に開始用量 2 mg 投与例よりも速やかな Hgb 上昇が得られ（4 mg：+1.13 g/dL、2 mg：+0.71 g/dL）、投与 12 週時には Hgb 平均値は目標範囲内に達し（11.55 g/dL）、大部分の被験者（77%）が目標範囲に達することができた（post-hoc 解析、2.7.3.3.3.2.1）。これらのことから、ベースラインの Hgb 値別に異なる開始用量を設定することは意義があり、適切であると考えられた。

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

2.7.3.4.1.1.2.　ESA 使用者に対する切替え開始用量

201753 試験において、ESA 使用の ND 患者 58 例に、前治療の ESA 注射剤から切り替えて、ダプロデュスタット 4 mg を 1 日 1 回 4 週間投与した結果、以下の結果が得られた（2.7.3.3.2.1.3）。

- Hgb 平均値はベースライン時に 11.10 g/dL（エポエチンベータペゴル群で 11.28 g/dL）、投与 4 週時に 11.32 g/dL（エポエチンベータペゴル群で 11.28 g/dL）であり、ダプロデュスタットへの切替え後に臨床的に意義のある変動は見られなかった。
  - ベースラインの Hgb 値が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）であった被験者（32 例）では、Hgb 平均値はベースライン時に 11.88 g/dL（エポエチンベータペゴル群で 11.84 g/dL）、投与 4 週時に 12.04 g/dL（エポエチンベータペゴル群で 11.75 g/dL）であった。また、ベースラインの Hgb 値が目標範囲下限値より低かった被験者（26 例）では、Hgb 平均値はベースライン時に 10.13 g/dL（エポエチンベータペゴル群で 10.52 g/dL）、投与 4 週時に 10.40 g/dL（エポエチンベータペゴル群で 10.65 g/dL）であった。いずれの部分集団においても、ダプロデュスタット 4 mg への切替え後に臨床的に意義のある Hgb 平均値の変動は見られなかった。
- 大部分の被験者（68%）は、投与 4 週時のベースラインからの Hgb 変化量が±1.0 g/dL の範囲内であった。また、投与 4 週時の Hgb 変化量が>1.0～2.0 g/dL の上昇を示した被験者は 23%にみられた。投与 4 週時の Hgb 変化量が±1.0 g/dL の範囲内であった被験者割合はエポエチンベータペゴル群（92%）でより高かったが、この理由の一つとして、エポエチンベータペゴル群では同薬から同じ用法・用量を継続投与した被験者が 64%（38/59 例）を占めることが考えられた。
  - ベースラインの Hgb 値が目標範囲内であった被験者では、投与 4 週時の Hgb 変化量が±1.0 g/dL の範囲内及び>1.0～2.0 g/dL の上昇を示した被験者割合は、それぞれ

72%及び 19%であった。ベースラインの Hgb 値が目標範囲未満であった被験者では、投与 4 週時の Hgb 変化量が±1.0 g/dL の範囲内及び>1.0～2.0 g/dL の上昇を示した被験者割合は、それぞれ 64%及び 28%であった。いずれの部分集団においても、ダプロデュスタット 4 mg への切替え後に、大半の被験者で Hgb 値は大きな変動なく維持され、一部の被験者で Hgb 値の上昇がもたらされた。以上のことから一部の被験者における Hgb 値の上昇は、Hgb 値を増加させ目標範囲に到達すべき集団（ベースラインの Hgb 値が目標範囲に達していない被験者）でより多く認められた。

- 投与 4 週時にベースラインから 2.0 g/dL 超の急激な Hgb 上昇を示した被験者は 1 例のみ（エポエチンベータペゴル群で 0 例）であった。なお、投与 2 週時にベースラインから 1.0 g/dL 超の急激な Hgb 上昇を示した被験者は認められなかった。

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

2.7.3.4.1.1.3.　Hgb 値を目標範囲内に到達・維持するための用量

201753 試験において、ESA 非使用の ND 患者 50 例に、投与 4～52 週においてダプロデュスタットを用量調節アルゴリズムに従い 1～24 mg の範囲で 1 日 1 回投与した結果、以下の結果が得られた。

- Hgb 平均値は投与 8 週時に目標範囲内に到達し、投与 52 週時まで目標範囲内で推移した（2.7.3.3.2.1.4.1）。開始用量別（2 mg 又は 4 mg）にみると（post-hoc 解析）、Hgb 平均値は、それぞれ投与 8 週時及び 12 週時までに目標範囲に達し、投与 52 週時まで目標範囲内で推移した（2.7.3.3.3.2.1）。
- Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合は、投与 12 週時には 76%に達し、投与 52 週時まで約 80～90%で推移した（2.7.3.3.2.1.4.2）。開始用量別（2 mg 又は 4 mg）にみると（post-hoc 解析）、それぞれ投与 12 週時には大部分の被験者（77%、67%）が目標範囲に達し、その割合は投与 52 週時まで概ね維持された（2.7.3.3.3.2.1）。
- Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでの時間の中央値（25%、75%点）は、57.0 日（32.0、85.0 日）［エポエチンベータペゴル群では 57.0 日（29.0、59.0 日）］であった（2.7.3.3.2.1.4.3）。開始用量別（2 mg 又は 4 mg）にみると（post-hoc 解析）、開始用量 2 mg の被験者で 57.0 日（29.0、85.0 日）、開始用量 4 mg の被験者で 85.0 日（84.0、88.0 日）であった（2.7.3.3.2.1.4.3）。
- 投与 4 週時以降、4 週毎の用量調節により、投与量は 0～24 mg の範囲に分布し、最終投与時（投与中止を含む）の投与量（以下、最終投与量）が 12 mg 以下であった被験者が大部分を占めた。
    - 最終投与量の中央値（25%、75%点）は 4.0 mg（2.0、6.0 mg）であった。
    - 最終投与量が 0～12 mg であった被験者は 98%（49 例）と大部分を占め、18 mg 以上であった被験者は 1 例（18 mg）のみであった。18 mg 以上を最終投与量として使用した 1 例では、有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）の Hgb 平均値は目標

範囲内に維持された（付録 2.7.3.6.7.1）。本症例では有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）の 3 回の用量調節の全てにおいて 18 mg が処方された。

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

- Hgb 平均値は、治療期間を通して目標範囲内を推移した。Hgb 平均値はベースライン（11.10 g/dL）から投与 16 週時（11.91 g/dL）まで緩やかに上昇したのち、投与 52 週時（12.01 g/dL）まで安定して推移した（2.7.3.3.2.1.4.1）。ベースラインの Hgb 値が目標範囲下限値より低かった集団／目標範囲内であった集団別に解析した結果、ベースラインの Hgb 値が目標範囲下限値より低かった集団では投与 16 週時に目標範囲に達し、その後投与 52 週時まで目標範囲内で推移した。また、ベースラインの Hgb 値が目標範囲内であった集団ではベースラインから投与 52 週時まで目標範囲内で推移した（2.7.3.3.3.2.2）。
- Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合はベースラインで 48%であった。投与 12 週時には 71%の被験者が目標範囲内に到達し、それ以降投与 52 週時まで約 70～90%で推移した（2.7.3.3.2.1.4.2）。
    - Hgb 値が目標範囲上限を超えた被験者割合が投与 36 週時に 11%とやや増加し、さらに投与 48 週時及び投与 52 週時にも同様の傾向がみられた。エポエチンベータペゴル群においても投与 36～40 週時及び投与 52 週時にダプロデュスタットと同様の傾向がみられていることから、被験者内で一定の Hgb 変動があったことが要因として推察された。
- 投与 4 週時以降、4 週毎の用量調節により、投与量は 0～24 mg の範囲に分布し、最終投与量が 12 mg 以下であった被験者が大部分を占めた。
    - 最終投与量の中央値（25%、75%点）は 4.0 mg（4.0、8.0 mg）であった。
    - 最終投与量が 0～12 mg であった被験者は 88%（51 例）と大部分を占め、18 mg 以上であった被験者は 12%（7 例）にみられた。18 mg 以上を最終投与量として使用した 7 例のうち、4 例（7%）は有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）の Hgb 平均値は目標範囲内に維持された（付録 2.7.3.6.7.1）。その中で 4 例全例が有効性主要評価期間中（投与 40～52 週時）における 3 回の用量調節で 2 回以上 18 mg もしくは 24 mg が処方された。
- 前治療の ESA 注射剤の投与量別（低用量：4500 IU/週未満、高用量：4500 IU/週以上）の部分集団解析では、前治療の ESA 注射剤の投与量を問わずダプロデュスタットの投与により、Hgb 平均値は大きな変動はなく、その後の用量調節により投与 52 週時まで目標範囲内に維持された（2.7.3.3.3.2.4.2）。ダプロデュスタットの最終投与量は、前治療の ESA 注射剤の投与量が高用量の集団では、その中央値は低用量の集団と大きく異ならないものの、75%点でみると 18.0 mg と高かった（低用量：7.0 mg）。以上のことから、前治療の ESA が高用量の集団では一部にダプロデュスタットとして 18 mg 以上

の高用量を最終投与量として必要とする被験者がみられたものの、前治療の ESA 投与量を問わずダプロデュスタットの投与により、Hgb 平均値は目標範囲内に維持された。

- 前治療の ESA 注射剤の種類別（エポエチンベータペゴル、ダルベポエチンアルファ）の部分集団解析では、前治療の ESA 注射剤の種類を問わずダプロデュスタットの投与により、Hgb 平均値は目標範囲内に到達・維持された（2.7.3.3.3.2.4.1）。ダプロデュスタットの最終投与量は、エポエチンベータペゴルから切り替えた集団ではダルベポエチンアルファから切り替えた集団と比べ、その中央値及び 25%点は大きく異ならないものの、75%点は 12.0 mg と高かった（ダルベポエチンアルファから切り替えた集団：6.0 mg）（表 2.7.3.4-1）。また、エポエチンベータペゴルから切り替えた集団の中で 18 mg 以上を最終投与量とした被験者の割合は 18%（6 例）と高かった（ダルベポエチンアルファから切り替えた集団：4%）。これら 6 例中 5 例が投与前の ESA 注射剤の投与量が高用量（4500 IU/週以上）であり、エポエチンベータペゴルから切り替えた集団でダプロデュスタットの高用量を使用した被験者の割合が高かったのは、投与前の ESA 注射剤の投与量が影響していると考えられた。以上のことから、エポエチンベータペゴルから切り替えた集団では一部にダプロデュスタットとして 18 mg 以上の高用量を必要とする被験者がみられたものの、前治療の ESA の種類を問わずダプロデュスタットの投与により、Hgb 平均値は目標範囲内に到達・維持された。

表 2.7.3.4-1　ND 患者のダプロデュスタットの最終投与量：前治療の ESA 注射剤の種類別、投与量別（201753 試験、ITT 集団、ESA 使用者）

	Daprodustat (N=58)			
	Prior ESA type		Prior ESA dose (IU/week)	
	Epoetin beta pegol (N=33)	Darbepoetin alfa (N=25)	<4,500 (N=40)	≥4,500 (N=18)
Final Dose (mg) [1]				
n	33	25	40	18
Mean (SD)	8.5 (6.76)	4.3 (4.38)	5.2 (4.41)	10.0 (8.12)
Min	0	0	0	0
P25	4.0	2.0	2.0	4.0
Median	6.0	4.0	4.0	6.0
P75	12.0	6.0	7.0	18.0
Max	24	18	18	24
Mode	4	4	4	4
Number (%) of subjects with each final dose [1]				
0 mg	1 (3)	6 (24)	6 (15)	1 (6)
1 mg	1 (3)	0	1 (3)	0
2 mg	2 (6)	4 (16)	5 (13)	1 (6)
4 mg	9 (27)	8 (32)	12 (30)	5 (28)
6 mg	6 (18)	3 (12)	6 (15)	3 (17)
8 mg	5 (15)	1 (4)	5 (13)	1 (6)
12 mg	3 (9)	2 (8)	3 (8)	2 (11)
18 mg	3 (9)	1 (4)	2 (5)	2 (11)
24 mg	3 (9)	0	0	3 (17)

Data source: 201753 Post-hoc Table 200.20, Table 200.33
1. Last visit of treatment exposure for each subject
Note: Dose of Daprodustat is mg per day.
Note: Data sources from 201753 were based on corrected data; 6 mg at Week16 in 1 ND subject (ESA non-user) have been corrected to 8 mg.

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

2.7.3.4.1.2. HD 患者に対する用法・用量

2.7.3.4.1.2.1. ESA 非使用者に対する開始用量

204716 試験において、ESA 非使用の HD 患者 28 例にダプロデュスタットの開始用量 4 mg、1 日 1 回 4 週間投与した結果、以下の結果が得られた（2.7.3.3.2.1.2）。

- 投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの平均変化量は+0.79 g/dL であった。透析導入の被験者及び維持透析の被験者の投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの平均変化量は、それぞれ+0.85 g/dL、+0.75 g/dL であった。
- 投与 4 週時にベースラインから 2.0 g/dL 超の急激な Hgb 上昇を示した被験者は認められなかった。

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

2.7.3.4.1.2.2. ESA 使用者に対する切替え開始用量

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

- Hgb 平均値はベースライン時に 10.94 g/dL（ダルベポエチンアルファ群で 10.82 g/dL）であり、投与 4 週時に 10.52 g/dL とベースラインからやや低下したものの、目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）であった（2.7.3.3.2.1.3）。大部分の被験者（75%）は、投与 4 週時のベースラインからの Hgb 変化量が±1.0 g/dL の範囲内であった。
    - 投与 4 週時における Hgb 値のベースラインからの平均変化量が、ダルベポエチンアルファ群では 0.08 g/dL であったのに対し、-0.42 g/dL と低下傾向を示したことについては、投与 4 週時の Hgb 平均値は目標範囲内であること、ベースラインからの変化量（-0.42 g/dL）は 201754 試験にて非劣性マージンとして設定した- 1.0 g/dL より小さかったことから、臨床的に意義のある低下ではないと考えられた。また、その後の用量調節により、投与 20 週時までに Hgb 平均値はベースラインに戻り、Hgb 低下と関連する有害事象（めまいや疲労感等）は投与 20 週時までに認められていないことから、臨床的に問題となる変動ではないと考えられた。
    - 投与 4 週時に Hgb 値が 1.0 g/dL 超低下した被験者が 28 例（21%）にみられた。これらの被験者について、用量調節アルゴリズムに従い 4 mg を維持した被験者（Hgb 値が 1.0 g/dL 超低下したものの、Hgb 値が目標範囲内であったため 4 mg で維持）と 6 mg に増量した被験者（Hgb 値が目標範囲下限未満となったため、6 mg に増量）別に投与 52 週時までの Hgb 平均値の推移をみると（post-hoc 解析）、投

与 4 週時に 4 mg を維持した被験者では投与 16 週時まで Hgb 値の低下が持続したのに対し、6 mg に増量した被験者では投与 8 週時には Hgb 値の低下は止まりその後上昇が認められた。この結果から、ESA からダプロデュスタットへの切替え後に Hgb 値の低下傾向（例：4 週間で 1.0 g/dL 超の低下等）がみられる場合には、一段階増量することで Hgb 値をより適切に管理できる可能性が示唆された（2.7.3.3.3.2.3）。

- 投与 4 週時にベースラインから 2.0 g/dL 超の急激な Hgb 上昇を示した被験者は認められなかった（2.7.3.3.2.1.3）。

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

2.7.3.4.1.2.3. Hgb 値を目標範囲内に到達・維持するための用量

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

- Hgb 平均値は、投与 8 週時に目標範囲内に到達し、投与 24 週時まで目標範囲内で推移した（2.7.3.3.2.1.4.1）。
- Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合は、投与 8 週時に大多数の被験者（71%）で Hgb 値が目標範囲内に達し、その割合は約 60～80%で投与 24 週時まで維持された（2.7.3.3.2.1.4.2）。
  - 治療期間中に一度でも目標範囲を超えた症例は 11 例であった。そのうちヘモキュー値でも目標範囲を超え、減量または休薬の対象となった症例は 10 例であったが、そのうち 7 例は減量または休薬することにより Hgb 値は治療期間中に目標範囲に戻った。残りの 3 例のうち、2 例は投与 8 週時以降、1 例は投与 16 週時以降、目標範囲を超えており、減量や休薬によって治験期間中に目標範囲に戻らなかった。
- Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでの時間の中央値（25%、75%点）は 57.0 日（29.0、57.0 日）であった（2.7.3.3.2.1.4.3）。
- 投与 4 週時以降、4 週毎の用量調節により、投与量は 0～18 mg の範囲に分布し、最終投与時の投与量が 12 mg 以下であった被験者が大部分を占めた。
  - 最終投与量の中央値（25%、75%点）は 4.0 mg（2.0、6.0 mg）であった。
  - 最終投与量が 0～12 mg であった被験者は 96%（27 例）と大部分を占め、18 mg 以上であった被験者は 1 例（18 mg）のみであった。18 mg を最終投与量とした 1 例では、治療期間を通じて Hgb 値が目標範囲下限未満を推移した（付録 2.7.3.6.7.3）。

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

- Hgb 平均値は、治療期間を通して目標範囲内で推移した。Hgb 平均値は、ベースライン（10.94 g/dL）から投与 4 週時にやや低下（10.52 g/dL）したが、投与 20 週時（10.85 g/dL）にベースラインレベルに戻り、投与 52 週時（10.79 g/dL）まで安定して目標範囲内で推移した（2.7.3.3.2.1.4.1）。
- Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合は、ベースライン時の 79%から投与 4～16 週時に 65%付近に減少したものの、投与 20 週時に 82%とベースラインレベルに戻り、投与 52 週時まで約 75～85%で推移した。なお、ダルベポエチンアルファ群では目標範囲内にあった被験者割合が投与初期に高い割合で維持された。その理由として、ダルベポエチンアルファ群では同薬から同じ用法・用量を継続投与した症例が 48%（64/135 例）を占めたことが考えられた（2.7.3.3.2.1.4.2）。
    - Hgb 値が目標範囲下限を下回った被験者割合はベースライン時に 13%であった（ダルベポエチンアルファ群では 10%）。この割合は、投与 4 週時には 30%となり、投与 16 週時まで同程度で推移した。しかしながら、用量調節を行うことによって投与 20 週時には約 10%に低下し、目標範囲内に維持された被験者が約 80%となったこと、この Hgb 値が目標範囲下限を下回った被験者が増加した期間に Hgb 低下と関連する有害事象（眩暈や疲労感など）は認められていないことから、Hgb 値が目標範囲下限を下回った被験者割合がベースラインより増加したことは臨床的に問題となるものではないと考えられた。
    - Hgb 値が目標範囲上限を超えた被験者割合は投与 32 週時に 15%に増加し、投与 44 週時まで同程度であったが、その後の用量調節により投与 48 週時及び投与 52 週時で目標範囲を超えた被験者割合はそれぞれ 9%及び 6%と減少した。また、投与 44～52 週時にかけて目標範囲を下回った被験者が 13～17%程度存在した。ダルベポエチンアルファ群においても、目標範囲上限を上回った被験者割合は投与 16～20 週時で 10%を超えており、目標範囲下限を下回った被験者は投与 36 週時以降に 13～17%程度存在していた。以上のことから、目標範囲上限を超えた被験者割合及び目標範囲下限を下回った被験者割合の変動は、偶発的なばらつきによることあるいは被験者内で一定の Hgb 変動があったことが要因として推察された（2.7.3.3.2.1.4.2）。
- 投与 4 週時以降、4 週毎の用量調節により、投与量は 0～24 mg の範囲に分布し、最終投与量が 12 mg 以下であった被験者が大部分を占めた。
    - 最終投与量の中央値（25%、75%点）は 6.0 mg（4.0、8.0 mg）であった。
    - 最終投与量が 0～12 mg であった被験者は 93%（124 例）と大部分を占め、18 mg 以上であった被験者は 7%（9 例）であった。18 mg 以上を最終投与量として使用した 9 例のうち、5 例（4%）は有効性主要評価期間中（投与 40～52 週時）の Hgb 平均値は目標範囲内に維持された（付録 2.7.3.6.7.2）。その中で 5 例全例が有効性主要評価期間中（投与 40～52 週時）における 3 回の用量調節で 2 回以上 18 mg もしくは 24 mg が処方された。
- 前治療の ESA 注射剤の投与量別（低用量：4500 IU/週未満、中用量：4500 IU/週以上 6000 IU/週未満、高用量：6000IU/週以上）の部分集団解析では、前治療の ESA 注射剤

の投与量を問わず、投与 4 週時以降の用量調節により、Hgb 平均値は目標範囲内に維持された（2.7.3.3.3.2.4.2）。ダプロデュスタットの最終投与量は、中央値でみると前治療の ESA 注射剤の投与量によって大きく異ならないものの（4.0～8.0 mg）、75%点は高用量の集団では 12.0 mg と高かった（低用量：6.0 mg、中用量：8.0 mg）（表 2.7.3.4-2）。また、前治療の ESA 注射剤の投与量が高用量の集団の中で、最終投与量として 18 mg 以上の用量を使用した被験者も 17%と多かった（低用量：3%、中用量：6%）。以上のことから、前治療の ESA 注射剤の投与量が高用量の集団では一部に高用量（18 mg、24 mg）を最終投与量とする被験者がみられたものの、前治療の ESA 注射剤の投与量を問わず、ダプロデュスタットの投与により Hgb 平均値は目標範囲内に維持された。

- 前治療の ESA 注射剤の種類別（エポエチン、エポエチンベータペゴル、ダルベポエチンアルファ）の部分集団解析では、ESA 注射剤の種類を問わず、ダプロデュスタットの投与により Hgb 平均値は目標範囲内に維持された（2.7.3.3.3.2.4.1）。ダプロデュスタットの最終投与量について、前治療の ESA 注射剤の種類で違いはみられなかった（表 2.7.3.4-2）。

表 2.7.3.4-2　HD 患者のダプロデュスタットの最終投与量：前治療の ESA 注射剤の種類別、投与量別（201754 試験、ITT 集団）

	Daprodustat (N=133)					
	Prior ESA type			Prior ESA dose (IU/week)		
	Epoetin (N=52)	Epoetin beta pegol (N=11)	Darbepoetin alfa (N=70)	<4,500 (N=69)	≥4,500 and <6,000 (N=34)	≥ 6,000 (N=30)
Final Dose (mg) [1]						
n	52	11	70	69	34	30
Mean (SD)	6.1 (5.42)	5.5 (3.24)	7.0 (5.23)	5.1 (4.16)	7.4 (4.85)	8.7 (6.63)
Min	0	0	1	0	0	2
P25	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Median	6.0	6.0	6.0	4.0	6.0	8.0
P75	8.0	8.0	8.0	6.0	8.0	12.0
Max	24	12	24	24	24	24
Mode	6	4	4	4	6	8
Number (%) of subjects with each final dose [1]						
0 mg	5 (10)	1 (9)	0	5 (7)	1 (3)	0
1 mg	0	0	4 (6)	3 (4)	1 (3)	0
2 mg	8 (15)	1 (9)	7 (10)	8 (12)	3 (9)	5 (17)
4 mg	12 (23)	3 (27)	18 (26)	23 (33)	5 (15)	5 (17)
6 mg	13 (25)	3 (27)	15 (21)	18 (26)	9 (26)	4 (13)
8 mg	7 (13)	2 (18)	14 (20)	8 (12)	7 (21)	8 (27)
12 mg	4 (8)	1 (9)	6 (9)	2 (3)	6 (18)	3 (10)
18 mg	0	0	3 (4)	0	1 (3)	2 (7)
24 mg	3 (6)	0	3 (4)	2 (3)	1 (3)	3 (10)

Data source: 201754 CSR Table 2.57, Table 2.58
1. Last visit of treatment exposure for each subject
Note: Dose of Daprodustat is mg per day.

以上から、ESA 非使用及び使用の HD 患者に対して、合計 8 種類の用量段階（1、2、4、6、8、12、18、24 mg）にて Hgb 値を参考に用量を 4 週に 1 回の頻度で適宜増減することで、Hgb 値を目標範囲内に到達・維持させることは可能であった。大部分の被験者では 12 mg ま

での投与量であったが、一部の HD 患者（特に ESA 使用者）では Hgb 値を目標範囲内に到達・維持するために 18 mg 又は 24 mg が必要であると考えられた。

2.7.3.4.1.3.　PD 患者に対するダプロデュスタットの用法・用量

2.7.3.4.1.3.1.　ESA 非使用者に対する開始用量

201753 試験において、ESA 非使用の PD 患者 3 例にダプロデュスタットの開始用量 4 mg を 1 日 1 回 4 週間投与した結果、投与 4 週時において、ベースラインからの Hgb 値の変化量はそれぞれ+0.2 g/dL、+0.9 g/dL、+2.0 g/dL であった。投与 4 週時にベースラインから 2.0 g/dL 超の急激な Hgb 上昇を示した被験者はみられなかった（2.7.3.3.2.1.3）。

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

2.7.3.4.1.3.2.　ESA 使用者に対する切替え開始用量

201753 試験において、ESA 使用中の PD 患者 52 例に、前治療の ESA 注射剤から切り替えて、ダプロデュスタット 4 mg を 1 日 1 回 4 週間投与した結果、以下の結果が得られた（2.7.3.3.2.1.3）。

- ベースラインの Hgb 平均値は 10.93 g/dL、投与 4 週時の Hgb 平均値は 10.78 g/dL であり、ダプロデュスタットへの切替え後に臨床的に意義のある変動は認められなかった。
  - ベースラインの Hgb 値が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）であった被験者（28 例）では、Hgb 平均値はベースライン時に 11.61 g/dL、投与 4 週時に 11.34 g/dL であった。また、ベースラインの Hgb 値が目標範囲下限より低かった被験者（24 例）では、Hgb 平均値はベースライン時に 10.14 g/dL、投与 4 週時に 10.14 g/dL であった。いずれの部分集団においても、ダプロデュスタット 4 mg への切替え後に臨床的に意義のある Hgb 平均値の変動は見られなかった。
- 大部分の被験者（75%）は、投与 4 週時の Hgb 変化量が±1.0 g/dL の範囲内であった。投与 4 週時の Hgb 変化量が<1.0～2.0g/dL の上昇を示した被験者は 6%に見られた。一方、投与 4 週時に Hgb 値が 1.0 g/dL 超低下した被験者は 19%にみられた。
  - ベースラインの Hgb 値が目標範囲内であった被験者では、投与 4 週時の Hgb 変化量が±1.0 g/dL の範囲内及び>1.0～2.0 g/dL の上昇を示した割合はそれぞれ 71%及び 7%であった。ベースラインの Hgb 値が目標範囲下限より低かった被験者では、投与 4 週時の Hgb 変化量が±1.0 g/dL の範囲内及び>1.0～2.0 g/dL の上昇を示した割合はそれぞれ 79%及び 4%であった。いずれの部分集団においても、ダプロデュスタット 4 mg への切替え後に、大半の被験者で Hgb 値は大きな変動なく維持され、一部の被験者で Hgb 値の上昇がもたらされた。
- 投与 4 週時にベースラインから 2.0 g/dL 超の急激な Hgb 上昇を示した被験者は 2%（ベースラインの Hgb 値が 11 g/dL 未満の被験者 1 例）であった。

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

2.7.3.4.1.3.3.　Hgb 値を目標範囲内に到達・維持するための用量

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

- 全 3 例が投与 12 週時までに Hgb 値が目標範囲内に到達した。その後、うち 2 例は投与 52 週時まで治験薬を投与完了し、1 例が投与 32 週時に目標範囲上限を超えた点を除き、Hgb 値は投与 52 週時まで目標範囲内で推移した。残る 1 例も目標範囲内で推移したが、有害事象の発現により投与 36 週来院後に治験薬投与を中止した（2.7.3.3.2.1.4.1）。
- Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでの時間は、それぞれ 29 日、57 日、84 日であった（2.7.3.3.2.1.4.3）。
- 治療期間中の投与量は 4～12 mg であった（2.7.3.3.2.1.5.1）。

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

- Hgb 平均値は、ベースライン（10.93 g/dL）から投与 12 週時（11.32 g/dL）に目標範囲内に達したのち、投与 52 週時（12.12 g/dL）まで目標範囲内に維持された（2.7.3.3.2.1.4.1）。
    - ベースラインの Hgb 値が目標範囲下限値より低かった集団／目標範囲内であった集団別に解析した結果、ベースラインの Hgb 値が目標範囲下限値より低かった集団では投与 12 週時に目標範囲に達し、その後投与 52 週時まで目標範囲内で推移した。また、ベースラインの Hgb 値が目標範囲内であった集団ではベースラインから投与 52 週時まで目標範囲内で推移した（2.7.3.3.3.2.2.）。
- Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合はベースラインで 54%であった。投与 20 週時には 74%の被験者が目標範囲内に達し、それ以降投与 52 週時まで約 70～90%で推移した（2.7.3.3.2.1.4.2）。
- 投与 4 週時以降、4 週毎の用量調節により、投与量は 0～24 mg の範囲に分布し、最終投与量が 12 mg 以下であった被験者が大部分を占めた。
    - 最終投与量の中央値（25%、75%点）は 6.0 mg（3.0、8.0 mg）であった。
    - 最終投与量が 0～12 mg であった被験者は 83%（43 例）と大部分を占め、18 mg 以上であった被験者は 17%（9 例）にみられた。18 mg 以上を最終投与量とした 9 例のうち、7 例（13%）は有効性主要評価期間中（投与 40～52 週時）の Hgb 平均値は目標範囲内に維持された（付録 2.7.3.6.7.4）。その中で 4 例（8%）が有効性主要評価期間中（投与 40～52 週時）における 3 回の用量調節で 2 回以上 18 mg もしくは 24 mg が処方された。
- 前治療の ESA 注射剤の投与量別（低用量：4500 IU/週未満、高用量：4500 IU/週以上）の部分集団解析では、前治療の ESA の投与量を問わず、ダプロデュスタットの投与に

より Hgb 平均値は目標範囲内に到達・維持された（2.7.3.3.3.2.4.2）。ダプロデュスタットの最終投与量は、前治療の ESA 注射剤の投与量が高用量の集団では、その中央値は低用量の集団と比べてやや高く（高用量：8.0 mg、低用量：5.0 mg）、75%点は 18.0 mg と高かった（低用量：7.0 mg）（表 2.7.3.4-3）。以上のことから、前治療の ESA 注射剤が高用量の集団では一部にダプロデュスタットとして 18 mg 以上の高用量を最終投与量として必要とする被験者がみられたものの、前治療の ESA 注射剤の投与量を問わず、ダプロデュスタットの投与により Hgb 平均値は目標範囲内に到達・維持された。

- 前治療の ESA 注射剤の種類別（エポエチンベータペゴル、ダルベポエチンアルファ）の部分集団解析では、前治療の ESA 注射剤の種類を問わず、ダプロデュスタットの投与により Hgb 平均値は目標範囲内に到達・維持された（2.7.3.3.3.2.4.1）。ダプロデュスタットの最終投与量は、中央値でみると前治療の ESA 注射剤の種類による違いはみられなかったが、75%点はエポエチンベータペゴルから切り替えた集団では 18.0 mg と高かった（表 2.7.3.4-3）。エポエチンベータペゴルから切り替えた集団にて、18 mg 以上を最終投与量とした被験者 9 例（26%）（ダルベポエチンアルファから切り替えた集団では 0 例）の中で 7 例が前治療の ESA 注射剤の投与量が高用量（4500 IU/週以上）であった。よって、エポエチンベータペゴルから切り替えた集団でダプロデュスタットの高用量を使用した被験者の割合が高かったのは、投与前の ESA 注射剤の投与量が影響していると考えられた。以上のことから、前治療の ESA 注射剤がエポエチンベータペゴルの集団では、一部にダプロデュスタットとして 18 mg 以上の高用量を最終投与量として必要とする被験者がみられたものの、前治療の ESA の種類を問わず、ダプロデュスタットの投与により Hgb 平均値は目標範囲内に到達・維持された。

表 2.7.3.4-3　PD 患者のダプロデュスタットの最終投与量：前治療の ESA 注射剤の種類別、投与別（201753 試験、Efficacy PD 集団、ESA 使用者）

	Daprodustat (N=52)			
	Prior ESA type		Prior ESA dose (IU/week)	
	Epoetin beta pegol (N=35)	Darbepoetin alfa (N=17)	<4,500 (N=28)	≥4,500 (N=24)
Final Dose (mg) [1]				
n	35	17	28	24
Mean (SD)	8.9 (7.10)	4.9 (4.05)	5.6 (5.11)	9.9 (7.23)
Min	0	0	0	0
P25	4.0	1.0	2.0	5.0
Median	6.0	6.0	5.0	8.0
P75	18.0	8.0	7.0	18.0
Max	24	12	24	24
Mode	6	8	6	8
Number (%) of subjects with each final dose [1]				
0 mg	1 (3)	3 (18)	2 (7)	2 (8)
1 mg	0	2 (12)	2 (7)	0
2 mg	5 (14)	2 (12)	5 (18)	2 (8)
4 mg	6 (17)	1 (6)	5 (18)	2 (8)
6 mg	8 (23)	3 (18)	7 (25)	4 (17)
8 mg	6 (17)	4 (24)	5 (18)	5 (21)
12 mg	0	2 (12)	0	2 (8)
18 mg	6 (17)	0	1 (4)	5 (21)
24 mg	3 (9)	0	1 (4)	2 (8)

Data source: 201753 Post-hoc Table 200.21, Table 200.35
1. Last visit of treatment exposure for each subject
Note: Dose of Daprodustat is mg per day.
Note: Data sources from 201753 were based on corrected data; 22 mg at Week 48 in 1 PD subject (ESA user) have been corrected to 24 mg.

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

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

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

- 3 つの国内第 III 相試験（ESA 使用及び非使用の ND 患者及び PD 患者を対象とした 201753 試験、ESA 非使用の HD 患者を対象とした 204716 試験及び ESA 使用の HD 患者を対象とした 201754 試験）において 3 集団（ND、HD、PD 患者）の薬物動態プロファイルは ND 及び HD 患者に比べ、PD 患者では曝露量が約 30%低い傾向が認められたが、いずれの集団でも用量依存的な曝露量の増加が見られており、各集団間に用量の変更が必要となる明確な薬物動態の差異は認められなかった（2.7.2.3.1.2.2.）。

- 3 つの国内第 III 相試験において 3 集団（ND、HD、PD 患者）のうち網状赤血球／赤血球比及び赤血球数を比較したところ、ESA 非使用の HD 患者の網状赤血球／赤血球比及び ESA 使用の HD 患者の赤血球数を除き、いずれの集団も造血傾向、すなわちベースラインから網状赤血球／赤血球比及び赤血球数の増加が認められた（2.7.4.3.4 及び 2.7.4.3.5）。
- 母集団薬物動態／EPO 解析の結果、患者集団間（ND、HD、PD 患者）で EPO の反応性に差がみられたが、この結果は臨床的に意義のある差ではなく、ダプロデュスタットの Hgb への効果に影響を及ぼさないと考えられた（2.7.2.3.6.2.1.）。
- 3 つの国内第 III 相試験での ESA 使用の ND、HD、PD 患者の有効性については、1）Hgb 値の推移は、投与初期ではベースライン値や目標範囲内への到達を目指した Hgb 変化の違いから Hgb 値の推移は異なるものの、投与 28 週時以降は目標範囲内で一定となっていること、2）Hgb 値の目標範囲の到達率は約 70～90%と一貫していること、3）最終投与量は 4.0～6.0 mg（中央値）を中心に、概ね 2.0～8.0 mg の範囲（25%点～75%点）で大部分の被験者が治療されていたことが確認された。

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

2.7.3.4.2.　用量調節法の妥当性についての検討

HD 患者に対する 201754 及び 204716 試験、並びに ND 患者及び PD 患者に対する 201753 試験において、合計 8 種類の用量段階（1、2、4、6、8、12、18、24 mg）を用いて、4 週毎の Hgb 値や Hgb 変化量に基づき、1 段階ずつの用量増減を行った。

2.7.3.4.2.1.　休薬

いずれの第 III 相試験においても Hgb 値が 13.0 g/dL 超となった場合には休薬することとした。その結果、Hgb 値が 13.0 g/dL 超により休薬した被験者はダプロデュスタット群と対照薬群で同程度であり、休薬により大多数の被験者で Hgb 値は適切に目標範囲内まで低下することが確認された。投与再開となる Hgb 値（201753 試験：12.5 g/dL 未満、204716 試験及び 201754 試験：12.0 g/dL 未満）に戻るまでの期間は約 80%の被験者が約 28 日（1 来院間隔分）であった（2.7.3.3.2.1.5.3）。再開時は Hgb 値が 13.0 g/dL 超時の投与量の 1 段階低い用量を投与した結果、約 70%の被験者で再発は認められなかった。

2.7.3.4.2.2.　用量調節法の妥当性についてのまとめ

合計 8 種類の用量段階（1、2、4、6、8、12、18、24 mg）にて、4 週毎に用量調節アルゴリズムに従い用量調節した結果、Hg 値は目標範囲内に到達し、これを維持することは可能であった。また、一部の被験者で 13.0 g/dL を超える Hgb 値の上昇がみられたものの、休薬することで、大多数の被験者で Hgb 値は目標範囲内に低下することが確認された。

これらの結果から、用量調節法として、以下の内容を用法及び用量に関連する注意、又は重要な基本的注意とすることにより、適切な管理が可能であると考えられた。

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

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

- 本剤投与開始後は、ヘモグロビン濃度が目標範囲で安定するまでは、2 週に 1 回程度ヘモグロビン濃度を確認すること。
- 本剤投与中は、ヘモグロビン濃度等を 4 週に 1 回程度確認し、必要以上の造血作用があらわれないように十分注意すること。赤血球造血刺激因子製剤の臨床試験においてヘモグロビンの目標値を高く設定した場合に、死亡、心血管系障害及び脳卒中の発現頻度が高くなったとの報告がある。
- ヘモグロビン濃度が 4 週以内に 2.0 g/dL を超える等、急激に上昇した場合は速やかに減量又は休薬する等、適切な処置を行うこと。
- 血液透析患者及び腹膜透析患者において、赤血球造血刺激因子製剤の投与量が高い患者では、本剤への切替え後にヘモグロビン濃度が低下する傾向が認められているから、本剤への切替えの必要性を十分検討すること。本剤へ切り替えた場合は、切替え後のヘモグロビン濃度の低下に注意すること。

2.7.3.5.　効果の持続、耐薬性

国内第 III 相試験（201753、201754、204716 試験）において、ND/HD/PD 患者に対しダプロデュスタットを最大 52 週間投与した結果、いずれの患者集団においても Hgb 平均値は目標範囲内に到達し維持された（2.7.3.3.2.1.4.1）。ESA 非使用者では ND/HD/PD 患者集団のすべてにおいて、Hgb 値は投与 16 週以降、52 週時まで安定して推移した（ESA 非使用の HD 患者では投与 24 週時まで）。ESA 使用者では、ND 患者では 16 週以降、HD 患者では 20 週以降、PD 患者では 28 週以降、それぞれ 52 週時まで安定して推移した。

治療期間のダプロデュスタットの用量は、ND/HD/PD 患者集団を通して大多数（75～89%）の被験者が 1～12mg を使用し、18mg 及び 24mg を投与例は一部に認められた（2.7.3.3.2.1.5.1）。用量調節により Hgb 平均値が安定レベルに達した以降では、ダプロデュスタットの用量の要約統計量（表 2.7.3.5-1）及び用量毎の被験者分布（2.7.3.3.2.1.5.1）に大きな変化はみられず、用量が増加する傾向はみられなかった。

表 2.7.3.5-1　ダプロデュスタットの用量 (第 III 相試験)

	ND		HD		PD
	ESA non-user	ESA user	ESA non-user	ESA user	ESA user
	201753 (ITT) (N=50)	201753 (ITT) (N=58)	204716 (All Treated) (N=28)	201754 (ITT) (N=133)	201753 (Efficacy PD) (N=52)
Week 16					
n	50	53	28	123	48
Mean (SD)	3.9 (2.72)	5.8 (4.57)	4.2 (2.67)	6.0 (3.30)	6.8 (3.76)
Median	4.0	4.0	4.0	6.0	6.0
P25 - P75	2.0 - 6.0	2.0 - 8.0	2.0 -6.0	4.0 - 8.0	4.0 - 8.0
Min - Max	0 - 12	0 - 18	0 - 12	0 - 18	0 - 18
Week 20					
n	50	50	28	123	47
Mean (SD)	4.6 (3.40)	6.3 (4.83)	4.5 (3.75)	6.3 (3.94)	7.3 (4.56)
Median	4.0	5.0	4.0	6.0	6.0
P25 - P75	2.0 - 6.0	2.0 - 8.0	2.0 -6.0	4.0 - 8.0	4.0 - 12.0
Min - Max	0 - 18	0 - 24	0 - 18	0 - 18	0 - 18
Week 48					
n	44	43	-	117	41
Mean (SD)	4.3 (3.51)	6.8 (6.57)	-	6.6 (5.44)	7.5 (6.75)
Median	4.0	4.0	-	6.0	6.0
P25 - P75	2.0 - 6.0	4.0 - 8.0	-	4.0 - 8.0	2.0 - 8.0
Min - Max	0 - 18	0 - 24	-	0 - 24	0 - 24

Data source: 201753 Post-hoc Table 200.20, Table 200.21, 201754 CSR Table 2.25, 204716 CSR Table 2.41

以上のとおり、腎性貧血を有する CKD 患者に対するダプロデュスタットの最長 1 年間の投与において、用量調節により Hgb 平均値が安定レベルに達した以降では全体として用量の増加は認めず、安定した貧血改善維持効果が維持された。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。

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（201753、201754、204716 試験）の結果より示された。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（国内第 IIa 相 PHI116099 試験、国際共同第 IIb 相試験：PHI113747、PHI113633 試験）の結果より示された。

Hgb

- ND 患者及び HD 患者にダプロデュスタットを 1 年間投与した時の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（ND 患者：11.0～13.0g/dL、HD 患者：10.0～12.0g/dL）であり、既存の 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）に対する非劣性が検証された（201753、201754 試験の主要評価項目）。
- ダプロデュスタットは既存の ESA 注射剤と同様に、大部分の ND 患者及び HD 患者（約 90%）の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（201753、201754 試験の重要な副次評価項目）。
- PD 患者に対しても、ダプロデュスタットは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（201753 試験）。
- 部分集団解析の結果より、前治療 ESA 注射剤の使用の有無、前治療 ESA 注射剤の種類・投与量、ERI、糖尿病歴、ベースラインの Hgb 値を含む全ての部分集団において、ダプロデュスタットは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、一貫した効果を示した（201753、201754 試験）。薬物動態/薬力学解析で特定された Hgb 値及びダプロデュスタット投与量に対する共変量（体重、ベースラインの Hgb 値、前治療 ESA 使用の投与量）に関しても、Hgb 値を目標範囲内で達成・維持させるうえで臨床的に意味のある影響は CKD 患者集団を通してみられなかった（201753、201754、204716 試験）。
- 最長一年間の投与において、Hgb に対するダプロデュスタットの効果の欠如及び耐薬性は、前治療 ESA 注射剤の使用の有無に関わらず CKD 患者集団を通して認められなかった（201753、201754、204716 試験）。

用量及び用量調節

- ダプロデュスタット開始用量（ND 患者：2mg 又は 4mg、HD/PD 患者：4mg）は、ESA 非使用の CKD 患者集団を通して既存の ESA 注射剤と同様に Hgb 値を急激な上昇を伴わずに効果的に上昇させた。
- ダプロデュスタット切替え開始用量 4mg（ND、HD 及び PD 患者）は、種々の ESA 注射剤からの切り替え投与において Hgb 値を概ね目標範囲内に維持したことから、ESA 使用中の CKD 患者集団を許容可能である。
- Hgb 値を目標範囲内に到達・維持するために、CKD 患者集団を通して大多数の被験者でダプロデュスタットの 1～12mg が投与されており、1～12mg は通常維持用量として適切な用量であると考えられた。一部の被験者では、Hgb 値を維持するために高用量

（18mg 及び 24mg）が必要であった。
（以上、201753、201754、204716 試験）

鉄使用量、鉄代謝／利用マーカー

- ESA 使用中の HD 患者において、ダプロデュスタットは既存の ESA 注射剤と比べて必要とする静注鉄剤の用量が低かった。
- ダプロデュスタット投与によるヘプシジンの低下は、フェリチン及び TSAT の低下、TIBC の上昇と関連しており、トランスフェリンの誘導及び鉄貯蔵の減少による影響の可能性が示唆された。
（以上、201753、201754、204716 試験）

EPO への影響

- 第 II 相試験では、ダプロデュスタット投与後に血漿中 EPO 濃度の用量依存的な上昇が認められた（国内第 III 相試験では血漿中 EPO の評価は行っていない）。
- ダプロデュスタット投与後の血漿中 EPO 濃度は、同程度の Hgb 効果を示す既存の ESA 注射剤を投与した後にみられた血漿中 EPO 濃度よりも低かった。
- ダプロデュスタット投与後の血漿 EPO 濃度は 24 週間にわたりベースライン付近またはそれ以下であった。
（以上、PHI116099、PHI113747、PHI113633 試験）

2.7.3.6.　付録

以下を付録として添付した。

2.7.3.6.1.　臨床的有効性及び安全性試験の要約
2.7.3.6.2.　有効性試験の結果
2.7.3.6.3.　鉄プロトコール（第 IIb 相試験）
2.7.3.6.4.　エリスロポエチン（EPO）の採血スケジュール（主要な第 II 相試験）
2.7.3.6.5.　EuroQol の質問表（201753、201754 試験）
2.7.3.6.6.　ESA 非使用の PD 患者（3 例）の個々の Hgb 推移（201753 試験）
2.7.3.6.7.　ダプロデュスタット 18mg 及び 24mg が最終投与量であった被験者の個々の Hgb 推移（第 III 相試験）
2.7.3.6.8.　前治療の ESA 注射剤の種類・投与量によるサブグループ解析（201753、201754 試験）
2.7.3.6.9.　透析期間によるサブグループ解析（201753、201754 試験）
2.7.3.6.10.　糖尿病の既往／合併の有無によるサブグループ解析（201753、201754 試験）
2.7.3.6.11.　年齢によるサブグループ解析（201753、201754 試験）
2.7.3.6.12.　フェリチン値によるサブグループ解析（201753、201754 試験）
2.7.3.6.13.　TSAT 値によるサブグループ解析（201753、201754 試験）
2.7.3.6.14.　ヘプシジン値によるサブグループ解析（201753、201754 試験）
2.7.3.6.15.　CYP2C8 阻害薬（クロピドグレル）の併用有無によるサブグループ解析
2.7.3.6.16.　Hgb 値が 13.0g/dL 超となり治験薬を休薬した期間（201753 試験）