2.7.4 の略号等一覧

略号（略称）	内容
^{14}C	放射性 14C 標識体
ADPKD	常染色体優性多発性嚢胞腎
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
BCVA	最良矯正視力
BID	1 日 2 回
BMI	Body Mass Index
CKD	慢性腎臓病
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CSR	総括報告書
CYP	チトクロム P450
eGFR	推算糸球体ろ過量
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
HDL	高比重リポ蛋白
Hgb	ヘモグロビン
HIF	低酸素誘導因子
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
INR	国際標準化比
ISS	Integrated Summary of Safety
ITT	Intent-to-treat
LDL	低比重リポ蛋白
LLT	下層語
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
ND	保存期、保存期慢性腎臓病
PD	腹膜透析
PHD	プロリン水酸化酵素
PK	薬物動態
PT	基本語
QTc	補正 QT 間隔
rhEPO	遺伝子組換えヒトエリスロポエチン
SD	標準偏差
SE	標準誤差
SOC	器官別大分類
TSAT	トランスフェリン飽和度
VEGF	血管内皮増殖因子
VLDL	超低比重リポ蛋白

2.7.4.　臨床的安全性

2.7.4.1.　医薬品への曝露

2.7.4.1.1.　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

ダプロデュスタットの腎性貧血に対する安全性評価には、健康成人を対象とした 10 の臨床薬理試験、腎機能低下者を対象とした 3 つの臨床薬理試験、肝機能低下者を対象とした 1 つの臨床薬理試験、慢性腎臓病（CKD）患者を対象とした 8 つの第 II 相臨床試験及び 3 つの第 III 相臨床試験の合計 25 試験から得られた安全性データを用いた。ダプロデュスタットの安全性評価に用いた試験の一覧を表 2.7.4.1-3 に示す。

臨床薬理試験に参加した被験者は、健康被験者 393 例、腎機能低下者 34 例、肝機能低下者 20 例の合計 447 例であった（表 2.7.4.1-1）。

表 2.7.4.1-1　臨床薬理試験でダプロデュスタットの投与を受けた被験者数

Phase	Study	HealthyVolunteers	Renal impairment	Hepatic impairment	All
All Clinical Pharmacology Studies		393	34	20	447
I	PHX111427	24	-	-	24
	PHI114703	30	-	-	30
	PHI113635	61	-	-	61
	200232	6	-	-	6
	PHI115385	33	-	-	33
	207727	64	-	-	64
	PHI112842	20	-	-	20
	PHI116008	32 [1]	-	-	32
	200229	70	-	-	70
	PHI113634	23	-	-	23
	PHI115573	8	14 [3]	-	22
	PHI112843	5	12 [2]	-	17
	200942	-	8 [4]	-	8
	200231	17	-	20	37

1. 軽度から中等度の三尖弁逆流を有する健康成人
2. ステージ 3/4 の腎機能低下者が 8 例、血液透析を実施しているステージ 5 の腎機能低下者が 4 例
3. ステージ 3/4（血液透析未実施）の腎機能低下者が 6 例、血液透析を実施しているステージ 5 の腎機能低下者が 8 例
4. 腹膜透析を実施している末期腎機能低下者

健康被験者を対象とした臨床薬理試験における単回投与及び反復投与の安全性については、2.7.4.4.5.1.及び 2.7.4.4.5.2.にそれぞれ記載する。特別な患者集団（腎機能低下者及び肝機能低下者）における臨床薬理試験の安全性については、2.7.4.5.1.3.に記載する。また、外因性要因（食事の影響）及び薬物相互作用を評価した臨床薬理試験における安全性は 2.7.4.5.2.2. 及び 2.7.4.5.3.1.に記載する。

臨床試験では、第 II 相及び第 III 相臨床試験に参加した CKD 患者は合計 1596 例であり、このうちダプロデュスタットの投与を受けたのは 1101 例であった（表 2.7.4.1-2）。

表 2.7.4.1-2　　第 II 相及び第 III 相臨床試験で治験薬（ダプロデュスタット又は対照薬）の投与を受けた被験者数

Phase	Study	ND patients		HD patients		PD patients	All	
		Daprodustat	Control	Daprodustat	Control	Daprodustat	Daprodustat	Control
All Clinical Studies		434	257	611	238	56	1101	495
Japanese Subjects		176	165	261	159	56	493	324
Evaluation Studies								
All Evaluation Studies		319	230	419	193	56	794	423
IIa	PHI116099	-	-	78	19	-	78	19
IIb	PHI113747	170	80	-	-	-	170	80
	PHI113633	-	-	177	39	-	177	39
III	201753	149	150	-	-	56	205	150
	201754	-	-	136	135	-	136	135
	204716	-	-	28	-	-	28	-
Reference Studies -Phase II								
IIa	PHI112844	61	9	31	6	-	92	15
	PHI116581	54	18	-	-	-	54	18
	PHI116582	-	-	62	20	-	62	20
	PHI114837	-	-	15	-	-	15	-
	204836	-	-	84	19	-	84	19

HD: 血液透析、ND: 保存期、PD: 腹膜透析

CKD 患者を対象とした臨床試験のうち、1 つの第 IIa 相試験（PHI116099 試験）及び 3 つの第 III 相試験（201753、201754、204716 試験）は日本で実施され、2 つの国際共同第 IIb 相試験（PHI113747、PHI113633 試験）には日本人被験者も参加した。残りの 5 つの国際共同第 IIa 相試験（PHI112844、PHI116581､PHI116582、PHI114837、204836 試験）には日本人被験者は参加しなかった。第 II 相及び第 III 相試験に参加した日本人被験者は 817 例であり、このうちダプロデュスタットの投与を受けたのは 493 例であった（表 2.7.4.1-2）。

本承認申請では、日本で実施した 4 つの臨床試験（PHI116099、201753、201754、204716 試験）、及び日本人被験者が参加した 2 つの国際共同試験（PHI113747、PHI113633 試験）を安全性評価の主要な試験として位置付け、評価資料とした。主要な 6 試験のデータは有害事象を評価するために併合した。日本人被験者が参加しなかったその他の 5 つの国際共同第 II 相試験（PHI112844、PHI116581､PHI116582、PHI114837、204836 試験）は参考資料とした。これらの試験は対象患者［保存期（ND）患者、血液透析（HD）患者、腹膜透析（PD）患者］別にグループ分けされ、グループ毎に結果を提示する。

表 2.7.4.1-3　ダプロデュスタットの安全性評価に用いた臨床試験及び臨床薬理試験の概要

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、6、8 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、2、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 （投与 0～4 週） 実薬対照 （投与 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、6、8、10 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
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 患者） 非対照（PD 患者） 並行群間比較	ND 患者及び 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（遺伝子組換え）製剤を 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（遺伝子組換え）製剤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 患者及び HD 患者 （ESA 非使用）	ND 患者： プラセボ、ダプロデュスタット 10、25、50 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 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、2 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、2、5 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与、又は ESA を非盲検下で 4 週間投与	0.5 mg 群：21/17 2 mg 群：21/17 5 mg 群：21/17 対照群 20/19	完了
PHI114837 米国	非盲検 非対照	遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（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、15、25 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

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
臨床薬理試験					
PHX111427 米国	ランダム化 単盲検 プラセボ対照 用量漸増	健康成人	プラセボ、ダプロデュスタット 2、5、15、50、150 又は 300 mg を単回経口投与	2 mg 群 4/4 5 mg 群 4/4 15 mg 群 4/4 50 mg 群 4/4 150 mg 群 4/4 300 mg 群 4/4 プラセボ群 12/12	完了
PHI114703 米国	ランダム化 非盲検 クロスオーバー	健康成人	ダプロデュスタット 100 mg（粒子径の 90 パーセンタイル：[redacted]、[redacted]及び[redacted]μm）を単回経口投与	30/30	完了
PHI113635 米国	パート A： 非盲検 パート B： ランダム化 単盲検 プラセボ／実薬陽性対照 クロスオーバー	健康成人	パート A： ダプロデュスタット 500 mg を単回経口投与 パート B： プラセボ、ダプロデュスタット 75、500 mg 及びモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与	パート A：6/6 パート B：55/53	完了
200232 英国	非盲検 クロスオーバー	健康成人	Period 1： [^{14}C]-ダプロデュスタット 50 μg の静脈内投与（非標識体 6 mg 錠の単回経口投与を併用） Period 2： [^{14}C]-ダプロデュスタット 25 mg 溶液の単回経口投与	6/6	完了

May 16 2020 08:58:09

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
PHI115385 オーストラリア	パート 1： ランダム化 単盲検 プラセボ対照 用量漸増 パート 2： 非盲検 固定用量	パート 1：日本人健康成人 パート 2：白人健康成人	パート 1： プラセボ、ダプロデュスタット 10、25、50 又は 100 mg を単回経口投与 パート 2： プラセボ、ダプロデュスタット 10、25 又は 100 mg を単回経口投与	パート 1：19/18 パート 2：14/12	完了
207727 日本	ランダム化 非盲検 クロスオーバー	日本人健康成人	パート 1： ダプロデュスタット 2 mg 錠×2 錠及び 4 mg 錠×1 錠を空腹時に単回経口投与 パート 2： ダプロデュスタット 4 mg 錠×1 錠を空腹時及び食後に単回経口投与	64/63	完了
PHI112842 オーストラリア	ランダム化 単盲検 プラセボ対照 用量漸増	健康成人	プラセボ、ダプロデュスタット 15、50、75 又は 100 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与、又はダプロデュスタット 25 mg を 1 日 2 回 14 日間経口投与	15 mg OD 群 4/4 50 mg OD 群 4/4 75 mg OD 群 4/4 100 mg OD 群 4/4 25 mg BID 群 4/3 プラセボ群 10/10	完了
PHI116008 米国	ランダム化 単盲検 プラセボ対照	軽度から中等度の三尖弁逆流を有する健康成人	プラセボ、ダプロデュスタット 5 又は 100 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与	5 mg 群 16/15 100 mg 群 16/16 プラセボ群 17/16	完了
200229 米国	パート A： ランダム化 非盲検 クロスオーバー パート B： 非盲検	健康成人	パート A： ピオグリタゾン 15 mg、ロスバスタチン 10 mg を単独、又はダプロデュスタット 25 又は 100 mg と併用で単回経口投与 パート B： ダプロデュスタット 25 mg の単回経口投与、又はダプロデュスタット 25 mg 単回及びトリメトプリム 200 mg（1 日 2 回 5 日間経口投与）の併用経口投与	パート A：50/49 パート B：20/19	完了
PHI113634 インド	非盲検	健康成人	ダプロデュスタット 100 mg を単独空腹時単回投与、食後に単回投与、又はゲムフィブロジル反復投与後の定常状態に単回併用投与	23/21	完了

May 16 2020 08:58:09

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
PHI115573 米国	非盲検 並行群間比較	腎機能正常者 ND 被験者 （CKD ステージ 3/4/5） HD 被験者 （CKD ステージ 5）	腎機能正常者、ND 被験者：ダプロデュスタット 5 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与 HD 被験者：ダプロデュスタット 5 mg を 1 日 1 回 15 日間経口投与	腎機能正常者 8/8 ND 被験者 6/6 HD 被験者 8/8	完了
PHI112843 ニュージーランド	パート 1： ランダム化 単盲検 クロスオーバー パート 2： 非盲検	パート 1： ND 被験者（CKD ステージ 3/4） 健康成人 パート 2： HD 被験者（CKD ステージ 5）	パート 1： ダプロデュスタット 50 及び 150 mg を単回経口投与 パート 2： ダプロデュスタット 150 mg を透析日及び非透析日に単回経口投与	パート 1： ND 被験者 8/8 健康成人 5/4 パート 2：4/4	完了
200942 米国、英国	非盲検	末期腎不全の PD 被験者	ダプロデュスタット 5 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与	8/5	完了
200231 米国	非盲検	肝機能低下者 健康成人	ダプロデュスタット 6 mg を単回経口投与	パート 1： 中等度肝機能低下者 8/8 健康成人 8/8 パート 2： 軽度肝機能低下者 12/12 肝機能正常者：9/9	完了

BID: 1 日 2 回、CKD: 慢性腎臓病、ESA: 赤血球造血刺激因子製剤、HD: 血液透析、Hgb: ヘモグロビン、ND: 保存期、OD: 1 日 1 回、PD: 腹膜透析、^{14}C: 放射性 14C 標識体

2.7.4.1.1.1.　6 つの主要な試験データの併合方針

第 II 相及び第 III 相の 6 つの主要な試験のデザインを含む試験方法は 2.7.3.1.3.に示す。

有害事象をより高精度に評価するため、日本人被験者を対象とした、又は日本人被験者が含まれる主要 6 試験（PHI116099、PHI113747、PHI113633、201753、201754、204716 試験）の安全性データを併合して解析した。

治験薬の曝露状況、人口統計学的特性、治療期間中の有害事象、及び眼の有害事象を判断するための眼科専門医による総合的な眼科評価を併合した。その他の安全性評価項目（臨床検査、バイタルサイン、心電図、心エコー検査、最良矯正視力及び眼圧）は併合解析を行わず、各試験の結果を記載した。

2 つの国際共同第 IIb 相試験では、PHI113747 試験及び PHI113633 試験でそれぞれ全体集団の 17%（42 例）及び 11%（24 例）が日本人被験者であった。これらの 2 試験では、全体集団及び日本人部分集団で得られた有効性及び安全性の結果に明らかな違いは認められなかった（PHI113747 試験及び PHI113633 試験の 2.7.6.参照）。そのため、併合解析にはこれらの試験の全体集団の安全性データを含めた。本項では、有害事象は主要 6 試験の併合解析結果を中心に述べ、個々の試験結果は 2.7.6.に記載する。

併合解析結果は、全患者及び対象患者別（ND 患者、HD 患者及び PD 患者）に提示した。併合解析における各投与群の内訳を表 2.7.4.1-4 に示す。併合解析では被験者はダプロデュスタット群及び対照群の投与群に分けられた。ダプロデュスタットは複数の開始用量群が設定されていた試験もあるが、すべてをダプロデュスタット投与群としてまとめて集計した。対照群として用いた治療はエポエチン（バイオシミラーを含む）、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）製剤（以下、ダルベポエチンアルファ）、又はエポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）製剤（以下、エポエチンベータペゴル）であり各試験で同一ではなかったものの、すべて既存の赤血球造血刺激因子製剤（ESA 注射剤）治療であったことから対照群（ESA Control）としてまとめて集計した。なお、PHI116099 試験のプラセボ群は、治療期間を通して ESA 注射剤による治療が禁止されていたことからデータを対照群に含めなかった。一方で PHI113633 試験の対照群は、治療期開始後 4 週時までプラセボを投与されたが、4 週時以降 24 週まで ESA 注射剤による治療を受けたことから全データを対照群に含めることとした。

表 2.7.4.1-4　併合解析における各投与群の内訳

Study Group[1]	Treatment Description[1]	Study	Treatment Arm
全患者 （All）	ダプロデュスタット群 （Daprodustat）	PHI113633	Daprodustat
		PHI113747	Daprodustat
		PHI116099	Daprodustat
		201753	Daprodustat
		201754	Daprodustat
		204716	Daprodustat
	対照群 （ESA Control）	PHI113633	Control (Placebo for first 4 weeks, then ESA[2])
		PHI113747	Control (ESA[2])
		201753	Epoetin beta pegol
		201754	Darbepoetin alfa

Study Group[1]	Treatment Description[1]	Study	Treatment Arm
ND 患者 （ND）	ダプロデュスタット群 （Daprodustat）	PHI113747	Daprodustat
		201753 (cohort 1 and 3)	Daprodustat
	対照群 （ESA Control）	PHI113747	Control (ESA[2])
		201753 (cohort 1 and 3)	Epoetin beta pegol
HD 患者 （HD）	ダプロデュスタット群 （Daprodustat）	PHI113633	Daprodustat
		PHI116099	Daprodustat
		201754	Daprodustat
		204716	Daprodustat
	対照群 （ESA Control）	PHI113633	Control (Placebo for first 4 weeks, then ESA[2])
		201754	Darbepoetin alfa
PD 患者 （PD）	ダプロデュスタット群 （Daprodustat）	201753 (cohort 2)	Daprodustat

1. 括弧内は解析帳票内での表示名を示した。
2. エポエチン及びそのバイオシミラー、もしくはダルベポエチンアルファとした。

2.7.4.1.1.1.1.　併合解析の根拠及び留意事項

主要な 6 試験ではダプロデュスタットが 1 日 1 回、1 回 0.5～25 mg の用量範囲で 4 週間以上投与されており、有害事象の評価方法も同じであったことから併合して評価することが可能と考えた。しかしながら、結果の解釈には以下の点に留意する必要がある。

＜不均衡なランダム化方法＞

国際共同第 IIb 相試験では、ダプロデュスタットとヘモグロビン（Hgb）値との用量反応性を明らかにするため、ダプロデュスタット群により多くの被験者がランダム化されるような不均衡なランダム化方法を用いていた。PHI113747 試験では、ESA 使用者でダプロデュスタット群と対照群のランダム化比が 1：1 であったが、ESA 非使用者では 3：1 であった。一方、PHI113633 試験では 4.5：1 であった。なお、両試験ともランダム化の層別変数として地域（日本／日本以外）が含まれていた。

＜非盲検バイアス＞

主要な 6 試験のうち、治療期間を通して二重盲検であったのは PHI116099 試験及び 201754 試験のみであった。PHI113633 試験は治験薬投与開始後 4 週間のみ二重盲検であり、4 週時以降はダプロデュスタットの用量のみを二重盲検とし、対照群は非盲検であった。PHI113747 試験は治療期間を通してダプロデュスタットの用量のみを二重盲検とし、対照群は非盲検であった。201753 試験及び 204716 試験は、治療期間を通して非盲検であった。

＜プロトコールで規定された中止基準の相違＞

第 II 相試験が実施されていた時点では得られていたデータが少なかったこと、及び用量設定試験のため高い開始用量が設定されていたことを考慮し、第 II 相試験ではその後の第 III 相試験よりも多くの中止基準が規定されていた。以下に、第 II 相試験及び第 III 相試験における中止基準を表 2.7.4.1-5 に示す。

表 2.7.4.1-5　　主要な試験で用いられた中止基準の一覧

中止基準		第 II 相試験	第 III 相試験
Hgb 値	7.5 g/dL 未満であることが確認された場合	X	X
	7.5 g/dL 以上かつ 13.0 g/dL 未満で、Hgb の変化が 2 週間で 2 g/dL 超	X[1]	-
	13.0 g/dL 以上	X[1]	-
PD 患者で維持透析又は透析モダリティーの変更を必要とする場合		-	X[2]
腎移植を受ける場合		X	X
妊娠した場合		X	X[3]
新規又は再発癌と診断された場合（ただし扁平上皮癌及び基底細胞癌を除く）		X	X
肝機能検査値に関する中止基準に該当した場合		X	X
併用禁止薬［強力なチトクロム P450（CYP）2C8 阻害薬及び中程度の CYP2C8 誘導薬が該当］を、14 日を超えて使用した場合		-	X
その他の理由により治験責任（分担）医師が、中止を必要と判断した場合		X[1]	X
輸血を受ける場合		X	-
活動性消化管出血、消化性又は十二指腸潰瘍疾患と新たに診断された場合		X	-
心血管系虚血事象又は血栓性事象（血管アクセスに伴う事象を除く）		X	-
肺動脈収縮期圧がベースラインから 20 mmHg 以上上昇した場合		X[4]	-
左室駆出率がベースラインから 10%以上低下し、かつ左室駆出率が 50%未満の場合と定義される左室機能不全		X[5]	-
体液過剰では説明ができない症候性右心不全と新たに診断された場合		X	-
左右いずれかの眼の虹彩、視神経乳頭又は網膜に、抗 VEGF 硝子体内注射又は汎網膜光凝固に反応しない進行性の血管新生がある場合		X[6]	-
4～6 週間の間隔で抗 VEGF を少なくとも 2 回硝子体内注射したにもかかわらず、左右いずれかの眼の黄斑浮腫又は脈絡膜血管新生の悪化が持続する場合		X[6]	-
左右いずれかの眼に血管新生緑内障が発生した場合		X[6]	-
左右いずれかの眼の牽引性網膜剥離の新規発症又は悪化		X[6]	-
非外傷性関節炎（例：関節リウマチ、乾癬性関節炎、原因不明のもの）の新規発症又は悪化		X	-
降圧療法の変更に十分に反応しない高血圧症の新規発症又は臨床的に重大な悪化、又は最適な処置にもかかわらず、180/110 mmHg 以上の血圧が 48 時間を超えて持続した場合		X	-
QTc に関する中止基準に該当した場合		X	-

VEGF: 血管内皮増殖因子、QTc: 補正 QT 間隔
1. PHI116099 試験のみ
2. 201753 試験のみ
3. 妊娠を希望した場合を含む
4. PHI116099 試験は「治療下で発症した肺動脈性肺高血圧症」と規定
5. PHI113747 試験及び PHI113633 試験のみ
6. PHI116099 試験は「網膜症の新規発生又は悪化（例：増殖性網膜症、黄斑浮腫）」と規定

<PHI113633 試験での投与 4 週時までのプラセボ投与>

PHI113633 試験では、対照群にランダム化された被験者は最初の 4 週間はプラセボを投与され、以降は ESA 注射剤を投与された。このプラセボ投与により治験の初期段階においてダプロデュスタット群に比べて対照群で Hgb 平均値が低下した（2.7.3.2.1.2.2.）。

2.7.4.1.1.2.　　その他の試験

その他の試験のデザインを含む試験方法は 2.7.3.1.2.3.に示す。これらのその他の試験の結果は併合解析を行わず、本項では個々の試験結果を対象患者（ND 患者、HD 患者）別に記載する。

2.7.4.1.1.3.　解析対象集団

本申請における安全性の評価には、204716 試験の All Treated 集団、及びその他の試験の Safety 集団から得られたデータを用いた。これらの集団は、PHI113747 試験の対照群を除き一貫して、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。PHI113747 試験では対照群の被験者に対して標準治療である ESA 注射剤の投与を行うか否かは治験責任（分担）医師が判断しており、試験期間中にすべての対照群の被験者で ESA 注射剤が投与されたとは限らない可能性があったことから、対照群の Safety 集団はランダム化されたすべての被験者と定義した。PHI113747 試験で試験期間中に ESA 注射剤を投与されなかった対照群の被験者は 4 例認められた。

安全性の解析は、被験者が実際に投与された治験薬に従って行われた。PHI113747 試験の対照群において被験者が試験期間中に ESA 注射剤を投与されなかった場合は、ランダム化された治験薬に従って解析を実施した。

6 つの主要な試験の併合解析にも、同じ解析対象集団（204716 試験の All Treated 集団、その他の試験の Safety 集団）及び解析方法を用いた（2.7.4.1.1.1.）。

なお、被験者の内訳は Randomized 集団を用いて要約を作成した。

2.7.4.1.1.4.　安全性の解析方法

本項では、主要な試験及びその他の試験の安全性の集計方法の概略を示す。6 つの主要な試験の併合解析の詳細は安全性併合解析計画書に示す。各試験の解析の詳細は解析計画書に示す。各試験で評価した安全性評価項目の一覧は、付録 2.7.4.8.4.に示す。

ダプロデュスタットの安全性は、有害事象、臨床検査［血管内皮増殖因子（VEGF）を含む］、バイタルサイン、心電図、心エコー検査、眼科検査を用いて評価した。VEGF 及び心エコー検査は第 II 相試験でのみ実施した。低酸素誘導因子（HIF）-プロリン水酸化酵素（PHD）阻害薬であるダプロデュスタットは、理論的に標的遺伝子である VEGF の発現を増加させる可能性があることから、血管新生作用を示す可能性が指摘されている。その結果、ダプロデュスタットはその作用機序上、眼に対する理論上又は潜在的なリスクがあると考えられることから、国際共同第 IIb 相試験及び国内第 III 相試験では眼科検査を安全性評価項目として設定し、眼に対する影響を評価した。

2.7.4.1.1.4.1.　有害事象

有害事象は日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコーディングし、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。更に、治験薬との因果関係別、重症度別、及び重篤性別でも要約した。また、死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象についても要約した。

個々の試験では、有害事象の発現被験者数及びその割合を投与群別に算出した。主要 6 試験の併合解析では、100 人年当たりの有害事象発現被験者数として、曝露期間で調整した有害事象の発現率も算出した。

有害事象の定義、因果関係や重症度の判定方法及び各試験の MedDRA バージョン等は 2.7.4.2.1.に記載した。

2.7.4.1.1.4.2.　臨床検査

臨床検査値のデータは、ベースラインからの変化量又は変化率を投与群別に要約した。臨床検査値が基準範囲外及び臨床的に重要となる可能性のある閾値に該当した被験者の割合は投与群別に示した。臨床的に重要となる可能性のある臨床検査値の閾値は、付録 2.7.4.8.5.に示す。

2.7.4.1.1.4.2.1.　血管内皮増殖因子

血漿中 VEGF 値は第 II 相試験でのみ評価した。初期の第 IIa 相試験（PHI112844、PHI116581、PHI116582 試験）ではベースラインからの変化量及び最大変化量について投与群別に要約したが、それ以降の臨床試験（PHI116099、PHI113747、PHI113633、PHI114837、204836 試験）では、ベースラインからの変化率及び最大変化率についても投与群別に要約した。健康被験者及び腎機能低下者を対象とした単回投与試験における安全性バイオマーカーとしての VEGF の結果は、2.7.2.に記載する。

2.7.4.1.1.4.2.2.　脂質パラメータ

2 つの第 II 相試験（PHI112844、204836 試験）を除く第 II 相及び第 III 相試験において、総コレステロール、低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール及び高比重リポ蛋白（HDL）コレステロールを評価した。第 II 相試験では更に、超低比重リポ蛋白（VLDL）コレステロール、トリグリセリド、アポリポ蛋白 A1 及びアポリポ蛋白 B を含む他のパラメータも評価した。脂質パラメータは対数変換し、ベースラインからの変化率を評価時点毎に要約した（ただし、PHI114837 試験は一覧表のみ提示した）。

2.7.4.1.1.4.3.　その他の安全性評価項目

2.7.4.1.1.4.3.1.　バイタルサイン

バイタルサイン値（収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数）はベースラインからの変化量、及び臨床的に重要となる可能性のあるバイタルサイン値を示した被験者の割合について投与群別に要約した。

2.7.4.1.1.4.3.2.　心電図

心電図は、ダプロデュスタットの安全性評価に用いたすべての臨床試験で評価した。異常所見及び臨床的に重要となる可能性のある心電図パラメータを示した被験者の割合について投与群別に要約した。

2.7.4.1.1.4.3.3.　心エコー検査

心エコー検査は、日本人被験者が参加した国際共同第 IIb 相試験（PHI113747 試験及び PHI113633 試験）でのみ評価した。心エコーパラメータ（左室駆出率、肺動脈収縮期圧、右心房圧、三尖弁最大逆流速度）はベースラインからの変化量、及び臨床的に重要となる可能性のある心エコーパラメータを示した被験者の割合について投与群別に要約した。

2.7.4.1.1.4.3.4.　眼科検査

日本人被験者が参加した国際共同第 IIb 相試験（PHI113747、PHI113633 試験）では、治験のために指定された眼科専門医が前眼房検査及び眼底検査を含めた総合的な眼科検査を行い、眼科に関する適格性及び治験薬中止基準の判断、最良矯正視力、眼圧及び眼の有害事象を評価した。

第 III 相試験（201753、201754、204716 試験）では、治験のために指定された眼科専門医が視力及び眼圧の測定、前眼房検査及び眼底検査を含めた総合的な眼科検査を行い、眼の変化を評価した。

2.7.4.1.1.5.　被験者の内訳

国際共同第 IIb 相試験では、ダプロデュスタット群の被験者は中止基準に該当した場合に治験薬投与を永続的に中止したが、治験は継続した。これらの被験者は投与 24 週時の来院を完了した場合、治験完了例とみなされた。一方、対照群の被験者は中止基準に該当した場合には治験を早期に中止した。第 III 相試験では、治験薬投与を中止した被験者は治験中止例とみなされ、以降は安全性評価のための治験の継続はしなかった。

2.7.4.1.1.5.1.　主要な試験（併合）

全患者集団を通して、合計 796 例がダプロデュスタット群に、404 例が対照群にランダム化された（表 2.7.4.1-6）。そのうち治験を完了した被験者はダプロデュスタット群で 84%、対照群で 85%であり、治験薬投与を中止した被験者はダプロデュスタット群で 22%、対照群で 18%と両群間で同程度であった。主な中止理由としては両群共に「有害事象」及び「治験実施計画書で規定された中止基準に該当」が多く、次いで「被験者の希望」が多かった。

患者集団別にみると、治験薬投与を中止した被験者の割合が HD 患者の対照群（13%）で他の患者集団の各投与群（21～23%）と比べて低いという差異があったことを除き、いずれの患者集団も全患者集団と概ね同様の結果であった。HD 患者における治験薬投与中止割合の群間差の原因として、非盲検バイアス、中止基準の相違（2.7.4.1.1.1.1.）等が考えられる。

表 2.7.4.1-6　　被験者の内訳（主要 6 試験併合：Randomized 集団）

Status, n (%)	All		ND		HD		PD
	Daprodustat (N=796)	ESA Control (N=404)	Daprodustat (N=321)	ESA Control (N=230)	Daprodustat (N=419)	ESA Control (N=174)	Daprodustat (N=56)
Randomized	796 (100)	404 (100)	321 (100)	230 (100)	419 (100)	174 (100)	56 (100)
Safety	794 (>99)	404 (100)	319 (>99)	230 (100)	419 (100)	174 (100)	56 (100)
Subject Status							
Completed	669 (84)	343 (85)	259 (81)	187 (81)	367 (88)	156 (90)	43 (77)
Withdrawn	127 (16)	61 (15)	62 (19)	43 (19)	52 (12)	18 (10)	13 (23)
Treatment Status							
Prematurely Discontinued	177 (22)	73 (18)	74 (23)	51 (22)	90 (21)	22 (13)	13 (23)
Primary Reason for Treatment Discontinuation							
Adverse Event	68 (9)	25 (6)	29 (9)	15 (7)	32 (8)	10 (6)	7 (13)
Protocol Deviation	9 (1)	1 (<1)	6 (2)	1 (<1)	2 (<1)	0	1 (2)
Protocol-specified Withdrawal Criterion Met	59 (7)	33 (8)	26 (8)	28 (12)	28 (7)	5 (3)	5 (9)
Study Terminated by Sponsor	0	0	0	0	0	0	0
Lost to Follow-up	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
Physician Decision	7 (<1)	6 (1)	1 (<1)	3 (1)	6 (1)	3 (2)	0
Withdrawal by Subject	33 (4)	7 (2)	11 (3)	3 (1)	22 (5)	4 (2)	0
Sponsor Terminated Study Treatment	0	0	0	0	0	0	0
Investigator Site Closed	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: Daprodustat Integrated Summary of Safety (ISS) Table 1.1, Table 1.2
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)

2.7.4.1.1.5.2.　　その他の試験における ND 患者

その他の試験における ND 患者の被験者の内訳を表 2.7.4.1-7 に示す。詳細は 2.7.6.の各試験の項に記載する。

表 2.7.4.1-7　ND 患者の被験者の内訳（PHI112844、PHI116581 試験：Randomized 集団）

Status, n (%)	PHI116581				PHI112844				
	Placebo (N=19)	0.5 mg (N=18)	2 mg (N=18)	5 mg (N=18)	Placebo (N=9)	10 mg (N=17)	25 mg (N=14)	50 mg (N=15)	100 mg (N=15)
Randomized	19 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	9 (100)	17 (100)	14 (100)	15 (100)	15 (100)
Completed	15 (79)	11 (61)	16 (89)	17 (94)	8 (89)	13 (77)	5 (36)	6 (40)	6 (40)
Premature Withdrawal	4 (21)	7 (39)	2 (11)	1 (6)	1 (11)	4 (24)	9 (64)	9 (60)	9 (60)
Adverse event	1 (5)	1 (6)	0	0	0	0	1 (7)	1 (7)	2 (13)
Protocol deviation	0	3 (17)	1 (6)	0	-	-	-	-	-
Subject met protocol-defined Hgb stopping criteria	1 (5)	1 (6)	1 (6)	0	-	4 (24)	7 (50)	6 (40)	4 (27)
Withdrawal by subject	-	-	-	-	0	0	0	1 (7)	1 (7)
Withdrew consent	2 (11)	2 (11)	0	0	0	0	0	1 (7)	2 (13)
Lost to follow-up	0	0	0	1 (6)	-	-	-	-	-
Other	-	-	-	-	1 (11)	0	1 (7)	0	0

Data Source: PHI112844 CSR Table 14.1.1, Listing 5, PHI116581 CSR Table 6.1, Table 6.3

Note: PHI112844、PHI116581 試験では、ダプロデュスタットは割り付けられた固定用量を 1 日 1 回、最長 4 週間投与された。

PHI112844 試験

ND 患者集団では合計 70 例が組み入れられ、各投与群にランダム化された。そのうち、治験を完了した被験者は 38 例（54%）であった。治験を中止した理由の多くは、Hgb に関する中止基準に該当したため［21 例（30%）］であった。ダプロデュスタットの開始用量が高用量（10～100 mg）であったことが、Hgb に関する中止基準に該当した被験者割合が高かった原因であると考えられる。

PHI116581 試験

本試験では合計 73 例の ND 患者が組み入れられ、各投与群にランダム化された。ランダム化された被験者のうち 81%の被験者が治験を完了した。中止例は 0.5 mg 群が他の投与群に比べて多かった。全体として治験中止の理由で多かったのは、治験実施計画書からの逸脱及び同意撤回［各 4 例（5%）］であった。

2.7.4.1.1.5.3.　その他の試験における HD 患者

その他の試験における HD 患者の被験者の内訳を表 2.7.4.1-8 に示す。詳細は 2.7.6.の各試験の項に記載する。

表 2.7.4.1-8　HD 患者の被験者の内訳（PHI112844、PHI116582、PHI114837、204836 試験：Randomized 集団）

Status, n (%)	PHI116582				PHI112844			PHI114837 (rhEPO hyporesponder)	204836 (3-times-weekly administration)					
	Control (N=20)	0.5 mg (N=21)	2 mg (N=21)	5 mg (N=21)	Placebo (N=6)	10 mg (N=19)	25 mg (N=12)	Daprodustat (N=15)	Placebo (N=20)	Daprodustat Total (N=83)	10 mg (N=20)	15 mg (N=20)	25 mg (N=21)	30 mg (N=22)
Randomized	20 (100)	21 (100)	21 (100)	21 (100)	6 (100)	19 (100)	12 (100)	15 (100)[1]	20 (100)	83 (100)	20 (100)	20 (100)	21 (100)	22 (100)
Completed	19 (95)	17 (81)	17 (81)	17 (81)	4 (67)	17 (90)	5 (42)	7 (47)	17 (85)	66 (80)	19 (95)	16 (80)	17 (81)	14 (64)
Premature Withdrawal	1 (5)	4 (19)	4 (19)	4 (19)	2 (33)	2 (11)	7 (58)	8 (53)	3 (15)	17 (20)	1 (5)	4 (20)	4 (19)	8(36)
Adverse event	0	0	2 (10)	0	2 (33)	0	1 (8)	3 (20)	0	3 (4)	0	1 (5)	0	2 (9)
Protocol deviation	1 (5)	2 (10)	1 (5)	2 (10)	-	-	-	-	1 (5)	3 (4)	0	0	1 (5)	2 (9)
Subject met protocol-defined stopping criteria	0	2 (10)	0	1 (5)	0	2 (11)	6 (50)	4 (27)	0	10 (12)	1 (5)	2 (10)	3 (14)	4 (18)
Withdrawal by subject	-	-	-	-	0	0	0	1 (7)	1 (5)	1 (1)	0	1 (5)	0	0
Withdrew consent	0	0	1 (5)	1 (5)	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
Physician Decision	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (5)	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0
Other	-	-	-	-	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-

Data Source: PHI112844 CSR Table 14.1.1, Listing 5, PHI116582 CSR Table 6.1, Table 6.3, PHI114837 CSR Table 6.01, Table 6.03, 204836 CSR Table 1.1, Table 1.8

Note: PHI114837 試験の被験者の内訳は All Enrolled 集団を対象に集計された。

Note: PHI112844、PHI116582 試験では、ダプロデュスタットは割り付けられた固定用量を 1 日 1 回、最長 4 週間投与された。PHI114837 試験では、ダプロデュスタットは最初の 4 週間は固定用量を、それ以降は 0～75 mg の用量範囲で 1 日 1 回、最長 16 週間投与された。204836 試験では、ダプロデュスタットは割り付けられた固定用量を週に 3 回、最長 4 週間投与された。

1. PHI114837 試験はランダム化試験でないため、治験薬を 1 回以上投与した被験者数を示した。

PHI112844 試験

本試験の HD 患者集団では合計 37 例が組み入れられ、各投与群にランダム化された。そのうち、治験を完了した被験者は 70.3%であった。治験を中止した理由の多くは、Hgb に関する中止基準に該当したため［8 例（22%）］であった。ND 患者と同様、ダプロデュスタットの開始用量が高用量（10～25 mg）であったことが、Hgb に関する中止基準に該当した被験者割合が高かった原因であると考えられる。

PHI116582 試験

本試験では合計 83 例の HD 患者が組み入れられ、各投与群にランダム化された。ランダム化された被験者のうち 84%の被験者が治験を完了した。全体として治験中止の理由で多かったのは、治験実施計画書からの逸脱［6 例（7%）］であり、次いで Hgb に関する中止基準に該当したため［3 例（4%）、ダプロデュスタット群のみ］であった。

PHI114837 試験［遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（rhEPO）低反応性 HD 患者対象試験］

本試験には約 20 例の HD 患者を組み入れる予定であったが、目標症例数の確保が困難なため試験を早期中止することが決定された。その時点までに合計 15 例が組み入れられ、このうち 47%が試験を完了した。主な中止理由は治験実施計画書で規定した中止基準に該当したため［4 例（27%）、このうち 3 例（20%）は Hgb に関する中止基準に該当］、又は有害事象［3 例（20%）］であった。

204836 試験（週 3 回投与試験）

本試験では合計 103 例の HD 患者が組み入れられ、各投与群にランダム化された。そのうち、81%の被験者が治験を完了した。治験薬の投与を中止した理由のうちダプロデュスタット群で最も多かったのは、事前に規定した Hgb に関する中止基準に該当したため［10 例（12%）］であった。

2.7.4.1.2.　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1.　主要な試験（併合）

主要な試験では、ダプロデュスタットは 1 日 1 回、1 回 0.5～25 mg の用量範囲で最長 52 週間投与された。各試験の治験薬投与期間及び被験者数を表 2.7.4.1-9 に示す。

表 2.7.4.1-9　　各試験の治験薬投与期間及び被験者数（主要 6 試験併合：Safety 集団）

Phase	Study	Duration	Japan/ Global	All		ND		HD		PD
				Daprodustat	ESA Control	Daprodustat	ESA Control	Daprodustat	ESA Control	Daprodustat
Total Number of Subjects				794	404	319	230	419	174	56
IIa	PHI116099	4 wks	Japan	78	-[1]	-	-	78	-[1]	-
IIb	PHI113747	24 wks	Global	170	80	170	80	-	-	-
	PHI113633	24 wks	Global	177	39	-	-	177	39	-
III	201753	52 wks	Japan	205	150	149	150	-	-	56
	201754	52 wks	Japan	136	135	-	-	136	135	-
	204716	24 wks	Japan	28	-	-	-	28	-	-

Data Source: Daprodustat ISS Table 1.1, Table 1.2, PHI116099 CSR Table 6.1, PHI113747 CSR Table 6.01, PHI113633 CSR Table 6.01, 201753 CSR Table 1.12, Table 1.15, 201754 CSR Table 1.7, 204716 CSR Table 1.8
Note: 204716 試験の解析対象集団は All Treated 集団
1. PHI116099 試験のプラセボ群は治療期間を通して ESA 注射剤による治療が禁止されていたことから、データを対照群に含めなかった。

治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-10 に示す。全患者集団において、曝露期間の中央値はダプロデュスタット群で 169 日（範囲 1～372 日）であり、対照群の 365 日（範囲 14～370 日）と比較して短かった。曝露期間別の被験者割合は、ダプロデュスタット群で 3 ヵ月以上 6 ヵ月以下（42%）が最も高く、次いで 6 ヵ月超 12 ヵ月以下（33%）の順であった。一方、対照群では 6 ヵ月超 12 ヵ月以下（60%）が最も高く、次いで 3 ヵ月以上 6 ヵ月以下（28%）の順であった。これらの曝露期間の違いは、併合解析に用いられた各試験の投与期間の違いで説明可能である。具体的には、4 週間投与の PHI116099 試験はプラセボ対照であったためにダプロデュスタット群の結果のみを併合したこと、24 週間投与の PHI113747 試験及び PHI113633 試験は対照群に少ない被験者が割り当てられた不均衡なランダム化比（2.7.4.1.1.1.1.）によってダプロデュスタット群の被験者数が対照群よりも多かったこと、同じく 24 週間投与の 204716 試験はダプロデュスタット群のみの非対照試験であったことに起因している。

ダプロデュスタットの平均 1 日投与量の中央値は、ダプロデュスタット群は 4.5 mg/日（範囲 0～21 mg）であった。

患者集団別では、投与期間の違いによる曝露期間の群間差がより明確であった。ダプロデュスタット群では、投与期間の短い試験が含まれていた HD 患者集団で曝露期間が短く、次いで ND 患者、PD 患者の順であった。曝露期間別の被験者割合は、ND 患者及び HD 患者は 3 ヵ月以上 6 ヵ月以下が最も高く、PD 患者は 6 ヵ月超 12 ヵ月以下が最も高かった。

ダプロデュスタットの平均 1 日投与量の中央値（範囲）は、ND 患者が 2.4 mg（0～18 mg）であり、HD 患者の 5.9 mg（1～21 mg）及び PD 患者の 5.9 mg（2～16 mg）と比べて低かった。

表 2.7.4.1-10　　治験薬の曝露状況（主要 6 試験併合：Safety 集団）

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

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.1, Table 2.2
SD= Standard Deviation
Note: 1 month = 30.4375 days
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
1. The duration of exposure does not exclude dose interruptions. The control arm received injectable ESA based on local practice and investigator clinical judgement in PHI113633 and PHI113747 studies.
2. The subject daily dose (the cumulative dose divided by the duration of exposure) is calculated for each subject first using actual dose and the summary statistics are calculated based on the subject average daily dose.

2.7.4.1.2.2.　　その他の試験における ND 患者

その他の試験における治験薬の曝露状態を以下に要約する。詳細は 2.7.6.の各試験の項に記載する。

ND 患者を対象とした PHI112844、PHI116581 試験では、ダプロデュスタットは割り付けられた固定用量を 1 日 1 回、最長 4 週間投与された。

PHI112844 試験

ND 患者集団のダプロデュスタットの曝露期間の範囲は全体で 3～34 日であり、中央値は 10 mg 群で 28 日、25 mg 群で 26 日、50 mg 群で 25 日、100 mg 群で 24 日であった。プラセボの曝露期間の範囲は 28～50 日であり、中央値は 28 日であった。

PHI116581 試験

ダプロデュスタットの曝露期間の範囲は全体で 3～32 日であり、中央値は 0.5 mg 群で 28 日、2 mg 群及び 5 mg 群で 29 日であった。

プラセボの曝露期間の範囲は 8～32 日であり、中央値は 29 日であった。

2.7.4.1.2.3.　　その他の試験における HD 患者

HD 患者を対象とした PHI112844、PHI116582 試験では、ダプロデュスタットは割り付けられた固定用量を 1 日 1 回、最長 4 週間投与された。PHI114837 試験では、ダプロデュスタ

ットは最初の 4 週間は 12 mg（固定用量）を、それ以降は 0～75 mg の用量範囲で 1 日 1 回、最長 16 週間投与された。204836 試験では、ダプロデュスタットは割り付けられた固定用量を週に 3 回、最長 4 週間投与された。

PHI112844 試験

HD 患者集団のダプロデュスタットの曝露期間の範囲は全体で 14～28 日であり、中央値は 10 mg 群で 28 日、25 mg 群で 26.5 日であった。プラセボ群ではすべての被験者が 28 日間プラセボを服用した。

PHI116582 試験

ダプロデュスタットの曝露期間の範囲は全体で 1～32 日で、中央値は 0.5 mg 群、2 mg 群、5 mg 群のいずれの群でも 29 日であった。対照群の曝露状況は集計しなかった。

PHI114837 試験（rhEPO 低反応性 HD 患者対象試験）

ダプロデュスタットの曝露期間の範囲は 7～115 日であり、中央値は 90 日であった。1 日投与量の平均値は 12.1 mg であった。

204836 試験（週 3 回投与試験）

ダプロデュスタットの曝露期間の範囲は全体で 10～31 日であり、中央値はすべてのダプロデュスタット用量（10 mg、15 mg、25 mg、30 mg）群で 29 日であった。週 3 回投与した時の週当たりの平均投与量は 20.22 mg であった。

プラセボの曝露期間の範囲は 1～29 日であり、中央値は 29 日であった。

2.7.4.1.3.　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の疾患特性

2.7.4.1.3.1.　主要な試験（併合）

全患者集団において、人口統計学的特性及びその他の疾患特性は両群間で概ね同様であった（表 2.7.4.1-11）。全体として被験者の過半数は男性であり、平均年齢は約 65 歳、Body Mass Index（BMI）の平均値は約 25 kg/m^2 であった。ベースラインの Hgb 平均値はダプロデュスタット群で 10.30±10.267 g/dL、対照群で 10.5±10.500 g/dL であった。

65 歳以上の被験者の割合はダプロデュスタット群（53%）で対照群（65%）よりも低かったものの、年齢の平均値、中央値及び範囲は両群で同程度であった。日本人の割合はダプロデュスタット群（62%）で対照群（75%）と比べて低かったが、これは国際共同第 IIb 相試験（PHI113747 試験及び PHI113633 試験）の不均衡なランダム化方法（2.7.4.1.1.1.1.）に起因している。また、ベースライン時に心血管系疾患（高血圧は含めない）を有する被験者の割合、又は糖尿病を有する被験者の割合はダプロデュスタット群（それぞれ 34%、39%）で対照群（それぞれ 41%、44%）と比べてわずかに低かった。なお、ベースライン時に高血圧を有する被験者の割合は高く（個別の試験でいずれの群でも 89～100%）、群間差はみられなかった（2.7.6.の各試験の項参照）。

患者集団別では、前治療の ESA 使用者、心血管系疾患又は血栓・梗塞・閉塞に関連した疾患を有する被験者の割合は ND 患者で HD 患者及び PD 患者と比べて低かった。その他の特性はいずれの患者集団も全患者集団と概ね同様の結果であったが、ND 患者は平均年齢及び糖尿病を有している被験者割合が HD 患者及び PD 患者と比べて高く、日本人の割合が低い傾向がみられた。

表 2.7.4.1-11　人口統計学的特性及びその他の疾患特性（主要 6 試験併合：Safety 集団）

	All		ND		HD		PD
	Daprodustat (N=794)	ESA Control (N=404)	Daprodustat (N=319)	ESA Control (N=230)	Daprodustat (N=419)	ESA Control (N=174)	Daprodustat (N=56)
Sex, n (%)							
n	794	404	319	230	419	174	56
Male	475 (60)	240 (59)	167 (52)	125 (54)	264 (63)	115 (66)	44 (79)
Age (years)[1]							
n	794	404	319	230	419	174	56
Mean (SD)	64.1 (12.23)	66.1 (12.22)	67.3 (12.44)	68.6 (11.05)	61.7 (11.85)	62.6 (12.87)	64.4 (9.64)
Median (Min., Max.)	65.0 (2[redacted], 9[redacted])	68.0 (2[redacted], 8[redacted])	70.0 (2[redacted], 9[redacted])	70.0 (2[redacted], 8[redacted])	63.0 (2[redacted], 8[redacted])	64.0 (2[redacted], 8[redacted])	67.0 (3[redacted], 8[redacted])
Age Group (years)[1], n (%)							
19-64	374 (47)	142 (35)	107 (34)	54 (23)	242 (58)	88 (51)	25 (45)
≥65	420 (53)	262 (65)	212 (66)	176 (77)	177 (42)	86 (49)	31 (55)
Ethnicity, n (%)							
n	794	404	319	230	419	174	56
Not Hispanic or Latino	770 (97)	397 (98)	313 (98)	228 (>99)	401 (96)	169 (97)	56 (100)
Race Detail, n (%)							
African American/African Heritage	36 (5)	13 (3)	16 (5)	6 (3)	20 (5)	7 (4)	0
American Indian or Alaskan Native	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
Asian - Central/South Asian Heritage	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
Asian - East Asian Heritage	19 (2)	10 (2)	13 (4)	8 (3)	6 (1)	2 (1)	0
Asian - Japanese Heritage	493 (62)	305 (75)	176 (55)	165 (72)	261 (62)	140 (80)	56 (100)
Asian - South East Asian Heritage	3 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	3 (<1)	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
White - Arabic/North African Heritage	3 (<1)	0	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0
White - White/Caucasian/European Heritage	237 (30)	72 (18)	112 (35)	49 (21)	125 (30)	23 (13)	0
Multiple	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0	0
Height (cm)							
n	793	404	319	230	418	174	56
Mean (SD)	163.2 (9.79)	162.1 (9.91)	161.9 (9.63)	161.0 (9.81)	164.1 (9.90)	163.6 (9.88)	163.8 (9.23)
Median (Min., Max.)	163.0 (132, 191)	163.0 (135, 192)	161.0 (132, 191)	162.0 (135, 192)	164.0 (142, 191)	164.0 (136, 186)	166.0 (144, 183)
Weight (kg)							
n	794	404	319	230	419	174	56
Mean (SD)	66.87 (19.110)	65.56 (16.300)	67.44 (18.116)	66.28 (16.122)	66.70 (20.433)	64.61 (16.531)	64.83 (13.722)
Median	63.00	63.35	64.00	63.40	61.70	62.65	65.10
Min., Max.	33.4, 186.5	35.3, 135.5	34.8, 154.2	35.3, 135.5	33.4, 186.5	36.0, 121.5	41.4, 114.1

	All		ND		HD		PD
	Daprodustat (N=794)	ESA Control (N=404)	Daprodustat (N=319)	ESA Control (N=230)	Daprodustat (N=419)	ESA Control (N=174)	Daprodustat (N=56)
Body Mass Index (BMI)(kg/m^2)							
n	793	404	319	230	418	174	56
Mean (SD)	24.928 (6.0281)	24.790 (5.0618)	25.599 (5.9019)	25.431 (5.1087)	24.544 (6.3386)	23.944 (4.8859)	23.976 (3.5493)
Median	23.358	23.974	24.295	24.300	22.646	23.474	23.813
Min., Max.	16.27, 68.50	14.98, 48.01	16.28, 51.72	16.56, 48.01	16.27, 68.50	14.98, 41.58	18.41, 39.02
Hgb (g/dL) at Baseline							
n	794	404	319	230	419	174	56
Mean (SD)	10.299 (0.9272)	10.501 (0.9118)	10.115 (0.9690)	10.303 (0.9515)	10.366 (0.8516)	10.762 (0.7860)	10.839 (0.9619)
Median	10.267	10.500	10.000	10.250	10.400	10.800	10.950
Min., Max.	7.90, 13.50	8.10, 14.27	8.00, 13.50	8.10, 13.40	7.90, 12.70	8.80, 14.27	9.10, 12.80
Prior ESA use, n (%)							
n	794	404	319	230	419	174	56
Non-user	256 (32)	135 (33)	225 (71)	135 (59)	28 (7)	0	3 (5)
User	538 (68)	269 (67)	94 (29)	95 (41)	391 (93)	174 (100)	53 (95)
History of CV disease, n (%)							
n	794	404	319	230	419	174	56
Yes	267 (34)	166 (41)	57 (18)	62 (27)	181 (43)	104 (60)	29 (52)
History of disease related thrombus/infarction/occlusion, n (%)							
n	794	404	319	230	419	174	56
Yes	147 (19)	77 (19)	30 (9)	32 (14)	106 (25)	45 (26)	11 (20)
History of diabetes, n (%)							
n	794	404	319	230	419	174	56
Yes	311 (39)	176 (44)	137 (43)	105 (46)	161 (38)	71 (41)	13 (23)

Data Source: Daprodustat ISS Table 1.3, Table 1.4
CV= Cardiovascular, SD= Standard Deviation
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
1. Age is imputed when full date of birth is not provided.

2.7.4.1.3.2.　その他の試験における ND 患者

その他の試験における対象患者別の人口統計学的特性及びその他の疾患特性を、表 2.7.4.1-12 に示す。詳細は 2.7.6.の各試験の項に記載する。

ND 患者を対象としたその他の試験では、被験者の人口統計学的特性は試験間を通して概ね類似しており、安全性の解釈に影響を与える違いは認められなかった。また、これら 2 試験における被験者特性は、CKD 患者の特性と比較して大きな違いはなかった。以下に各試験の要約を述べる。

表 2.7.4.1-12　ND 患者の人口統計学的特性及びその他の疾患特性（PHI112844、PHI116581 試験：Safety 集団）

		PHI116581					PHI112844					
		Placebo (N=18)	0.5 mg (N=17)	2 mg (N=18)	5 mg (N=19)	Total (N=72)	Placebo (N=9)	10 mg (N=17)	25 mg (N=14)	50 mg (N=15)	100 mg (N=15)	Total (N=70)
Age (years)	Mean (SD)	69.2 (11.00)	66.6 (11.73)	66.9 (11.45)	71.3 (11.26)	68.6 (11.28)	54.7 (17.26)	54.6 (14.23)	57.4 (14.29)	63.6 (12.20)	62.1 (12.38)	58.7 (13.98)
Sex, n (%)	Male	4 (22)	5 (29)	8 (44)	3 (16)	20 (28)	6 (66.7)	5 (29.4)	4 (28.6)	9 (60.0)	9 (60.0)	33 (47.1)
Weight (kg)	Mean (SD)	78.14 (20.274)	88.58 (28.051)	85.05 (21.273)	83.21 (22.243)	83.67 (22.882)	70.87 (16.635)	64.19 (10.386)	71.22 (18.453)	74.77 (16.714)	71.72 (15.284)	70.32 (15.428)
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	32.095 (9.5842)	34.146 (9.6655)	30.549 (5.4716)	31.206 (7.5697)	31.958 (8.1577)	25.07 (5.711)	25.17 (4.307)	27.05 (5.899)	27.29 (5.078)	26.79 (6.969)	26.31 (5.520)
Race[1], n (%)		N=19[1]	N=16[1]	N=18[1]	N=18[1]	N=71[1]	-	-	-	-	-	-
White		12 (63)	10 (63)	12 (67)	14 (78)	48 (68)	5 (55.6)	11 (64.7)	9 (64.3)	12 (80.0)	11 (73.3)	48 (68.6)
African American		4 (21)	4 (25)	4 (22)	2 (11)	14 (20)	-	-	-	-	-	-
Asian		2 (11)	2 (13)	2 (11)	1 (6)	7 (10)	3 (33.3)	6 (35.3)	5 (35.7)	3 (20.0)	4 (26.7)	21 (30.0)
Other		1 (5)	0	0	1 (6)	2 (3)	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (1.4)
Baseline eGFR ($mL/min/1.73\ m^2$)	Mean (SD)	23.22 (11.466)	23.76 (9.827)	24.17 (12.501)	24.16 (10.818)	23.83 (10.976)	24.3 (10.57)	25.4 (12.96)	20.7 (8.85)	28.0 (9.02)	19.7 (6.41)	23.7 (10.08)
Baseline Hgb[2] (g/dL)	Mean (SD)	9.90 (0.582)	10.09 (0.454)	9.74 (0.695)	10.00 (0.771)	9.93 (0.641)	9.93 (1.195)	10.15 (1.241)	10.01 (0.928)	10.86 (0.657)	9.73 (0.918)	-
Baseline EPO (U/L)	Mean (SD)	14.828 (7.3081)	13.748 (6.1074)	14.635 (10.9858)	13.949 (7.8807)	14.288 (8.0782)	-	-	-	-	-	-
Baseline Ferritin (µg/L)	Mean (SD)	238.1 (163.87)	260.1 (231.83)	350.5 (266.42)	298.1 (257.34)	287.2 (232.72)	-	-	-	-	-	-
Stage of CKD[3], n (%)	3a	1 (6)	1 (6)	2 (11)	1 (5)	5 (7)	-	-	-	-	-	-
	3b	3 (17)	4 (24)	3 (17)	5 (26)	15 (21)	-	-	-	-	-	-
	4	8 (44)	9 (53)	7 (39)	8 (42)	32 (44)	-	-	-	-	-	-
	5	6 (33)	3 (18)	6 (33)	5 (26)	20 (28)	-	-	-	-	-	-
Cardio-vascular risk factors, n (%)	Any condition	18 (100)	17 (100)	18 (100)	19 (100)	72 (100)	-	-	-	-	-	-
	Angina pectoris	1 (6)	1 (6)	3 (17)	1 (5)	6 (8)	-	-	-	-	-	-
	Diabetes	12 (67)	12 (71)	14 (78)	12 (63)	50 (69)	-	-	-	-	-	-
	Hyperlipidemia	14 (78)	11 (65)	13 (72)	17 (89)	55 (76)	-	-	-	-	-	-
	Hypertension	17 (94)	16 (94)	18 (100)	19 (100)	70 (97)	-	-	-	-	-	-
	Myocardial infarction	0	1 (6)	3 (17)	1 (5)	5 (7)	-	-	-	-	-	-
	Stroke	0	0	1 (6)	1 (5)	2 (3)	-	-	-	-	-	-

Data Source: PHI112844 CSR Table 12.1.1, Table 14.1.3, PHI116581 CSR Table 6.6, Table 6.7, Table 6.8, Table 6.14

eGFR= estimated glomerular filtration rate, EPO= Erythropoietin, SD= Standard Deviation

1. PHI116581 試験の人種の内訳は Intent-to-treat（ITT）集団を対象に集計された。

2. PHI112844 試験の Hgb 値は Pharmacodynamic 集団を対象に集計されており、Hgb の単位として g/L が使用されていたため g/dL に換算した。

3. CKD Stage = 3a if eGFR value ≥45 and ≤59; 3b if ≥30 and <45; 4 if ≥15 and <30; 5 if <15.

May 16 2020 08:58:09

PHI112844 試験

ND 患者集団では白人の被験者が多く（全被験者の 68.6%）、平均年齢は 58.7 歳、BMI の平均値は 26.3 kg/m^2 であった。男性と女性の割合は、被験者全体ではほぼ同じであった。ベースラインの Hgb 平均値±標準偏差（SD）はプラセボ群で 9.93±1.195 g/dL、10 mg 群で 10.15±1.241 g/dL、25 mg 群で 10.01±0.928 g/dL、50 mg 群で 10.86±0.657 g/dL、100 mg 群で 9.73±0.918 g/dL であった。

PHI116581 試験

女性（全被験者の 72%）、白人（68%）の被験者が過半数であり、平均年齢は 68.6 歳、BMI の平均値は 32.0 kg/m^2 であった。ベースラインの Hgb 平均値±SD は 9.93±0.641 g/dL であった。

すべ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及び高脂血症であった。

2.7.4.1.3.3.　その他の試験における HD 患者

その他の試験における HD 患者の人口統計学的特性及びその他の疾患特性を、表 2.7.4.1-13 に示す。詳細は 2.7.6.の各試験の項に記載する。

HD 患者を対象としたその他の試験では、rhEPO 低反応性 HD 患者対象試験（PHI114837 試験）を除き、被験者の人口統計学的特性及びその他の疾患特性は試験間を通して概ね類似しており、安全性の解釈に影響を与える違いは認められなかった。rhEPO 低反応性 HD 患者対象試験（PHI114837 試験）は他の 3 試験と比較して、前治療の ESA 注射剤の投与量が高く、糖尿病及び高脂血症を有する被験者割合が高い傾向がみられた。以下に各試験の要約を述べる。

表 2.7.4.1-13 HD 患者の人口統計学的特性及びその他の疾患特性（PHI112844、PHI116582、PHI114837、204836 試験：Safety 集団）

		PHI116582					PHI112844				PHI114837 (rhEPO hyporesponder)[1]	204836 (3-times-weekly administration)						
		Control (N=20)	0.5 mg (N=21)	2 mg (N=21)	5 mg (N=20)	Total (N=82)	Placebo (N=6)	10 mg (N=19)	25 mg (N=12)	Total (N=37)	Daprodustat (N=15)	Placebo (N=19)	Daprodustat Total (N=84)	10 mg (N=20)	15 mg (N=20)	25 mg (N=22)	30 mg (N=22)	Total (N=103)
Age (years)	Mean (SD)	64.2 (12.77)	56.4 (16.80)	55.2 (18.44)	55.6 (17.93)	57.8 (16.76)	57.2 (7.03)	50.2 (9.83)	50.0 (12.01)	51.3 (10.30)	59.1 (12.76)	61.3 (13.34)	63.9 (14.65)	63.6 (16.98)	59.5 (12.26)	66.6 (15.08)	65.4 (13.97)	63.4 (14.39)
Sex, n (%)	Male	16 (80)	18 (86)	13 (62)	12 (60)	59 (72)	2 (33.3)	11 (57.9)	8 (66.7)	21 (56.8)	8 (53)	9 (47)	52 (62)	12 (60)	14 (70)	12 (55)	14 (64)	61 (59)
Weight (kg)	Mean (SD)	81.33 (19.550)	81.32 (23.935)	83.70 (17.914)	88.60 (28.396)	83.71 (22.545)	73.52 (12.505)	65.43 (11.841)	71.82 (13.282)	68.81 (12.589)	85.3 (37.13)	82.4 (25.98)	78.7 (21.97)	79.8 (26.04)	79.9 (21.60)	79.3 (23.73)	75.9 (17.27)	79.4 (22.67)
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	29.357 (7.7196)	28.725 (8.1312)	29.413 (5.8598)	30.340 (9.3538)	29.451 (7.7434)	26.18 (4.908)	23.83 (3.425)	24.84 (4.020)	24.54 (3.859)	31.2 (13.60)	30.1 (8.45)	28.3 (7.41)	28.7 (8.57)	27.8 (7.80)	29.5 (7.22)	27.0 (6.32)	28.6 (7.61)
Race[2], n (%)		N=20[2]	N=21[2]	N=20[2]	N=19[2]	N=80[2]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
White		14 (70)	14 (67)	14 (70)	12 (63)	54 (68)	5 (83.3)	13 (68.4)	12 (100)	30 (81.1)	13 (87)	13 (68)	55 (65)	12 (60)	12 (60)	16 (73)	15 (68)	68 (66)
African American		4 (20)	7 (33)	3 (15)	4 (21)	18 (23)	0	0	0	0	2 (13)	6 (32)	24 (29)	6 (30)	7 (35)	5 (23)	6 (27)	30 (29)
Asian		0	0	3 (15)	2 (11)	5 (6)	1 (16.7)	6 (31.6)	0	7 (18.9)	0	0	2 (2)	1 (5)	1 (5)	0	0	2 (2)
Other		2 (10)	0	0	0	2 (3)	0	0	0	0	0	0	3 (4)	1 (5)	0	1 (5)	1 (5)	3 (3)
Baseline Hgb[3] (g/dL)	Mean (SD)	10.89 (0.522)	10.66 (0.663)	10.76 (0.584)	10.80 (0.594)	10.77 (0.588)	9.63 (0.894)	8.93 (1.328)	9.06 (1.084)	-	9.7 (0.76)	10.54 (0.719)	10.55 (0.683)	10.64 (0.705)	10.64 (0.740)	10.46 (0.619)	10.46 (0.696)	10.55 (0.687)
Prior ESA dose [4] (stratification factor), n (%)																		
Low		18 (90)	18 (86)	19 (90)	18 (90)	73 (89)	-	-	-	-	-	15 (79)	63 (75)	15 (75)	16 (80)	17 (77)	15 (68)	78 (76)
High		2 (10)	3 (14)	2 (10)	2 (10)	9 (11)	-	-	-	-	-	4 (21)	21 (25)	5 (25)	4 (20)	5 (23)	7 (32)	25 (24)
Prior rhEPO Dose (IU/session)	Mean (SD)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11592.8 (2731.43)	-	-	-	-	-	-	-
Standardized prior ESA dose (IU/kg/week)	Mean (SD)	64.643 (51.1630)	132.149 (117.0297)	159.767 (211.2070)	92.035 (68.6145)	112.736 (132.3062)	-	-	-	-	-	61.26 (44.708)	86.02 (86.395)	108.01 (147.058)	72.72 (39.772)	69.64 (49.985)	94.49 (70.846)	81.45 (80.744)
Baseline EPO [5] (U/L)	Mean (SD)	13.376 (12.3455)	12.690 (8.6636)	10.860 (6.4970)	13.234 (11.0106)	12.510 (9.6987)	-	-	-	-	-	14.906 (15.3940)	20.728 (41.1332)	36.844 (72.7369)	10.993 (5.4160)	12.955 (16.0123)	21.534 (30.4703)	-
Baseline Ferritin (μg/L)	Mean (SD)	441.7 (252.37)	741.6 (455.65)	728.3 (508.75)	740.0 (377.11)	664.6 (423.95)	-	-	-	-	996.1 (490.65)	681.3 (316.59)	700.9 (345.58)	707.7 (271.14)	734.7 (453.91)	658.9 (267.50)	706.0 (380.15)	697.3 (339.00)

	PHI116582					PHI112844				PHI114837 (rhEPO hyporesponder)[1]	204836 (3-times-weekly administration)						
	Control (N=20)	0.5 mg (N=21)	2 mg (N=21)	5 mg (N=20)	Total (N=82)	Placebo (N=6)	10 mg (N=19)	25 mg (N=12)	Total (N=37)	Daprodustat (N=15)	Placebo (N=19)	Daprodustat Total (N=84)	10 mg (N=20)	15 mg (N=20)	25 mg (N=22)	30 mg (N=22)	Total (N=103)
Cardio-vascular risk factors, n (%)																	
Any Condition	20 (100)	20 (95)	19 (90)	19 (95)	78 (95)	-	-	-	-	-	18 (95)	80 (95)	19 (95)	18 (90)	22 (100)	21 (95)	98 (95)
Angina pectoris	6 (30)	2 (10)	3 (14)	2 (10)	13 (16)	-	-	-	-	6 (40)	2 (11)	10 (12)	1 (5)	2 (10)	2 (9)	5 (23)	12 (12)
Diabetes	11 (55)	8 (38)	10 (48)	8 (40)	37 (45)	-	-	-	-	12 (80)	10 (53)	38 (45)	6 (30)	10 (50)	9 (41)	13 (59)	48 (47)
Hyperlipidemia	14 (70)	11 (52)	11 (52)	11 (55)	47 (57)	-	-	-	-	12 (80)	10 (53)	55 (65)	13 (65)	10 (50)	18 (82)	14 (64)	65 (63)
Hypertension	20 (100)	20 (95)	19 (90)	19 (95)	78 (95)	-	-	-	-	14 (93)	17 (89)	73 (87)	18 (90)	18 (90)	18 (82)	19 (86)	90 (87)
Myocardial infarction	6 (30)	1 (5)	3 (14)	0	10 (12)	-	-	-	-	-	1 (5)	0	0	0	0	0	1 (<1)
Stroke	1 (5)	1 (5)	2 (10)	1 (5)	5 (6)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Data Source: PHI112844 CSR Table 12.1.1, Table 14.1.3, PHI116582 CSR Table 6.6, Table 6.7, Table 6.8, Table 6.14, PHI114837 CSR Table 6.04, Table 7.11, Listing 6.10, 204836 CSR Table 1.10, Table 1.17, Table 2.59

EPO= Erythropoietin, SD= Standard Deviation

1. PHI114837 試験の人口統計学的特性及びその他の疾患特性は ITT 集団を対象に集計された。
2. PHI116582 試験の人種の内訳は ITT 集団を対象に集計された。
3. PHI112844 試験の Hgb 値は Pharmacodynamic 集団を対象に集計されており、Hgb の単位として g/L が使用されていたため g/dL に換算した。
4. Study PHI116582: Low: injectable ESA dose (≤200 IU/kg/week epoetin or ≤1 µg/kg/week darbepoetin); High: injectable ESA dose (>200 IU/kg/week epoetin or >1 µg/kg/week darbepoetin)
   Study 204836: Low ESA dose: <100 IU/kg/week epoetin or <0.5 µg/kg/week darbepoetin or <0.6 µg/kg/week methoxy PEG-epoetin beta; High ESA dose: ≥100 IU/kg/week epoetin or ≥0.5 µg/kg/week darbepoetin or ≥0.6 µg/kg/week methoxy PEG-epoetin beta.
5. 204836 試験の EPO 値は ITT 集団を対象に集計された。

PHI112844 試験

HD 患者集団では白人（全被験者の 81.1%）の被験者が多く、過半数は男性（56.8%）であった。平均年齢は 51.3 歳、BMI の平均値は 24.5 kg/m^2 であった。ベースラインの Hgb 平均値±SD はプラセボ群で 9.63±0.894 g/dL、10 mg 群で 8.93±1.328 g/dL、25 mg 群で 9.06±1.084 g/dL であった。

PHI116582 試験

男性（全被験者の 72%）、白人（68%）の被験者が過半数であり、平均年齢は 57.8 歳、BMI の平均値は 29.5 kg/m^2 であった。ベースラインの Hgb 平均値±SD は 10.77±0.588 g/dL であり、前治療の ESA 注射剤の週当たりの平均用量は多くの被験者（89%）が低用量であるエポエチン 200 IU/kg/週以下、又はダルベポエチン 1 µg/kg/週以下であった。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、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。

PHI114837 試験（rhEPO 低反応性 HD 患者対象試験）

被験者の多くが白人（87%）であり、平均年齢は 59.1 歳、BMI の平均値は 31.2 kg/m^2 であった。男性（53%）と女性（47%）はほぼ同数であった。ベースラインの Hgb 平均値±SD は 9.7±0.76 g/dL であり、47%の被験者で 8 g/dL 以上 9.5 g/dL 未満であった。前治療の 1 セッション当たりの rhEPO 投与量の中央値は 11,000 IU であり、60%の被験者は 1 セッション当たりの rhEPO 投与量が 10,000 IU 超であった。15 例すべてが心血管系疾患のリスク因子を 1 つ以上有しており、その内訳は高血圧、糖尿病、高脂血症、及び狭心症であった。

204836 試験（週 3 回投与試験）

被験者の過半数は白人（66%）、男性（59%）であり、平均年齢は 63.4 歳、BMI の平均値は 28.6 kg/m^2 であった。ベースラインの Hgb 平均値±SD は 10.55±0.687 g/dL であった。また、前治療の ESA 注射剤の用量（層別因子）は低用量（エポエチン 100 IU/kg/週未満、又はダルベポエチン 0.5 µg/kg/週未満又はエポエチンベータペゴル 0.6 µg/kg/週未満）の被験者が多く、種類はエポエチン静注の割合が高かった。

プラセボ群とダプロデュスタット群のほとんどの被験者（95%）が合併症として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であった。既往歴では心血管系疾患のリスク因子で多かったのは心筋梗塞であった。

2.7.4.2.　有害事象

2.7.4.2.1.　有害事象の解析

有害事象とは、治験薬が投与された患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとをいい、当該治験薬との因果関係の有無は問わないものとした。

重篤な有害事象とは、投与量に関わらず、あらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものとした。

a. 死に至るもの
b. 生命を脅かすもの
c. 治療のため入院又は入院期間の延長が必要であるもの
d. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
e. 先天異常を来すもの
f. その他の医学的に重要な状態
    - その他の状況、すなわち即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、被験者を危機にさらしたり、上記のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象の場合には、緊急報告を必要とするか否かを医学的及び科学的根拠に基づいて判断する必要があり、通常、それらも重篤とみなすべきである。
    - この例としては、浸潤性又は悪性の癌、救急室等で集中治療を必要とするアレルギー性気管支痙攣、入院には至らないものの血液障害又は痙攣を来した場合、薬物依存症又は薬物乱用等が挙げられる。
g. 肝疾患及び肝機能障害に関連する場合：
    - アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が正常範囲上限値の 3 倍以上かつ総ビリルビンが正常範囲上限値の 2 倍以上（直接ビリルビンが 35%超）、又は
    - ALT が正常範囲上限値の 3 倍以上かつ国際標準化比（INR）が 1.5 超

有害事象及び重篤な有害事象の収集期間は、治験薬投与開始時からフォローアップ来院時までとした。ただし、重篤な有害事象のうち治験参加（治験実施計画書に規定された処置、侵襲的検査、又は現行療法からの変更等）又はグラクソ・スミスクライン株式会社（GSK）製品によるものと判断された事象は、被験者が治験参加に同意した時点からフォローアップ来院時まで収集した。

有害事象と治験薬との因果関係は治験責任（分担）医師により判断された。PHI112844 試験を除く臨床試験では 2 段階（治験薬との合理的な関連性がある、ない）で判断し、治験薬との合理的な関連性がある事象を治験薬との因果関係がある有害事象とした。PHI112844 試験では Related（関連あり）、Possibly（多分関連あり）、Unlikely（多分関連なし）、Not Related（関連なし）の 4 段階で判断し、関連あり、多分関連ありと判断された事象、及び因果関係判定が欠測であった事象を治験薬との因果関係がある有害事象とした。各有害事象の重症度は、軽度、中等度、重度の 3 段階に分類した。

同一被験者が同じ事象を複数回発現した場合、因果関係、重症度、重篤性については最悪のカテゴリーで 1 回のみカウントした。

各試験で用いた MedDRA のバージョンは表 2.7.4.2-1 に示す。主要 6 試験の併合解析では、基本的に有害事象の再コーディングは実施せず、各試験の MedDRA バージョンでコーディングした下層語（LLT）を用いてマッピングを行い、バージョンを 21.1 へ転換した。LLT でのマッピングができない場合には再コーディングを行った。

表 2.7.4.2-1　各試験又は併合解析で用いた MedDRA のバージョン

	試験番号	有害事象のコーディングに用いたバージョン	併合解析時に転換したバージョン	併合解析時[1]の翻訳に用いたバージョン
主要な試験	PHI116099	MedDRA ver. 17.0	MedDRA ver. 21.1	MedDRA J ver. 21.1
	PHI113747	MedDRA ver. 17.1		
	PHI113633	MedDRA ver. 17.0		
	201753	MedDRA ver. 21.1		
	201754	MedDRA ver. 21.0		
	204716	MedDRA ver. 20.1		
その他の試験	PHI112844	MedDRA ver. 12.0	-	MedDRA J ver. 19.1
	PHI116581	MedDRA ver. 16.1		
	PHI116582	MedDRA ver. 16.1		
	PHI114837	MedDRA ver. 19.0		
	204836	MedDRA ver. 19.1		

1. その他の試験は併合解析を行わなかったが、複数の試験を合わせて提示した表では同じバージョンを用いて翻訳した。

本項では特に記載がない限り、治療期間中に発現した有害事象の結果を提示した。治療期間中に発現した有害事象の集計期間を、表 2.7.4.2-2 に示す。

表 2.7.4.2-2　「治療期間中」に発現した有害事象の集計期間

試験番号	治験薬投与期間	定義
主要な試験		
PHI116099	4 週間	治験薬投与開始日～治験薬投与終了日までに発現した有害事象
PHI113633	24 週間	治験薬投与開始日～治験薬投与終了日の翌日までに発現した有害事象
PHI113747	24 週間	ランダム化日～治験薬投与終了日の翌日まで（ダプロデュスタット群）又は、24 週来院日もしくは早期中止来院日まで（対照群）に発現した有害事象
201753	52 週間	ランダム化日～治験薬投与終了日の翌日までに発現した有害事象
201754	52 週間	
204716	24 週間	
その他の試験		
PHI112844	4 週間	治験薬投与開始日～フォローアップ来院時までの有害事象（「治療期間中」の定義なし）
PHI116581	4 週間	治験薬投与開始日～治験薬投与終了日の翌日までに発現した有害事象
PHI116582	4 週間	
PHI114837	16 週間	
204836	29 日間	

2.7.4.2.1.1.　比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1.　主要な試験（併合）

主要な試験の併合解析における治療期間中の有害事象の概略を表 2.7.4.2-3 に示す。なお、併合解析の結果は、有害事象発現例数を曝露量（人年）で補正した発現率（100 人年当たりの発現例数）を中心に述べる。

全患者集団では、治療期間中の有害事象の発現率はダプロデュスタット群（356.14/100 人年）で対照群（305.33/100 人年）と比べて高かったが、治験期間中に有害事象を発現した被験者の割合はダプロデュスタット群（78%）で対照群（87%）よりも低かった。死亡に至った有害事象はいずれの投与群でもほとんどみられず［ダプロデュスタット群 794 例中 7 例（0.88%）、対照群 404 例中 3 例（0.74%）］、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率は両群間で概ね同程度であった。治験薬と因果関係のある有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現率はダプロデュスタット群で対照群と比べて高い傾向がみられたものの、これらの事象の発現割合は両群共に 10%未満であった。

対象患者別にみると、治療期間中の有害事象の発現率は HD 患者で両群共に同程度であり、PD 患者のダプロデュスタット群でみられた発現率とも同程度であった。ND 患者の発現率は両群共に他の患者集団よりも低かった。重篤な有害事象の発現率は ND 患者及び HD 患者で両群共に概ね同程度であり、PD 患者のダプロデュスタット群では他の患者集団よりも高かった。死亡に至った有害事象は ND 患者では両群共に 3 例で報告され、PD 患者では報告がなかった。HD 患者では、ダプロデュスタット群の 4 例で死亡に至った有害事象が報告され、対照群では報告がなかった。しかしながら、HD 患者での死亡例はすべて PHI113633 試験に参加した非日本人被験者であった。治験薬と因果関係のある有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象には、対象患者による発現傾向の違いはみられなかった。

表 2.7.4.2-3　治療期間中の有害事象の概略（主要 6 試験併合：Safety 集団）

	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=794)	Rate[1]	n (%) (N=404)	Rate[1]	n (%) (N=319)	Rate[1]	n (%) (N=230)	Rate[1]	n (%) (N=419)	Rate[1]	n (%) (N=174)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
Any AEs	616 (78)	356.14	350 (87)	305.33	256 (80)	310.72	188 (82)	256.20	306 (73)	400.35	162 (93)	392.74	54 (96)	381.79
Any drug-related AEs	68 (9)	15.47	15 (4)	4.89	25 (8)	13.03	7 (3)	4.24	35 (8)	17.37	8 (5)	5.67	8 (14)	17.31
Any Fatal SAEs	7 (<1)	1.54	3 (<1)	0.96	3 (<1)	1.52	3 (1)	1.80	4 (<1)	1.92	0	-	0	-
Any SAEs	141 (18)	33.73	103 (25)	36.46	60 (19)	32.43	56 (24)	36.02	55 (13)	28.11	47 (27)	36.99	26 (46)	69.58
Any AEs leading to treatment discontinuation	73 (9)	16.19	25 (6)	8.08	30 (9)	15.31	14 (6)	8.46	36 (9)	17.36	11 (6)	7.64	7 (13)	14.70

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.3, Table 2.4, Table 2.9, Table 2.10, Table 2.13, Table 2.14, Table 2.15, Table 2.16, Table 2.19, Table 2.20
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

2.7.4.2.1.1.1.1.　よくみられた有害事象

治療期間中によくみられた有害事象の発現率を表 2.7.4.2-4 に示す。全患者集団のいずれかの投与群で 5/100 人年以上で発現した有害事象は、上咽頭炎、下痢、悪心、背部痛、嘔吐、高血圧、挫傷、高カリウム血症、便秘、頭痛、シャント狭窄及び関節痛であった。このうち、ダプロデュスタット群で対照群よりも発現率が高かった（群間差が 2/100 人年以上であった）事象は下痢、悪心及び高カリウム血症であった。一方、対照群でダプロデュスタット群よりも発現率が高かった事象は上咽頭炎、便秘及びシャント狭窄であった。

対象患者別では、ダプロデュスタット群でよくみられた有害事象のうち、下痢と悪心の発現率は HD 患者及び PD 患者で高く、高カリウム血症の発現率は ND 患者で高い傾向がみられた。患者集団に特有の有害事象（特定の患者集団で 10/100 人年以上に発現、かつ全患者集団と比べて 5/100 人年以上に多く発現した事象）として、HD 患者のシャント狭窄、PD 患者のカテーテル留置部位感染、腹膜炎、食欲減退、医療機器関連感染、悪心及び胃食道逆流性疾患がみられた。このうち、HD 患者のシャント狭窄の発現率は両群間で同程度であり、腹膜炎、カテーテル留置部位感染（医療機器関連感染も含む）、悪心及び食欲減退の発現率又は発現割合は、一般的な PD 患者におけるデータと比べて同程度又は低かった[日本透析医学会, 2017; Salamon, 2013]。胃食道逆流性疾患に関する一般的な PD 患者のデータはないが、逆流症状は PD 患者で HD 患者よりも多く発現することが知られている[Dong, 2014]。

表 2.7.4.2-4　治療期間中によくみられた有害事象（全患者集団又は各患者集団のいずれかの投与群で 5/100 人年以上に発現した事象）

（主要 6 試験併合：Safety 集団）

AEs PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N= 794)	Rate[1]	n (%) (N= 404)	Rate[1]	n (%) (N= 319)	Rate[1]	n (%) (N= 230)	Rate[1]	n (%) (N= 419)	Rate[1]	n (%) (N= 174)	Rate[1]	n (%) (N= 56)	Rate[1]
Any Events	616 (78)	356.14	350 (87)	305.33	256 (80)	310.72	188 (82)	256.20	306 (73)	400.35	162 (93)	392.74	54 (96)	381.79
上咽頭炎	171 (22)	45.74	137 (34)	57.83	69 (22)	42.31	59 (26)	44.70	86 (21)	49.95	78 (45)	74.36	16 (29)	41.43
下痢	59 (7)	13.76	27 (7)	9.00	15 (5)	7.81	13 (6)	7.96	36 (9)	18.64	14 (8)	10.23	8 (14)	18.38
悪心	36 (5)	8.14	17 (4)	5.59	8 (3)	4.08	5 (2)	3.02	22 (5)	10.94	12 (7)	8.67	6 (11)	13.31
背部痛	35 (4)	7.92	28 (7)	9.35	14 (4)	7.38	14 (6)	8.73	16 (4)	7.81	14 (8)	10.07	5 (9)	10.59
嘔吐	34 (4)	7.70	19 (5)	6.28	7 (2)	3.57	7 (3)	4.23	24 (6)	12.08	12 (7)	8.75	3 (5)	6.39
高血圧	31 (4)	7.00	19 (5)	6.27	10 (3)	5.18	10 (4)	6.15	16 (4)	7.80	9 (5)	6.40	5 (9)	11.21
挫傷	30 (4)	6.76	20 (5)	6.67	7 (2)	3.56	9 (4)	5.56	21 (5)	10.47	11 (6)	7.96	2 (4)	4.25
高カリウム血症	29 (4)	6.52	11 (3)	3.58	16 (5)	8.34	9 (4)	5.51	12 (3)	5.84	2 (1)	1.39	1 (2)	2.09
便秘	28 (4)	6.30	28 (7)	9.29	15 (5)	7.77	21 (9)	13.11	11 (3)	5.39	7 (4)	4.95	2 (4)	4.19
頭痛	23 (3)	5.13	17 (4)	5.57	6 (2)	3.08	9 (4)	5.49	17 (4)	8.29	8 (5)	5.67	0	-
シャント狭窄	22 (3)	4.97	21 (5)	6.99	0	-	0	-	22 (5)	11.15	21 (12)	15.74	0	-
そう痒症	22 (3)	4.93	13 (3)	4.24	12 (4)	6.24	9 (4)	5.49	8 (2)	3.87	4 (2)	2.80	2 (4)	4.21
関節痛	21 (3)	4.70	19 (5)	6.22	6 (2)	3.08	8 (3)	4.84	12 (3)	5.85	11 (6)	7.84	3 (5)	6.51
筋痙縮	21 (3)	4.69	12 (3)	3.91	6 (2)	3.07	8 (3)	4.86	13 (3)	6.34	4 (2)	2.81	2 (4)	4.19
咳嗽	21 (3)	4.68	6 (1)	1.94	7 (2)	3.59	3 (1)	1.81	11 (3)	5.31	3 (2)	2.10	3 (5)	6.47
インフルエンザ	19 (2)	4.26	12 (3)	3.92	12 (4)	6.23	10 (4)	6.17	7 (2)	3.40	2 (1)	1.39	0	-
末梢性浮腫	19 (2)	4.23	4 (<1)	1.29	10 (3)	5.15	3 (1)	1.81	8 (2)	3.86	1 (<1)	0.70	1 (2)	2.11
血圧上昇	17 (2)	3.80	7 (2)	2.27	10 (3)	5.21	6 (3)	3.65	7 (2)	3.37	1 (<1)	0.70	0	-
食欲減退	16 (2)	3.57	6 (1)	1.95	1 (<1)	0.51	3 (1)	1.81	10 (2)	4.84	3 (2)	2.10	5 (9)	11.14
咽頭炎	15 (2)	3.36	11 (3)	3.60	2 (<1)	1.02	5 (2)	3.04	11 (3)	5.44	6 (3)	4.27	2 (4)	4.17
発熱	15 (2)	3.33	6 (1)	1.94	3 (<1)	1.52	3 (1)	1.80	8 (2)	3.87	3 (2)	2.10	4 (7)	8.54
処置による低血圧	13 (2)	2.90	5 (1)	1.62	0	-	0	-	13 (3)	6.41	5 (3)	3.52	0	-
気管支炎	12 (2)	2.68	11 (3)	3.59	4 (1)	2.04	7 (3)	4.27	4 (<1)	1.92	4 (2)	2.81	4 (7)	8.93
四肢痛	12 (2)	2.66	10 (2)	3.26	4 (1)	2.04	0	-	6 (1)	2.89	10 (6)	7.17	2 (4)	4.25
慢性腎臓病	12 (2)	2.65	12 (3)	3.88	12 (4)	6.13	12 (5)	7.26	0	-	0	-	0	-
カテーテル留置部位感染	11 (1)	2.45	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	10 (18)	23.31
胃食道逆流性疾患	11 (1)	2.44	4 (<1)	1.29	1 (<1)	0.51	2 (<1)	1.20	5 (1)	2.40	2 (1)	1.39	5 (9)	11.07

AEs PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N= 794)	Rate[1]	n (%) (N= 404)	Rate[1]	n (%) (N= 319)	Rate[1]	n (%) (N= 230)	Rate[1]	n (%) (N= 419)	Rate[1]	n (%) (N= 174)	Rate[1]	n (%) (N= 56)	Rate[1]
腎機能障害	11 (1)	2.44	15 (4)	4.87	11 (3)	5.66	15 (7)	9.16	0	-	0	-	0	-
腹膜炎	10 (1)	2.22	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	9 (16)	20.09
うっ血性心不全	6 (<1)	1.33	8 (2)	2.59	3 (<1)	1.53	6 (3)	3.64	0	-	2 (1)	1.39	3 (5)	6.46
医療機器関連感染	5 (<1)	1.11	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	5 (9)	11.13
腹部不快感	4 (<1)	0.88	7 (2)	2.28	0	-	0	-	4 (<1)	1.93	7 (4)	5.00	0	-

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.3, Table 2.4
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
Note: 個々の事象は全患者集団におけるダプロデュスタット群の発現率の降順に示した。
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

治療期間中によくみられた有害事象の相対リスク

全患者集団、各患者集団のいずれかの投与群で 2%以上に発現した治療期間中の有害事象について、対照群に対するダプロデュスタット群の相対リスクを算出した。PD 患者集団は対照群がないため相対リスクは算出しなかった。全患者集団での結果を図 2.7.4.2-1 に示す。

全患者集団において、ダプロデュスタット群の対照群に対する相対リスクが 1 を超えた治療期間中の有害事象は、末梢性浮腫、咳嗽、食欲減退、高カリウム血症、血圧上昇、下痢及び悪心であったが、これらの事象の相対リスクの 95%信頼区間は 1 を含んでいた。ダプロデュスタット群の対照群に対する相対リスクが 1 未満であった有害事象の方が多く（31 事象中 24 事象）、これらの事象のほとんどで相対リスクの 95%信頼区間は 1 を含んでいた。

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

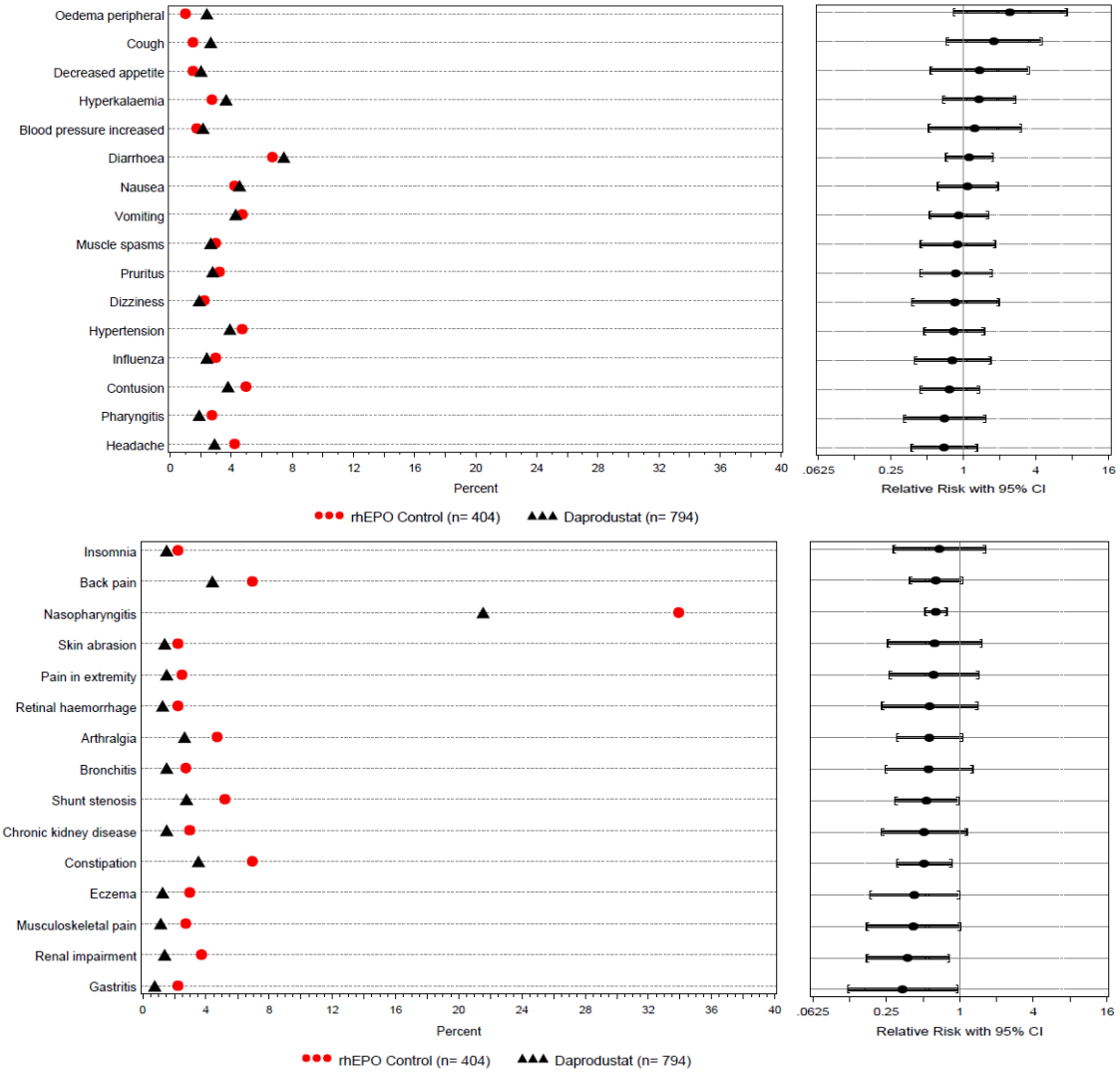


図 2.7.4.2-1　治療期間中によくみられた有害事象（全患者集団のいずれかの投与群で 2%以上に発現した事象）の発現割合及び相対リスク（主要 6 試験併合：Safety 集団）

Data Source: Daprodustat ISS Fugure 2.1

2.7.4.2.1.1.1.2.　治験薬と因果関係がある有害事象

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

治験薬との因果関係は治験責任（分担）医師が判断した。併合解析を行った主要な 6 試験のうち、4 試験は非盲検試験であった（2.7.4.1.1.1.1.）。

全患者集団において、治験薬と因果関係がある治療期間中の有害事象の発現率はダプロデュスタット群（15.47/100 人年）で対照群（4.89/100 人年）よりも高かったものの、これらの事象の発現割合は両群共に 10%未満であった（表 2.7.4.2-5）。いずれかの投与群で発現率が 1/100 人年以上であった事象は高血圧のみであり、治験薬と因果関係のある個々の事象の発現率には両群間に明らかな差はみられなかった。

治験薬と因果関係がある有害事象の全発現率でみられた両群間の差異は、ND 患者及び HD 患者でも同様に認められた。この群間差は、国際共同第 IIb 相試験（PHI113747 試験及び PHI113633 試験）での不均衡なランダム化方法（2.7.4.1.1.1.1.）が起因している可能性がある。PD 患者における発現率は、他の患者集団のダプロデュスタット群でみられた発現率と概ね同程度であった。個々の事象の発現割合は、被験者数の少なかった PD 患者での悪心（2 例、4%）を除き、すべて 2%以下であった。

表 2.7.4.2-5　治験薬と因果関係がある治療期間中の有害事象（全患者集団のいずれかの投与群で 0.5/100 人年以上に発現した事象）
（主要 6 試験併合：Safety 集団）

Drug-related AEs PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=794)	Rate[1]	n (%) (N=404)	Rate[1]	n (%) (N=319)	Rate[1]	n (%) (N=230)	Rate[1]	n (%) (N=419)	Rate[1]	n (%) (N=174)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
Any Events	68 (9)	15.47	15 (4)	4.89	25 (8)	13.03	7 (3)	4.24	35 (8)	17.37	8 (5)	5.67	8 (14)	17.31
高血圧	6 (<1)	1.32	3 (<1)	0.97	1 (<1)	0.51	3 (1)	1.81	5 (1)	2.40	0	-	0	-
悪心	4 (<1)	0.88	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	2 (4)	4.19
貧血	4 (<1)	0.88	0	-	0	-	0	-	4 (<1)	1.92	0	-	0	-
無力症	3 (<1)	0.66	0	-	0	-	0	-	3 (<1)	1.44	0	-	0	-
網膜出血	3 (<1)	0.66	1 (<1)	0.32	1 (<1)	0.51	0	-	1 (<1)	0.48	1 (<1)	0.70	1 (2)	2.11
黄斑浮腫	3 (<1)	0.66	0	-	2 (<1)	1.02	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	0	-
そう痒症	1 (<1)	0.22	2 (<1)	0.64	0	-	1 (<1)	0.60	1 (<1)	0.48	1 (<1)	0.69	0	-

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.9, Table 2.10
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
Note: 個々の事象は全患者集団におけるダプロデュスタット群の発現率の降順に示した。
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

2.7.4.2.1.1.1.2.2.　治験依頼者が治験薬と因果関係があると判断した有害事象

ダプロデュスタットの企業中核データシートの副作用は、併合解析結果に基づいて評価された。特定された副作用は、過度の赤血球生成に続発する血栓症、血管アクセスの血栓症（HD 患者）、高血圧、及び過敏症であった。これらの副作用が特定された根拠は付録 2.7.4.8.7.に示す。

2.7.4.2.1.1.1.3.　重症度別の有害事象

治療期間中の有害事象の多くは軽度及び中等度であった（表 2.7.4.2-6）。重度の有害事象が発現した被験者の割合は全患者集団で両群共に低く（9%）、いずれの患者集団でも同程度であった。

表 2.7.4.2-6　治療期間中の重症度別の有害事象（主要 6 試験併合：Safety 集団）

n (%)	All		ND		HD		PD
	Daprodustat (N=794)	ESA Control (N=404)	Daprodustat (N=319)	ESA Control (N=230)	Daprodustat (N=419)	ESA Control (N=174)	Daprodustat (N=56)
有害事象発現例数	616 (78)	350 (87)	256 (80)	188 (82)	306 (73)	162 (93)	54 (96)
Maximum intensity level							
Mild	326 (41)	195 (48)	132 (41)	107 (47)	172 (41)	88 (51)	22 (39)
Moderate	216 (27)	119 (29)	90 (28)	58 (25)	102 (24)	61 (35)	24 (43)
Severe	74 (9)	36 (9)	34 (11)	23 (10)	32 (8)	13 (7)	8 (14)
Not Applicable	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.5, Table 2.6
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)

治療期間中によくみられた重度の有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-7 に示す。全患者集団において、いずれかの投与群で 1%以上の被験者に発現した重度の事象は対照群の慢性腎臓病のみであり、重度の事象の発現割合に両群間で臨床的に意味のある差はみられなかった。

対象患者別でも同様に、両群間で臨床的に意味のある差がみられた重度の有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-7　治療期間中の重度の有害事象（全患者集団のいずれかの投与群で 2 例以上の事象）（主要 6 試験併合：Safety 集団）

Severe AEs, n (%) PT	All		ND		HD		PD
	Daprodustat (N=794)	ESA Control (N=404)	Daprodustat (N=319)	ESA Control (N=230)	Daprodustat (N=419)	ESA Control (N=174)	Daprodustat (N=56)
重度の有害事象発現例数	74 (9)	36 (9)	34 (11)	23 (10)	32 (8)	13 (7)	8 (14)
慢性腎臓病	6 (<1)	5 (1)	6 (2)	5 (2)	0	0	0
肺炎	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0
高血圧	3 (<1)	0	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0
うっ血性心不全	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (4)
心停止	3 (<1)	0	0	0	3 (<1)	0	0
末期腎疾患	3 (<1)	0	3 (<1)	0	0	0	0
腹膜炎	2 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0	1 (2)
シャント閉塞	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)	0	0

Severe AEs, n (%) PT	All		ND		HD		PD
	Daprodustat (N=794)	ESA Control (N=404)	Daprodustat (N=319)	ESA Control (N=230)	Daprodustat (N=419)	ESA Control (N=174)	Daprodustat (N=56)
ヘモグロビン減少	2 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0	1 (2)
不安定狭心症	2 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0	1 (2)
腎不全	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
貧血	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
腎機能障害	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	3 (1)	0	0	0
敗血症	0	2 (<1)	0	0	0	2 (1)	0

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.5, Table 2.6
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
Note: 個々の事象は全患者集団におけるダプロデュスタット群の発現率の降順に示した。

2.7.4.2.1.1.1.4.　　発現時用量別の有害事象

主要な試験では、事前に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0～25 mg の範囲で用量調節（休薬を含む）しながら投与した。発現時用量別の集計では、ダプロデュスタットの用量を 0 mg（休薬）、0 mg 超 4 mg 未満、4 mg 以上 8 mg 未満、8 mg 以上 12 mg 未満、12 mg 以上 18 mg 未満、18 mg 以上のカテゴリーに分けた。各カテゴリーの用量を投与されたすべての被験者数を分母とし、該当カテゴリーの用量を投与されていた際に有害事象を発現した被験者の割合を集計した。本集計では、同一カテゴリーの用量で同一被験者に同一事象が複数回みられた場合には初回のみカウントし、別カテゴリーの用量で同一被験者に同一事象が発現した場合には、いずれのカテゴリーでも 1 回カウントした。

投与された被験者数が最も多かった用量カテゴリーは 4 mg 以上 8 mg 未満であり、次いで 0 mg 超 4 mg 未満、8 mg 以上 12 mg 未満、0 mg、及び 12 mg 以上 18 mg 未満の順であった（表 2.7.4.2-8）。18 mg 以上を投与された被験者数は 794 例中 43 例であった。0～18 mg 未満の用量範囲内において、治療期間中の有害事象の全発現例数及び発現割合には用量との相関はみられず、用量依存的に増加傾向がみられた事象も認められなかった。18 mg 以上の用量でも同様に増加傾向はみられた事象はなかったが、投与された被験者数は少なかった。

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

表 2.7.4.2-8　　発現時用量別の治療期間中によくみられた有害事象（全患者集団又は各患者集団のいずれかの投与群で 5/100 人年以上に発現した事象）
（主要 6 試験併合：Safety 集団）

AEs by Dose at Onset, n (%) PT	Daprodustat (N=794)					
	0 mg	0 mg <, <4 mg	≥ 4 mg, <8 mg	≥ 8 mg, < 12 mg	≥ 12 mg, < 18 mg	≥ 18 mg
	(N=139)	(N=358)	(N=573)	(N=308)	(N=139)	(N=43)
有害事象発現例数	57 (41)	212 (59)	384 (67)	155 (50)	67 (48)	33 (77)
上咽頭炎	12 (9)	38 (11)	107 (19)	32 (10)	10 (7)	6 (14)
下痢	0	10 (3)	37 (6)	9 (3)	5 (4)	0
悪心	3 (2)	7 (2)	16 (3)	5 (2)	5 (4)	1 (2)

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

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.3, Table 2.4, Table 2.29
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: The denominator of the percentage calculation, N, is the number of subjects who were administered the corresponding categories of doses at any time.
Note: 個々の事象は全患者集団におけるダプロデュスタット群合計の発現割合の降順に示した。

2.7.4.2.1.1.1.5.　ヘモグロビン値が 13.0 g/dL 超で休薬した被験者の休薬前後の有害事象

治験薬の休薬による Hgb 低下が有害事象（心血管系事象又は血圧低下に関連する事象を含む）の発現に関与するかどうか、及び 13.0 g/dL を超えた Hgb 上昇の安全性を検討するため、日本で実施した第 III 相試験結果を併合し、休薬前後の特定の期間内の有害事象の発現割合を要約した。

主要な第 III 相試験では、事前に規定した用量調節アルゴリズムにより、Hgb 値が 13.0 g/dL を超えた際には規定値（201754 試験及び 204716 試験：12.0 g/dL 未満、201753 試験：12.5 g/dL 未満）に下がるまで休薬することとしていた。第 III 相試験でこのアルゴリズムに沿って休薬した被験者において、休薬開始日を起点とした前後 4 週間にみられた有害事象を表 2.7.4.2-9 に示した。

Hgb 値が 13.0 g/dL を超えたために休薬した被験者は、第 III 相試験の全患者集団でダプロデュスタット群 80 例（22%）及び対照群 63 例（22%）であった。これらの被験者における休薬後 4 週間の有害事象発現割合は、休薬前 4 週間と比較してダプロデュスタット群［休薬前 32 例（40%）、休薬後 27 例（34%）］と対照群［休薬前 16 例（25%）、休薬後 13 例（21%）］で両群共に同程度であった。事象別では、最もよくみられた事象は両群共に上咽頭炎であり、これは治療期間全体を通しての全患者集団での結果と一致していた。休薬前と比べ、休薬後に臨床的に意味のある発現割合の増加がみられた個々の事象は認められなかった。

一方、休薬前 4 週間にみられた有害事象（ダプロデュスタット群 40%、対照群 25%）のうち、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象は上咽頭炎、歯周炎、下痢、血圧上昇及び筋骨格痛であった。このうち、ダプロデュスタット群で発現割合が高かった事象は上咽頭炎、歯周炎、下痢及び血圧上昇であった。しかしながら被験者数が少なく、個々の事象の発現率には両群間で明らかな差はみられなかった。また、血圧上昇に関連する事象（血圧上昇と高血圧）を合わせると両群間（ダプロデュスタット群 3 例、対照群 1 例）に明らかな差はなかった。

表 2.7.4.2-9　Hgb 値が 13.0 g/dL 超で休薬した被験者の休薬前後の有害事象（主要な第 III 相試験併合：Safety 集団）

SOC PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat (N=369)		ESA Control (N=285)		Daprodustat (N=149)		ESA Control (N=150)		Daprodustat (N=164)		ESA Control (N=135)		Daprodustat (N=56)	
	4 Wks Before n=80	4 Wks After n=80	4 Wks Before n=63	4 Wks After n=63	4 Wks Before n=51	4 Wks After n=51	4 Wks Before n=63	4 Wks After n=63	4 Wks Before n=6	4 Wks After n=6	4 Wks Before n=0	4 Wks After n=0	4 Wks Before n=23	4 Wks After n=23
有害事象発現例数, n (%)	32 (40)	27 (34)	16 (25)	13 (21)	18 (35)	16 (31)	16 (25)	13 (21)	2 (33)	4 (67)	-	-	12 (52)	7 (30)
感染症および寄生虫症	9 (11)	8 (10)	2 (3)	6 (10)	5 (10)	6 (12)	2 (3)	6 (10)	0	0	-	-	4 (17)	2 (9)
上咽頭炎	5 (6)	6 (8)	1 (2)	3 (5)	4 (8)	5 (10)	1 (2)	3 (5)	0	0	-	-	1 (4)	1 (4)
歯周炎	2 (3)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	-	-	1 (4)	0
気管支炎	1 (1)	1 (1)	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	1 (2)	0	0	-	-	0	0
カテーテル留置部位感染	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	1 (4)
腹膜炎	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	1 (4)	0
肺炎	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	1 (4)	0
膀胱炎	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0	-	-	0	0
非定型マイコバクテリア感染	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	-	-	0	0
胃腸炎	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	-	-	0	0
インフルエンザ	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1(2)	0	0	-	-	0	0
咽頭炎	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	-	-	0	0
代謝および栄養障害	3 (4)	3 (4)	0	1 (2)	2 (4)	1 (2)	0	1 (2)	0	0	-	-	1 (4)	2 (9)
脱水	1 (1)	1 (1)	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	-	-	0	1 (4)
食欲減退	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	1 (4)	0
糖尿病	1 (1)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	-	-	0	0
高カリウム血症	0	1 (1)	0	1 (2)	0	1 (2)	0	1 (2)	0	0	-	-	0	0
低アルブミン血症	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	1 (4)
筋肉痛	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0	-	-	0	0
変形性関節炎	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	-	-	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (4)	3 (4)	3 (5)	1 (2)	1 (2)	3 (6)	3 (5)	1 (2)	1 (17)	0	-	-	1 (4)	0
背部痛	1 (1)	2 (3)	0	0	0	2 (4)	0	0	0	0	-	-	1 (4)	0
椎間板突出	1 (1)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	-	-	0	0
筋痙縮	0	1 (1)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	-	-	0	0
筋骨格痛	1 (1)	0	2 (3)	0	0	0	2 (3)	0	0	0	-	-	1 (4)	0
顎関節症候群	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	-	-	0	0

SOC PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat (N=369)		ESA Control (N=285)		Daprodustat (N=149)		ESA Control (N=150)		Daprodustat (N=164)		ESA Control (N=135)		Daprodustat (N=56)	
	4 Wks Before n=80	4 Wks After n=80	4 Wks Before n=63	4 Wks After n=63	4 Wks Before n=51	4 Wks After n=51	4 Wks Before n=63	4 Wks After n=63	4 Wks Before n=6	4 Wks After n=6	4 Wks Before n=0	4 Wks After n=0	4 Wks Before n=23	4 Wks After n=23
胃腸障害	5 (6)	0	3 (5)	2 (3)	1 (2)	0	3 (5)	2 (3)	0	0	-	-	4 (17)	0
下痢	2 (3)	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	-	-	2 (9)	0
バレット食道	1 (1)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	-	-	0	0
大腸炎	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	1 (4)	0
大腸ポリープ	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	1 (4)	0
軟便	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0	-	-	0	0
胃炎	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	-	-	0	0
血便排泄	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	-	-	0	0
口内炎	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0	-	-	0	0
臨床検査	3 (4)	2 (3)	0	1 (2)	3 (6)	0	0	1 (2)	0	1 (17)	-	-	0	1 (4)
血圧上昇	3 (4)	1 (1)	0	1 (2)	3 (6)	0	0	1 (2)	0	1 (17)	-	-	0	0
血中副甲状腺ホルモン増加	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	1 (4)
腎および尿路障害	2 (3)	2 (3)	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	1 (17)	-	-	1 (4)	0
急性腎障害	1 (1)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	-	-	0	0
高窒素血症	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	1 (4)	0
夜間頻尿	0	1 (1)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	-	-	0	0
腎嚢胞	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (17)	-	-	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (4)	1 (1)	1 (2)	0	2 (4)	1 (2)	1 (2)	0	0	0	-	-	1 (4)	0
そう痒症	0	1 (1)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	-	-	0	0
乾癬	1 (1)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	-	-	0	0
発疹	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	1 (4)	0
うっ滞性皮膚炎	1 (1)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	-	-	0	0
蕁麻疹	1 (1)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	-	-	0	0
血性水疱	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	-	-	0	0
眼障害	2 (3)	1 (1)	2 (3)	0	1 (2)	1 (2)	2 (3)	0	0	0	-	-	1 (4)	0
糖尿病網膜症	0	1 (1)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	-	-	0	0
眼充血	1 (1)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	-	-	0	0
網膜出血	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	1 (4)	0
黄斑浮腫	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	-	-	0	0

SOC PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat (N=369)		ESA Control (N=285)		Daprodustat (N=149)		ESA Control (N=150)		Daprodustat (N=164)		ESA Control (N=135)		Daprodustat (N=56)	
	4 Wks Before n=80	4 Wks After n=80	4 Wks Before n=63	4 Wks After n=63	4 Wks Before n=51	4 Wks After n=51	4 Wks Before n=63	4 Wks After n=63	4 Wks Before n=6	4 Wks After n=6	4 Wks Before n=0	4 Wks After n=0	4 Wks Before n=23	4 Wks After n=23
網膜裂孔	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	-	-	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1)	2 (3)	2 (3)	3 (5)	1 (2)	0	2 (3)	3 (5)	0	2 (33)	-	-	0	0
節足動物刺傷	1 (1)	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (2)	0	0	-	-	0	0
シャント狭窄	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (17)	-	-	0	0
皮膚擦過傷	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	1 (17)	-	-	0	0
挫傷	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0	-	-	0	0
熱傷	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	-	-	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (17)	0	-	-	1 (4)	0
咳嗽	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	-	-	0	0
口腔咽頭痛	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	1 (4)	0
上気道の炎症	1 (1)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	-	-	0	0
心臓障害	1 (1)	2 (3)	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	-	-	1 (4)	2 (9)
うっ血性心不全	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	1 (4)	1 (4)
不安定狭心症	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	1 (4)
冠動脈疾患	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	1 (4)
心筋梗塞	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	1 (4)	0
心室性期外収縮	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	-	-	0	0
神経系障害	0	2 (3)	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	-	-	0	1 (4)
頭痛	0	1 (1)	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	-	-	0	0
脊髄小脳障害	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	1 (4)
精神障害	2 (3)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	-	-	1 (4)	0
うつ病	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	1 (4)	0
不眠症	1 (1)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	-	-	0	0
生殖系および乳房障害	1 (1)	1 (1)	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	-	-	0	0
良性前立腺肥大症	1 (1)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	-	-	0	0
乳房嚢胞	0	1 (1)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	-	-	0	0
耳および迷路障害	1 (1)	0	2 (3)	0	1 (2)	0	2 (3)	0	0	0	-	-	0	0
回転性めまい	1 (1)	0	1 (2)	0	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	-	-	0	0
耳痛	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	-	-	0	0

SOC PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat (N=369)		ESA Control (N=285)		Daprodustat (N=149)		ESA Control (N=150)		Daprodustat (N=164)		ESA Control (N=135)		Daprodustat (N=56)	
	4 Wks Before n=80	4 Wks After n=80	4 Wks Before n=63	4 Wks After n=63	4 Wks Before n=51	4 Wks After n=51	4 Wks Before n=63	4 Wks After n=63	4 Wks Before n=6	4 Wks After n=6	4 Wks Before n=0	4 Wks After n=0	4 Wks Before n=23	4 Wks After n=23
内分泌障害	0	1 (1)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	-	-	0	0
偽アルドステロン症	0	1 (1)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	-	-	0	0
肝胆道系障害	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	1 (4)
肝機能異常	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	1 (4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (1)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	-	-	0	0
甲状腺新生物	0	1 (1)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	-	-	0	0
血管障害	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0	-	-	0	0
高血圧	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0	-	-	0	0

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.31, Table 2.32
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: Study included in this summary: 201753, 201754, and 204716
Note: n represents number of subjects with treatment interruption, It is the denominator to calcurate the percentage of each AE.
Note: Study group: ND (201753 cohort 1 and cohort 3), HD (201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
Note: 個々の事象は全患者集団におけるダプロデュスタット群の発現率の降順に示した。

2.7.4.2.1.1.2.　主要な試験（個別の試験）

治療期開始後 4 週間以内（固定用量期）にみられた有害事象、及び長期投与試験における発現時期別の有害事象の結果は併合せず、個別の試験の結果を提示する。

2.7.4.2.1.1.2.1.　治療期開始後 4 週間以内（固定用量期）にみられた有害事象

開始用量／切替え開始用量によるダプロデュスタット投与初期の安全性プロファイルを評価するため、第 III 相試験で治療期開始後 4 週間にみられた有害事象を集計した。

2.7.4.2.1.1.2.1.1.　ND 患者

201753 試験（ESA 使用者／非使用者）

ND 患者の ESA 使用者及び非使用者を対象とした 201753 試験では、治療期開始後 4 週間は開始用量として ESA 使用者は 4 mg を、ESA 非使用者はベースライン時の Hgb 値（9 g/dL 以上、9 g/dL 未満）に応じて 2 mg 又は 4 mg を固定用量で投与した。治療期開始後 4 週間以内の有害事象の発現割合は、ダプロデュスタット群（32%）でエポエチンベータペゴル群（17%）より高かった（表 2.7.4.2-10）。いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象は、上咽頭炎（ダプロデュスタット群 9%、エポエチンベータペゴル群 5%、以下同順）、そう痒症（2%、1%）及び接触皮膚炎（2%、0%）であった。

表 2.7.4.2-10　治療期開始後 4 週間以内の有害事象（いずれかの投与群で 2%以上に発現した事象）（201753 試験：ND - Safety 集団）

AEs up to Week 4, n (%) PT	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
有害事象発現例数	48 (32)	26 (17)
上咽頭炎	13 (9)	7 (5)
そう痒症	3 (2)	2 (1)
接触皮膚炎	3 (2)	0

Data Source: 201753 CSR Table 3.11
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: 個々の事象はダプロデュスタット群の発現割合の降順に示した。

治療期開始後 4 週間以内の治験薬と因果関係がある有害事象の発現割合は、ダプロデュスタット群で 2%、エポエチンベータペゴル群で 1%であった。その内訳は、ダプロデュスタット群の腹部膨満、上腹部痛及び好酸球数増加（各 1 例）、エポエチンベータペゴル群のヘモグロビン増加、腎機能障害、そう痒症及び高血圧（各 1 例）であった。

開始用量別のサブグループ解析

ダプロデュスタットの開始用量として 2 mg 又は 4 mg を投与された ESA 非使用者において、治療期開始後 4 週間以内の有害事象をダプロデュスタットの開始用量別に集計した（表 2.7.4.2-11）。

この治療期間中の有害事象の発現割合は、2 mg（32%）及び 4 mg（30%）のサブグループにおいて同程度であった。いずれかのサブグループで 5%以上に報告された有害事象は、上

咽頭炎（2 mg：5%、4 mg：9%、以下同順）、背部痛（5%、0%）、及び便秘（5%、0%）であった。事象別の発現割合には開始用量の違いによる意味のある差は認められなかった。

表 2.7.4.2-11　ダプロデュスタット開始用量別の治療期開始後 4 週間以内の有害事象（201753 試験：ND - Safety 集団、ESA 非使用者）

AEs up to Week4, n (%) PT	ESA non-user Daprodustat	
	Starting dose: 2 mg (N=44)	Starting dose: 4 mg (N=47)
有害事象発現例数	14 (32)	14 (30)
上咽頭炎	2 (5)	4 (9)
背部痛	2 (5)	0
便秘	2 (5)	0
外耳炎	1 (2)	0
筋骨格痛	1 (2)	0
側弯症	1 (2)	0
腹部膨満	0	1 (2)
上腹部痛	0	1 (2)
節足動物刺傷	1 (2)	0
眼外傷	1 (2)	0
爪損傷	0	1 (2)
腱断裂	0	1 (2)
うっ血性心不全	1 (2)	0
霧視	1 (2)	0
浮動性めまい	1 (2)	0
上気道の炎症	1 (2)	0
接触皮膚炎	1 (2)	0
浮腫性腎	0	1 (2)
腎嚢胞	0	1 (2)
胆石症	0	1 (2)
好酸球数増加	0	1 (2)
高カリウム血症	0	1 (2)
卵巣癌	0	1 (2)
健忘	0	1 (2)
咳嗽	0	1 (2)

Data Source: 201753 CSR Table 3.15
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: 個々の事象は全患者集団におけるダプロデュスタット群の発現割合の降順に示した。

2.7.4.2.1.1.2.1.2.　HD 患者

201754 試験

ESA 使用者を対象とした 201754 試験では、治療期開始後 4 週間は切替え開始用量として 4 mg を固定用量で投与した。この期間内に有害事象が報告された被験者の割合は、ダプロデュスタット群で 39%であり、ダルベポエチンアルファ群で 31%であった（表 2.7.4.2-12）。いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象のうち、ダプロデュスタット群でダルベポエチンアルファ群よりも発現割合が高かった事象は、嘔吐（ダプロデュスタット群 3%、ダルベポエチンアルファ群 1%未満、以下同順）、下痢（2%、1%未満）のみであった。

表 2.7.4.2-12　治療期開始後 4 週間以内に発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上に発現した事象）（201754 試験：Safety 集団）

AEs up to Week 4, n (%) PT	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
有害事象発現例数	53 (39)	42 (31)
上咽頭炎	13 (10)	13 (10)
嘔吐	4 (3)	1 (<1)
下痢	3 (2)	1 (<1)
四肢損傷	1 (<1)	3 (2)
シャント狭窄	0	4 (3)

Data Source: 201754 CSR Table 3.3
MedDRA Ver. 21.0/ MedDRA J Ver. 21.0
Note: 個々の事象はダプロデュスタット群の発現割合の降順に示した。

治療期開始後 4 週間以内に、治験薬と因果関係がある有害事象はダプロデュスタット群で 3%の被験者に発現し、ダルベポエチンアルファ群ではみられなかった。ダプロデュスタット群でみられた事象は異常感、異物感、貧血、好中球数増加、食欲減退（各 1 例）であった。

204716 試験

HD 患者の ESA 非使用者を対象とした 204716 試験では、治療期開始後 4 週間は開始用量として 4 mg を固定用量で投与した。この期間内に 9 例（32%）で有害事象が報告された（表 2.7.4.2-13）。2 例以上に発現した有害事象は上咽頭炎（3 例、11%）のみであった。

透析期間別のサブグループ解析の結果、透析導入被験者（12 週未満）と維持透析被験者（12 週以上）で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.2-13　治療期開始後 4 週間以内に発現した有害事象（204716 試験：All Treated 集団）

AEs up to Week 4, n (%) PT	Daprodustat		
	Newly started dialysis (N=11)	Maintenance dialysis (N=17)	Total (N=28)
有害事象発現例数	3 (27)	6 (35)	9 (32)
上咽頭炎	0 (0)	3 (18)	3 (11)
歯髄炎	0 (0)	1 (6)	1 (4)
シャント感染	1 (9)	0 (0)	1 (4)
期外収縮	0 (0)	1 (6)	1 (4)
歯周病	1 (9)	0 (0)	1 (4)
血中コレステロール減少	0 (0)	1 (6)	1 (4)
高リン酸塩血症	1 (9)	0 (0)	1 (4)
意識レベルの低下	0 (0)	1 (6)	1 (4)

Data Source: 204716 CSR Table 3.4, Table 3.5
MedDRA Ver. 20.1/ MedDRA J Ver. 20.1
Note: 個々の事象はダプロデュスタット群全体の発現割合の降順に示した。

治療期開始後 4 週間以内に報告された治験薬と因果関係がある有害事象は、血中コレステロール減少が 1 例（4%）に発現したのみであった。

2.7.4.2.1.1.2.1.3.　　PD 患者

201753 試験（ESA 使用者／非使用者）

治療期開始後 4 週間以内に 2 例（4%）以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2-14 に示す。治療期開始後 4 週間以内の有害事象の発現割合は 39%であった。

表 2.7.4.2-14　　治療期開始後 4 週間以内の有害事象（2 例以上に発現した事象）（201753 試験：PD - Safety 集団）

AEs up to Week 4, n (%) PT	Daprodustat (N=56)
有害事象発現例数	22 (39)
下痢	4 (7)
気管支炎	3 (5)
上咽頭炎	3 (5)
腹膜炎	3 (5)
カテーテル留置部位感染	2 (4)
悪心	2 (4)
食欲減退	2 (4)

Data Source: 201753 CSR Table 3.12
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: 個々の事象はダプロデュスタット群の発現割合の降順に示した。

治療期開始後 4 週間以内に発現した治験薬と因果関係がある有害事象は、ヘモグロビン減少（1 例、2%）のみであった。

2.7.4.2.1.1.2.2.　　長期投与試験における発現時期別の有害事象（個別の試験）

長期投与試験における発現時期別の安全性を評価するために、ダプロデュスタットが 52 週間投与された 201753 試験及び 201754 試験を対象として、治療期間中の有害事象について治療期開始後 4 週間以内、4 週時以降は 12 週間毎に、各有害事象がみられた被験者数を集計した。同一被験者で同一事象が複数回みられた場合には、初回発現時のみカウントした。

2.7.4.2.1.1.2.2.1.　　ND 患者

201753 試験

治療期間を通して、4 週時以降の治療期間中の有害事象の初回発現時期に両群で大きな差はなかった（表 2.7.4.2-15）。両群間で治療期間中の有害事象の発現時期と発現例数に差異は認められなかった。また、治療期間の後半に発現が大きく偏っている事象もなく、遅発性の有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-15　発現時期別の治療期間中の有害事象（いずれかの投与群で 2%以上に発現した事象）（201753 試験：ND - Safety 集団）

SOC PT	Daprodustat (N=149)						Epoetin beta pegol (N=150)					
	Time Since Start of Study Medication											
	Overall (N=149) n (%)	≤Week 4 (N= 149) n	>Week 4 to ≤Week 16 (N= 147) n	>Week 16 to ≤Week 28 (N= 140) n	>Week 28 to ≤Week 40 (N= 126) n	>Week 40 (N= 115) n	Overall (N= 150) n (%)	≤Week 4 (N= 150) n	>Week 4 to ≤Week 16 (N= 150) n	>Week 16 to ≤Week 28 (N= 143) n	>Week 28 to ≤Week 40 (N= 128) n	>Week 40 (N= 120) n
有害事象発現例数	137 (91.9)	40	54	26	9	8	134 (89.3)	21	64	31	10	8
感染症および寄生虫症	68 (45.6)	14	23	18	8	5	76 (50.7)	11	35	17	5	8
上咽頭炎	49 (32.9)	13	16	13	4	3	56 (37.3)	7	29	14	1	5
インフルエンザ	8 (5.4)	0	2	4	2	0	8 (5.3)	0	1	3	4	0
気管支炎	2 (1.3)	0	0	2	0	0	4 (2.7)	0	3	0	1	0
膀胱炎	2 (1.3)	0	0	0	1	1	4 (2.7)	0	2	1	1	0
胃腸炎	3 (2.0)	0	0	2	0	1	3 (2.0)	0	1	1	0	1
肺炎	1 (0.7)	0	0	1	0	0	3 (2.0)	1	1	0	1	0
歯周炎	3 (2.0)	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	36 (24.2)	5	14	6	6	5	49 (32.7)	1	11	13	15	9
便秘	10 (6.7)	2	3	1	2	2	18 (12.0)	0	3	6	4	5
下痢	5 (3.4)	0	3	1	1	0	7 (4.7)	0	0	2	4	1
大腸ポリープ	6 (4.0)	1	1	2	0	2	5 (3.3)	0	1	2	1	1
嘔吐	5 (3.4)	0	1	2	0	2	4 (2.7)	0	0	1	2	1
慢性胃炎	2 (1.3)	0	0	1	1	0	3 (2.0)	0	2	1	0	0
上腹部痛	3 (2.0)	1	2	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1
胃炎	1 (0.7)	0	0	0	0	1	3 (2.0)	0	1	0	1	1
悪心	0	0	0	0	0	0	4 (2.7)	0	0	2	1	1
歯痛	3 (2.0)	0	0	1	2	0	1 (0.7)	0	0	0	1	0
裂孔ヘルニア	3 (2.0)	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	2	1
筋骨格系および結合組織障害	30 (20.1)	3	7	7	6	7	37 (24.7)	1	12	5	11	8
背部痛	12 (8.1)	2	5	2	2	1	11 (7.3)	0	3	3	5	0
筋痙縮	4 (2.7)	0	0	2	1	1	7 (4.7)	0	0	1	2	4
関節痛	3 (2.0)	0	1	1	0	1	4 (2.7)	0	1	0	1	2
筋骨格痛	3 (2.0)	1	1	0	0	1	4 (2.7)	0	3	0	0	1

SOC PT	Daprodustat (N=149)						Epoetin beta pegol (N=150)					
	Time Since Start of Study Medication											
	Overall (N=149) n (%)	≤Week 4 (N= 149) n	>Week 4 to ≤Week 16 (N= 147) n	>Week 16 to ≤Week 28 (N= 140) n	>Week 28 to ≤Week 40 (N= 126) n	>Week 40 (N= 115) n	Overall (N= 150) n (%)	≤Week 4 (N= 150) n	>Week 4 to ≤Week 16 (N= 150) n	>Week 16 to ≤Week 28 (N= 143) n	>Week 28 to ≤Week 40 (N= 128) n	>Week 40 (N= 120) n
筋肉痛	2 (1.3)	0	1	0	0	1	3 (2.0)	0	1	0	2	0
変形性関節症	1 (0.7)	0	0	1	0	0	3 (2.0)	0	1	0	2	0
四肢痛	3 (2.0)	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	35 (23.5)	7	11	6	5	6	25 (16.7)	4	6	6	7	2
そう痒症	12 (8.1)	3	4	1	1	3	5 (3.3)	2	0	0	3	0
湿疹	2 (1.3)	0	0	0	1	1	6 (4.0)	1	3	0	0	2
接触皮膚炎	6 (4.0)	3	1	1	1	0	1 (0.7)	0	0	0	1	0
腎および尿路障害	27 (18.1)	2	5	9	10	1	29 (19.3)	0	5	10	10	4
腎機能障害	9 (6.0)	0	3	3	3	0	13 (8.7)	0	4	3	4	2
慢性腎臓病	6 (4.0)	0	1	2	3	0	10 (6.7)	0	1	4	3	2
末期腎疾患	3 (2.0)	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	27 (18.1)	2	5	8	2	10	25 (16.7)	1	6	8	7	3
高カリウム血症	12 (8.1)	0	3	4	1	4	8 (5.3)	0	2	2	4	0
高尿酸血症	4 (2.7)	0	0	2	1	1	3 (2.0)	0	1	0	2	0
糖尿病	2 (1.3)	0	2	0	0	0	4 (2.7)	0	0	3	1	0
痛風	4 (2.7)	0	1	0	0	3	2 (1.3)	0	0	0	1	1
脱水	2 (1.3)	0	1	0	0	1	3 (2.0)	1	0	0	1	1
食欲減退	1 (0.7)	0	0	1	0	0	3 (2.0)	0	1	1	0	1
傷害、中毒および処置合併症	21 (14.1)	4	6	4	5	2	23 (15.3)	2	4	10	4	3
挫傷	5 (3.4)	0	1	0	2	2	8 (5.3)	1	1	5	1	0
節足動物刺傷	2 (1.3)	1	1	0	0	0	4 (2.7)	1	2	1	0	0
四肢損傷	3 (2.0)	0	0	0	2	1	1 (0.7)	0	0	1	0	0
眼障害	19 (12.8)	1	9	1	4	4	24 (16.0)	0	12	2	2	8
白内障	4 (2.7)	0	1	0	2	1	3 (2.0)	0	1	0	0	2
黄斑浮腫	3 (2.0)	0	0	1	1	1	4 (2.7)	0	3	0	1	0
網膜出血	2 (1.3)	0	1	1	0	0	4 (2.7)	0	3	0	1	0
ドライアイ	3 (2.0)	0	1	0	1	1	2 (1.3)	0	0	1	1	0
結膜出血	0	0	0	0	0	0	4 (2.7)	0	3	0	0	1

SOC PT	Daprodustat (N=149)						Epoetin beta pegol (N=150)					
	Time Since Start of Study Medication											
	Overall (N=149) n (%)	≤Week 4 (N= 149) n	>Week 4 to ≤Week 16 (N= 147) n	>Week 16 to ≤Week 28 (N= 140) n	>Week 28 to ≤Week 40 (N= 126) n	>Week 40 (N= 115) n	Overall (N= 150) n (%)	≤Week 4 (N= 150) n	>Week 4 to ≤Week 16 (N= 150) n	>Week 16 to ≤Week 28 (N= 143) n	>Week 28 to ≤Week 40 (N= 128) n	>Week 40 (N= 120) n
糖尿病網膜症	3 (2.0)	0	2	0	1	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (10.7)	2	2	5	5	2	20 (13.3)	1	5	4	5	5
上気道の炎症	6 (4.0)	0	1	2	1	2	1 (0.7)	0	0	0	1	0
咳嗽	3 (2.0)	1	0	0	1	1	2 (1.3)	0	0	2	0	0
鼻出血	1 (0.7)	0	0	1	0	0	3 (2.0)	1	2	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	4 (2.7)	0	1	1	0	2
神経系障害	19 (12.8)	2	3	8	3	3	13 (8.7)	3	1	3	4	2
頭痛	4 (2.7)	0	0	3	1	0	6 (4.0)	2	0	1	1	2
浮動性めまい	4 (2.7)	1	1	0	0	2	4 (2.7)	0	1	1	2	0
臨床検査	17 (11.4)	0	5	10	2	0	14 (9.3)	0	7	4	1	2
血圧上昇	8 (5.4)	0	4	4	0	0	4 (2.7)	0	2	2	0	0
血中カリウム増加	4 (2.7)	0	0	3	1	0	2 (1.3)	0	1	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (10.7)	0	5	2	5	4	11 (7.3)	2	1	2	3	3
浮腫	4 (2.7)	0	4	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1	0
末梢性浮腫	3 (2.0)	0	0	1	2	0	1 (0.7)	0	0	1	0	0
発熱	1 (0.7)	0	1	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0	3
血管障害	8 (5.4)	0	4	3	1	0	12 (8.0)	0	3	5	4	0
高血圧	4 (2.7)	0	1	3	0	0	8 (5.3)	0	2	3	3	0
心臓障害	4 (2.7)	1	0	2	1	0	10 (6.7)	0	0	5	3	2
うっ血性心不全	1 (0.7)	1	0	0	0	0	5 (3.3)	0	0	3	2	0
精神障害	4 (2.7)	1	1	1	0	1	6 (4.0)	0	0	3	1	2
不眠症	3 (2.0)	0	1	1	0	1	5 (3.3)	0	0	3	0	2
耳および迷路障害	4 (2.7)	0	1	0	3	0	4 (2.7)	1	0	2	0	1
回転性めまい	3 (2.0)	0	1	0	2	0	3 (2.0)	1	0	2	0	0
内分泌障害	4 (2.7)	0	0	2	1	1	4 (2.7)	0	0	1	3	0
続発性副甲状腺機能亢進症	1 (0.7)	0	0	0	1	0	3 (2.0)	0	0	1	2	0
免疫系障害	3 (2.0)	0	0	2	1	0	3 (2.0)	0	0	1	2	0
季節性アレルギー	3 (2.0)	0	0	2	1	0	3 (2.0)	0	0	1	2	0

Data Source: 201753 CSR Table 3.2101
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: 1 week = 7 days.
Note: 同一被験者で同じ事象が複数回発現した場合、初回のみカウントした。
Note: 各 SOC 内の個々の事象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合計発現例数の降順に示した。

2.7.4.2.1.1.2.2.2.　　HD 患者

201754 試験

治療期間を通して、4 週時以降の治療期間中の有害事象の初回発現時期に両群で明らかな差はなかった（表 2.7.4.2-16）。両群共に治療期間中の有害事象の発現時期と発現例数に一定の傾向は認められなかった。また、治療期間の後半に発現が大きく偏っている事象もなく、遅発性の有害事象はみられなかった。

本試験では、ダプロデュスタット群において投与開始後 4 週時から 16 週時までに平均 Hgb 値の一時的な低下が認められた（2.7.3.3.2.1.4.1.）が、この期間に Hgb 値の低下に関連すると考えられる有害事象（浮動性めまい、疲労感等）は発現しなかった（表 2.7.4.2-16）。

表 2.7.4.2-16　発現時期別の治療期間中の有害事象（いずれかの投与群で 2%以上に発現した事象）（201754 試験：Safety 集団）

SOC PT	Daprodustat (N=136)						Darbepoetin alfa (N=135)					
	Time Since Start of Study Medication											
	Overall (N=136) n (%)	≤Week 4 (N=136) n	>Week 4 to ≤Week 16 (N=133) n	>Week 16 to ≤Week 28 (N=124) n	>Week 28 to ≤Week 40 (N=123) n	>Week 40 (N=120) n	Overall (N=135) n (%)	≤Week 4 (N=135) n	>Week 4 to ≤Week 16 (N=134) n	>Week 16 to ≤Week 28 (N=129) n	>Week 28 to ≤Week 40 (N=129) n	>Week 40 (N=125) n
感染症および寄生虫症												
上咽頭炎	57 (42)	13	12	14	4	14	73 (54)	13	11	20	15	14
咽頭炎	10 (7)	2	4	2	1	1	6 (4)	2	1	1	0	2
胃腸炎	7 (5)	2	1	1	1	2	2 (1)	0	0	1	1	0
インフルエンザ	6 (4)	2	1	0	1	2	2 (1)	0	0	0	1	1
上気道感染	5 (4)	1	0	1	2	1	1 (<1)	0	1	0	0	0
膀胱炎	4 (3)	0	1	3	0	0	1 (<1)	0	1	0	0	0
爪の皮膚糸状菌症	4 (3)	0	0	2	0	2	3 (2)	0	2	0	0	1
麦粒腫	4 (3)	1	1	1	1	0	4 (3)	0	1	1	2	0
蜂巣炎	3 (2)	2	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-
爪囲炎	3 (2)	0	1	0	0	2	1 (<1)	0	0	0	1	0
足部白癬	3 (2)	0	1	1	1	0	5 (4)	0	1	2	0	2
口腔ヘルペス	2 (1)	0	0	1	0	1	3 (2)	0	1	0	0	2
肺炎	2 (1)	0	2	0	0	0	3 (2)	0	0	2	1	0
気管支炎	1 (<1)	0	0	0	0	1	4 (3)	1	1	1	1	0
歯周炎	1 (<1)	0	1	0	0	0	4 (3)	1	1	1	1	0
胃腸障害												
下痢	20 (15)	3	7	2	7	1	12 (9)	1	5	4	1	1
嘔吐	15 (11)	4	3	3	4	1	11 (8)	1	6	2	0	2
悪心	9 (7)	1	3	2	3	0	12 (9)	0	2	5	3	2
便秘	8 (6)	1	3	1	1	2	6 (4)	0	3	0	0	3
口内炎	5 (4)	0	1	1	2	1	2 (1)	0	0	0	1	1
歯痛	5 (4)	0	0	0	4	1	5 (4)	0	1	1	1	2
慢性胃炎	4 (3)	0	2	0	0	2	1 (<1)	0	1	0	0	0
腹部不快感	3 (2)	0	2	0	0	1	7 (5)	1	1	3	2	0
上腹部痛	3 (2)	1	2	0	0	0	6 (4)	0	2	1	2	1

SOC PT	Daprodustat (N=136)						Darbepoetin alfa (N=135)					
	Time Since Start of Study Medication											
	Overall (N=136) n (%)	≤Week 4 (N=136) n	>Week 4 to ≤Week 16 (N=133) n	>Week 16 to ≤Week 28 (N=124) n	>Week 28 to ≤Week 40 (N=123) n	>Week 40 (N=120) n	Overall (N=135) n (%)	≤Week 4 (N=135) n	>Week 4 to ≤Week 16 (N=134) n	>Week 16 to ≤Week 28 (N=129) n	>Week 28 to ≤Week 40 (N=129) n	>Week 40 (N=125) n
胃食道逆流性疾患	3 (2)	0	0	0	1	2	2 (1)	0	0	0	0	2
痔核	3 (2)	0	1	0	2	0	3 (2)	0	0	0	2	1
胃ポリープ	2 (1)	0	1	0	0	1	3 (2)	0	1	0	1	1
胃炎	1 (<1)	0	1	0	0	0	4 (3)	0	1	0	1	2
傷害、中毒および処置合併症												
シャント狭窄	19 (14)	0	10	2	6	1	20 (15)	4	2	4	6	4
挫傷	17 (13)	2	3	2	6	4	11 (8)	0	5	3	2	1
処置による低血圧	11 (8)	1	4	2	2	2	5 (4)	0	1	1	2	1
皮膚擦過傷	10 (7)	1	1	2	3	3	7 (5)	1	2	1	1	2
四肢損傷	4 (3)	1	0	0	0	3	5 (4)	3	0	2	0	0
創傷	3 (2)	0	3	0	0	0	2 (1)	0	0	0	2	0
靭帯捻挫	2 (1)	0	0	1	0	1	3 (2)	0	2	1	0	0
シャント閉塞	2 (1)	0	0	0	2	0	5 (4)	1	1	2	0	1
筋骨格系および結合組織障害												
筋痙縮	7 (5)	0	1	0	4	2	4 (3)	1	0	1	1	1
背部痛	6 (4)	1	1	1	1	2	10 (7)	0	1	4	4	1
関節痛	5 (4)	2	0	1	1	1	10 (7)	0	1	2	5	2
腰部脊柱管狭窄症	3 (2)	0	2	1	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	1
筋骨格硬直	3 (2)	0	0	2	0	1	1 (<1)	0	1	0	0	0
骨粗鬆症	3 (2)	0	0	0	1	2	1 (<1)	0	0	1	0	0
筋骨格痛	2 (1)	0	0	0	1	1	6 (4)	0	2	0	1	3
四肢痛	1 (<1)	0	0	1	0	0	10 (7)	0	3	3	0	4
変形性関節症	-	-	-	-	-	-	4 (3)	0	1	2	0	1
頚部痛	-	-	-	-	-	-	3 (2)	0	2	0	1	0
皮膚および皮下組織障害												
接触皮膚炎	6 (4)	0	0	1	1	4	2 (1)	1	1	0	0	0
皮膚剥脱	6 (4)	0	1	3	1	1	1 (<1)	0	0	0	0	1
皮下出血	5 (4)	0	2	0	0	3	2 (1)	0	1	0	0	1

SOC PT	Daprodustat (N=136)						Darbepoetin alfa (N=135)					
	Time Since Start of Study Medication											
	Overall (N=136) n (%)	≤Week 4 (N=136) n	>Week 4 to ≤Week 16 (N=133) n	>Week 16 to ≤Week 28 (N=124) n	>Week 28 to ≤Week 40 (N=123) n	>Week 40 (N=120) n	Overall (N=135) n (%)	≤Week 4 (N=135) n	>Week 4 to ≤Week 16 (N=134) n	>Week 16 to ≤Week 28 (N=129) n	>Week 28 to ≤Week 40 (N=129) n	>Week 40 (N=125) n
皮脂欠乏性湿疹	4 (3)	1	1	0	0	2	-	-	-	-	-	-
湿疹	3 (2)	0	2	1	0	0	6 (4)	0	3	1	2	0
蕁麻疹	3 (2)	0	0	2	0	1	-	-	-	-	-	-
そう痒症	2 (1)	1	0	0	1	0	3 (2)	0	1	0	1	1
皮膚嚢腫	1 (<1)	0	1	0	0	0	3 (2)	0	1	0	2	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
咳嗽	6 (4)	0	0	0	2	4	3 (2)	0	1	0	1	1
口腔咽頭痛	4 (3)	0	0	1	1	2	2 (1)	0	0	0	2	0
睡眠時無呼吸症候群	3 (2)	0	0	0	0	3	-	-	-	-	-	-
上気道の炎症	3 (2)	0	2	1	0	0	2 (1)	1	0	0	0	1
代謝および栄養障害												
食欲減退	5 (4)	1	1	0	2	1	2 (1)	0	1	0	1	0
高カリウム血症	4 (3)	1	1	1	0	1	2 (1)	0	0	1	0	1
低血糖	4 (3)	1	0	0	0	3	2 (1)	1	0	0	0	1
神経系障害												
頭痛	8 (6)	0	0	3	2	3	6 (4)	0	1	2	1	2
浮動性めまい	2 (1)	0	0	2	0	0	4 (3)	0	1	0	1	2
下肢静止不能症候群	1 (<1)	0	0	1	0	0	3 (2)	0	1	2	0	0
血管障害												
高血圧	5 (4)	1	1	1	1	1	8 (6)	0	1	2	4	1
内出血	3 (2)	0	0	0	1	2	4 (3)	2	1	0	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態												
発熱	7 (5)	0	2	1	0	4	3 (2)	0	1	1	1	0
眼障害												
網膜出血	4 (3)	0	0	0	2	2	5 (4)	0	2	0	0	3
アレルギー性結膜炎	1 (<1)	0	0	0	0	1	3 (2)	0	0	1	0	2

SOC PT	Daprodustat (N=136)						Darbepoetin alfa (N=135)					
	Time Since Start of Study Medication											
	Overall (N=136) n (%)	≤Week 4 (N=136) n	>Week 4 to ≤Week 16 (N=133) n	>Week 16 to ≤Week 28 (N=124) n	>Week 28 to ≤Week 40 (N=123) n	>Week 40 (N=120) n	Overall (N=135) n (%)	≤Week 4 (N=135) n	>Week 4 to ≤Week 16 (N=134) n	>Week 16 to ≤Week 28 (N=129) n	>Week 28 to ≤Week 40 (N=129) n	>Week 40 (N=125) n
免疫系障害												
季節性アレルギー	3 (2)	0	0	0	2	1	2 (1)	0	0	0	1	1
精神障害												
不眠症	3 (2)	0	1	0	0	2	4 (3)	0	2	1	1	0
臨床検査												
血圧低下	2 (1)	0	1	0	1	0	3 (2)	0	1	1	0	1
腎および尿路障害												
血尿	-	-	-	-	-	-	3 (2)	0	0	1	0	2

Data Source: 201754 CSR Table 3.5
MedDRA Ver. 21.0/ MedDRA J Ver. 21.0
Note: 1 week = 7 days.
Note: 同一被験者で同じ事象が複数回発現した場合、初回のみカウントした。
Note: 各 SOC 内の個々の事象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合計発現例数の降順に示した。

2.7.4.2.1.1.2.2.3.　　PD 患者

201753 試験

治療期間を通して、治療期間中の有害事象の発現時期及び初回発現例数に一定の傾向は認められなかった（表 2.7.4.2-17）。また、治療期間の後半に発現が大きく偏っている事象もなく、遅発性の有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-17　　発現時期別の治療期間中の有害事象（2 例以上に発現した事象）
（201753 試験：PD - Safety 集団）

SOC PT	Daprodustat (N=56) Time Since Start of Study Medication					
	Overall (n=56) n (%)	≤Week 4 (n=56) n	>Week 4 to ≤Week 16 (n=55) n	>Week 16 to ≤Week 28 (n=51) n	>Week 28 to ≤Week 40 (n=46) n	>Week 40 (n=44) n
有害事象発現例数	54 (96.4)	19	19	10	3	3
感染症および寄生虫症	43 (76.8)	11	12	12	6	2
上咽頭炎	16 (28.6)	2	8	4	1	1
カテーテル留置部位感染	10 (17.9)	2	1	3	2	2
腹膜炎	9 (16.1)	3	1	3	2	0
医療機器関連感染	5 (8.9)	1	0	4	0	0
気管支炎	4 (7.1)	3	0	1	0	0
結膜炎	2 (3.6)	0	0	0	2	0
胃腸炎	2 (3.6)	1	0	0	1	0
歯周炎	2 (3.6)	0	0	0	1	1
咽頭炎	2 (3.6)	0	0	0	0	2
上気道感染	2 (3.6)	0	1	0	1	0
胃腸障害	24 (42.9)	6	9	4	5	0
下痢	8 (14.3)	3	3	1	1	0
悪心	6 (10.7)	2	1	2	1	0
胃食道逆流性疾患	5 (8.9)	1	1	2	1	0
嘔吐	3 (5.4)	1	0	2	0	0
便秘	2 (3.6)	0	0	0	2	0
大腸ポリープ	2 (3.6)	0	1	0	0	1
筋骨格系および結合組織障害	16 (28.6)	2	3	6	2	3
背部痛	5 (8.9)	0	0	1	0	4
関節痛	3 (5.4)	0	2	0	1	0
筋痙縮	2 (3.6)	0	2	0	0	0
筋骨格硬直	2 (3.6)	0	0	2	0	0
四肢痛	2 (3.6)	0	1	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	13 (23.2)	1	5	3	4	0
ざ瘡	2 (3.6)	0	1	1	0	0
皮膚乾燥	2 (3.6)	0	2	0	0	0
湿疹	2 (3.6)	0	1	0	0	1
そう痒症	2 (3.6)	0	0	1	1	0
発疹	2 (3.6)	0	0	0	2	0
代謝および栄養障害	12 (21.4)	1	3	3	4	1
食欲減退	5 (8.9)	1	2	1	1	0
鉄欠乏	2 (3.6)	0	0	2	0	0
眼障害	9 (16.1)	0	5	1	0	3
緑内障	2 (3.6)	0	0	0	0	2

SOC PT	Daprodustat (N=56) Time Since Start of Study Medication					
	Overall (n=56) n (%)	≤Week 4 (n=56) n	>Week 4 to ≤Week 16 (n=55) n	>Week 16 to ≤Week 28 (n=51) n	>Week 28 to ≤Week 40 (n=46) n	>Week 40 (n=44) n
網膜出血	2 (3.6)	0	2	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (16.1)	1	4	3	1	0
咳嗽	3 (5.4)	0	2	1	0	0
心臓障害	8 (14.3)	2	1	2	3	0
うっ血性心不全	3 (5.4)	1	0	1	1	0
心房細動	2 (3.6)	0	1	1	0	0
血管障害	7 (12.5)	0	2	4	1	0
高血圧	5 (8.9)	0	1	4	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (10.7)	1	2	1	1	1
発熱	4 (7.1)	1	1	0	1	1
傷害、中毒および処置合併症	6 (10.7)	0	3	1	0	2
挫傷	2 (3.6)	0	1	0	0	1
耳および迷路障害	3 (5.4)	0	1	0	1	1
回転性めまい	2 (3.6)	0	1	0	0	1

Data Source: 201753 CSR Table 3.2201
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: 1 week = 7 days.
Note: 同一被験者で同じ事象が複数回発現した場合、初回のみカウントした。
Note: 各 SOC 内の個々の事象はダプロデュスタット群の合計発現例数の降順に示した。

2.7.4.2.1.1.3.　その他の試験における ND 患者

ND 患者において 4 週間の治療期間中（固定用量）によくみられた有害事象及び治験薬と因果関係のある有害事象を表 2.7.4.2-18 及び表 2.7.4.2-19 に示す。PHI112844 試験については、ランダム化後（治療期間中及び治療期終了後）の有害事象を提示する。各試験の詳細は 2.7.6.に記載する。

ND 患者を対象としたその他の試験では、治療期間中の有害事象及び治験薬との因果関係のある有害事象がみられた被験者割合に用量依存性はみられなかったが、発現例数は少なかった。発現した有害事象及び治験薬と因果関係のある有害事象の中では、悪心の発現が最も多かった。個々の事象に用量依存的な増加傾向はみられなかった。以下にその他の試験の結果の概略を示す。

表 2.7.4.2-18　ND 患者で発現した治療期間中の有害事象（いずれかの試験で 2 例以上に発現した事象）
（PHI112844、PHI116581 試験：Safety 集団）

AE, n (%) PT	PHI116581				PHI112844				
	Placebo (N=18)	0.5 mg (N=17)	2 mg (N=18)	5 mg (N=19)	Placebo (N=9)	10 mg (N=17)	25 mg (N=14)	50 mg (N=15)	100 mg (N=15)
有害事象発現例数	9 (50)	10 (59)	5 (28)	6 (32)	6 (67)	4 (24)	8 (57)	10 (67)	13 (87)
悪心	2 (11)	2 (12)	0	1 (5)	0	0	3 (21)	0	6 (40)
低血圧	0	0	0	0	0	0	0	1 (7)	3 (20)
嘔吐	0	1 (6)	0	1 (5)	0	0	1 (7)	0	3 (20)
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (13)
急性腎障害	0	0	1 (6)	0	0	0	0	0	2 (13)
上腹部痛	1 (6)	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (7)
咳嗽	0	0	0	0	1 (11)	0	1 (7)	0	1 (7)
浮動性めまい	1 (6)	1 (6)	0	0	0	0	0	3 (20)	1 (7)
消化不良	0	0	0	0	1 (11)	1 (6)	0	0	1 (7)
頭痛	1 (6)	0	1 (6)	0	1 (11)	0	0	2 (13)	1 (7)
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (7)
鼻咽頭炎	0	0	0	1 (5)	1 (11)	0	0	1 (7)	1 (7)
発熱	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (7)	1 (7)
貧血	1 (6)	0	1 (6)	0	0	0	0	0	0
関節炎	0	0	0	0	0	0	0	2 (13)	0
無力症	1 (6)	1 (6)	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	1 (6)	0	0	1 (5)	0	1 (6)	0	0	0
筋痙縮	0	1 (6)	0	1 (5)	0	0	1 (7)	0	0
尿路感染	1 (6)	1 (6)	0	0	0	0	1 (7)	0	0

Data Source: PHI112844 CSR Table 14.2.2a, PHI116581 CSR Table 8.3
MedDRA ver.12.0 (PHI112844), 16.1 (PHI116581) / MedDRA J ver.19.1
Note: Subjects reporting one or more events of the same AE are counted once.
Note: PHI112844、PHI116581 試験では、ダプロデュスタットは割り付けられた固定用量を 1 日 1 回、最長 4 週間投与された。
Note: PHI112844 試験は、ランダム化後（治療期間中及び治療期終了後）の有害事象のデータを提示した。
Note: 個々の事象は PHI112844 試験におけるダプロデュスタット 100 mg 群の発現割合の降順に示した。

表 2.7.4.2-19　ND 患者で発現した治験薬との因果関係のある治療期間中の有害事象（PHI112844、PHI116581 試験：Safety 集団）

Drug-related AE, n (%) PT	PHI116581				PHI112844				
	Placebo (N=18)	0.5 mg (N=17)	2 mg (N=18)	5 mg (N=19)	Placebo (N=9)	10 mg (N=17)	25 mg (N=14)	50 mg (N=15)	100 mg (N=15)
治験薬との因果関係のある有害事象の発現例数	3 (17)	2 (12)	2 (11)	2 (11)	1 (11)	1 (6)	2 (14)	3 (20)	9 (60)
悪心	1 (6)	1 (6)	0	1 (5)	0	0	1 (7)	0	5 (33)
嘔吐	0	1 (6)	0	1 (5)	0	0	0	0	3 (20)
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (13)
低血圧	0	0	0	0	0	0	0	1 (7)	2 (13)
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (7)
急性冠動脈症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7)
食欲減退	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7)
二酸化炭素異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7)
脱水	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7)
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7)
浮動性めまい	0	1 (6)	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (7)
消化不良	0	0	0	0	1 (11)	1 (6)	0	0	1 (7)
高尿酸血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7)
免疫性血小板減少性紫斑病	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7)
嗜眠	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7)
倦怠感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7)
急性膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7)
急性腎障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7)
腎機能障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7)
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (7)	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (7)	0
関節炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (7)	0
頭痛	0	0	1 (6)	0	0	0	0	1 (7)	0
無力症	1 (6)	1 (6)	0	0	0	0	0	0	0
貧血	1 (6)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (6)	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	0	0	1 (6)	0	0	0	0	0	0
口内炎	1 (6)	0	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: PHI112844 CSR Table 14.2.3, PHI116581 CSR Table 8.9

MedDRA ver.12.0 (PHI112844), 16.1 (PHI116581) / MedDRA J ver.19.1
Note: Subjects reporting one or more events of the same AE are counted once.
Note: PHI112844、PHI116581 試験では、ダプロデュスタットは割り付けられた固定用量を 1 日 1 回、最長 4 週間投与された。
Note: PHI112844 試験は、ランダム化後（治療期間中及び治療期終了後）の有害事象のデータを提示した。
Note: 個々の事象は PHI112844 試験におけるダプロデュスタット 100 mg 群の発現割合の降順に示した。

May 16 2020 08:58:09

PHI112844 試験

ND 患者集団では、ランダム化後に合計 41 例（58.6%）に有害事象が発現した。各投与群の被験者数は少なかったものの、有害事象の発現割合は 100 mg 群で他の用量群と比べて高かった。被験者全体で最もよくみられた有害事象は悪心であり、主に 100 mg 群で発現した。

治験薬と因果関係のあるランダム化後の有害事象は、ND 患者集団では 16 例（22.9%）に発現した。このうち、100 mg 群で有害事象が多かった。被験者全体で最もよくみられた治験薬と因果関係がある有害事象は悪心であり、25 mg 群及び 100 mg 群で発現した。

重度の有害事象は ND 患者集団で 7 例 17 件に報告された。このうち、治験薬との因果関係があると判断された事象を発現したのは 100 mg 群の 2 例であり、その内訳は 1 例が急性冠動脈症候群及び低血圧（各 1 件）、残りの 1 例が食欲不振及び悪心（各 1 件）であった。

PHI116581 試験

治療期間中の有害事象はプラセボ群の 9 例（50%）、0.5 mg 群の 10 例（59%）、2 mg 群の 5 例（28%）、5 mg 群の 6 例（32%）で発現し、ダプロデュスタットにおいて用量依存的に有害事象が増加する傾向はみられなかった。いずれかの投与群で 2 例以上にみられた有害事象は悪心のみであった。

治験薬と因果関係のある治療期間中の有害事象は発現割合が低く、プラセボ群とダプロデュスタット群で同程度であった。いずれの投与群でも 2 例以上に発現した事象はなかった。

いずれの投与群でも有害事象のほとんどは軽度又は中等度の事象であり、重度の事象はプラセボ群で 1 例（6%）、2 mg 群で 2 例（11%）に認められた。その内訳はプラセボ群で発現した虫垂炎、2 mg 群で発現した貧血、急性膵炎、急性腎障害（いずれも同一被験者）及び低血糖であった。

2.7.4.2.1.1.4.　その他の試験における HD 患者

HD 患者において治療期間中（PHI114837 試験のみ 16 週間、他の試験は 4 週間）によくみられた有害事象及び治験薬と因果関係のある有害事象を表 2.7.4.2-20 及び表 2.7.4.2-21 に示す。PHI112844 試験については、ランダム化後（治療期間中及び治療期終了後）の有害事象を提示する。各試験の詳細は 2.7.6.に記載する。

HD 患者を対象としたその他の試験では、ダプロデュスタット群の有害事象及び治験薬と因果関係のある有害事象の発現割合に用量依存的な傾向や特徴はみられなかった。以下にその他の試験の結果の概略を示す。

表 2.7.4.2-20　HD 患者で発現した治療期間中の有害事象（いずれかの試験で 2 例以上に発現した事象）
（PHI112844、PHI116582、PHI114837、204836 試験：Safety 集団）

AE, n (%) PT	PHI116582				PHI112844			PHI114837 (rhEPO hyporesponder)	204836 (3-times-weekly administration)					
	Control (N=20)	0.5 mg (N=21)	2 mg (N=21)	5 mg (N=20)	Placebo (N=6)	10 mg (N=19)	25 mg (N=12)	Daprodustat (N=15)	Placebo (N=19)	Daprodustat Total (N=84)	10 mg (N=20)	15 mg (N=20)	25 mg (N=22)	30 mg (N=22)
有害事象発現例数	6 (30)	9 (43)	7 (33)	1 (5)	3 (50)	11 (58)	4 (33)	14 (93)	5 (26)	28 (33)	9 (45)	6 (30)	7 (32)	6 (27)
低血圧	1 (5)	0	0	0	1 (17)	0	1 (8)	0	0	3 (4)	1 (5)	1 (5)	1 (5)	0
不安定狭心症	0	0	0	0	0	0	0	1 (7)	0	2 (2)	1 (5)	0	0	1 (5)
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)	2 (10)	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)	2 (10)	0	0	0
水分過負荷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)	0	0	1 (5)	1 (5)
処置による低血圧	1 (5)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)	1 (5)	0	1 (5)	0
動静脈瘻血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (8)	1 (7)	1 (5)	1 (1)	0	0	1 (5)	0
無力症	0	0	0	0	0	1 (5)	0	0	1 (5)	1 (1)	0	1 (5)	0	0
浮動性めまい	0	0	1 (5)	0	0	0	0	0	1 (5)	1 (1)	1 (5)	0	0	0
悪心	0	0	1 (5)	0	1 (17)	0	0	3 (20)	0	1 (1)	0	0	1 (5)	0
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	2 (13)	0	1 (1)	1 (5)	0	0	0
貧血	0	3 (14)	1 (5)	0	2 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸水	0	0	0	0	0	0	0	2 (13)	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	1 (5)	0	0	0	0	0	2 (13)	0	0	0	0	0	0

Data Source: PHI112844 CSR Table 14.2.2a, PHI116582 CSR Table 8.3, PHI114837 CSR Table 8.02, 204836 CSR Table 3.4
MedDRA ver.12.0 (PHI112844), 16.1 (PHI116582), 19.0 (PHI114837), 19.1 (204836) / MedDRA J ver.19.1
Note: Subjects reporting one or more events of the same AE are counted once.
Note: PHI112844、PHI116582 試験では、ダプロデュスタットは割り付けられた固定用量を 1 日 1 回、最長 4 週間投与された。PHI114837 試験では、ダプロデュスタットは最初の 4 週間は 12 mg（固定用量）を、それ以降は 0～75 mg の用量範囲で 1 日 1 回、最長 16 週間投与された。204836 試験では、ダプロデュスタットは割り付けられた固定用量を週に 3 回、最長 4 週間投与された。
Note: PHI112844 試験は、ランダム化後（治療期間中及び治療期終了後）の有害事象のデータを提示した。
Note: 個々の事象は 204836 試験におけるダプロデュスタット群合計の発現割合の降順に示した。

表 2.7.4.2-21　HD 患者で発現した治験薬と因果関係のある治療期間中の有害事象
（PHI112844、PHI116582、PHI114837、204836 試験：Safety 集団）

Drug-related AE, n (%) PT	PHI116582				PHI112844			PHI114837 (rhEPO hyporesponder)	204836 (3-times-weekly administration)					
	Control (N=20)	0.5 mg (N=21)	2 mg (N=21)	5 mg (N=20)	Placebo (N=6)	10 mg (N=19)	25 mg (N=12)	Daprodustat (N=15)	Placebo (N=19)	Daprodustat Total (N=84)	10 mg (N=20)	15 mg (N=20)	25 mg (N=22)	30 mg (N=22)
治験薬との因果関係のある有害事象の発現例数	0	5 (24)	2 (10)	0	1 (17)	1 (5)	0	3 (20)	0	2 (2)	1 (5)	1 (5)	0	0
うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (5)	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (5)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (5)	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	1 (5)	0	0	0	0	0	0	0	0
貧血	0	2 (10)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	0
食欲減退	0	0	0	0	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	0	0	1 (5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	1 (5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲亢進	0	1 (5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	1 (5)	0	1 (17)	0	0	2 (13)	0	0	0	0	0	0
悪夢	0	1 (5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重増加	0	1 (5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: PHI112844 CSR Table 14.2.3, PHI116582 CSR Table 8.9, PHI114837 CSR Listing 8.02, 204836 CSR Table 3.10
MedDRA ver.12.0 (PHI112844), 16.1 (PHI116582), 19.0 (PHI114837), 19.1 (204836) / MedDRA J ver.19.1
Note: Subjects reporting one or more events of the same AE are counted once.
Note: PHI112844、PHI116582 試験では、ダプロデュスタットは割り付けられた固定用量を 1 日 1 回、最長 4 週間投与された。PHI114837 試験では、ダプロデュスタットは最初の 4 週間は 12 mg（固定用量）を、それ以降は 0～75 mg の用量範囲で 1 日 1 回、最長 16 週間投与された。204836 試験では、ダプロデュスタットは割り付けられた固定用量を週に 3 回、最長 4 週間投与された。
Note: PHI112844 試験は、ランダム化後（治療期間中及び治療期終了後）の有害事象のデータを提示した。
Note: 個々の事象は 204836 試験におけるダプロデュスタット群合計の発現割合の降順に示した。

PHI112844 試験

HD 患者集団では、ランダム化後に合計 18 例（48.6%）に有害事象が発現した。各投与群の被験者数は少なかったものの、有害事象は 10 mg 群で発現割合が高かった。ダプロデュスタット群全体で 2 例以上にみられた有害事象はなかった。

治験薬と因果関係のあるランダム化後の有害事象は、HD 患者集団では 2 例（5.4%）に発現した。内訳は 10 mg 群の腹痛、プラセボ群の悪心及び食欲減退であった。

重度の有害事象は HD 患者集団では 2 例 2 件に報告され、その内訳は 10 mg 群の 1 例に報告された急性肝炎及び 25 mg 群の 1 例に報告された動静脈瘻血栓症であった。治験薬との因果関係があると判断された事象はなかった。

PHI116582 試験

治療期間中、有害事象は 0.5 mg 群の 9 例（43%）、2 mg 群の 7 例（33%）、及び 5 mg 群の 1 例（5%）に発現し、ダプロデュスタットによる用量依存的な増加傾向はみられなかった。対照群では、6 例（30%）が有害事象を発現した。いずれかの投与群で 2 例以上にみられた有害事象は貧血のみであり、第 III 相試験で使用した開始用量よりも低い 0.5 mg 群及び 2 mg 群で発現した（5 mg 群及び対照群では発現なし）。

治験薬と因果関係のある治療期間中の有害事象は、0.5 mg 群で 5 例（24%）、2 mg 群で 2 例（10%）に認められた（5 mg 群及び対照群では発現なし）。その内訳は、0.5 mg 群で報告された貧血、ヘモグロビン減少、食欲亢進、悪夢及び体重増加、並びに 2 mg 群で報告された疲労及び悪心であった。

いずれの投与群でも有害事象のほとんどは軽度又は中等度の事象であり、重度の事象は 2 mg 群の 1 例（5%）にみられた胃腸出血のみであった。

PHI114837 試験（rhEPO 低反応性 HD 患者対象試験）

治療期間中の有害事象は、ダプロデュスタットを投与した 14 例（93%）に発現した。2 例以上に発現した有害事象は、悪心、肺炎、胸水及び尿路感染であった。

治験薬と因果関係のある治療期間中の有害事象は 3 例（20%）に発現し、その内訳は悪心及び血圧上昇であった。

有害事象の多くが軽度又は中等度と判断された。重度の有害事象は 5 例（33%）に 8 件発現した。その内訳は、1 例が 3 件（心停止、胸水及び肺炎）、1 例が 2 件（処置による出血及び不安定狭心症）、残りの 3 例は各 1 件（心室性頻脈、下部消化管出血、血腫）であった。2 例以上に発現した重度の有害事象はなかった。

204836 試験（週 3 回投与試験）

治療期間中、プラセボ群の 5 例（26%）及びダプロデュスタット群合計の 28 例（33%）に有害事象が発現した。有害事象とダプロデュスタットとの間に用量依存的な関係は認められなかった。

ダプロデュスタット群合計で最もよくみられた有害事象は低血圧であり、10 mg 群、15 mg 群及び 25 mg 群（各 1 例）に発現した。プラセボ群では 2 例以上に発現した有害事象はなかった。

治験薬と因果関係のある治療期間中の有害事象はダプロデュスタット群合計で 2 例に報告され、その内訳は 10 mg 群の浮動性めまい及び胃食道逆流性疾患、15 mg 群のうつ病であった。プラセボ群では治験薬と因果関係のある有害事象はなかった。

有害事象の多くは軽度又は中等度と判断された。重度と判断された有害事象は、プラセボ群で無力症が 1 例（5%）に、10 mg 群で処置による低血圧（透析による低血圧）及び処置後心筋梗塞が各 1 例（5%）に発現した［ダプロデュスタット群合計では 2 例（2%）］。

2.7.4.2.1.2.　死亡

主要な試験では、併合解析として治療期間中の死亡に至った有害事象を集計した。主要な試験及びその他の試験において、治療期間中及び治療期終了後に死亡に至った重篤な有害事象を発現した症例一覧は、付録 2.7.4.8.1.に提示した。

2.7.4.2.1.2.1.　主要な試験（併合）

治療期間中に死亡に至った有害事象を発現した被験者は全患者集団を通してわずかであり、ダプロデュスタット群で 794 例中 7 例（1%未満）、対照群で 404 例中 3 例（1%未満）であった（表 2.7.4.2-22）。全患者集団での発現率は、ダプロデュスタット群で 1.54/100 人年、対照群で 0.96/100 人年であった。

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

いずれかの投与群で 2 例以上にみられた事象は心停止のみであり、本事象はダプロデュスタット群 3 例（PHI113633 試験の非日本人被験者のみ）に報告され、対照群ではなかった。

報告された事象はすべて心血管系事象による死亡に分類された。全患者集団では、心臓障害においてダプロデュスタット群と対照群での数値上の差異（ダプロデュスタット群 6 例、対照群 2 例、以下同順）がみられ、これは PHI113633 試験での群間差（4 例、0 例）に起因していた。しかしながら、PHI113633 試験ではダプロデュスタット群での用量依存的な増加傾向は認められておらず、この群間差は不均衡なランダム化方法（2.7.4.1.1.1.1.）によって引き起こされた可能性がある。また、PHI113633 試験における患者集団（ダプロデュスタット群 177 例、対照群 39 例、以下同順）にはベースライン時の心血管系リスクに両群間で不均衡がみられた。心血管系疾患を合併する被験者割合（69%、59%）はダプロデュスタット群で高かったが、これらにはアテローム性動脈硬化症（27%、15%）、末梢血管疾患（14%、8%）及び心肥大（11%、3%）のほか、現在又は過去の喫煙歴（50%、33%）や家族歴としての第一度近親者の冠動脈疾患の罹患（10%、3%）等が含まれた。反対に、男性（62%、67%）及び糖尿病患者（35%、46%）の割合はダプロデュスタット群で対照群よりも少なかった。これらの心血管系リスク因子の不均衡は、本試験で発現した事象に影響を及ぼした可能性がある。

表 2.7.4.2-22　死亡に至った治療期間中の重篤な有害事象（主要 6 試験併合：Safety 集団）

Fatal AEs	All				ND				HD				PD	
SOC	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
PT	n (%) (N=794)	Rate[1]	n (%) (N=404)	Rate[1]	n (%) (N=319)	Rate[1]	n (%) (N=230)	Rate[1]	n (%) (N=419)	Rate[1]	n (%) (N=174)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
Any Event	7 (<1)	1.54	3 (<1)	0.96	3 (<1)	1.52	3 (1)	1.80	4 (<1)	1.92	0	-	0	-
心臓障害	6 (<1)	1.32	2 (<1)	0.64	2 (<1)	1.01	2 (<1)	1.20	4 (<1)	1.92	0	-	0	-
心停止	3 (<1)	0.66	0	-	0	-	0	-	3 (<1)	1.44	0	-	0	-
うっ血性心不全	1 (<1)	0.22	1 (<1)	0.32	1 (<1)	0.51	1 (<1)	0.60	0	-	0	-	0	-
急性心筋梗塞	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	0	-
不整脈	0	-	1 (<1)	0.32	0	-	1 (<1)	0.60	0	-	0	-	0	-
心筋虚血	1 (<1)	0.22	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	0	-
血管障害	1 (<1)	0.22	1 (<1)	0.32	1 (<1)	0.51	1 (<1)	0.60	0	-	0	-	0	-
大動脈解離	0	-	1 (<1)	0.32	0	-	1 (<1)	0.60	0	-	0	-	0	-
出血性ショック	1 (<1)	0.22	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	0	-

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.13, Table 2.14
MedDRA Ver. 21.0/ MedDRA J Ver. 21.0
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

2.7.4.2.1.2.2.　主要な試験（個別の試験）

本項では、主要な試験の治療期間中及び治療期終了後の死亡に至った有害事象の一覧表を示す。

2.7.4.2.1.2.2.1.　ND 患者

201753 試験

ダプロデュスタット群の 1 例（出血性ショック）、エポエチンベータペゴル群の 2 例（不整脈及び大動脈解離）で死亡に至った有害事象が報告された（表 2.7.4.2-23）。このうち、ダプロデュスタット群で出血性ショックを発現した被験者は、腹部大動脈瘤、高血圧性腎疾患及び高血圧を含む合併症を有していた。いずれの事象も治療期間中に発現した事象であり、治験薬との因果関係はないと判断された。

表 2.7.4.2-23　死亡に至った重篤な有害事象（201753 試験：ND - Safety 集団）

Site ID./ Unique Subject ID	Age(y)/Sex/ Race Detail/ Weight(kg)	PT/ VERBATIM TEXT	Onset Date/ Date of Death/ Duration	Time Since 1st Dose/ Time Since Last Dose	Relation to Study Treatment	On-therapy
Daprodustat						
[redacted]/ [redacted]	7[redacted]/M/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE/ 72.4	出血性ショック/ HEMORRHAGIC SHOCK	[redacted]/ [redacted]/ 1d	109d/1d	No	Yes
Epoetin beta pegol						
[redacted]/ [redacted]	7[redacted]/F/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE/ 46.7	不整脈/ LETHAL ARRHYTHMIA	[redacted]/ [redacted]/ 1d	208d/12d	No	Yes
[redacted]/ [redacted]	7[redacted]/F/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE/ 54.7	大動脈解離/ ACUTE AORTIC DISSECTION	[redacted]/ [redacted]/ 1d	232d/5d	No	Yes

Data Source: 201753 CSR Listing 39
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1

PHI113747 試験

ダプロデュスタット群では治療期間中及び治療期間後の死亡が各 2 例（1%）、対照群では治療期間中の死亡が 1 例（1%）に報告された（表 2.7.4.2-24）。治療期間中の死亡に至った事象はダプロデュスタット群のうっ血性心不全及び心筋虚血（各 1 例）、対照群のうっ血性心不全（1 例）であった。治療期間終了後の死亡に至った事象はダプロデュスタット群のうっ血性心不全及び胆嚢腺癌（各 1 例）であり、対照群は発現しなかった。いずれの事象も治験薬と因果関係はないと判断された。

このうち、日本人サブグループで認められた死亡例はダプロデュスタット群で報告された治療期間中の心筋虚血の 1 例（ESA 非使用者）であり、治療薬の投与開始後 14 日目に発現した。

表 2.7.4.2-24　　死亡に至った重篤な有害事象（PHI113747 試験：Safety 集団）

Site ID/ Unique Subject ID	Age(Y)/Sex/ Race/ Weight (kg)	PT/ VERBATIM TEXT	Onset Date/ Date of Death/ Duration	Time Since 1st Dose/ Time Since Last Dose	Relation to Study Drug	On-therapy
ESA Non-user: Daprodustat						
[redacted]/ [redacted]	6[redacted]/M/ ASIAN/ 82	心筋虚血/ ISCHAEMIC HEART DISEASE	[redacted]/ [redacted]/ 1 d	14 d/ 2 d	No	Yes
[redacted]/ [redacted]	6[redacted]/F/ WHITE/ 101.7	うっ血性心不全/ CONGESTIVE HEART FAILURE	[redacted]/ [redacted]/ 11 d	104 d/ 1 d	No	Yes
ESA User: Daprodustat						
[redacted]/ [redacted]	5[redacted]/F/ WHITE/ 75.8	うっ血性心不全/ CONGESTIVE HEART FAILURE EXACERBATION	[redacted]/ [redacted]/ 3 d	193 d/ 22 d	No	No
[redacted]/ [redacted]	6[redacted]/F/ WHITE/ 110.7	胆嚢腺癌/ METASTATIC ADENOCARCINORMA OF THE GALLBLADDER	[redacted]/ [redacted]/ 26 d	76 d/ 30 d	No	No
ESA User: Control						
[redacted]/ [redacted]	8[redacted]/M/ WHITE/ 75	うっ血性心不全/ CARDIAC CONGESTIVE FAILURE	[redacted]/ [redacted]/ 23 d	139 d/ -7 d	No	Yes

Data Source: PHI113747 CSR Listing 8.01, Listing 8.05
MedDRA ver. 17.1/ MedDRA J ver. 17.1

2.7.4.2.1.2.2.2.　HD 患者

201754 試験

本試験では、ダルベポエチンアルファ群の 1 例の被験者が敗血症により死亡した（表 2.7.4.2-25）。本事象は治験薬投与中止後のフォローアップ期間中に発現した事象であり、治験薬との因果関係はないと判断された。ダプロデュスタット群では死亡例はなかった。

表 2.7.4.2-25　　死亡に至った重篤な有害事象（201754 試験：Safety 集団）

Site ID/ Unique Subject ID	Age (y)/Sex/ Race Detail/ Weight (kg)	PT/ VERBATIM TEXT	Onset Date/ Date of Death/ Duration	Time Since 1st Dose/ Time Since Last Dose	Relation to Study Treatment	On-therapy
Darbepoetin alfa						
[redacted]/ [redacted]	6[redacted]/F/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE/ 40.4	敗血症/ SEPSIS	[redacted]/ [redacted]/ 2d	371d/ 13d	No	No

Data Source: 201754 CSR Listing 14, Listing 25
MedDRA Ver. 21.0/ MedDRA J Ver. 21.0

204716 試験

本試験では死亡例は報告されなかった。

PHI116099 試験

本試験では死亡例は報告されなかった。

PHI113633 試験

ダプロデュスタット群において 5 例が死亡した（表 2.7.4.2-26）。その内訳は心停止 3 例、アミロイドーシス 1 例、急性心筋梗塞 1 例であった。対照群の 39 例中、死亡の報告はなかった。治験薬と因果関係があると判断された事象はなかった。

日本人サブグループでは、死亡例は認められなかった。

表 2.7.4.2-26　　死亡に至った重篤な有害事象（PHI113633 試験：Safety 集団）

Site ID/ Unique Subject ID	Age(Y)/Sex/ Race/ Weight (kg)	PT/ VERBATIM TEXT	Onset Date/ Date of Death/ Duration	Time Since 1st Dose	Relation to Study Drug	On-therapy
Starting Dose: 4 mg						
[redacted]	7[redacted]/M/ BLACK OR AFRICAN AMERICAN/ 101.8	心停止/ SUDDEN CARDIAC ARREST	[redacted] / [redacted] / 1 d	162 d	No	Yes
[redacted]	7[redacted]/M/ ASIAN/ 57	心停止/ BRADYCARDIC ARREST	[redacted] / [redacted] / 3 d	118 d	No	Yes
Starting Dose: 6 mg						
[redacted]	6[redacted]/M/ BLACK OR AFRICAN AMERICAN/ 71	アミロイドーシス/ AMYLOIDOSIS	[redacted] / [redacted] / 37 d	91 d	No	No
Starting Dose: 10 mg						
[redacted]	5[redacted]/F/ WHITE/ 129.1	急性心筋梗塞/ MYOCARDIAL INFARCTION- NON ST SEGMENT ELEVATION	[redacted] / [redacted] / 27 d	28 d	No	Yes
[redacted]	6[redacted]/M/ WHITE/ 123.1	心停止/ DEATH, POSSIBLE CARDIAC ARREST	[redacted] / [redacted] / 1 d	85 d	No	Yes

Data Source: PHI113633 CSR Listing 8.01, Listing 8.05
MedDRA ver. 17.0/ MedDRA J ver. 17.0

2.7.4.2.1.2.2.3.　　PD 患者

201753 試験

本試験の PD 患者では死亡は報告されなかった。

2.7.4.2.1.2.3.　　その他の試験における ND／HD 患者

治療期間中及び治療期終了後の重篤な有害事象を発現した症例一覧は、付録 2.7.4.8.1 に提示した。

その他の試験では 1 例の死亡例が報告された。HD 患者を対象とした PHI114837 試験での死亡に至った心停止であり（表 2.7.4.2-27）、本事象はダプロデュスタットとの因果関係はないと判断された。

表 2.7.4.2-27　　死亡に至った重篤な有害事象（PHI114837 試験：Safety 集団）

Site ID/ Unique Subject ID	Age(Y)/Sex/ Race/ Weight (kg)	PT/ VERBATIM TEXT	Onset Date/ Date of Death/ Duration	Time Since 1st Dose Time Since Last Dose	Relation to Study Drug	On- therapy
[redacted]/ [redacted]	5[redacted]/F/ WHITE/ 49.1	心停止/ CARDIAC ARREST	[redacted]/ [redacted]/ 6 d	37 d/ -5 d	No	Yes

Data Source: PHI114837 CSR Listing 8.01, Listing 8.03
MedDRA ver. 19.0 / MedDRA J ver. 19.0

2.7.4.2.1.3.　　その他の重篤な有害事象

主要な試験では、併合解析として治療期間中の重篤な有害事象（死亡に至った事象を含む）を集計した。主要な試験及びその他の試験において、治療期間中及び治療期終了後に重篤な有害事象を発現した症例一覧は、付録 2.7.4.8.1.に提示した。

2.7.4.2.1.3.1.　　主要な試験（併合）

全患者集団において、治療期間中の重篤な有害事象の発現率はダプロデュスタット群（33.73/100 人年）と対照群（36.46/100 人年）で概ね同程度であった（表 2.7.4.2-28）。治療期間中にいずれかの投与群で発現率が 2/100 人年以上であった重篤な有害事象は、腹膜炎、慢性腎臓病、腎機能障害、うっ血性心不全及びシャント狭窄であった。腹膜炎を発現した 10 例中 9 例は PD 患者であり、PD 患者対象試験が非対照であったために全患者集団で群間差が生じたと考えられる。なお、PD 患者における腹膜炎の発現率は一般的な PD 患者と比べて同程度であった[日本透析医学会, 2017]。腹膜炎を除き、ダプロデュスタット群で対照群よりも発現率が高かった（群間差が 1/100 人年以上であった）事象はなかった。一方、対照群でダプロデュスタット群よりも発現率が高かった事象は慢性腎臓病、腎機能障害、うっ血性心不全及びシャント狭窄であった。

対象患者別では、全発現率において患者集団間で差異がみられ、ND 患者及び HD 患者では投与群を問わずに同程度であったのに対し、PD 患者では高かった。これは主に PD 患者での腹膜炎の発現率に起因すると考えられる。

表 2.7.4.2-28　治療期間中の重篤な有害事象（全患者集団のいずれかの投与群で 0.5/100 人年以上に発現した事象）

（主要 6 試験併合：Safety 集団）

SAEs PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=794)	Rate[1]	n (%) (N=404)	Rate[1]	n (%) (N=319)	Rate[1]	n (%) (N=230)	Rate[1]	n (%) (N=419)	Rate[1]	n (%) (N=174)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
Any Events	141 (18)	33.73	103 (25)	36.46	60 (19)	32.43	56 (24)	36.02	55 (13)	28.11	47 (27)	36.99	26 (46)	69.58
腹膜炎	10 (1)	2.22	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	9 (16)	20.09
慢性腎臓病	9 (1)	1.99	10 (2)	3.23	9 (3)	4.59	10 (4)	6.03	0	-	0	-	0	-
肺炎	7 (<1)	1.55	4 (<1)	1.29	3 (<1)	1.53	2 (<1)	1.20	4 (<1)	1.92	2 (1)	1.39	0	-
腎機能障害	5 (<1)	1.10	12 (3)	3.88	5 (2)	2.54	12 (5)	7.28	0	-	0	-	0	-
うっ血性心不全	4 (<1)	0.88	8 (2)	2.59	1 (<1)	0.51	6 (3)	3.64	0	-	2 (1)	1.39	3 (5)	6.46
シャント狭窄	4 (<1)	0.88	7 (2)	2.27	0	-	0	-	4 (<1)	1.93	7 (4)	4.95	0	-
末期腎疾患	3 (<1)	0.66	1 (<1)	0.32	3 (<1)	1.52	1 (<1)	0.60	0	-	0	-	0	-
心不全	3 (<1)	0.66	2 (<1)	0.64	0	-	2 (<1)	1.20	2 (<1)	0.96	0	-	1 (2)	2.12
狭心症	3 (<1)	0.66	1 (<1)	0.32	1 (<1)	0.51	0	-	2 (<1)	0.96	1 (<1)	0.69	0	-
急性心筋梗塞	3 (<1)	0.66	0	-	0	-	0	-	3 (<1)	1.43	0	-	0	-
心停止	3 (<1)	0.66	0	-	0	-	0	-	3 (<1)	1.44	0	-	0	-
シャント閉塞	3 (<1)	0.66	3 (<1)	0.97	0	-	0	-	3 (<1)	1.44	3 (2)	2.09	0	-
脱水	1 (<1)	0.22	2 (<1)	0.64	0	-	2 (<1)	1.20	0	-	0	-	1 (2)	2.10
不整脈	0	-	2 (<1)	0.64	0	-	1 (<1)	0.60	0	-	1 (<1)	0.70	0	-
洞結節機能不全	0	-	2 (<1)	0.64	0	-	0	-	0	-	2 (1)	1.40	0	-
敗血症	0	-	3 (<1)	0.96	0	-	0	-	0	-	3 (2)	2.08	0	-
シャント機能不全	0	-	2 (<1)	0.64	0	-	0	-	0	-	2 (1)	1.39	0	-
低血糖	0	-	2 (<1)	0.65	0	-	1 (<1)	0.60	0	-	1 (<1)	0.70	0	-
関節痛	0	-	2 (<1)	0.64	0	-	1 (<1)	0.60	0	-	1 (<1)	0.69	0	-

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.15, Table 2.16
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
Note: 個々の事象は全患者集団におけるダプロデュスタット群の発現率の降順に示した。
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

2.7.4.2.1.3.2.　主要な試験（個別の試験）

本項では、主要な試験における治療期終了後の重篤な有害事象について記載する。

2.7.4.2.1.3.2.1.　ND 患者

201753 試験

治療期終了後の重篤な有害事象の発現割合は、ダプロデュスタット群で 2%、エポエチンベータペゴル群で 5%であった。いずれかの投与群で 2 例以上にみられた事象は慢性腎臓病（ダプロデュスタット群 2 例、エポエチンベータペゴル群 1 例）であった。

PHI113747 試験

治療期終了後の重篤な有害事象の発現割合は、ダプロデュスタット群で 5%、対照群で 4%であった。いずれかの投与群で 2 例以上にみられた事象はうっ血性心不全（両群共に 2 例）であった。

2.7.4.2.1.3.2.2.　HD 患者

201754 試験

治療期終了後の重篤な有害事象の発現割合は、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 1%未満であった。その内訳はダプロデュスタット群の 1 例でみられた突発性難聴、及びダルベポエチンアルファ群の 1 例でみられた敗血症（死亡に至った事象）であった。

204716 試験

治療期終了後の重篤な有害事象は発現しなかった。

PHI113633 試験

治療期終了後の重篤な有害事象の発現割合は、ダプロデュスタット群で 6%、対照群で 5%であった。いずれかの投与群で 2 例以上にみられた事象は胃腸炎（ダプロデュスタット群 2 例、対照群は発現なし）であった。

PHI116099 試験

治療期終了後の重篤な有害事象の発現割合は、ダプロデュスタット群及び対照群共に 5%であった。全体で 2 例以上にみられた事象は狭心症（両群共に 1 例）であった。

2.7.4.2.1.3.2.3.　PD 患者

201753 試験

治療期終了後に発現した重篤な有害事象は、1 例（2%）に発現した腹膜炎のみであった。

2.7.4.2.1.3.3.　その他の試験における ND 患者

PHI112844 試験

ランダム化後（4 週間の治療期又は治療期終了後）に、ND 患者集団では 7 例（10%）に 14 件の重篤な有害事象が発現した。その内訳はプラセボ群 1 例（肝機能異常）、25 mg 群 2 例（坐骨神経痛、発熱の各 1 例）、50 mg 群 1 例（末梢動脈閉塞性疾患）、100 mg 群 3 例（急性冠動脈症候群、急性腎不全、糖尿病性ケトアシドーシス、高血糖、低血圧及び下気道感染の 1 例、急性腎不全及び脱水の 1 例、呼吸不全及び肺炎の 1 例）であった。このうち、100 mg 群で発現した急性冠動脈症候群、低血圧、急性腎不全及び脱水は、治験薬と因果関係があると判断された。

PHI116581 試験

4 週間の治療期間中に発現した重篤な有害事象は 4 例 5 件であり、プラセボ群で虫垂炎（1 例）、2 mg 群で低血糖症（1 例）、急性膵炎及び急性心不全（1 例）、5 mg 群で高窒素血症（1 例）が報告された（表 2.7.4.2-29）。治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象はなかった。

治療期終了後に発現した重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-29　ND 患者で発現した治療期間中の重篤な有害事象
（PHI116581 試験：Safety 集団）

SAE, n (%) PT	PHI116581			
	Placebo (N=18)	0.5 mg (N=17)	2 mg (N=18)	5 mg (N=19)
有害事象発現例数	1 (6)	0	2 (11)	1 (5)
虫垂炎	1 (6)	0	0	0
高窒素血症	0	0	0	1 (5)
低血糖症	0	0	1 (6)	0
急性膵炎	0	0	1 (6)	0
急性腎不全	0	0	1 (6)	0

Data Source: PHI116581 CSR Table 8.11
MedDRA ver. 16.1 / MedDRA J ver. 16.1
Note: PHI116581 試験では、ダプロデュスタットは割り付けられた固定用量を 1 日 1 回、最長 4 週間投与された。

2.7.4.2.1.3.4.　その他の試験における HD 患者

HD 患者における治療期間中の重篤な有害事象を表 2.7.4.2-30 に示す。

表 2.7.4.2-30　HD 患者で発現した治療期間中の重篤な有害事象（PHI116582、PHI114837、204836 試験：Safety 集団）

SAE, n (%) PT	PHI116582				PHI114837 (rhEPO hyporesponder)	204836 (3-times-weekly administration)					
	Control (N=20)	0.5 mg (N=21)	2 mg (N=21)	5 mg (N=20)	Daprodustat (N=15)	Placebo (N=19)	Daprodustat Total (N=84)	10 mg (N=20)	15 mg (N=20)	25 mg (N=22)	30 mg (N=22)
有害事象発現例数	2 (10)	0	2 (10)	0	9 (60)	2 (11)	8 (10)	3 (15)	2 (10)	1 (5)	2 (9)
便秘	0	0	1 (5)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	0	0	1 (5)	0	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺水腫	1 (5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	0
不安定狭心症	0	0	0	0	1 (7)	0	2 (2)	1 (5)	0	0	1 (5)
心停止	0	0	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	0
心室性頻脈	0	0	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	0	0	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	0
処置による出血	0	0	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	0
血腫	0	0	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	0
ショック	0	0	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	0	0	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	0	2 (2)	2 (10)	0	0	0
水分過負荷	0	0	0	0	0	0	2 (2)	0	0	1 (5)	1 (5)
高血圧クリーゼ	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (5)	0	0
腸間膜動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (5)	0	0
処置後心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (5)	0	0	0
動静脈瘻血栓症	0	0	0	0	0	1 (5)	0	0	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	1 (5)	0	0	0	0	0

Data Source: PHI116582 CSR Table 8.11, PHI114837 CSR Table 8.1001, 204836 CSR Table 3.12
MedDRA ver. 16.1 (PHI116582), 19.0 (PHI114837), 19.1 (204836) / MedDRA J ver.19.1
Note: PHI112844 試験の結果はランダム化後（治療期間中及び治療期間終了後）の重篤な有害事象として集計し、治療期間中及び治療期間終了後に分けて集計しなかったため、治療期間中の事象を提示した本表に含めなかった。

Note: PHI116582 試験では、ダプロデュスタットは割り付けられた固定用量を 1 日 1 回、最長 4 週間投与された。PHI114837 試験では、ダプロデュスタットは最初の 4 週間は 12 mg（固定用量）を、それ以降は 0〜75 mg の用量範囲で 1 日 1 回、最長 16 週間投与された。204836 試験では、ダプロデュスタットは割り付けられた固定用量を週に 3 回、最長 4 週間投与された。

May 16 2020 08:58:09

PHI112844 試験

ランダム化後（4 週間の治療期又は治療期終了後）に、HD 患者集団では 3 例（8%）に 3 件の重篤な有害事象が発現し、内訳は 10 mg 群 2 例（心房細動、急性肝炎の各 1 例）、25 mg 群 1 例（動静脈瘻血栓症）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係はないと判断された。

PHI116582 試験

4 週間の治療期間中に発現した重篤な有害事象は、2 mg 群の 2 例（10%）及び対照群の 2 例（10%）に発現した。その内訳は 2 mg 群では胃腸出血、便秘（各 1 例）、対照群では肺水腫、高カリウム血症（各 1 例）であった。いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。

また、治療期終了後に発現した重篤な有害事象は 0.5 mg 群の 2 例（10%）で報告された［肝機能検査異常、急性呼吸不全（各 1 例）］。肝機能検査異常（最終投与 15 日後に発現）は治験薬との因果関係ありと判断され、急性呼吸不全（最終投与 9 日後に発現）は治験薬との因果関係なしと判断された。

5 mg 群では、重篤な有害事象の報告はなかった。

PHI114837 試験（rhEPO 低反応性 HD 患者対象試験）

16 週間の治療期間中、ダプロデュスタットを投与した 9 例（60%）で重篤な有害事象が発現した（死亡に至った心停止 1 例を含む）。2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。いずれの重篤な有害事象も、ダプロデュスタットとの因果関係はないと判断された。

治療期終了後には、重篤な有害事象が 2 例に発現した。その内訳は、処置後出血（最終投与 4 日後に発現）及びクロストリジウム・ディフィシレ感染（最終投与 9 日後に発現）の 1 例及び血腫（最終投与 23 日後に発現）の 1 例であった。

204836 試験（週 3 回投与試験）

4 週間の治療期間中、重篤な有害事象はプラセボ群の 2 例（11%）及びダプロデュスタット群合計の 8 例（10%）に発現した。ダプロデュスタット群合計で 2 例以上に報告された重篤な有害事象は、不安定狭心症、うっ血性心不全及び水分過負荷であった［各 2 例（2%）］。治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象はなかった。

治療期終了後には、プラセボ群の 2 例及びダプロデュスタット群合計の 3 例に重篤な有害事象が発現した。その内訳は、プラセボ群は水分過負荷（最終投与 9 日後に発現）及び動静脈瘻血栓症（最終投与 15 日後に発現）の各 1 例であり、ダプロデュスタット群は 10 mg 群のうっ血性心不全（最終投与 9 日後に発現）、15 mg 群の水分過負荷（最終投与 12 日後に発現）、及び 30 mg 群の骨髄炎（最終投与 6 日後に発現）の各 1 例であった。

2.7.4.2.1.4.　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1.　試験中止又は治験薬投与中止に至った治療期間中の有害事象

2.7.4.2.1.4.1.1.　主要な試験（併合）

全患者集団において、治験薬投与中止に至った治療期間中の有害事象の発現率はダプロデュスタット群（16.19/100 人年）で対照群（8.08/100 人年）よりもわずかに高かったものの、これらの事象の発現割合は両群共に 10%未満であった（表 2.7.4.2-31）。いずれかの投与群で発現率が 1/100 人年以上であった有害事象はなく、治験薬投与中止に至った個々の事象の発現率には両群間に明らかな差はなかった。

治験薬投与中止に至った有害事象の全発現率でみられた群間差は、ND 患者及び HD 患者でも同様に認められた。PD 患者における全発現率は、他の患者集団のダプロデュスタット群でみられた全発現率と同程度であった。個々の事象の発現割合は、被験者数の少なかった PD 患者での悪心（2 例、4%）を除き、すべて 2%未満であった。

表 2.7.4.2-31　治験薬投与中止に至った治療期間中の有害事象（全患者集団のいずれかの投与群で 0.5/100 人年以上の事象）

（主要 6 試験併合：Safety 集団）

AEs leading to study treatment discontinuation PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=794)	Rate[1]	n (%) (N=404)	Rate[1]	n (%) (N=319)	Rate[1]	n (%) (N=230)	Rate[1]	n (%) (N=419)	Rate[1]	n (%) (N=174)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
Any Events	73 (9)	16.19	25 (6)	8.08	30 (9)	15.31	14 (6)	8.46	36 (9)	17.36	11 (6)	7.64	7 (13)	14.70
慢性腎臓病	3 (<1)	0.66	3 (<1)	0.97	3 (<1)	1.52	3 (1)	1.80	0	-	0	-	0	-
悪心	3 (<1)	0.66	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	2 (4)	4.17
急性心筋梗塞	3 (<1)	0.66	0	-	0	-	0	-	3 (<1)	1.43	0	-	0	-
高血圧	3 (<1)	0.66	0	-	0	-	0	-	3 (<1)	1.44	0	-	0	-
貧血	3 (<1)	0.66	0	-	0	-	0	-	3 (<1)	1.44	0	-	0	-
腎機能障害	1 (<1)	0.22	3 (<1)	0.96	1 (<1)	0.51	3 (1)	1.80	0	-	0	-	0	-
そう痒症	1 (<1)	0.22	2 (<1)	0.64	1 (<1)	0.51	1 (<1)	0.60	0	-	1 (<1)	0.69	0	-

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.19, Table 2.20
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
Note: 個々の事象は全患者集団におけるダプロデュスタット群の発現率の降順に示した。
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

2.7.4.2.1.4.1.2.　その他の試験における ND 患者

ND 患者対象のその他の試験では、治験薬投与中止に至った治療期間中の有害事象のうち、ダプロデュスタット群で 2 例以上にみられた事象は悪心のみであった。

PHI112844 試験

ND 患者集団では 6 例（9%）が有害事象により試験を中止し、内訳はプラセボ群 1 例（血中クレアチニン増加）、25 mg 群 2 例（悪心、咳嗽、低血糖症、真菌感染、うっ血性心不全、心不全、腎不全の 1 例、坐骨神経痛の 1 例）、50 mg 群 1 例（末梢動脈閉塞性疾患）、100 mg 群 2 例（血清フェリチン増加、鼻炎、嘔吐、咳嗽、労作性呼吸困難、急性冠動脈症候群、急性腎不全、糖尿病性ケトアシドーシス、高血糖、低血圧及び下気道感染の 1 例、悪心、倦怠感及びしゃっくりの 1 例）であった。このうち、100 mg 群で発現した嘔吐、急性冠動脈症候群、低血圧及び倦怠感は治験薬と因果関係があると判断された。

PHI116581 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例にみられた。プラセボ群の 1 例（6%）は虫垂炎（重篤な有害事象）の発現により治験薬投与を中止したが、治験薬との因果関係はなしと判断された。0.5 mg 群の 1 例（6%）は嘔吐、無力症、浮動性めまい及び悪心を発現し、いずれの事象も治験薬との因果関係はありと判断された。

2.7.4.2.1.4.1.3.　その他の試験における HD 患者

HD 患者を対象としたその他の試験において、治験薬投与中止に至った治療期間中の有害事象のうち、ダプロデュスタット群の 2 例以上に発現したのは貧血のみであった。

PHI112844 試験

HD 患者集団では 3 例（8%）が有害事象により試験を中止し、内訳はプラセボ群 2 例（貧血の 1 例、低血圧、変形性脊椎炎、貧血の 1 例）、25 mg 群 1 例（動静脈瘻血栓症）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判断された。

PHI116582 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象は 0.5 mg 群の 1 例（5%）及び 2 mg 群の 2 例（10%）に発現した。

0.5 mg 群の 1 例は貧血により中止した。本事象は治験薬との因果関係はありと判断された。

2 mg 群の 1 例は、貧血及び胃腸出血（重篤な有害事象）により治験を中止したが、治験薬との因果関係はなしと判断された。もう 1 例は、悪心により治験を中止した。本事象は治験薬との因果関係はありと判断された。

PHI114837 試験（rhEPO 低反応性 HD 患者対象試験）

本試験では 5 例（33%）で 6 件の治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象が発現した。発現した事象は心停止（重篤）、消化管ストーマ合併症（重篤）、血腫（重篤）、下部

消化管出血（重篤）が各 1 例、疲労及び四肢痛が 1 例であった。いずれの事象も、ダプロデュスタットとの因果関係はなしと判断された。

204836 試験（週 3 回投与試験）

治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象は、ダプロデュスタット群合計の 2 例に発現した。発現した事象は 15 mg 群の 1 例（5%）にみられた高血圧クリーゼ、及び 30 mg 群の 1 例（5%）にみられた不安定狭心症で、いずれも重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係はなしと判断された。

2.7.4.2.1.4.2.　特に関心のある有害事象

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

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

これらの特に関心のある有害事象は、社内安全性レビューチームによって治験中に評価された。特に関心のある有害事象に該当するか否かの判断は、治験薬投与を開始してから発症するまでの時間、有害事象の持続時間、報告された他の有害事象、ベースライン時の既往歴／合併症、併用薬等を含む個別症例の詳細に基づいた。対照群のある試験で報告された有害事象は、盲検下でレビューを行った。

なお、海外第 IIa 相試験である PHI112844 試験の終了後に特に関心のある有害事象を定義したため、PHI112844 試験の結果は本項には含めない。

主要な試験では、併合解析として治療期間中の特に関心のある有害事象を集計した。その他の試験では、個別の試験でみられた事象をカテゴリー毎に合計して提示した。

2.7.4.2.1.4.2.1.　主要な試験（併合）結果の概略

治療期間中の特に関心のある有害事象の概略を表 2.7.4.2-32 に示す。全患者集団では、特に関心のある有害事象の発現率はダプロデュスタット群（20.59/100 人年）と対照群（16.94/100 人年）で概ね同程度であった。対象患者別では、特に関心のある有害事象の全発現率は ND 患者及び HD 患者では投与群を問わずに概ね同程度であった。PD 患者では他の集団と比べて数値上わずかに高かったが、臨床的に意味のある差ではなかった。

最も発現率の高かったカテゴリーは、「死亡、心筋梗塞、脳卒中、心不全、血栓塞栓症、血管アクセスの血栓症」であり、次いで「食道及び胃粘膜びらんの発現」、「増殖性網膜症、

黄斑浮腫、脈絡膜血管新生」であった。各カテゴリーの発現率には両群間で臨床的に意味のある差はみられなかった。

更に、主要な 6 試験での併合解析結果を裏付けるために、ESA 注射剤を対照群として用いた 4 試験（PHI113633、PHI113747、201753、201754 試験）の結果のみを併合し、Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）法により調整した有害事象の発現割合及び相対リスクを算出した（表 2.7.4.2-33）。なお、この 4 試験の併合解析には 201753 試験の PD 患者（コホート 2）は含めなかった。「過度の赤血球生成に続発する血栓症及び／又は組織虚血」及び「肺動脈性肺高血圧」カテゴリーは、対照群で該当する事象が発現しなかったために相対リスクが算出されなかった。

対照群に対するダプロデュスタット群の相対リスクは 4 試験併合の全患者集団で 0.36～1.19 の範囲内で、95%信頼区間が広く重複しており、両群間で差が認められなかった。対象患者別では、「死亡、心筋梗塞、脳卒中、心不全、血栓塞栓症、血管アクセスの血栓症」カテゴリーに該当する事象の相対リスクが血管アクセスのない ND 患者で低い傾向がみられたものの、その他のカテゴリーでは ND 患者及び HD 患者で概ね同程度であった。いずれの患者集団でも相対リスクの 95%信頼区間が 1 を含んでいなかったカテゴリーはなかった。

表 2.7.4.2-32　治療期間中の特に関心のある有害事象の概略（主要 6 試験併合：Safety 集団）

Category of AE of Special Interest	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=794)	Rate[1]	n (%) (N=404)	Rate[1]	n (%) (N=319)	Rate[1]	n (%) (N=230)	Rate[1]	n (%) (N=419)	Rate[1]	n (%) (N=174)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
Any Events	89 (11)	20.59	50 (12)	16.94	32 (10)	16.82	27 (12)	16.82	45 (11)	22.63	23 (13)	17.09	12 (21)	27.92
死亡、心筋梗塞、脳卒中、心不全、血栓塞栓症、血管アクセスの血栓症	44 (6)	9.94	25 (6)	8.20	9 (3)	4.61	13 (6)	7.92	28 (7)	13.84	12 (7)	8.53	7 (13)	15.51
食道及び胃粘膜びらんの発現	18 (2)	4.00	10 (2)	3.26	8 (3)	4.10	5 (2)	3.02	7 (2)	3.36	5 (3)	3.54	3 (5)	6.43
増殖性網膜症、黄斑浮腫、脈絡膜血管新生	16 (2)	3.55	10 (2)	3.26	9 (3)	4.61	6 (3)	3.64	6 (1)	2.89	4 (2)	2.82	1 (2)	2.10
癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発	8 (1)	1.77	4 (<1)	1.29	4 (1)	2.03	3 (1)	1.80	3 (<1)	1.44	1 (<1)	0.69	1 (2)	2.10
関節リウマチの増悪	3 (<1)	0.66	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	2 (<1)	0.96	1 (<1)	0.69	1 (2)	2.08
肺動脈性肺高血圧	4 (<1)	0.88	0	-	0	-	0	-	3 (<1)	1.44	0	-	1 (2)	2.08
過度の赤血球生成に続発する血栓症及び／又は組織虚血	3 (<1)	0.66	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	2 (4)	4.16
心筋症	1 (<1)	0.22	1 (<1)	0.32	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	1 (<1)	0.70	0	-

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.21, Table 2.22
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

表 2.7.4.2-33　治療期間中の特に関心のある有害事象の調整済み有害事象発現割合及び相対リスク（主要 4 試験併合：Safety 集団）

Category of AE of Special Interest	All		ND		HD	
	Daprodustat (N=632)	ESA Control (N=404)	Daprodustat (N=319)	ESA Control (N=230)	Daprodustat (N=313)	ESA Control (N=174)
死亡、心筋梗塞、脳卒中、心不全、血栓塞栓症、血管アクセスの血栓症						
Number with Event[1], n (%) [95% CI]	32 (4.6) [3.2, 6.7]	25 (6.0) [4.1, 8.8]	9 (2.8) [1.5, 5.3]	13 (5.4) [3.2, 9.2]	23 (7.0) [4.5, 10.8]	12 (6.7) [3.9, 11.6]
Adjusted Treatment Difference[2] (95% CI)	-1.3 (-4.5, 1.5)	-	-2.6 (-6.7, 0.8)	-	0.4 (-5.2, 5.2)	-
Relative Risk[3] (95% CI)	0.78 (0.44, 1.35)	-	0.51 (0.21, 1.23)	-	1.05 (0.50, 2.21)	-
増殖性網膜症、黄斑浮腫、脈絡膜血管新生						
Number with Event[1], n (%) [95% CI]	15 (2.7) [1.6, 4.5]	10 (2.3) [1.3, 4.6]	9 (2.9) [1.5, 5.6]	6 (2.5) [1.2, 5.5]	6 (2.4) [1.0, 5.3]	4 (2.0) [0.8, 7.9]
Adjusted Treatment Difference[2] (95% CI)	0.4 (-1.9, 2.5)	-	0.5 (-2.8, 3.4)	-	0.3 (-3.9, 3.4)	-
Relative Risk[3] (95% CI)	1.19 (0.52, 2.72)	-	1.19 (0.42, 3.43)	-	1.17 (0.30, 4.52)	-
食道及び胃粘膜びらんの発現						
Number with Event[1], n (%) [95% CI]	14 (2.5) [1.5, 4.2]	10 (2.3) [1.3, 4.7]	8 (2.8) [1.4, 5.6]	5 (2.2) [0.9, 5.1]	6 (2.0) [0.9, 4.7]	5 (2.5) [1.1, 8.6]
Adjusted Treatment Difference[2] (95% CI)	0.1 (-2.2, 2.2)	-	0.6 (-2.6, 3.5)	-	-0.5 (-4.9, 2.6)	-
Relative Risk[3] (95% CI)	1.06 (0.46, 2.42)	-	1.28 (0.44, 3.69)	-	0.81 (0.21, 3.10)	-
癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発						
Number with Event[1], n (%) [95% CI]	7 (1.0) [0.5, 2.6]	4 (0.9) [0.4, 3.5]	4 (1.4) [0.6, 3.7]	3 (1.2) [0.4, 5.2]	3 (0.5) [0.2, 3.4]	1 (0.5) [0.1, 5.6]
Adjusted Treatment Difference[2] (95% CI)	0.2 (-1.8, 1.6)	-	0.3 (-2.8, 2.5)	-	0.0 (-3.5, 2.3)	-
Relative Risk[3] (95% CI)	1.19 (0.29, 4.76)	-	1.22 (0.26, 5.70)	-	1.08 (0.05, 24.72)	-
肺動脈性肺高血圧						
Number with Event[1], n (%) [95% CI]	3 (0.4) [0.1, 2.0]	0	0	0	3 (0.9) [0.3, 2.9]	0
心筋症						
Number with Event[1], n (%) [95% CI]	1 (0.1) [0.0, 2.7]	1 (0.2) [0.0, 4.4]	1 (0.2) [0.0, 2.8]	0	0	1 (0.5) [0.1, 5.6]
Adjusted Treatment Difference[2] (95% CI)	-0.1 (-2.1, 1.3)	-	-	-	-	-
Relative Risk[3] (95% CI)	0.64 (0.02, 18.07)	-	-	-	-	-
関節リウマチの増悪						
Number with Event[1], n (%) [95% CI]	1 (0.1) [0.0, 2.6]	1 (0.2) [0.0, 4.4]	0	0	1 (0.2) [0.0, 2.9]	1 (0.5) [0.1, 5.6]
Adjusted Treatment Difference[2] (95% CI)	-0.1 (-2.2, 1.2)	-	-	-	-0.3 (-3.8, 1.8)	-
Relative Risk[3] (95% CI)	0.36 (0.01, 21.87)	-	-	-	0.36 (0.01, 21.87)	-
過度の赤血球生成に続発する血栓症及び／又は組織虚血						
Number with Event[1], n (%) [95% CI]	1 (0.1) [0.0, 2.7]	0	1 (0.2) [0.0, 2.8]	0	0	0

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.37, Table 2.38
CI=Confidence Interval
Note: Study included in this summary: PHI113633, PHI113747, 201753 (cohort 1 and cohort 3), and 201754
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, 201754)
Note: Treatment differences and relative risks are for daprodustat compared to ESA control.

1. CMH weighted percentages and 95% Wilson confidence interval.
2. Difference (%): Proportion on daprodustat - Proportion on ESA control. CMH weights are used to adjust for study and Newcombe confidence intervals are produced.
3. Relative Risk Proportion of daprodustat vs. ESA control. CMH weighted relative risk and 95% Wald confidence interval.

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

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

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

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

2.7.4.2.1.4.2.2.1.　主要な試験（併合）

「過度の赤血球生成に続発する血栓症及び／又は組織虚血」カテゴリーに該当する治療期間中の有害事象は、ダプロデュスタット群の 3 例（0.66/100 人年）に発現し、対照群では発現しなかった（表 2.7.4.2-34）。この 3 例中 2 例は、非対照で評価した 201753 試験（目標 Hgb 値は 11.0～13.0 g/dL と設定）における PD 患者 2 例であり、深部静脈血栓症を発現した ESA 非使用者の 1 例は Hgb 値が 13.1 g/dL、心筋梗塞を発現した ESA 使用者の 1 例は Hgb 値が 13.3 g/dL となったことによって本カテゴリーの条件に該当した。残りの 1 例は心室血栓症を発現した PHI113747 試験の ND 患者（非日本人）であった。本被験者には心筋梗塞の既往があり、Hgb 値は 12.4 g/dL で PHI113747 試験の目標値を上回っており、過去 4 週間の Hgb 上昇は 2.6 g/dL であった。これらの事象のうち、深部静脈血栓症及び心筋梗塞は「死亡、心筋梗塞、脳卒中、心不全、血栓塞栓症、血管アクセスの血栓症」カテゴリーにも含まれた。

表 2.7.4.2-34　「過度の赤血球生成に続発する血栓症及び／又は組織虚血」に該当する治療期間中の有害事象

（主要 6 試験併合：Safety 集団）

PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=794)	Rate[1]	n (%) (N=404)	Rate[1]	n (%) (N=319)	Rate[1]	n (%) (N=230)	Rate[1]	n (%) (N=419)	Rate[1]	n (%) (N=174)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
本カテゴリーの有害事象発現例数	3 (<1)	0.66	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	2 (4)	4.16
心室血栓症	1 (<1)	0.22	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	0	-
深部静脈血栓症	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
心筋梗塞	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.21, Table 2.22
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

2.7.4.2.1.4.2.2.2.　その他の試験における ND／HD 患者

その他の試験では、ND 患者及び HD 患者のいずれの集団においても「過度の赤血球生成に続発する血栓症及び／又は組織虚血」カテゴリーに該当する治療期間中の有害事象の発現は認められなかった。

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

2.7.4.2.1.4.2.3.1.　主要な試験（併合）

特に関心のある有害事象カテゴリーの中では、「死亡、心筋梗塞、脳卒中、心不全、血栓塞栓症、血管アクセスの血栓症」カテゴリーに該当する有害事象の発現が両群共に最も多かった。

本カテゴリーに該当する治療期間中の有害事象の発現率は、全患者集団でダプロデュスタット群（9.94/100 人年）と対照群（8.20/100 人年）で同程度であった（表 2.7.4.2-35）。

この複合カテゴリーのうち、最もよくみられた事象のタイプは心不全関連（心不全又は左室不全の用語を含む事象）であり、報告された事象の発現例数は両群間で同程度であった。心停止（ダプロデュスタット群 3 例、対照群 0 例、以下同順）と同様に、急性心筋梗塞（3 例、0 例）、心筋梗塞（1 例、0 例）又は心筋虚血（1 例、0 例）は、ダプロデュスタット群で対照群より多くの被験者に報告された。これらの事象の多く（急性心筋梗塞及び心停止の各 3 例、このうち日本人は急性心筋梗塞の 1 例のみ）は PHI113633 試験で発現していた。PHI113633 試験はベースライン時の心血管系リスクに両群間で不均衡があり（2.7.4.2.1.2.1.）、不均衡なランダム化方法（2.7.4.1.1.1.1.）のために対照群の被験者数が少なかった。一方、不整脈［0 例、1 例（死亡は目撃されなかった）］及び冠動脈硬化症（0 例、1 例）は対照群で多かった。脳梗塞の発現例数は両群間で同じであり、血管解離及び動脈瘤破裂に一致する有害事象についても両群間で差がなかった。心血管系事象の発現例数が少なかったことから、確固たる結論を出すことは困難であると考える。

対象患者別でみると、ダプロデュスタット群は ND 患者での発現率が低く（ダプロデュスタット群 4.61/100 人年、対照群 7.92/100 人年、以下同順）、HD 患者（13.84/100 人年、8.53/100 人年）及び PD 患者（15.51/100 人年）で高い傾向があった。これは、ND 患者が本カテゴリーに含まれる血管アクセス及び透析デバイスに関連した血栓症に関連した有害事象がないことから予想される結果であり、これらの事象は HD 患者が ESA 注射剤を使用することによって報告されている。血管アクセス及び透析デバイスに関連した血栓症はダプロデュスタット群（1%未満）及び対照群（1%未満～1%）のいずれにおいても発現率が低く、両群間で同程度であった。

HD 患者でみられた群間差は、PHI113633 試験での結果に起因していると考えられる。PHI113633 試験での発現割合はダプロデュスタット群で 8%（177 例中 14 例）、対照群は 5%（39 例中 2 例）であった。このうち日本人被験者はダプロデュスタット群の 1 例のみであり、残りのダプロデュスタット群の 13 例及び対照群の 2 例は非日本人被験者であった。

また、主要 4 試験でのダプロデュスタット群の対照群に対する本カテゴリーの相対リスク（95%信頼区間）は、全患者集団で 0.78（0.44, 1.35）、ND 患者で 0.51（0.21, 1.23）、HD 患者で 1.05（0.50, 2.21）であった（表 2.7.4.2-33）。この結果は本カテゴリーに該当する事象の全発現率に両群間で差がなかったことを裏付けるものであった。

表 2.7.4.2-35 「死亡、心筋梗塞、脳卒中、心不全、血栓塞栓症、血管アクセスの血栓症」に該当する治療期間中の有害事象

（主要 6 試験併合：Safety 集団）

PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=794)	Rate[1]	n (%) (N=404)	Rate[1]	n (%) (N=319)	Rate[1]	n (%) (N=230)	Rate[1]	n (%) (N=419)	Rate[1]	n (%) (N=174)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
本カテゴリーの有害事象発現例数	44 (6)	9.94	25 (6)	8.20	9 (3)	4.61	13 (6)	7.92	28 (7)	13.84	12 (7)	8.53	7 (13)	15.51
うっ血性心不全	6 (<1)	1.33	8 (2)	2.59	3 (<1)	1.53	6 (3)	3.64	0	-	2 (1)	1.39	3 (5)	6.46
心不全	5 (<1)	1.10	2 (<1)	0.64	1 (<1)	0.51	2 (<1)	1.20	3 (<1)	1.44	0	-	1 (2)	2.12
シャント狭窄	4 (<1)	0.88	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	4 (<1)	1.93	1 (<1)	0.69	0	-
急性心筋梗塞	3 (<1)	0.66	0	-	0	-	0	-	3 (<1)	1.43	0	-	0	-
心停止	3 (<1)	0.66	0	-	0	-	0	-	3 (<1)	1.44	0	-	0	-
シャント閉塞	3 (<1)	0.66	2 (<1)	0.64	0	-	0	-	3 (<1)	1.44	2 (1)	1.40	0	-
脳梗塞	2 (<1)	0.44	2 (<1)	0.64	1 (<1)	0.51	1 (<1)	0.60	1 (<1)	0.48	1 (<1)	0.69	0	-
網膜静脈閉塞	2 (<1)	0.44	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	2 (<1)	0.96	1 (<1)	0.69	0	-
深部静脈血栓症	2 (<1)	0.44	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
動静脈瘻血栓症	2 (<1)	0.44	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	2 (<1)	0.96	1 (<1)	0.69	0	-
シャント血栓症	2 (<1)	0.44	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	2 (<1)	0.96	1 (<1)	0.69	0	-
呼吸困難	1 (<1)	0.22	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	0	-
出血性ショック	1 (<1)	0.22	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	0	-
上大静脈狭窄	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	0	-
心筋虚血の心電図所見	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
心筋梗塞	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
心筋虚血	1 (<1)	0.22	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	0	-
急性心不全	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	0	-
プリンツメタル狭心症	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.10
静脈閉塞	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	0	-
動静脈グラフト血栓症	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	0	-
医療機器関連血栓症	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	0	-
移植片血栓症	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	0	-
大動脈解離	0	-	1 (<1)	0.32	0	-	1 (<1)	0.60	0	-	0	-	0	-
不整脈	0	-	1 (<1)	0.32	0	-	1 (<1)	0.60	0	-	0	-	0	-
冠動脈硬化症	0	-	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.69	0	-

PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=794)	Rate[1]	n (%) (N=404)	Rate[1]	n (%) (N=319)	Rate[1]	n (%) (N=230)	Rate[1]	n (%) (N=419)	Rate[1]	n (%) (N=174)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
左室不全	0	-	1 (<1)	0.32	0	-	1 (<1)	0.60	0	-	0	-	0	-
肺うっ血	0	-	1 (<1)	0.32	0	-	1 (<1)	0.60	0	-	0	-	0	-
肺水腫	0	-	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.70	0	-
網膜動脈閉塞	0	-	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.70	0	-
シャント機能不全	0	-	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.70	0	-

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.21, Table 2.22
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

2.7.4.2.1.4.2.3.2.　その他の試験における ND 患者

ND 患者では「死亡、心筋梗塞、脳卒中、心不全、血栓塞栓症、血管アクセスの血栓症」カテゴリーに該当する治療期間中の有害事象は報告されなかった。

2.7.4.2.1.4.2.3.3.　その他の試験における HD 患者

HD 患者では、本カテゴリーに該当する治療期間中の有害事象は、ダプロデュスタット群で 192 例中 7 例に報告され、プラセボ群では 45 例中 1 例であった。ダプロデュスタット群で発現した事象は、動静脈瘻血栓症（2 例）、心停止、急性心筋梗塞、処置後心筋梗塞、うっ血性心不全、及び動静脈グラフト血栓症（各 1 例）であり、プラセボ群で発現した事象は動静脈瘻血栓症（1 例）であった。

2.7.4.2.1.4.2.4.　肺動脈性肺高血圧

2.7.4.2.1.4.2.4.1.　主要な試験（併合）

「肺動脈性肺高血圧」カテゴリーに該当する治療期間中の有害事象は、ダプロデュスタット群の 4 例（0.88/100 人年）に発現し、対照群では発現しなかった（表 2.7.4.2-36）。ダプロデュスタット群で発現した事象は肺動脈圧上昇［HD 患者 2 例（いずれも PHI113633 試験）］及び肺高血圧症［HD 患者 1 例（201754 試験）、PD 患者 1 例（201753 試験）］であった。これら 4 事象はすべて非重篤と評価され、透析中の末期腎疾患患者が含まれていたが、この患者集団は肺動脈圧上昇のリスクが増加している[Bolignano, 2013]。本カテゴリーに該当した 4 例の要約を以下に示す。なお、2 つの国際共同第 IIb 相試験において心エコー検査によって評価した肺動脈収縮期圧の結果（事前に規定した収縮肺動脈圧上昇の中止基準に該当した被験者の結果も含む）は 2.7.4.4.3.に示す。

PHI113633 試験の 1 例の HD 患者は、心筋梗塞、脳卒中、高血圧、高脂血症、弁膜症、透析関連低血圧、2 型糖尿病及び浮腫を含む既往歴／合併症を有していた。本被験者は事前に規定された 8 週時の心エコー検査にて肺動脈収縮期圧が 31.6 mmHg であり、ベースライン（11.5 mmHg）からの上昇が 20 mmHg 以上であったために中止基準に該当し、治験薬投与を中止した。心エコー検査の結果に基づいて肺動脈圧上昇の有害事象が報告されたものの、臨床的には無症候性であった。約 2 ヵ月後の追跡調査時には、肺動脈収縮期圧が 23.2 mmHg へと低下したことが心エコー検査によって確認された。もう 1 例の HD 患者は、脳卒中、高血圧、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患及び慢性閉塞性肺疾患を含む既往歴／合併症を有していた。本被験者も 8 週時の心エコー検査にて肺動脈収縮期圧が 33.8 mmHg であり、ベースライン（13.7 mmHg）からの上昇が 20 mmHg 以上であったために中止基準に該当したが、正式な検査報告書を入手した 12 週時まで治験薬投与を継続した。被験者の希望により、追跡調査の心エコー検査は実施しなかった。8 週時の心エコー検査の結果に基づいて肺動脈圧上昇の有害事象が報告され、治験責任（分担）医師によって治験薬との因果関係があると判断された。

201754 試験の 1 例の HD 患者は、高血圧及び発作性心房細動を含む既往歴／合併症を有していた。本被験者は定期検査で認められた心拡大の進行と駆出率の低下によって冠動脈造

影の検査入院をし、僧帽弁逆流（グレード 1）と診断された。有害事象発現時の安静時肺動脈収縮期圧が 37 mmHg と高く、これは肺高血圧症の診断と一致していた。しかしながら、肺動脈楔入圧も 27 mmHg と高かったことから、2017 年改訂版の肺高血圧治療ガイドライン[JCS, 2017]に基づき、左心性心疾患が肺動脈収縮期圧の上昇に寄与している可能性が示唆された。

201753 試験の 1 例の PD 患者は、高血圧、不整脈及び高脂血症を含む既往歴／合併症を有していた。本被験者は肺塞栓症（肺動脈への進展を伴う右心房内血栓）の重篤な有害事象を発現し、同日に肺高血圧症の有害事象（非重篤）も報告された。これらの事象（肺高血圧症及び肺塞栓症）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。GSK は、肺動脈圧の上昇は肺血栓症の経過において予期せぬ合併症ではないと考えている。

表 2.7.4.2-36　「肺動脈性肺高血圧」に該当する治療期間中の有害事象（主要 6 試験併合：Safety 集団）

PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=794)	Rate[1]	n (%) (N=404)	Rate[1]	n (%) (N=319)	Rate[1]	n (%) (N=230)	Rate[1]	n (%) (N=419)	Rate[1]	n (%) (N=174)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
本カテゴリーの有害事象発現例数	4 (<1)	0.88	0	-	0	-	0	-	3 (<1)	1.44	0	-	1 (2)	2.08
肺動脈圧上昇	2 (<1)	0.44	0	-	0	-	0	-	2 (<1)	0.96	0	-	0	-
肺高血圧症	2 (<1)	0.44	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	1 (2)	2.08

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.21, Table 2.22
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

2.7.4.2.1.4.2.4.2.　その他の試験における ND 患者

ND 患者では、「肺動脈性肺高血圧」カテゴリーに該当する治療期間中の有害事象は、プラセボ群の 1 例で報告された呼吸困難のみであった。

2.7.4.2.1.4.2.4.3.　その他の試験における HD 患者

HD 患者では、本カテゴリーに該当する治療期間中の有害事象は対照群の 1 例で報告された肺水腫のみであった。

2.7.4.2.1.4.2.5.　心筋症

2.7.4.2.1.4.2.5.1.　主要な試験（併合）

「心筋症」カテゴリーに該当する治療期間中の有害事象の発現率は、ダプロデュスタット群（0.22/100 人年）と対照群（0.32/100 人年）で共に低く、同程度であった（表 2.7.4.2-37）。主要 4 試験でのダプロデュスタット群の対照群に対する相対リスク（95%信頼区間）は、全患者集団で 0.64（0.02, 18.07）であり（表 2.7.4.2-33）、両群間で差がなかったことを裏付ける結果であった。

ダプロデュスタット群に発現した事象は駆出率減少（ND 患者）であり、対照群に発現した事象は高血圧性心筋症（HD 患者）であった。本カテゴリーに該当する個々の事象の発現は非常に少なく、両群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.4.2-37　「心筋症」に該当する治療期間中の有害事象（主要 6 試験併合：Safety 集団）

PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=794)	Rate[1]	n (%) (N=404)	Rate[1]	n (%) (N=319)	Rate[1]	n (%) (N=230)	Rate[1]	n (%) (N=419)	Rate[1]	n (%) (N=174)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
本カテゴリーの有害事象発現例数	1 (<1)	0.22	1 (<1)	0.32	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	1 (<1)	0.70	0	-
駆出率減少	1 (<1)	0.22	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	0	-
高血圧性心筋症	0	-	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.70	0	-

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.21, Table 2.22
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

2.7.4.2.1.4.2.5.2.　その他の試験における ND／HD 患者

その他の試験では、「心筋症」カテゴリーに該当する治療期間中の有害事象の発現は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.2.6.　癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発

2.7.4.2.1.4.2.6.1.　主要な試験（併合）

「癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発」カテゴリーに該当する治療期間中の有害事象の発現率は、ダプロデュスタット群（1.77/100 人年）と対照群（1.29/100 人年）で同程度であった（表 2.7.4.2-38）。主要 4 試験でのダプロデュスタット群の対照群に対する相対リスク（95%信頼区間）は、全患者集団で 1.19（0.29, 4.76）であり（表 2.7.4.2-33）、両群間で差がなかったことを裏付ける結果であった。

全患者集団において、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象は肺の悪性新生物のみであり、発現率はダプロデュスタット群（0.44/100 人年）と対照群（0.32/100 人年）は同程度であった。その他の本カテゴリーに該当する個々の事象の発現は非常に少なく、両群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。また、癌の種類や発現部位に関する特定の傾向もみられなかった。

表 2.7.4.2-38　「癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発」に該当する治療期間中の有害事象（主要 6 試験併合：Safety 集団）

PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=794)	Rate[1]	n (%) (N=404)	Rate[1]	n (%) (N=319)	Rate[1]	n (%) (N=230)	Rate[1]	n (%) (N=419)	Rate[1]	n (%) (N=174)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
本カテゴリーの有害事象発現例数	8 (1)	1.77	4 (<1)	1.29	4 (1)	2.03	3 (1)	1.80	3 (<1)	1.44	1 (<1)	0.69	1 (2)	2.10
肺の悪性新生物	2 (<1)	0.44	1 (<1)	0.32	1 (<1)	0.51	1 (<1)	0.60	1 (<1)	0.48	0	-	0	-
基底細胞癌	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	0	-
乳癌	1 (<1)	0.22	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	0	-
腎明細胞癌	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.10
肝癌	1 (<1)	0.22	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	0	-
皮膚転移	0	-	1 (<1)	0.32	0	-	1 (<1)	0.60	0	-	0	-	0	-
卵巣癌	1 (<1)	0.22	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	0	-
膵癌	0	-	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.69	0	-
形質細胞性骨髄腫	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	0	-
直腸癌	0	-	1 (<1)	0.32	0	-	1 (<1)	0.60	0	-	0	-	0	-
腎癌	0	-	1 (<1)	0.32	0	-	1 (<1)	0.60	0	-	0	-	0	-

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.21, Table 2.22
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

2.7.4.2.1.4.2.6.2.　その他の試験における ND／HD 患者

その他の試験では、「癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発」カテゴリーに該当する治療期間中の有害事象の発現は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.2.7.　関節リウマチの増悪

2.7.4.2.1.4.2.7.1.　主要な試験（併合）

「関節リウマチの増悪」カテゴリーに該当する治療期間中の有害事象の発現率は、ダプロデュスタット群（0.66/100 人年）と対照群（0.32/100 人年）で同程度であった（表 2.7.4.2-39）。主要 4 試験でのダプロデュスタット群の対照群に対する相対リスク（95%信頼区間）は、全患者集団で 0.36（0.01, 21.87）であり（表 2.7.4.2-33）、両群間で差がなかったことを裏付ける結果であった。

ダプロデュスタット群に発現した事象は関節痛（HD 患者 2 例）及び関節リウマチ（PD 患者 1 例）であり、対照群に発現した事象は関節リウマチ（HD 患者 1 例）であった。本カテゴリーに該当する個々の事象の発現は非常に少なく、両群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.4.2-39　「関節リウマチの増悪」に該当する治療期間中の有害事象（主要 6 試験併合：Safety 集団）

PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=794)	Rate[1]	n (%) (N=404)	Rate[1]	n (%) (N=319)	Rate[1]	n (%) (N=230)	Rate[1]	n (%) (N=419)	Rate[1]	n (%) (N=174)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
本カテゴリーの有害事象発現例数	3 (<1)	0.66	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	2 (<1)	0.96	1 (<1)	0.69	1 (2)	2.08
関節痛	2 (<1)	0.44	0	-	0	-	0	-	2 (<1)	0.96	0	-	0	-
関節リウマチ	1 (<1)	0.22	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.69	1 (2)	2.08

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.21, Table 2.22
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

2.7.4.2.1.4.2.7.2.　その他の試験における ND／HD 患者

その他の試験では、「関節リウマチの増悪」カテゴリーに該当する治療期間中の有害事象の発現は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.2.8.　増殖性網膜症、黄斑浮腫、脈絡膜血管新生

2.7.4.2.1.4.2.8.1.　主要な試験（併合）

「増殖性網膜症、黄斑浮腫、脈絡膜血管新生」カテゴリーに該当する治療期間中の有害事象の発現率は、ダプロデュスタット群（3.55/100 人年）と対照群（3.26/100 人年）で同程度であった（表 2.7.4.2-40）。主要 4 試験でのダプロデュスタット群の対照群に対する相対リスク（95%信頼区間）は、全患者集団で 1.19（0.52, 2.72）であり（表 2.7.4.2-33）、両群間で差がなかったことを裏付ける結果であった。

いずれかの投与群で発現率が 1/100 人年以上であった事象は黄斑浮腫のみであり、発現率はダプロデュスタット群（2.21/100 人年）と対照群（2.27/100 人年）で同程度であった。本カテゴリーに該当する個々の事象の発現は非常に少なく、両群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

なお、眼科専門医による眼科検査において治療期間中に異常所見がみられた被験者の割合は、両群共に同程度であった（2.7.4.4.4.1.1.）。

表 2.7.4.2-40　「増殖性網膜症、黄斑浮腫、脈絡膜血管新生」に該当する治療期間中の有害事象（主要 6 試験併合：Safety 集団）

PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=794)	Rate[1]	n (%) (N=404)	Rate[1]	n (%) (N=319)	Rate[1]	n (%) (N=230)	Rate[1]	n (%) (N=419)	Rate[1]	n (%) (N=174)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
本カテゴリーの有害事象発現例数	16 (2)	3.55	10 (2)	3.26	9 (3)	4.61	6 (3)	3.64	6 (1)	2.89	4 (2)	2.82	1 (2)	2.10
黄斑浮腫	10 (1)	2.21	7 (2)	2.27	5 (2)	2.54	5 (2)	3.03	4 (<1)	1.92	2 (1)	1.40	1 (2)	2.10
糖尿病網膜症	3 (<1)	0.66	1 (<1)	0.32	3 (<1)	1.53	1 (<1)	0.60	0	-	0	-	0	-
前房隅角血管新生	2 (<1)	0.44	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	2 (<1)	0.96	1 (<1)	0.70	0	-
新生血管加齢黄斑変性	1 (<1)	0.22	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	0	-
網膜出血	0	-	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.70	0	-

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.21, Table 2.22
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

2.7.4.2.1.4.2.8.2.　その他の試験における ND／HD 患者

その他の試験では、「増殖性網膜症、黄斑浮腫、脈絡膜血管新生」カテゴリーに該当する治療期間中の有害事象の発現は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.2.9.　食道及び胃粘膜びらんの発現

2.7.4.2.1.4.2.9.1.　主要な試験（併合）

「食道及び胃粘膜びらんの発現」カテゴリーに該当する治療期間中の有害事象の発現率は、ダプロデュスタット群（4.00/100 人年）と対照群（3.26/100 人年）で同程度であった（表 2.7.4.2-41）。主要 4 試験でのダプロデュスタット群の対照群に対する相対リスク（95%信頼区間）は、全患者集団で 1.06（0.46, 2.42）であり（表 2.7.4.2-33）、両群間で差がなかったことを裏付ける結果であった。

いずれかの投与群で発現率が 1/100 人年以上であった事象はびらん性胃炎のみであり、発現率はダプロデュスタット群で 1.32/100 人年、対照群で 0.64/100 人年であった。本カテゴリーに該当する個々の事象の発現は非常に少なく、両群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.4.2-41 「食道及び胃粘膜びらんの発現」に該当する治療期間中の有害事象（主要 6 試験併合：Safety 集団）

PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=794)	Rate[1]	n (%) (N=404)	Rate[1]	n (%) (N=319)	Rate[1]	n (%) (N=230)	Rate[1]	n (%) (N=419)	Rate[1]	n (%) (N=174)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
本カテゴリーの有害事象発現例数	18 (2)	4.00	10 (2)	3.26	8 (3)	4.10	5 (2)	3.02	7 (2)	3.36	5 (3)	3.54	3 (5)	6.43
びらん性胃炎	6 (<1)	1.32	2 (<1)	0.64	2 (<1)	1.02	0	-	3 (<1)	1.44	2 (1)	1.40	1 (2)	2.10
慢性胃炎	2 (<1)	0.44	2 (<1)	0.65	0	-	1 (<1)	0.60	1 (<1)	0.48	1 (<1)	0.70	1 (2)	2.10
胃潰瘍	2 (<1)	0.44	2 (<1)	0.64	2 (<1)	1.01	1 (<1)	0.60	0	-	1 (<1)	0.69	0	-
胃炎	1 (<1)	0.22	2 (<1)	0.64	1 (<1)	0.51	2 (<1)	1.20	0	-	0	-	0	-
胃食道逆流性疾患	2 (<1)	0.44	1 (<1)	0.32	1 (<1)	0.51	1 (<1)	0.60	0	-	0	-	1 (2)	2.10
びらん性十二指腸炎	1 (<1)	0.22	1 (<1)	0.32	0	-	1 (<1)	0.60	1 (<1)	0.48	0	-	0	-
バレット食道	1 (<1)	0.22	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	0	-
十二指腸穿孔	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	0	-
十二指腸潰瘍	1 (<1)	0.22	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	0	-
胃腸出血	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	0	-
出血性びらん性胃炎	0	-	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.70	0	-

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.21, Table 2.22
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

2.7.4.2.1.4.2.9.2.　その他の試験における ND 患者

ND 患者では、「食道及び胃粘膜びらんの発現」カテゴリーに該当する治療期間中の有害事象は、ダプロデュスタット群の 1 例で報告された胃食道逆流性疾患のみであった。

2.7.4.2.1.4.2.9.3.　その他の試験における HD 患者

HD 患者では、本カテゴリーに該当する治療期間中の有害事象はプラセボ群の 1 例で報告されたヘリコバクター性胃炎のみであった。

2.7.4.2.1.5.　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1.　主要な試験（併合）

2.7.4.2.1.5.1.1.　よくみられた SOC

全患者集団において治療期間中に最もよくみられた有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であり、発現率はダプロデュスタット群（97.15/100 人年）と対照群（99.61/100 人年）で同程度であった（表 2.7.4.2-42）。ダプロデュスタット群で発現率が高かった他の SOC は、「胃腸障害」、「傷害、中毒および処置合併症」及び「筋骨格系および結合組織障害」であった。各 SOC の有害事象発現率は、ダプロデュスタット群と対照群で同程度であった。

表 2.7.4.2-42　治療期間中の SOC 別の有害事象（主要 6 試験併合：Safety 集団）

SOC	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N= 794)	Rate[1]	n (%) (N= 404)	Rate[1]	n (%) (N= 319)	Rate[1]	n (%) (N= 230)	Rate[1]	n (%) (N= 419)	Rate[1]	n (%) (N= 174)	Rate[1]	n (%) (N= 56)	Rate[1]
Any Event	616 (78)	356.14	350 (87)	305.33	256 (80)	310.72	188 (82)	256.20	306 (73)	400.35	162 (93)	392.74	54 (96)	381.79
感染症および寄生虫症	308 (39)	97.15	205 (51)	99.61	114 (36)	76.29	99 (43)	84.50	151 (36)	105.47	106 (61)	119.57	43 (77)	175.94
胃腸障害	206 (26)	55.57	140 (35)	55.27	70 (22)	40.31	69 (30)	48.21	112 (27)	68.69	71 (41)	64.45	24 (43)	70.52
傷害、中毒および処置合併症	143 (18)	36.34	94 (23)	35.89	33 (10)	17.90	26 (11)	16.73	104 (25)	63.38	68 (39)	63.87	6 (11)	13.33
筋骨格系および結合組織障害	136 (17)	33.30	99 (25)	36.95	51 (16)	28.67	50 (22)	33.96	69 (16)	36.62	49 (28)	40.60	16 (29)	38.04
皮膚および皮下組織障害	113 (14)	27.55	62 (15)	21.85	45 (14)	24.91	32 (14)	20.85	55 (13)	29.06	30 (17)	23.03	13 (23)	32.32
代謝および栄養障害	105 (13)	25.01	50 (12)	17.21	48 (15)	26.18	34 (15)	22.14	45 (11)	23.19	16 (9)	11.69	12 (21)	28.22
眼障害	86 (11)	20.13	54 (13)	18.64	39 (12)	21.23	30 (13)	18.99	38 (9)	19.02	24 (14)	18.22	9 (16)	20.53
神経系障害	76 (10)	17.72	48 (12)	16.50	30 (9)	15.98	20 (9)	12.53	40 (10)	20.38	28 (16)	21.32	6 (11)	13.38
一般・全身障害および投与部位の状態	81 (10)	18.85	39 (10)	13.15	30 (9)	15.90	22 (10)	13.66	45 (11)	23.01	17 (10)	12.54	6 (11)	13.21
呼吸器、胸郭および縦隔障害	76 (10)	17.78	44 (11)	14.96	26 (8)	13.95	27 (12)	17.24	41 (10)	20.76	17 (10)	12.36	9 (16)	20.68
臨床検査	67 (8)	15.52	38 (9)	12.80	33 (10)	17.88	21 (9)	13.18	30 (7)	15.04	17 (10)	12.37	4 (7)	8.37
血管障害	65 (8)	15.00	32 (8)	10.77	24 (8)	12.69	14 (6)	8.68	34 (8)	16.97	18 (10)	13.25	7 (13)	15.99
腎および尿路障害	48 (6)	10.86	44 (11)	14.59	42 (13)	22.48	38 (17)	23.81	4 (<1)	1.92	6 (3)	4.23	2 (4)	4.25
心臓障害	56 (7)	12.72	33 (8)	10.97	16 (5)	8.27	17 (7)	10.43	32 (8)	15.82	16 (9)	11.61	8 (14)	18.00
精神障害	24 (3)	5.37	13 (3)	4.23	12 (4)	6.22	6 (3)	3.61	10 (2)	4.84	7 (4)	4.96	2 (4)	4.25
耳および迷路障害	16 (2)	3.55	10 (2)	3.26	7 (2)	3.57	5 (2)	3.04	6 (1)	2.89	5 (3)	3.51	3 (5)	6.40
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	13 (2)	2.88	7 (2)	2.26	7 (2)	3.57	4 (2)	2.40	5 (1)	2.42	3 (2)	2.09	1 (2)	2.10
肝胆道系障害	11 (1)	2.44	6 (1)	1.94	6 (2)	3.08	1 (<1)	0.60	4 (<1)	1.92	5 (3)	3.50	1 (2)	2.08
免疫系障害	11 (1)	2.44	6 (1)	1.94	5 (2)	2.56	3 (1)	1.81	6 (1)	2.89	3 (2)	2.09	0	-
生殖系および乳房障害	14 (2)	3.10	3 (<1)	0.97	8 (3)	4.10	2 (<1)	1.20	6 (1)	2.88	1 (<1)	0.69	0	-
内分泌障害	9 (1)	1.99	6 (1)	1.94	6 (2)	3.06	4 (2)	2.42	2 (<1)	0.96	2 (1)	1.39	1 (2)	2.11
血液およびリンパ系障害	9 (1)	1.99	2 (<1)	0.64	3 (<1)	1.52	2 (<1)	1.20	6 (1)	2.89	0	-	0	-

SOC	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N= 794)	Rate[1]	n (%) (N= 404)	Rate[1]	n (%) (N= 319)	Rate[1]	n (%) (N= 230)	Rate[1]	n (%) (N= 419)	Rate[1]	n (%) (N= 174)	Rate[1]	n (%) (N= 56)	Rate[1]
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (<1)	0.44	2 (<1)	0.64	1 (<1)	0.51	0	-	1 (<1)	0.48	2 (1)	1.39	0	-
製品の問題	2 (<1)	0.44	0	-	0	-	0	-	2 (<1)	0.96	0	-	0	-

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.3, Table 2.4
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

2.7.4.2.1.5.1.2.　重度の有害事象の SOC

全患者集団において治療期間中によくみられた重度の有害事象の SOC は、「腎および尿路障害」、「心臓障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」であった（表 2.7.4.2-43）。いずれかの投与群で重度の有害事象の発現割合が 2%以上であった SOC は、「腎および尿路障害」（ダプロデュスタット群 2%、対照群 2%、以下同順）、「心臓障害」（2%、1%）、「感染症および寄生虫症」（1%未満、2%）であり、両群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.4.2-43　治療期間中の SOC 別の重度の有害事象（主要 6 試験併合：Safety 集団）

SOC, n (%)	All		ND		HD		PD
	Daprodustat (N=794)	ESA Control (N=404)	Daprodustat (N=319)	ESA Control (N=230)	Daprodustat (N=419)	ESA Control (N=174)	Daprodustat (N=56)
重度の有害事象発現例数	74 (9)	36 (9)	34 (11)	23 (10)	32 (8)	13 (7)	8 (14)
腎および尿路障害	14 (2)	10 (2)	13 (4)	10 (4)	1 (<1)	0	0
心臓障害	14 (2)	6 (1)	5 (2)	2 (<1)	7 (2)	4 (2)	2 (4)
傷害、中毒および処置合併症	9 (1)	0	3 (<1)	0	5 (1)	0	1 (2)
感染症および寄生虫症	7 (<1)	8 (2)	1 (<1)	3 (1)	4 (<1)	5 (3)	2 (4)
血管障害	7 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	5 (1)	1 (<1)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (<1)	3 (<1)	5 (2)	3 (1)	1 (<1)	0	0
胃腸障害	5 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	2 (1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0	1 (2)
生殖系および乳房障害	5 (<1)	0	1 (<1)	0	4 (<1)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (<1)	0	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0
代謝および栄養障害	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	2 (1)	0
眼障害	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (2)
神経系障害	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血液およびリンパ系障害	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
臨床検査	2 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0	1 (2)
肝胆道系障害	2 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0	0
精神障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	0
内分泌障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	0

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.5, Table 2.6
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)

2.7.4.2.1.5.1.3.　重篤な有害事象の SOC

治療期間中の重篤な有害事象では、いずれかの投与群で発現率が 5/100 人年以上であった SOC は、「感染症および寄生虫症」、「心臓障害」、「腎および尿路障害」、「傷害、中毒および処置合併症」であった（表 2.7.4.2-44）。「腎および尿路障害」がダプロデュスタット群で対照群より低かったのを除き、いずれの SOC 別の重篤な有害事象発現率も、ダプロデュスタット群と対照群で概ね同程度であった。

表 2.7.4.2-44　治療期間中の SOC 別の重篤な有害事象（主要 6 試験併合：Safety 集団）

SOC	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=794)	Rate[1]	n (%) (N=404)	Rate[1]	n (%) (N=319)	Rate[1]	n (%) (N=230)	Rate[1]	n (%) (N=419)	Rate[1]	n (%) (N=174)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
Any Event	141 (18)	33.73	103 (25)	36.46	60 (19)	32.43	56 (24)	36.02	55 (13)	28.11	47 (27)	36.99	26 (46)	69.58
腎および尿路障害	19 (2)	4.20	27 (7)	8.81	19 (6)	9.73	26 (11)	15.94	0	-	1 (<1)	0.70	0	-
心臓障害	26 (3)	5.81	17 (4)	5.56	4 (1)	2.03	9 (4)	5.47	17 (4)	8.28	8 (5)	5.66	5 (9)	11.08
感染症および寄生虫症	27 (3)	6.07	15 (4)	4.89	6 (2)	3.07	5 (2)	3.01	9 (2)	4.36	10 (6)	7.13	12 (21)	27.68
傷害、中毒および処置合併症	17 (2)	3.79	16 (4)	5.27	1 (<1)	0.51	1 (<1)	0.60	15 (4)	7.35	15 (9)	10.91	1 (2)	2.10
胃腸障害	10 (1)	2.21	9 (2)	2.90	3 (<1)	1.53	4 (2)	2.40	5 (1)	2.39	5 (3)	3.49	2 (4)	4.24
代謝および栄養障害	10 (1)	2.21	6 (1)	1.94	6 (2)	3.05	4 (2)	2.42	2 (<1)	0.96	2 (1)	1.40	2 (4)	4.26
血管障害	12 (2)	2.65	4 (<1)	1.29	5 (2)	2.55	1 (<1)	0.60	6 (1)	2.88	3 (2)	2.08	1 (2)	2.11
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8 (1)	1.77	5 (1)	1.61	4 (1)	2.03	3 (1)	1.80	3 (<1)	1.44	2 (1)	1.39	1 (2)	2.10
筋骨格系および結合組織障害	6 (<1)	1.33	5 (1)	1.62	3 (<1)	1.53	3 (1)	1.81	2 (<1)	0.96	2 (1)	1.39	1 (2)	2.10
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (<1)	1.32	5 (1)	1.61	1 (<1)	0.51	4 (2)	2.41	3 (<1)	1.44	1 (<1)	0.69	2 (4)	4.16
神経系障害	6 (<1)	1.32	4 (<1)	1.29	4 (1)	2.03	2 (<1)	1.20	0	-	2 (1)	1.40	2 (4)	4.22
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (<1)	0.66	3 (<1)	0.97	1 (<1)	0.51	2 (<1)	1.20	0	-	1 (<1)	0.69	2 (4)	4.22
精神障害	2 (<1)	0.44	2 (<1)	0.64	2 (<1)	1.01	0	-	0	-	2 (1)	1.39	0	-
臨床検査	2 (<1)	0.44	1 (<1)	0.32	2 (<1)	1.01	0	-	0	-	1 (<1)	0.70	0	-
生殖系および乳房障害	3 (<1)	0.66	0	-	0	-	0	-	3 (<1)	1.44	0	-	0	-
眼障害	1 (<1)	0.22	1 (<1)	0.32	1 (<1)	0.51	1 (<1)	0.60	0	-	0	-	0	-
皮膚および皮下組織障害	1 (<1)	0.22	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	1 (<1)	0.69	0	-
耳および迷路障害	1 (<1)	0.22	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	0	-
内分泌障害	1 (<1)	0.22	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	0	-
肝胆道系障害	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	0	-
製品の問題	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	0	-

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.15, Table 2.16
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1

Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

May 16 2020 08:58:09

2.7.4.2.1.5.1.4.　関心のある器官別又は症候群別有害事象

2.7.4.2.1.1.1.1.に記載したように、ダプロデュスタット群では下痢、悪心及び高カリウム血症の有害事象の発現率が対照群よりも高かった。下痢及び悪心は「胃腸障害」の SOC に分類されることから、本項で本 SOC について要約した。高カリウム血症に関しては、血中カリウムの増加に関連する有害事象には「高カリウム血症（SOC：代謝および栄養障害）」のみでなく、「血中カリウム増加（SOC：臨床検査）」も含まれることから、これらの 2 事象を併せて高カリウム血症として要約した。また、薬剤誘発性肝障害の潜在的なシグナルを含む肝胆道系障害、並びに薬剤との関連がよく知られている過敏症についても調査した。したがって、本項には上記 4 つのカテゴリー（胃腸障害の SOC、高カリウム血症、肝胆道系障害の SOC、及び過敏症）について示し、「血栓塞栓症、Major Adverse Cardiac Events（MACE）及び心不全関連の有害事象」並びに「網膜出血」についても要約した。

2.7.4.2.1.5.1.4.1.　胃腸障害の SOC

全患者集団において、胃腸障害に分類される有害事象の治療期間中の全発現率はダプロデュスタット群（55.57/100 人年）と対照群（55.27/100 人年）で同程度であったが、本 SOC の事象を発現した被験者の割合はダプロデュスタット群（26%）で対照群（35%）よりも低かった（表 2.7.4.2-45）。本 SOC でよくみられた事象は下痢、悪心、嘔吐及び便秘であった。2.7.4.2.1.1.1.1.に記載したように、下痢及び悪心はダプロデュスタット群で発現率が高かった。

重度の有害事象は治療期間中、ダプロデュスタット群で 5 例 7 件、対照群で 3 例 3 件（いずれも 1%未満）にみられた。重度の下痢は両群共にみられなかったが、重度の悪心がダプロデュスタット群で 1 例に報告され、対照群ではなかった。いずれの投与群でも 2 例以上に発現した重度の事象はなかった。

治療期間中の重篤な有害事象はダプロデュスタット群で 10 例（1%）、対照群で 9 例（2%）にみられた。2 例以上でみられた重篤な有害事象は、大腸ポリープ［ダプロデュスタット群 2 例（1%未満）、対照群 1 例（1%未満）］であった。重篤な下痢（ダプロデュスタット群）又は悪心（対照群）を発現した被験者はそれぞれ 1 例（1%未満）であった。また、重篤な有害事象のうち治験薬との因果関係があると判断された事象は、ダプロデュスタット群で ND 患者にみられた胃潰瘍（1 例、1%未満）のみであった。

治験薬投与中止に至った有害事象は、ダプロデュスタット群で 12 例（2%）、対照群で 3 例（1%未満）にみられた。悪心がダプロデュスタット群の 3 例（1%未満）で発現し、対照群で発現しなかったのを除き、いずれの投与群でも 2 例以上に発現した事象はなかった。

本 SOC の発現時用量別の発現割合には、用量依存的な増加傾向はみられなかった（表 2.7.4.2-46）。

対象患者別でみても全患者集団と同様であり、患者集団に特有の傾向はみられなかった。

「食道及び胃粘膜びらんの発現」に関して、本カテゴリーに該当する治療期間中の特に関心のある有害事象の発現率は、両群間で同程度であった（2.7.4.2.1.4.2.9.1.）。

表 2.7.4.2-45　「胃腸障害」に分類される治療期間中の有害事象（全患者集団のいずれかの投与群で 2%以上に発現した事象）
（主要 6 試験併合：Safety 集団）

SOC PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N= 794)	Rate[1]	n (%) (N= 404)	Rate[1]	n (%) (N= 319)	Rate[1]	n (%) (N= 230)	Rate[1]	n (%) (N= 419)	Rate[1]	n (%) (N= 174)	Rate[1]	n (%) (N= 56)	Rate[1]
胃腸障害	206 (26)	55.57	140 (35)	55.27	70 (22)	40.31	69 (30)	48.21	112 (27)	68.69	71 (41)	64.45	24 (43)	70.52
下痢	59 (7)	13.76	27 (7)	9.00	15 (5)	7.81	13 (6)	7.96	36 (9)	18.64	14 (8)	10.23	8 (14)	18.38
悪心	36 (5)	8.14	17 (4)	5.59	8 (3)	4.08	5 (2)	3.02	22 (5)	10.94	12 (7)	8.67	6 (11)	13.31
嘔吐	34 (4)	7.70	19 (5)	6.28	7 (2)	3.57	7 (3)	4.23	24 (6)	12.08	12 (7)	8.75	3 (5)	6.39
便秘	28 (4)	6.30	28 (7)	9.29	15 (5)	7.77	21 (9)	13.11	11 (3)	5.39	7 (4)	4.95	2 (4)	4.19
歯痛	13 (2)	2.88	6 (1)	1.94	4 (1)	2.03	1 (<1)	0.60	9 (2)	4.35	5 (3)	3.51	0	-
上腹部痛	10 (1)	2.22	7 (2)	2.27	5 (2)	2.55	1 (<1)	0.60	4 (<1)	1.94	6 (3)	4.25	1 (2)	2.10
大腸ポリープ	10 (1)	2.22	7 (2)	2.27	6 (2)	3.09	5 (2)	3.03	2 (<1)	0.96	2 (1)	1.39	2 (4)	4.24
胃炎	6 (<1)	1.33	9 (2)	2.92	2 (<1)	1.02	4 (2)	2.42	3 (<1)	1.44	5 (3)	3.50	1 (2)	2.12
消化不良	7 (<1)	1.55	7 (2)	2.26	4 (1)	2.04	3 (1)	1.81	3 (<1)	1.45	4 (2)	2.79	0	-
腹部不快感	4 (<1)	0.88	7 (2)	2.28	0	-	0	-	4 (<1)	1.93	7 (4)	5.00	0	-

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.3, Table 2.4
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
Note: 個々の事象は全患者集団におけるダプロデュスタット群の発現率の降順に示した。
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

表 2.7.4.2-46　　発現時用量別の「胃腸障害」に分類される有害事象
（全患者集団のいずれかの投与群で 2%以上に発現した事象）
（主要 6 試験併合：Safety 集団）

AEs by Dose at Onset, n (%) SOC PT	Daprodustat (N= 794)					
	0 mg	0 mg <, <4 mg	≥ 4 mg, <8 mg	≥ 8 mg, < 12 mg	≥ 12 mg, < 18 mg	≥ 18 mg
	(N=139)	(N=358)	(N=573)	(N=308)	(N=139)	(N=43)
胃腸障害	8 (6)	50 (14)	115 (20)	34 (11)	18 (13)	8 (19)
下痢	0	10 (3)	37 (6)	9 (3)	5 (4)	0
悪心	3 (2)	7 (2)	16 (3)	5 (2)	5 (4)	1 (2)
嘔吐	2 (1)	3 (<1)	24 (4)	3 (<1)	2 (1)	1 (2)
便秘	0	8 (2)	13 (2)	6 (2)	3 (2)	1 (2)
歯痛	0	1 (<1)	8 (1)	3 (<1)	0	1 (2)
上腹部痛	0	2 (<1)	7 (1)	0	0	1 (2)
大腸ポリープ	0	2 (<1)	6 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
胃炎	0	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
消化不良	0	3 (<1)	4 (<1)	0	0	0
腹部不快感	0	0	3 (<1)	1 (<1)	0	0

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.3, Table 2.29
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: The denominator of the percentage calculation, N, is the number of subjects who were administered the corresponding categories of doses at any time.
Note: 個々の事象は全患者集団におけるダプロデュスタット群合計の発現割合の降順に示した。

2.7.4.2.1.5.1.4.2.　　高カリウム血症

治療期間中の高カリウム血症及び血中カリウム増加の発現割合は、全患者集団においてダプロデュスタット群で対照群よりもわずかに高かったものの、いずれの事象も両群共に 5%未満であった（表 2.7.4.2-47）。

治療期間中、重度の有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

重篤な有害事象として、治療期間中に高カリウム血症がダプロデュスタット群の 2 例及び対照群の 1 例（いずれも 1%未満）に報告され、血中カリウム増加はみられなかった。また、治験薬との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなかった。

有害事象の発現時用量別の発現割合には、いずれの事象も用量依存的な増加傾向はみられなかった（表 2.7.4.2-48）。

対象患者別でみても全患者集団と同様であり、患者集団に特有の傾向はみられなかった。

第 III 相試験では、カリウムのベースラインからの変化は認められなかった（表 2.7.4.2-49）。試験期間中に臨床的に重要となる可能性のあるカリウム（上昇）の基準に該当した被験者の割合は、ND 患者及び HD 患者ではダプロデュスタット群で対照群よりも低く、PD 患者では該当する被験者がいなかった（表 2.7.4.2-50）。

これらの結果、ダプロデュスタット投与によりカリウムへの懸念されるような影響はみられなかった。

表 2.7.4.2-47　「高カリウム血症」に関する治療期間中の有害事象（主要 6 試験併合：Safety 集団）

PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N= 794)	Rate[1]	n (%) (N= 404)	Rate[1]	n (%) (N= 319)	Rate[1]	n (%) (N= 230)	Rate[1]	n (%) (N= 419)	Rate[1]	n (%) (N= 174)	Rate[1]	n (%) (N= 56)	Rate[1]
高カリウム血症	29 (4)	6.52	11 (3)	3.58	16 (5)	8.34	9 (4)	5.51	12 (3)	5.84	2 (1)	1.39	1 (2)	2.09
血中カリウム増加	8 (1)	1.77	4 (<1)	1.30	5 (2)	2.56	3 (1)	1.82	3 (<1)	1.44	1 (<1)	0.70	0	-

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.3, Table 2.4
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
Note: 個々の事象は全患者集団におけるダプロデュスタット群の発現率の降順に示した。
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

表 2.7.4.2-48　　発現時用量別の「高カリウム血症」に関する有害事象
（主要 6 試験併合：Safety 集団）

AEs by Dose at Onset, n (%) PT	Daprodustat (N= 794)					
	0 mg	0 mg <, <4 mg	≥ 4 mg, <8 mg	≥ 8 mg, < 12 mg	≥ 12 mg, < 18 mg	≥ 18 mg
	(N=139)	(N=358)	(N=573)	(N=308)	(N=139)	(N=43)
高カリウム血症	2 (1)	5 (1)	15 (3)	7 (2)	2 (1)	0
血中カリウム増加	0	1 (<1)	6 (1)	1 (<1)	0	0

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.29
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: The denominator of the percentage calculation, N, is the number of subjects who were administered the corresponding categories of doses at any time.
Note: 個々の事象は全患者集団におけるダプロデュスタット群合計の発現割合の降順に示した。

表 2.7.4.2-49　　カリウム（mmol/L）のベースラインからの変化量
（201753 試験及び 201754 試験：Safety 集団）

	ND		HD		PD
	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=56)
Baseline					
n	149	150	136	135	56
Mean (SD)	4.72 (0.480)	4.76 (0.535)	5.01 (0.754)	5.04 (0.719)	4.39 (0.653)
Week 52					
n	111	113	115	120	43
Mean (SD)	-0.02 (0.609)	0.04 (0.571)	-0.09 (0.551)	-0.11 (0.564)	-0.11 (0.569)

Data Source: 201753 CSR Table 3.69, Table 3.70, Table 3.71, Table 3.72, 201754 CSR Table 3.24, Table 3.25
Note: Baseline value is derived from the latest pre-dose assessment.

表 2.7.4.2-50　　カリウムが臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した被験者の割合（201753 試験及び 201754 試験：Safety 集団）

Change category (lower/upper boundary of clinical concern)	ND		HD		PD
	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=56)
n	149	150	136	134	56
To low (>0.5 mmol/L below LLRR)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (4)
To within range or no change	136 (91)	134 (89)	120 (88)	109 (81)	54 (96)
To high (>1.0 mmol/L above ULRR)	11 (7)	15 (10)	15 (11)	25 (19)	0

Data Source: 201753 CSR Table 3.77, Table 3.78, 201754 CSR Table 3.28
ULRR=Upper limit of reference range, LLRR=Lower limit reference range
Note: Subjects are counted in the worst case category that their value changes to (low, within range or no change, or high), unless there is no change in their category.　Subjects whose lab value category was unchanged (e.g., High to High), or whose value became within range, are recorded in the “To within Range or No Change” category. Subjects are counted twice if the subject has values that changed “To Low” and” To High", so the percentages may not add to 100%. Subjects with a missing baseline value are assumed to have a within range value.

2.7.4.2.1.5.1.4.3.　　肝胆道系障害の SOC

肝胆道系障害に分類される有害事象の治療期間中の発現率は、全患者集団において両群間で同程度であった（表 2.7.4.2-51）。

重度の有害事象は治療期間中、ダプロデュスタット群の 2 例（1%未満）で報告され、対照群ではみられなかった。2 例以上に発現した重度の事象はなかった。

治療期間中の重篤な有害事象はダプロデュスタット群の 1 例（1%未満）にみられた胆管結石のみであった。本事象は治験薬との因果関係はないと判断された。

治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。

本 SOC の発現時用量別の発現割合には、用量依存的な増加傾向はみられなかった（表 2.7.4.2-52）。

対象患者別でみても全患者集団と同様であり、患者集団に特有の傾向はみられなかった。

第 III 相試験では、ALT とビリルビンのベースラインからの変化は認められなかった（表 2.7.4.2-53）。ALT とビリルビンが臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した被験者は認められなかった（表 2.7.4.2-54）。

これらの結果からは、ダプロデュスタットの薬剤誘発性肝障害の潜在的なシグナルは示唆されていない。

表 2.7.4.2-51　「肝胆道系障害」に分類される治療期間中の有害事象（主要 6 試験併合：Safety 集団）

SOC PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N= 794)	Rate[1]	n (%) (N= 404)	Rate[1]	n (%) (N= 319)	Rate[1]	n (%) (N= 230)	Rate[1]	n (%) (N= 419)	Rate[1]	n (%) (N= 174)	Rate[1]	n (%) (N= 56)	Rate[1]
肝胆道系障害	11 (1)	2.44	6 (1)	1.94	6 (2)	3.08	1 (<1)	0.60	4 (<1)	1.92	5 (3)	3.50	1 (2)	2.08
胆石症	2 (<1)	0.44	1 (<1)	0.32	2 (<1)	1.02	0	-	0	-	1 (<1)	0.69	0	-
肝腫瘤	2 (<1)	0.44	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	0	-
胆管結石	1 (<1)	0.22	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	1 (<1)	0.69	0	-
胆嚢ポリープ	1 (<1)	0.22	1 (<1)	0.32	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	1 (<1)	0.69	0	-
胆管閉塞	1 (<1)	0.22	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	0	-
慢性胆嚢炎	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	0	-
肝硬変	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	0	-
肝機能異常	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
脂肪肝	1 (<1)	0.22	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	0	-
過形成性胆嚢症	0	-	2 (<1)	0.64	0	-	1 (<1)	0.60	0	-	1 (<1)	0.70	0	-
胆管炎	0	-	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.70	0	-
胆嚢炎	0	-	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.69	0	-

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.3, Table 2.4
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
Note: 個々の事象は全患者集団におけるダプロデュスタット群の発現率の降順に示した。
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

表 2.7.4.2-52　発現時用量別の「肝胆道系障害」に分類される有害事象（主要 6 試験併合：Safety 集団）

AEs by Dose at Onset, n (%) SOC PT	Daprodustat (N= 794)					
	0 mg	0 mg <, <4 mg	≥ 4 mg, <8 mg	≥ 8 mg, < 12 mg	≥ 12 mg, < 18 mg	≥ 18 mg
	(N=139)	(N=358)	(N=573)	(N=308)	(N=139)	(N=43)
肝胆道系障害	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	2 (1)	0
胆石症	0	0	2 (<1)	0	0	0
肝腫瘤	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
胆管結石	0	0	1 (<1)	0	0	0
胆嚢ポリープ	0	0	0	0	1 (<1)	0
胆管閉塞	0	1 (<1)	0	0	0	0
慢性胆嚢炎	0	0	1 (<1)	0	0	0
肝硬変	0	0	0	1 (<1)	0	0
肝機能異常	1 (<1)	0	0	0	0	0
脂肪肝	0	1 (<1)	0	0	0	0

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.29
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: The denominator of the percentage calculation, N, is the number of subjects who were administered the corresponding categories of doses at any time.
Note: 個々の事象は全患者集団におけるダプロデュスタット群合計の発現率の降順に示した。

表 2.7.4.2-53　アラニンアミノトランスフェラーゼ及びビリルビンのベースラインからの変化量（201753 試験及び 201754 試験：Safety 集団）

Test (Unit)		ND		HD		PD
		Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=56)
Alanine Aminotransferase（IU/L）	Baseline					
	n	149	150	136	135	56
	Mean (SD)	15.5 (8.92)	16.0 (10.63)	12.0 (7.04)	11.5 (4.66)	15.5 (7.90)
	Week 52					
	n	111	113	115	120	43
	Mean (SD)	-2.7 (8.36)	-0.1 (9.05)	-0.7 (4.62)	0.6 (7.37)	-3.3 (8.40)
Bilirubin（μmol/L）	Baseline					
	n	149	150	136	135	56
	Mean (SD)	7.574 (2.7056)	7.558 (2.6452)	5.633 (2.0617)	5.421 (1.8865)	6.474 (2.6434)
	Week 52					
	n	111	113	115	120	43
	Mean (SD)	0.863 (2.5869)	1.180 (3.1504)	0.610 (2.6722)	0.014 (1.8077)	0.318 (1.5045)

Data Source: 201753 CSR Table 3.69, Table 3.70, Table 3.71, Table 3.72, 201754 CSR Table 3.24, Table 3.25

表 2.7.4.2-54　アラニンアミノトランスフェラーゼ又はビリルビンが臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した被験者の割合（201753 試験及び 201754 試験：Safety 集団）

Test	Change category (lower/upper boundary of clinical concern)	ND		HD		PD
		Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=56)
Alanine Aminotransferase	n	149	150	136	134	56
	To within range or no change	149 (100)	150 (100)	136 (100)	134 (100)	56 (100)
	To high (≥3×ULRR)	0	0	0	0	0
Bilirubin	n	149	150	136	134	56
	To within range or no change	149 (100)	150 (100)	136 (100)	134 (100)	56 (100)
	To high (≥2×ULRR)	0	0	0	0	0

Data Source: 201753 CSR Table 3.77, Table 3.78, 201754 CSR Table 3.28
ULRR= Upper limit of reference range
Note: Subjects are counted in the worst case category that their value changes to (low, within range or no change, or high), unless there is no change in their category.　Subjects whose lab value category was unchanged (e.g., High to High), or whose value became within range, are recorded in the “To within Range or No Change” category.　Subjects are counted twice if the subject has values that changed “To Low” and” To High", so the percentages may not add to 100%.　Subjects with a missing baseline value are assumed to have a within range value.

2.7.4.2.1.5.1.4.4.　過敏症

全患者集団において、薬物過敏症に関連すると考えられる「過敏症」の MedDRA 標準検索方式（狭域）に該当する 16 の有害事象を表 2.7.4.2-55 に示した。各事象の発現率は、接触皮膚炎、発疹、蕁麻疹を除き、ダプロデュスタット群と対照群で同程度であった。結果は ND 患者と HD 患者で概ね類似していた。

最もよくみられた事象は接触皮膚炎（ダプロデュスタット群 2%、対照群 1%未満）であった。ダプロデュスタット群で接触皮膚炎を発現した被験者のほとんど（15 例中 13 例）は、国内第 III 相試験の被験者であった。接触皮膚炎の発現割合はダプロデュスタット群では ND 患者（2%）及び HD 患者（2%）の間で同程度であった（対照群では ND 患者 1%未満、HD 患者 1%）。両群で報告されたすべての事象は非重篤であり、治験責任（分担）医師によって治験薬との因果関係はないと判断された。ダプロデュスタットを投与された 1 例は接触性皮膚炎のために治験薬投与を中止した（8[redacted] 歳の女性。非盲検の 201753 試験で治験薬投与開始後 9 日目に発現）。

蕁麻疹はダプロデュスタット群で 5 例（1%未満）に発現し、対照群ではみられなかった。蕁麻疹の有害事象はすべて国内第 III 相試験で報告されており（201753 試験：ND 患者 2 例、201754 試験：HD 患者 3 例）、非重篤で軽度な事象であり、治験責任（分担）医師によって治験薬との因果関係はないと判断された。また、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

他の事象と同様に、発疹の発現割合は低く、ダプロデュスタット群で 10 例（1%）、対照群では 1 例（1%未満）であった。ダプロデュスタット群でみられた発疹は非重篤で、重症度は軽度（8 例）又は中等度（2 例）であり、治験責任（分担）医師によって治験薬との因果関係はないと判断された。治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

ダプロデュスタットを投与された被験者では、重篤な過敏症は報告されなかった。

過敏症に該当する事象の発現時用量別の発現割合には、用量依存的な増加傾向はみられなかった（表 2.7.4.2-56）。

表 2.7.4.2-55　「過敏症」に該当する可能性のある治療期間中の有害事象（主要 6 試験併合：Safety 集団）

PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N= 794)	Rate[1]	n (%) (N= 404)	Rate[1]	n (%) (N= 319)	Rate1	n (%) (N= 230)	Rate[1]	n (%) (N= 419)	Rate[1]	n (%) (N= 174)	Rate[1]	n (%) (N= 56)	Rate[1]
接触皮膚炎	15(2)	3.34	3(<1)	0.97	6(2)	3.08	1(<1)	0.60	8(2)	3.86	2(1)	1.40	1(2)	2.10
発疹	10(1)	2.22	1(<1)	0.32	5(2)	2.55	1(<1)	0.60	3(<1)	1.44	0	-	2(4)	4.23
皮膚炎	5(<1)	1.10	3(<1)	0.97	1(<1)	0.51	3(1)	1.80	4(<1)	1.91	0	-	0	-
蕁麻疹	5(<1)	1.10	0	-	2(<1)	1.02	0	-	3(<1)	1.44	0	-	0	-
薬疹	2(<1)	0.44	2(<1)	0.64	0	-	2(<1)	1.20	2(<1)	0.96	0	-	0	-
眼窩周囲浮腫	2(<1)	0.44	0	-	0	-	0	-	2(<1)	0.96	0	-	0	-
そう痒性皮疹	2(<1)	0.44	1(<1)	0.32	2(<1)	1.02	1(<1)	0.60	0	-	0	-	0	-
ざ瘡様皮膚炎	1(<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1(2)	2.09
アレルギー性皮膚炎	1(<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	1(<1)	0.48	0	-	0	-
薬物過敏症	1(<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	1(<1)	0.48	0	-	0	-
顔面浮腫	1(<1)	0.22	2(<1)	0.64	0	-	0	-	1(<1)	0.48	2(1)	1.39	0	-
過敏症	1(<1)	0.22	1(<1)	0.32	0	-	0	-	1(<1)	0.48	1(<1)	0.69	0	-
口唇腫脹	1(<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	1(<1)	0.48	0	-	0	-
眼窩周囲腫脹	1(<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	1(<1)	0.48	0	-	0	-
眼瞼腫脹	1(<1)	0.22	1(<1)	0.32	0	-	0	-	1(<1)	0.48	1(<1)	0.70	0	-
口腔咽頭痙攣	0	-	1(<1)	0.32	0	-	1(<1)	0.60	0	-	0	-	0	-

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.3, Table 2.4
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
Note: 個々の事象は全患者集団におけるダプロデュスタット群の発現率の降順に示した。
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

表 2.7.4.2-56　　発現時用量別の「過敏症」に該当する可能性のある有害事象
（主要 6 試験併合：Safety 集団）

AEs by Dose at Onset, n (%) PT	Daprodustat (N= 794)					
	0 mg	0 mg <, <4 mg	≥ 4 mg, <8 mg	≥ 8 mg, < 12 mg	≥ 12 mg, < 18 mg	≥ 18 mg
	(N=139)	(N=358)	(N=573)	(N=308)	(N=139)	(N=43)
接触皮膚炎	1 (<1)	3 (<1)	7 (1)	3 (<1)	1 (<1)	1 (2)
発疹	0	5 (1)	4 (<1)	1 (<1)	0	0
皮膚炎	0	0	3 (<1)	2 (<1)	0	0
蕁麻疹	0	2 (<1)	3 (<1)	0	0	0
薬疹	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0
眼窩周囲浮腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0
そう痒性皮疹	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (<1)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (<1)	0	0	0
薬物過敏症	0	0	1 (<1)	0	0	0
顔面浮腫	0	0	1 (<1)	0	0	0
過敏症	0	0	0	1 (<1)	0	0
口唇腫脹	0	0	1 (<1)	0	0	0
眼窩周囲腫脹	0	0	1 (<1)	0	0	0
眼瞼腫脹	0	0	0	1 (<1)	0	0

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.29
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: The denominator of the percentage calculation, N, is the number of subjects who were administered the corresponding categories of doses at any time.
Note: 個々の事象は全患者集団におけるダプロデュスタット群合計の発現割合の降順に示した。

2.7.4.2.1.5.1.4.5.　　血栓塞栓症、MACE、心不全関連の事象

事後解析として、日本人を対象とした国内第 III 相試験（201753 試験、201754 試験及び 204716 試験）でみられた血栓塞栓症、MACE 及び心不全関連の有害事象について集計した。また、主要 6 試験については、血栓塞栓症及び MACE 関連の有害事象について集計した。本項では、主に国内第 III 相試験の結果を記載した。

血栓塞栓症及び心不全関連の有害事象の特定には MedDRA の標準検索式（SMQ）を用い、血栓塞栓症関連事象は「塞栓および血栓（狭域）」、心不全関連事象は「心不全（狭域）」に該当する事象を集計した。一方、MACE の定義はすべての死亡、心筋梗塞、脳卒中とした。それぞれを下記のように定義し、重篤かどうかを問わないこととした。

＜MACE の定義＞

- すべての死亡：有害事象のうち、転帰が「死亡」である事象
- 心筋梗塞：MedDRA の SMQ の「心筋梗塞（広域）」に分類される事象
- 脳卒中：MedDRA の SMQ の「虚血性中枢神経系血管障害（狭義）」に分類される事象に加えて、下記の基本語（PT）に該当する事象
    - 出血性脳梗塞
    - 出血性卒中
    - 卒中の出血性変化
    - 大脳静脈洞血栓症

- 上矢状洞血栓症
- 横静脈洞血栓症

すべての血栓塞栓症、MACE、心不全関連事象

国内第 III 相試験において、全患者集団での血栓塞栓症、MACE、心不全関連の有害事象の全体の発現率はダプロデュスタット群と対照群で同程度であった（表 2.7.4.2-57）。カテゴリー（血栓塞栓症、MACE、心不全）別にみても、全患者集団の発現率はダプロデュスタット群と対照群で同程度であった。

ND 患者において血栓塞栓症、MACE、心不全関連の有害事象の全体の発現率はダプロデュスタット群では対照群と比べて低い値であった。カテゴリー別にみると、ND 患者において、心不全関連事象の発現率はダプロデュスタット群では対照群と比べて低く、血栓塞栓症関連事象及び MACE 関連事象の発現率はダプロデュスタット群と対照群で同程度であった。

HD 患者において血栓塞栓症、MACE、心不全関連の有害事象の全体の発現率はダプロデュスタット群では対照群と比べて低い値であった。カテゴリー別にみると、HD 患者の発現率はいずれもダプロデュスタット群と対照群で同程度であった。

PD 患者ではダプロデュスタットの血栓塞栓症、MACE、心不全関連の有害事象の全体の発現率は ND 患者、HD 患者集団に比較して高い傾向がみられたものの、大きな差異はみられなかった。カテゴリー別にみると、PD 患者の血栓塞栓症及び MACE 関連事象の発現率は ND 患者及び HD 患者と比べて大きな差異はみられなかった。PD 患者の心不全関連事象の発現率は、ND 患者、HD 患者に比較して高い値であった。PD 患者では HD 患者に比較して透析効率が悪く、むくみ、胸膜水貯留等の心不全徴候が起こりやすいと考えられる。各症例の詳細をみると、3 例のうっ血性心不全の中で 2 例は合併症としてうっ血性心不全を有しており、治験薬との因果関係はないと判断された。残りの 1 例も心血管系の合併症（狭心症、高血圧症、高脂血症、心臓弁膜症）を有しており、治験担当医師により本事象は不十分な腹膜透析により引き起こされた可能性が指摘され、治験薬との因果関係はないと判断された。心不全が認められた 1 例は既往歴として心不全があり、治験担当医師により本事象は慢性腎不全により心機能が悪化したことを指摘しており、治験薬との因果関係はないと判断された。なお、すべての事象は回復（発現前の状態まで回復）した。

表 2.7.4.2-57　治療期間中の血栓塞栓症、MACE、心不全関連事象（国内第 III 相試験併合：Safety 集団）

カテゴリー PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=369)	Rate[1]	n (%) (N=285)	Rate[1]	n (%) (N=149)	Rate[1]	n (%) (N=150)	Rate[1]	n (%) (N=164)	Rate[1]	n (%) (N=135)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
Any Event	25 (7)	8.28	28 (10)	11.13	6 (4)	4.76	12 (8)	9.27	12 (7)	9.15	16 (12)	13.10	7 (13)	15.66
血栓塞栓症	17 (5)	5.55	16 (6)	6.28	2 (1)	1.56	4 (3)	3.03	11 (7)	8.39	12 (9)	9.77	4 (7)	8.47
シャント閉塞	4 (1)	1.28	6 (2)	2.32	0	-	1 (<1)	0.75	4 (2)	2.96	5 (4)	3.97	0	-
シャント血栓症	2 (<1)	0.64	1 (<1)	0.38	0	-	0	-	2 (1)	1.48	1 (<1)	0.78	0	-
一過性脳虚血発作	2 (<1)	0.64	3 (1)	1.15	0	-	2 (1)	1.51	1 (<1)	0.74	1 (<1)	0.78	1 (2)	2.08
脳梗塞	2 (<1)	0.64	2 (<1)	0.77	1 (<1)	0.78	1 (<1)	0.75	1 (<1)	0.74	1 (<1)	0.78	0	-
深部静脈血栓症	2 (<1)	0.64	0	-	1 (<1)	0.78	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
末梢動脈閉塞性疾患	1 (<1)	0.32	1 (<1)	0.38	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.78	1 (2)	2.11
末梢動脈閉塞	0	-	1 (<1)	0.38	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.78	0	-
静脈閉塞	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.74	0	-	0	-
網膜静脈閉塞	2 (<1)	0.64	1 (<1)	0.38	0	-	0	-	2 (1)	1.47	1 (<1)	0.78	0	-
網膜動脈閉塞	0	-	1 (<1)	0.38	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.78	0	-
心筋梗塞	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
肺塞栓症	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
MACE	8 (2)	2.58	7 (2)	2.70	4 (3)	3.13	5 (3)	3.79	2 (1)	1.48	2 (1)	1.57	2 (4)	4.16
大動脈解離	0	-	1 (<1)	0.38	0	-	1 (<1)	0.75	0	-	0	-	0	-
不整脈	0	-	1 (<1)	0.38	0	-	1 (<1)	0.75	0	-	0	-	0	-
出血性ショック	1 (<1)	0.32	0	-	1 (<1)	0.78	0	-	0	-	0	-	0	-
不安定狭心症	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (<1)	0.32	0	-	1 (<1)	0.78	0	-	0	-	0	-	0	-
心筋梗塞	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
一過性脳虚血発作	2 (<1)	0.64	3 (1)	1.15	0	-	2 (1)	1.51	1 (<1)	0.74	1 (<1)	0.78	1 (2)	2.08
脳梗塞	2 (<1)	0.64	2 (<1)	0.77	1 (<1)	0.78	1 (<1)	0.75	1 (<1)	0.74	1 (<1)	0.78	0	-
頚動脈狭窄	1 (<1)	0.32	0	-	1 (<1)	0.78	0	-	0	-	0	-	0	-
心不全	6 (2)	1.94	10 (4)	3.87	1 (<1)	0.78	6 (4)	4.59	1 (<1)	0.73	4 (3)	3.14	4 (7)	8.79
うっ血性心不全	4 (1)	1.29	7 (2)	2.70	1 (<1)	0.78	5 (3)	3.82	0	-	2 (1)	1.56	3 (5)	6.46
心不全	2 (<1)	0.64	1 (<1)	0.38	0	-	1 (<1)	0.75	1 (<1)	0.73	0	-	1 (2)	2.12
肺水腫	0	-	2 (<1)	0.77	0	-	0	-	0	-	2 (1)	1.57	0	-

Data Source: Daprodustat post-hoc analysis Table 7.9005, Table 7.9011
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

主要な 6 試験では、血栓塞栓症関連事象の発現率には国内第 III 相試験での結果と同様の傾向がみられた（表 2.7.4.2-58）。MACE 関連事象の発現率は、比較対照のある ND 患者及び HD 患者でいずれもダプロデュスタット群で対照群に比べて数値上高く、全患者集団でも同様にダプロデュスタット群で高い値を示した（表 2.7.4.2-59）。しかしながら、これらの発現率は一般的な日本人 HD 患者の MACE 発現率に比べて低かった[Stirnadel-Farrant HA, 2019]。

国内第 III 相試験の併合データでは前述のとおりダプロデュスタット群と対照群で MACE 発現率は同程度であったこと、また PHI116099 試験では治験薬投与中に MACE は発現しなかったことから、国内第 III 相試験併合データと主要な 6 試験の併合データとの間でみられたダプロデュスタット群の対照群に対する MACE 発現率の差異は、国際共同第 IIb 相試験である PHI113633 試験及び PHI113747 試験のデータに起因するものであると考えられる。これらの国際共同第 IIb 相試験は 24 週間の試験であり、ランダム化比の不均衡（PHI113633 試験はダプロデュスタット群と対照群で 4.5：1、PHI113747 試験の ESA 非使用者は 3：1）があったこと（2.7.4.1.1.1.1.）、PHI113633 試験ではベースライン時の心血管系リスクに両群間で不均衡があったこと（2.7.4.2.1.2.1.）から、MACE 発現率に臨床的に意味のある群間差が認められたか否かを判断するのは困難であると考える。また、PHI113633 試験では、対照群は最初の 4 週間プラセボ投与を受けていたため投与 16 週時までの Hgb 値がダプロデュスタット群よりも低く維持されており、Hgb 高値に伴う心血管リスクが両群で同等であったかにも疑問が呈される。更に、PHI113633 試験及び PHI113747 試験での MACE 発現例は、それぞれ 1 例を除いてすべて非日本人被験者（主に白人）であった。日本人に比べて、欧米人では、死亡リスクや MACE 発現率が 3～4 倍程度高いことが報告されている[Goodkin DA, 2003] [Stirnadel-Farrant HA, 2019]。なお、PHI113633 試験には日本人被験者が計 24 例（ダプロデュスタット群 19 例、対照群 5 例）、PHI113747 試験には計 42 例（ダプロデュスタット群 27 例、対照群 15 例）組み入れられていた。日本人被験者でみられた MACE 関連事象はいずれもダプロデュスタット群の 2 例に発現しており、その内訳は急性心筋梗塞（PHI113633 試験）及び心筋虚血（PHI113747 試験）の各 1 例であった。

表 2.7.4.2-58　治療期間中のすべての血栓塞栓症関連事象（主要 6 試験併合：Safety 集団）

PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=794)	Rate[1]	n (%) (N=404)	Rate[1]	n (%) (N=319)	Rate[1]	n (%) (N=230)	Rate[1]	n (%) (N=419)	Rate[1]	n (%) (N=174)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
Any Event	29 (4)	6.50	19 (5)	6.25	3 (<1)	1.53	5 (2)	3.02	22 (5)	10.86	14 (8)	10.10	4 (7)	8.47
シャント閉塞	4 (<1)	0.88	6 (1)	1.94	0	-	1 (<1)	0.60	4 (<1)	1.92	5 (3)	3.52	0	-
シャント血栓症	2 (<1)	0.44	2 (<1)	0.64	0	-	0	-	2 (<1)	0.96	2 (1)	1.39	0	-
動静脈瘻血栓症	2 (<1)	0.44	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	2 (<1)	0.96	1 (<1)	0.69	0	-
動静脈グラフト血栓症	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	0	-
移植片血栓症	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	0	-
一過性脳虚血発作	2 (<1)	0.44	3 (<1)	0.97	0	-	2 (<1)	1.20	1 (<1)	0.48	1 (<1)	0.70	1 (2)	2.08
脳梗塞	2 (<1)	0.44	2 (<1)	0.64	1 (<1)	0.51	1 (<1)	0.60	1 (<1)	0.48	1 (<1)	0.69	0	-
末梢動脈閉塞性疾患	2 (<1)	0.44	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	1 (<1)	0.69	1 (2)	2.11
深部静脈血栓症	2 (<1)	0.44	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
末梢動脈閉塞	0	-	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.70	0	-
静脈閉塞	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	0	-
網膜静脈閉塞	2 (<1)	0.44	2 (<1)	0.64	0	-	1 (<1)	0.60	2 (<1)	0.96	1 (<1)	0.69	0	-
網膜動脈塞栓症	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	0	-
網膜動脈閉塞	0	-	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.70	0	-
急性心筋梗塞	3 (<1)	0.66	0	-	0	-	0	-	3 (<1)	1.43	0	-	0	-
心室血栓症	1 (<1)	0.22	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	0	-
心筋梗塞	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
医療機器関連血栓症	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	0	-
医療機器内血栓	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	0	-
肺塞栓症	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08

Data Source: Daprodustat post-hoc analysis Table 6.022, Table 6.026
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

表 2.7.4.2-59　治療期間中のすべての MACE 関連事象（主要 6 試験併合：Safety 集団）

MACE カテゴリー PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=794)	Rate[1]	n (%) (N=404)	Rate[1]	n (%) (N=319)	Rate[1]	n (%) (N=230)	Rate[1]	n (%) (N=419)	Rate[1]	n (%) (N=174)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
Any Event	22 (3)	4.89	8 (2)	2.59	10 (3)	5.12	6 (3)	3.62	10 (2)	4.85	2 (1)	1.40	2 (4)	4.16
すべての死亡	7 (<1)	1.54	3 (<1)	0.96	3 (<1)	1.52	3 (1)	1.80	4 (<1)	1.92	0	-	0	-
心停止	3 (<1)	0.66	0	-	0	-	0	-	3 (<1)	1.44	0	-	0	-
うっ血性心不全	1 (<1)	0.22	1 (<1)	0.32	1 (<1)	0.51	1 (<1)	0.60	0	-	0	-	0	-
急性心筋梗塞	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	0	-
大動脈解離	0	-	1 (<1)	0.32	0	-	1 (<1)	0.60	0	-	0	-	0	-
不整脈	0	-	1 (<1)	0.32	0	-	1 (<1)	0.60	0	-	0	-	0	-
心筋虚血	1 (<1)	0.22	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	0	-
出血性ショック	1 (<1)	0.22	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	0	-
心筋梗塞	11 (1)	2.43	0	-	5 (2)	2.56	0	-	5 (1)	2.40	0	-	1 (2)	2.08
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (<1)	1.10	0	-	5 (2)	2.56	0	-	0	-	0	-	0	-
急性心筋梗塞	3 (<1)	0.66	0	-	0	-	0	-	3 (<1)	1.43	0	-	0	-
不安定狭心症	3 (<1)	0.66	0	-	0	-	0	-	2 (<1)	0.96	0	-	1 (2)	2.08
心筋梗塞	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
脳卒中	5 (<1)	1.10	5 (1)	1.62	2 (<1)	1.01	3 (1)	1.81	2 (<1)	0.96	2 (1)	1.40	1 (2)	2.08
一過性脳虚血発作	2 (<1)	0.44	3 (<1)	0.97	0	-	2 (<1)	1.20	1 (<1)	0.48	1 (<1)	0.70	1 (2)	2.08
脳梗塞	2 (<1)	0.44	2 (<1)	0.64	1 (<1)	0.51	1 (<1)	0.60	1 (<1)	0.48	1 (<1)	0.69	0	-
頚動脈狭窄	1 (<1)	0.22	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	0	-

Data Source: Daprodustat post-hoc analysis Table 7.1010, Table 7.1012
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

治験薬と因果関係のある血栓塞栓症、MACE、心不全関連事象

国内第 III 相試験では、治験薬と因果関係のある血栓塞栓症、MACE、心不全関連事象はダプロデュスタット群の 3 例にみられた（表 2.7.4.2-60）。その内訳は ND 患者における脳梗塞、HD 患者における網膜静脈閉塞、PD 患者における肺塞栓症及び深部静脈血栓症で、いずれの事象も 1 例のみに発現しており、治験薬と因果関係のある事象の発現例数は非常に限られていた。

これらの事象を発現した被験者は合併症として、脳梗塞が発現した被験者は高血圧を、網膜静脈閉塞が発現した被験者は高血圧を、肺塞栓症及び深部静脈血栓症が発現した被験者は高血圧、高脂血症及び不整脈を有していた。また、重症度は網膜静脈閉塞及び肺塞栓症が重度、脳梗塞及び深部静脈血栓症が中等度であり、転帰は網膜静脈閉塞が未回復であったが、脳梗塞、肺塞栓症及び深部静脈血栓症は回復した（表 2.7.4.2-61）。

主要な 6 試験でも、治験薬と因果関係のある血栓塞栓症、MACE、心不全関連事象はダプロデュスタット群にのみ認められた。国内第 III 相試験でみられた事象に加え、血栓塞栓症関連事象として HD 患者で急性心筋梗塞が 2 例（1%未満、うち 1 例は日本人）に報告され（表 2.7.4.2-62）、MACE 関連事象として HD 患者で急性心筋梗塞が 2 例（1%未満）、ND 患者で血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 2 例（1%未満）に報告された（表 2.7.4.2-63）。これらの事象は、上述した HD 患者で認められた急性心筋梗塞の 1 例（1%未満）を除き、すべて国際共同第 IIb 相試験である PHI113633 試験及び PHI113747 試験の非日本人被験者で認められた事象であった。また、2.7.4.1.1.1.1.及び 2.7.4.2.1.2.1.に記載したようにこれらの第 IIb 相試験はランダム化比やベースライン時の心血管系リスクに両群間で不均衡があり、また治験薬と因果関係のある事象の発現例数が非常に限られていたことから、臨床的に意味のある群間差が認められたか否かを判断するのは困難であると考える。

表 2.7.4.2-60　治験薬と因果関係のある治療期間中の血栓塞栓症、MACE、心不全関連事象（国内第 III 相試験併合：Safety 集団）

カテゴリー PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=369)	Rate[1]	n (%) (N=285)	Rate[1]	n (%) (N=149)	Rate[1]	n (%) (N=150)	Rate[1]	n (%) (N=164)	Rate[1]	n (%) (N=135)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
Any Event	3 (<1)	0.96	0	-	1 (<1)	0.78	0	-	1 (<1)	0.73	0	-	1 (2)	2.08
血栓塞栓症	3 (<1)	0.96	0	-	1 (<1)	0.78	0	-	1 (<1)	0.73	0	-	1 (2)	2.08
網膜静脈閉塞	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.73	0	-	0	-
肺塞栓症	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
深部静脈血栓症	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
脳梗塞	1 (<1)	0.32	0	-	1 (<1)	0.78	0	-	0	-			0	-
MACE	1 (<1)	0.32	0	-	1 (<1)	0.78	0	-	0	-	0	-	0	-
脳梗塞	1 (<1)	0.32	0	-	1 (<1)	0.78	0	-	0	-	0	-	0	-
心不全	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-

Data Source: Daprodustat post-hoc analysis Table 7.9006, Table 7.9012
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

表 2.7.4.2-61　治験薬と因果関係のある治療期間中の血栓塞栓症、MACE、心不全関連事象の詳細（国内第 III 相試験：Safety 集団）

Treatment: Daprodustat / Dialysis: ND

Site Id./ Unique Subj.	Age(y)/ Sex/ Race Detail/ Weight(kg)	Preferred Term/ VERBATIM TEXT	Outcome/ Onset Date/ Date of Resolution/ Duration	Time Since 1st Dose/ Time Since Last Dose	Maximum Intensity/ Serious/ Withdrawal	On-therapy	Prior ESA
[redacted]/ [redacted]	7[redacted]/ M/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE/ 44.6	脳梗塞/ CEREBRAL INFARCTION	RECOVERED/ RESOLVED/ 2016-11-09/ 2016-11-30/ 22d	63d/	MODERATE/ Yes/ No	Yes	No

Treatment: Daprodustat / Dialysis: HD

Site Id./ Unique Subj.	Age(y)/ Sex/ Race Detail/ Weight(kg)	Preferred Term/ VERBATIM TEXT	Outcome/ Onset Date/ Date of Resolution/ Duration	Time Since 1st Dose/ Time Since Last Dose	Maximum Intensity/ Serious/ Withdrawal	On-therapy	Prior ESA
[redacted]/ [redacted]	7[redacted]/ M/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE/ 54.5	網膜静脈閉塞/ LEFT EYE RETINAL VEIN OCCLUSION	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED/ 2018-03-15/ /	347d/	SEVERE/ No/ Yes	Yes	Yes

Treatment: Daprodustat / Dialysis: PD

Site Id./ Unique Subj.	Age(y)/ Sex/ Race Detail/ Weight(kg)	Preferred Term/ VERBATIM TEXT	Outcome/ Onset Date/ Date of Resolution/ Duration	Time Since 1st Dose/ Time Since Last Dose	Maximum Intensity/ Serious/ Withdrawal	On-therapy	Prior ESA
[redacted]/ [redacted]	8[redacted]/ F/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE/ 48.6	肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM	RECOVERED/ RESOLVED/ 2017-06-26/ 2017-07-20/ 25d	263d/	SEVERE/ Yes/ Yes	Yes	No
		深部静脈血栓症/ DEEP VEIN THROMBOSIS	RECOVERED/ RESOLVED/ 2017-06-26/ 2017-07-20/ 25d	263d/	MODERATE/ No/ Yes	Yes	

Data Source: Daprodustat post-hoc analysis Listing 10, Listing 6.008
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1

表 2.7.4.2-62　治験薬と因果関係のある治療期間中の血栓塞栓症関連事象（主要 6 試験併合：Safety 集団）

PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=794)	Rate[1]	n (%) (N=404)	Rate[1]	n (%) (N=319)	Rate[1]	n (%) (N=230)	Rate[1]	n (%) (N=419)	Rate[1]	n (%) (N=174)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
Any Event	5 (<1)	1.10	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	3 (<1)	1.44	0	-	1 (2)	2.08
急性心筋梗塞	2 (<1)	0.44	0	-	0	-	0	-	2 (<1)	0.96	0	-	0	-
網膜静脈閉塞	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.48	0	-	0	-
脳梗塞	1 (<1)	0.22	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	0	-
肺塞栓症	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
深部静脈血栓症	1 (<1)	0.22	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08

Data Source: Daprodustat post-hoc analysis Table 6.023, Table 6.027
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

表 2.7.4.2-63　治験薬と因果関係のある治療期間中の MACE 関連事象（主要 6 試験併合：Safety 集団）

MACE カテゴリー PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=794)	Rate[1]	n (%) (N=404)	Rate[1]	n (%) (N=319)	Rate[1]	n (%) (N=230)	Rate[1]	n (%) (N=419)	Rate[1]	n (%) (N=174)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
Any Event	5 (<1)	1.10	0	-	3 (<1)	1.52	0	-	2 (<1)	0.96	0	-	0	-
すべての死亡	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
心筋梗塞	4 (<1)	0.88	0	-	2 (<1)	1.01	0	-	2 (<1)	0.96	0	-	0	-
急性心筋梗塞	2 (<1)	0.44	0	-	0	-	0	-	2 (<1)	0.96	0	-	0	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (<1)	0.44	0	-	2 (<1)	1.01	0	-	0	-	0	-	0	-
脳卒中	1 (<1)	0.22	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	0	-
脳梗塞	1 (<1)	0.22	0	-	1 (<1)	0.51	0	-	0	-	0	-	0	-

Data Source: Daprodustat post-hoc analysis Table 7.1011, Table 7.1013
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, PHI116099, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

死亡に至った血栓塞栓症、MACE、心不全関連事象

国内第 III 相試験では、ND 患者においてダプロデュスタット群 1 例（出血性ショック）、及び対照群 2 例（不整脈及び大動脈解離）に死亡に至った MACE 関連事象が報告された。このうち、ダプロデュスタット群で出血性ショックを発現した被験者は、腹部大動脈瘤、高血圧性腎疾患及び高血圧を含む合併症を有していた。いずれの事象も治験薬との因果関係はないと判断された。

重篤な血栓塞栓症、MACE、心不全関連事象

国内第 III 相試験では、全患者集団での重篤な血栓塞栓症、MACE、心不全関連事象の全体の発現率はダプロデュスタット群と対照群で同程度であった（表 2.7.4.2-64）。カテゴリー別にみても、全患者集団の発現率はダプロデュスタット群と対照群で同程度であった。

ND 患者において重篤な血栓塞栓症、MACE、心不全関連事象の全体の発現率はダプロデュスタット群では対照群と比べて低い値であった。カテゴリー別にみると、ND 患者において心不全関連事象は対照群のみで発現し、血栓塞栓症関連事象及び MACE 関連事象の発現率はダプロデュスタット群と対照群で同程度であった。

HD 患者において重篤な血栓塞栓症、MACE、心不全関連事象の全体の発現率はダプロデュスタット群では対照群と比べて低い値であった。カテゴリー別にみると、HD 患者において、血栓塞栓症関連事象の発現率がダプロデュスタット群と対照群で同程度、MACE 関連事象はダプロデュスタット群、対照群共にみられず、心不全関連事象は対照群のみで発現した。

PD 患者では、ダプロデュスタット群の重篤な血栓塞栓症、MACE、心不全関連事象の全体の発現率は ND 患者及び HD 患者集団に比較して高い値であった。カテゴリー別にみると、PD 患者における MACE 関連の発現率は ND 患者、HD 患者と同程度であったが、血栓塞栓症及び心不全関連事象の発現率は ND 患者、HD 患者に比較して高い値であった。PD 患者では HD 患者に比較して透析効率が悪く、むくみ、胸膜水貯留等の心不全徴候が起こりやすいと考えられ、また国内第 III 相試験において PD 患者でベースライン時に合併症としてうっ血性心不全を有していた割合（9%）は ND 患者（5%）、HD 患者（6%）に比べて高く、心血管系の合併症を有していた割合も PD 患者（41%）では ND 患者（27%）、HD 患者（34%）に比べて高い値であった。なお、全体として重篤な事象の発現例数は限られており、また 201753 試験に組み入れられた PD 患者の被験者数（56 例）が ND 患者（ダプロデュスタット群：149 例、対照群：150 例）及び HD 患者（ダプロデュスタット群：164 例、対照群：135 例）に比較して少ないことにも考慮が必要である。

重篤な血栓塞栓症、MACE、心不全関連事象のうち治験薬と因果関係があると判断された事象は、ダプロデュスタット群の 2 例（ND 患者：脳梗塞 1 例、PD 患者：肺塞栓症 1 例）のみであり（表 2.7.4.2-65）、発現例数は非常に限られていた。重症度は脳梗塞が中等度、肺塞栓症が重度であり、いずれの事象も回復した（表 2.7.4.2-61）。

表 2.7.4.2-64　治療期間中の重篤な血栓塞栓症、MACE、心不全関連事象（国内第 III 相試験併合：Safety 集団）

カテゴリー PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=369)	Rate[1]	n (%) (N=285)	Rate[1]	n (%) (N=149)	Rate[1]	n (%) (N=150)	Rate[1]	n (%) (N=164)	Rate[1]	n (%) (N=135)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
Any Event	12 (3)	3.89	16 (6)	6.22	2 (1)	1.56	9 (6)	6.91	3 (2)	2.21	7 (5)	5.51	7 (13)	15.66
血栓塞栓症	7 (2)	2.25	5 (2)	1.92	1 (<1)	0.78	1 (<1)	0.75	3 (2)	2.21	4 (3)	3.14	3 (5)	6.34
シャント閉塞	3 (<1)	0.96	3 (1)	1.15	0	-	0	-	3 (2)	2.21	3 (2)	2.36	0	-
脳梗塞	1 (<1)	0.32	1 (<1)	0.38	1 (<1)	0.78	1 (<1)	0.75	0	-	0	-	0	-
末梢動脈閉塞性疾患	1 (<1)	0.32	1 (<1)	0.38	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.78	1 (2)	2.11
一過性脳虚血発作	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
肺塞栓症	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
MACE	3 (<1)	0.96	3 (1)	1.15	2 (<1)	1.56	3 (2)	2.26	0	-	0	-	1 (2)	2.08
脳梗塞	1 (<1)	0.32	1 (<1)	0.38	1 (<1)	0.78	1 (<1)	0.75	0	-	0	-	0	-
大動脈解離	0	-	1 (<1)	0.38	0	-	1 (<1)	0.75	0	-	0	-	0	-
不整脈	0	-	1 (<1)	0.38	0	-	1 (<1)	0.75	0	-	0	-	0	-
出血性ショック	1 (<1)	0.32	0	-	1 (<1)	0.78	0	-	0	-	0	-	0	-
一過性脳虚血発作	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
心不全	4 (1)	1.29	9 (3)	3.48	0	-	6 (4)	4.59	0	-	3 (2)	2.34	4 (7)	8.79
うっ血性心不全	3 (<1)	0.96	7 (2)	2.70	0	-	5 (3)	3.82	0	-	2 (1)	1.56	3 (5)	6.46
心不全	1 (<1)	0.32	1 (<1)	0.38	0	-	1 (<1)	0.75	0	-	0	-	1 (2)	2.12
肺水腫	0	-	1 (<1)	0.38	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.78	0	-

Data Source: Daprodustat post-hoc analysis Table 7.9007., Table 7.9013
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

表 2.7.4.2-65　治験薬と因果関係のある治療期間中の重篤な血栓塞栓症、MACE、心不全関連事象（国内第 III 相試験併合：Safety 集団）

カテゴリー PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=369)	Rate[1]	n (%) (N=285)	Rate[1]	n (%) (N=149)	Rate[1]	n (%) (N=150)	Rate[1]	n (%) (N=164)	Rate[1]	n (%) (N=135)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
Any Event	2 (<1)	0.64	0	-	1 (<1)	0.78	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
血栓塞栓症	2 (<1)	0.64	0	-	1 (<1)	0.78	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
肺塞栓症	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
脳梗塞	1 (<1)	0.32	0	-	1 (<1)	0.78	0	-	0	-	0	-	0	-
MACE	1 (<1)	0.32	0	-	1 (<1)	0.78	0	-	0	-	0	-	0	-
脳梗塞	1 (<1)	0.32	0		1 (<1)	0.78	0	-	0	-	0	-	0	-
心不全	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-

Data Source: Daprodustat post-hoc analysis Table 7.9008, Table 7.9014
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject year

治験薬投与中止に至った血栓塞栓症、MACE、心不全関連事象

国内第 III 相試験では、治験薬投与中止に至った血栓塞栓症、MACE、心不全関連事象の全体の発現率は全患者集団でダプロデュスタット群と対照群で同程度であった（表 2.7.4.2-66）。カテゴリー別にみても、全患者集団の発現率はダプロデュスタット群と対照群で同程度であった。

ND 患者において治験薬投与中止に至った血栓塞栓症、MACE、心不全関連事象の全体の発現率はダプロデュスタット群と対照群で同程度であった。カテゴリー別にみると、MACE 関連事象の発現率はダプロデュスタット群と対照群で同程度であり、血栓塞栓症関連事象、心不全関連事象はダプロデュスタット群、対照群共にみられなかった。

HD 患者において治験薬投与中止に至った血栓塞栓症、MACE、心不全関連事象の全体の発現率はダプロデュスタット群と対照群で同程度であった。カテゴリー別にみると、血栓塞栓症関連事象及び心不全関連事象の発現率はダプロデュスタット群と対照群で同程度であり、MACE 関連事象はダプロデュスタット群、対照群共にみられなかった。

PD 患者では、治験薬投与中止に至った血栓塞栓症、MACE、心不全関連事象の全体の発現率は ND 患者及び HD 患者集団に比較して高い傾向がみられたものの、大きな差異はみられなかった。カテゴリー別にみると、PD 患者では血栓塞栓症の発現率は ND 患者及び HD 患者集団に比較して高い値であり、MACE 関連事象の発現率は ND 患者及び HD 患者集団と比較して大きな差異はなく、心不全関連事象は発現しなかった。ただし、全体として治験薬投与中止に至った事象の発現例数は限られており、PD 患者では 2 例（深部静脈血栓と肺塞栓を発現し中止に至った 1 例、並びに一過性脳虚血発作を発現し中止に至った 1 例）のみであった。また 201753 試験に組み入れられた PD 患者の被験者数（56 例）が ND 患者（ダプロデュスタット群：149 例、対照群：150 例）及び HD 患者（ダプロデュスタット群：164 例、対照群：135 例）に比較して少ないことにも考慮が必要である。

治験薬投与中止に至った血栓塞栓症、MACE、心不全関連事象のうち治験薬と因果関係があると判断された事象は、ダプロデュスタット群の 2 例のみ（HD 患者：網膜静脈閉塞が 1 例、PD 患者：肺塞栓症及び深部静脈血栓症が 1 例）に発現し（表 2.7.4.2-67）、発現例数は非常に限られていた。これらの事象の重症度は網膜静脈閉塞及び肺塞栓症が重度、深部静脈血栓症が中等度であり、転帰は網膜静脈閉塞が未回復であったものの肺塞栓症及び深部静脈血栓症は回復した（表 2.7.4.2-61）。

表 2.7.4.2-66　治療期間中の治験薬投与中止に至った血栓塞栓症、MACE、心不全関連事象（国内第 III 相試験併合：Safety 集団）

カテゴリー PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=369)	Rate[1]	n (%) (N=285)	Rate[1]	n (%) (N=149)	Rate[1]	n (%) (N=150)	Rate[1]	n (%) (N=164)	Rate[1]	n (%) (N=135)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
Any Event	5 (1)	1.60	4 (1)	1.53	1 (<1)	0.78	2 (1)	1.51	2 (1)	1.47	2 (1)	1.56	2 (4)	4.16
血栓塞栓症	3 (<1)	0.96	1 (<1)	0.38	0	-	0	-	1 (<1)	0.73	1 (<1)	0.78	2 (4)	4.16
深部静脈血栓症	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
末梢動脈閉塞性疾患	0	-	1 (<1)	0.38	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.78	0	-
肺塞栓症	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
網膜静脈閉塞	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.73	0	-	0	-
一過性脳虚血発作	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
MACE	2 (<1)	0.64	2 (<1)	0.77	1 (<1)	0.78	2 (1)	1.51	0	-	0	-	1 (2)	2.08
大動脈解離	0	-	1 (<1)	0.38	0	-	1 (<1)	0.75	0	-	0	-	0	-
不整脈	0	-	1 (<1)	0.38	0	-	1 (<1)	0.75	0	-	0	-	0	-
出血性ショック	1 (<1)	0.32	0	-	1 (<1)	0.78	0	-	0	-	0	-	0	-
一過性脳虚血発作	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
心不全	1 (<1)	0.32	1 (<1)	0.38	0	-	0	-	1 (<1)	0.73	1 (<1)	0.78	0	-
うっ血性心不全	0	-	1 (<1)	0.38	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.78	0	-
心不全	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.73	0	-	0	-

Data Source: Daprodustat post-hoc analysis Table 7.9009, Table 7.9015
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years

表 2.7.4.2-67　治療期間中の治験薬投与中止に至った治験薬と因果関係のある血栓塞栓症、MACE、心不全関連事象

（国内第 III 相試験併合：Safety 集団）

カテゴリー PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=369)	Rate[1]	n (%) (N=285)	Rate[1]	n (%) (N=149)	Rate[1]	n (%) (N=150)	Rate[1]	n (%) (N=164)	Rate[1]	n (%) (N=135)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
Any Event	2 (<1)	0.64	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.73	0	-	1 (2)	2.08
血栓塞栓症	2 (<1)	0.64	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.73	0	-	1 (2)	2.08
深部静脈血栓症	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
肺塞栓症	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
網膜静脈閉塞	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.73	0	-	0	-
MACE	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
心不全	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-

Data Source: Daprodustat post-hoc analysis Table 7.9010, Table 7.9016
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
1.Number of subjects with adverse event per 100 subject years

以上より、血栓塞栓症、MACE、心不全関連事象について、ダプロデュスタット群は対照群である ESA と比較して臨床上問題となる差は示唆されなかった。

2.7.4.2.1.5.1.4.6.　　網膜出血

事後解析として、日本人を対象とした国内第 III 相試験 3 試験（201753 試験、201754 試験及び 204716 試験）でみられた網膜関連事象について、MedDRA の SMQ の「網膜障害（狭域）」を用いて集計した。

すべての網膜関連事象

全患者集団においてよくみられた網膜関連事象は、網膜出血、黄斑浮腫、糖尿病性網膜症であり、網膜関連事象全体及び各事象の発現率はダプロデュスタット群と対照群で概ね同程度であった（表 2.7.4.2-68）。患者集団別でみた網膜関連事象の発現率は、比較対照のある ND 患者及び HD 患者では対照群と同程度あるいは低く、PD 患者でも ND 及び HD 患者の結果と大きく異ならなかった。

治験薬と因果関係のある網膜関連事象

治験薬と因果関係のある網膜関連事象の発現例は全患者集団でも 4 例（ダプロデュスタット群 3 例、対照群 1 例）と限られており、発現例が少ないことからその発現率には両群間で大きな差はないと考える（表 2.7.4.2-69）。4 例の内訳と発現した事象は、ND 患者ではダプロデュスタット群で 1 例（網膜出血）、HD 患者では両群で各 1 例（ダプロデュスタット群：網膜出血、黄斑浮腫、網膜静脈閉塞が同一被験者に発現、対照群：網膜出血）、PD 患者で 1 例（網膜出血）であった。これらの各事象については、治験薬との因果関係の有無を問わずに発現した各事象の発現率においてもいずれも低く、両群で同程度であった（表 2.7.4.2-68）。

表 2.7.4.2-68　治療期間中のすべての網膜関連事象（国内第 III 相試験併合：Safety 集団）

PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=369)	Rate[1]	n (%) (N=285)	Rate[1]	n (%) (N=149)	Rate[1]	n (%) (N=150)	Rate[1]	n (%) (N=164)	Rate[1]	n (%) (N=135)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
Any Event	21 (6)	6.91	19 (7)	7.46	9 (6)	7.26	10 (7)	7.76	8 (5)	5.95	9 (7)	7.15	4 (7)	8.78
網膜出血	9 (2)	2.90	9 (3)	3.49	2 (1)	1.56	4 (3)	3.05	5 (3)	3.69	5 (4)	3.95	2 (4)	4.25
黄斑浮腫	6 (2)	1.92	6 (2)	2.32	3 (2)	2.34	4 (3)	3.05	2 (1)	1.47	2 (1)	1.57	1 (2)	2.10
糖尿病網膜症	4 (1)	1.29	2 (<1)	0.77	3 (2)	2.37	1 (<1)	0.75	1 (<1)	0.73	1 (<1)	0.78	0	-
硝子体浮遊物	3 (<1)	0.97	0	-	1 (<1)	0.78	0	-	1 (<1)	0.74	0	-	1 (2)	2.12
網膜静脈閉塞	2 (<1)	0.64	1 (<1)	0.38	0	-	0	-	2 (1)	1.47	1 (<1)	0.78	0	-
網膜滲出物	2 (<1)	0.64	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.73	0	-	1 (2)	2.08
乾性加齢黄斑変性	1 (<1)	0.32	0	-	1 (<1)	0.78	0	-	0	-	0	-	0	-
新生血管加齢黄斑変性	1 (<1)	0.32	0	-	1 (<1)	0.78	0	-	0	-	0	-	0	-
網膜障害	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
漿液性網膜剥離	1 (<1)	0.32	0	-	1 (<1)	0.78	0	-	0	-	0	-	0	-
網膜動脈閉塞	0	-	1 (<1)	0.38	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.78	0	-
網膜嚢胞	0	-	1 (<1)	0.38	0	-	1 (<1)	0.76	0	-	0	-	0	-
網膜ドルーゼン	0	-	1 (<1)	0.38	0	-	1 (<1)	0.75	0	-	0	-	0	-
網膜裂孔	0	-	1 (<1)	0.38	0	-	1 (<1)	0.76	0	-	0	-	0	-
視野検査異常	0	-	1 (<1)	0.38	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.78	0	-

Data Source: Daprodustat post-hoc analysis Table 7.9017, Table 7.9023

1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

表 2.7.4.2-69　治験薬と因果関係のある治療期間中の網膜関連事象（国内第 III 相試験併合：Safety 集団）

PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=369)	Rate[1]	n (%) (N=285)	Rate[1]	n (%) (N=149)	Rate[1]	n (%) (N=150)	Rate[1]	n (%) (N=164)	Rate[1]	n (%) (N=135)	Rate[1]	n (%) (N=56)	Rate[1]
Any Event	3 (<1)	0.96	1 (<1)	0.38	1 (<1)	0.78	0	-	1 (<1)	0.73	1 (<1)	0.78	1 (2)	2.11
網膜出血	3 (<1)	0.96	1 (<1)	0.38	1 (<1)	0.78	0	-	1 (<1)	0.73	1 (<1)	0.78	1 (2)	2.11
黄斑浮腫	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.73	0	-	0	-
網膜静脈閉塞	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.73	0	-	0	-

Data Source: Daprodustat post-hoc analysis Table 7.9018, Table 7.9024

1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

重篤な網膜関連事象

ND 患者、HD 患者及び PD 患者を通して、網膜関連の重篤な有害事象は両群共に報告はなかった。

治験薬投与中止に至った網膜関連事象

治験薬投与中止に至った網膜関連事象の発現例は、全患者集団で 3 例（ダプロデュスタット群 2 例、対照群 1 例）と限られていた（表 2.7.4.2-70）。ND 患者では両群で各 1 例（ダプロデュスタット群：漿液性網膜剥離、網膜出血が同一被験者に発現、対照群：黄斑浮腫）、HD 患者ではダプロデュスタット群に 1 例（網膜出血、黄斑浮腫、網膜静脈閉塞が同一被験者に発現）であり、PD 患者では発現例はなかった。このうち治験薬と因果関係ありと判断されたのは、ダプロデュスタット群で 2 例に発現した網膜出血と、（網膜出血を発現した同一の HD 患者で発現した）黄斑浮腫及び網膜静脈閉塞であった（表 2.7.4.2-71）。これらの事象の重症度は中等度又は重度であり、ダプロデュスタットを中止した後の転帰は軽快又は未回復であった（表 2.7.4.2-72）。いずれの被験者も、合併症として高血圧を有していた（眼関連の合併症はなし）。なお、HD 患者 1 例に発現した 3 事象のうち黄斑浮腫及び網膜出血は、網膜静脈閉塞に関連して発現したと GSK 社外の眼科専門医により判断された。このとおり、治験薬の投与中止に至った網膜関連事象の発現例はダプロデュスタット群及び対照群共にわずかであり、被験者数は限られるものの両群間で明らかな差異は認められなかった。

表 2.7.4.2-70　治験薬投与中止に至った網膜関連事象（国内第 III 相試験併合：Safety 集団）

PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=369)	Rate1	n (%) (N=285)	Rate1	n (%) (N=149)	Rate1	n (%) (N=150)	Rate1	n (%) (N=164)	Rate1	n (%) (N=135)	Rate1	n (%) (N=56)	Rate1
Any Event	2 (<1)	0.64	1 (<1)	0.38	1 (<1)	0.78	1 (<1)	0.75	1 (<1)	0.73	0	-	0	-
網膜出血	2 (<1)	0.64	0	-	1 (<1)	0.78	0	-	1 (<1)	0.73	0	-	0	-
黄斑浮腫	1 (<1)	0.32	1 (<1)	0.38	0	-	1 (<1)	0.75	1 (<1)	0.73	0	-	0	-
網膜静脈閉塞	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.73	0	-	0	-
漿液性網膜剥離	1 (<1)	0.32	0	-	1 (<1)	0.78	0	-	0	-	0	-	0	-

Data Source: Daprodustat post-hoc analysis Table 7.9021, Table 7.9027
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

表 2.7.4.2-71　治験薬と因果関係のある投与中止に至った網膜関連事象（国内第 III 相試験併合：Safety 集団）

PT	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control		Daprodustat	
	n (%) (N=369)	Rate1	n (%) (N=285)	Rate1	n (%) (N=149)	Rate1	n (%) (N=150)	Rate1	n (%) (N=164)	Rate1	n (%) (N=135)	Rate1	n (%) (N=56)	Rate1
Any Event	2 (<1)	0.64	0	-	1 (<1)	0.78	0	-	1 (<1)	0.73	0	-	0	-
網膜出血	2 (<1)	0.64	0	-	1 (<1)	0.78	0	-	1 (<1)	0.73	0	-	0	-
黄斑浮腫	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.73	0	-	0	-
網膜静脈閉塞	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.73	0	-	0	-

Data Source: Daprodustat post-hoc analysis Table 7.9022, Table 7.9028
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

表 2.7.4.2-72　治験薬と因果関係のある網膜関連事象の詳細
（国内第 III 相試験：Safety 集団）

Treatment: Daprodustat / Dialysis: ND

Site Id./ Unique Subj.	Age(y)/ Sex/ Race Detail/ Weight(kg)	Preferred Term/ VERBATIM TEXT	Outcome/ Onset Date/ Date of Resolution/ Duration	Time Since 1st Dose/ Time Since Last Dose	Maximum Intensity/ Serious/ Withdrawal	On-therapy	Prior ESA
[redacted]/ [redacted]	6[redacted]/ M/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE/ 64	網膜出血/ RIGHT MACULA LUTEA HAEMORRHAGE	RECOVERING/ RESOLVING/ 2017-03-08/ /	141d /	MODERATE/ No/ Yes	Yes	No

Treatment: Daprodustat / Dialysis: HD

Site Id./ Unique Subj.	Age(y)/ Sex/ Race Detail/ Weight(kg)	Preferred Term/ VERBATIM TEXT	Outcome/ Onset Date/ Date of Resolution/ Duration	Time Since 1st Dose/ Time Since Last Dose	Maximum Intensity/ Serious/ Withdrawal	On-therapy	Prior ESA
[redacted]/ [redacted]	7[redacted]/ M/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE/ 54.5	黄斑浮腫/ LEFT EYE MACULAR EDEMA	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED/ 2018-03-15/ /	347d /	SEVERE/ No/ Yes	Yes	Yes
		網膜静脈閉塞/ LEFT EYE RETINAL VEIN OCCLUSION	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED/ 2018-03-15/ /	347d /	SEVERE/ No/ Yes	Yes	Yes
		網膜出血/ LEFT EYE FUNDUS BLEEDING	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED/ 2018-03-15/ /	347d /	SEVERE/ No/ Yes	Yes	Yes

Treatment: Daprodustat / Dialysis: PD

Site Id./ Unique Subj.	Age(y)/ Sex/ Race Detail/ Weight(kg)	Preferred Term/ VERBATIM TEXT	Outcome/ Onset Date/ Date of Resolution/ Duration	Time Since 1st Dose/ Time Since Last Dose	Maximum Intensity/ Serious/ Withdrawal	On-therapy	Prior ESA
[redacted]/ [redacted]	6[redacted]/ M/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE/ 55.1	網膜出血/ RIGHT EYE RETINA HEMORRHAGE	RECOVERED/ RESOLVED/ 2017-02-15/ 2017-11-08 /267d	86d /	MILD/ No/ No	Yes	Yes

Treatment: Darbepoetin alfa / Dialysis: HD

Site Id./ Unique Subj.	Age(y)/ Sex/ Race Detail/ Weight(kg)	Preferred Term/ VERBATIM TEXT	Outcome/ Onset Date/ Date of Resolution/ Duration	Time Since 1st Dose/ Time Since Last Dose	Maximum Intensity/ Serious/ Withdrawal	On-therapy	Prior ESA
[redacted]/ [redacted]	7[redacted]/ F/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE/ 45.6	網膜出血/ RIGHT RETINAL HEMORRHAGE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED/ 2017-04-27/ /	87d /	MILD/ No/ No	Yes	Yes

Data Source: Daprodustat post-hoc analysis Listing 7.2003, Listing 10

以上より、網膜関連事象に関して発現例数が少なく限界はあるものの、全体としてダプロデュスタット群と対照群との間に明らかな差異はみられず、ダプロデュスタットに特有の臨床的な問題は示唆されなかった。

2.7.4.2.2.　個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象に関する叙述の記載箇所を表 2.7.4.2-73 に示す。

表 2.7.4.2-73　症例の叙述の記載場所

試験番号	記載場所
主要な試験：第 II 相試験	
PHI116099 試験	CSR Section 13. CASE NARRATIVES
PHI113747 試験	CSR Section 11. CASE NARRATIVES
PHI113633 試験	CSR Section 11. CASE NARRATIVES
主要な試験：第 III 相試験	
201753 試験	CSR Section 11. CASE NARRATIVES
201754 試験	CSR Section 12. CASE NARRATIVES
204716 試験	CSR Section 11. CASE NARRATIVES
その他の試験	
PHI112844 試験	CSR Section 14.3.4. Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events
PHI116581 試験	CSR Section 10. CASE NARRATIVES
PHI116582 試験	CSR Section 10. CASE NARRATIVES
PHI114837 試験	CSR Section 10. CASE NARRATIVES
204836 試験	CSR Section 10. CASE NARRATIVES

また、評価資料である 6 試験に関しては、付録 2.7.4.8.3.に死亡及び重篤な有害事象の叙述を添付した。

2.7.4.3.　臨床検査値の評価

各試験で評価した臨床検査項目の一覧は、付録 2.7.4.8.4.に示す。

臨床的に重要となる可能性のある基準に合致する治療期間中の臨床検査値については、有効性の評価項目であった造血指標及び鉄関連指標も含め、本項に記載した。

臨床的に重要となる可能性のある臨床検査値の閾値は、付録 2.7.4.8.5.に示す。

2.7.4.3.1.　血液学的検査及び生化学検査

2.7.4.3.1.1.　主要な試験（個別の試験）

全体的に、主要な試験では試験期間中の血液学的検査値及び生化学検査値に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。また、いくつかの項目で臨床的に重要となる可能性のある臨床検査値がみられたが、臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した被験者の割合はダプロデュスタット群と対照群で概ね同程度であった。血液学的検査及び生化学検査の結果において、試験間の結果に対象患者（ND 患者、HD 患者、PD 患者）の違いや ESA 使用の有無による差は認められなかった。本項には、第 III 相試験で臨床的に重要となる可能性のある臨床検査値がみられた被験者の割合について記載し、国際共同第 IIb 相試験の結果は 2.7.6.の各試験の項に記載する。

2.7.4.3.1.1.1.　ND 患者

201753 試験

試験期間中に臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した被験者の割合がいずれかの投与群で 10%以上であった臨床検査値は、重炭酸塩（低下）、カリウム（上昇）、リン（上昇）、フェリチン（低下）、トランスフェリン飽和度（TSAT）（上昇及び低下）及び推算糸球体ろ過量（eGFR）（低下）であった（表 2.7.4.3-1）。

このうち腎機能の低下に関連するパラメータである重炭酸塩（低下）、カリウム（上昇）、リン（上昇）又は eGFR（低下）の基準に該当した被験者の割合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も低かった。

表 2.7.4.3-1　臨床的に重要となる可能性のある臨床検査値の基準に該当した被験者の割合（201753 試験：ND - Safety 集団）

Test (unit)	Change Category	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
Chemistry, n (%)			
Albumin (g/L)	n	149	150
	To Low (< 30 g/L)	4 (3)	4 (3)
	To w/in Range or No Change	145 (97)	146 (97)
	To High (>55 g/L)	0	0
Alanine Aminotransferase (IU/L)	n	149	150
	To w/in Range or No Change	149 (100)	150 (100)
	To High (≥3×ULRR)	0	0
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	n	149	150
	To w/in Range or No Change	148 (>99)	150 (100)
	To High (≥3×ULRR)	1 (<1)	0

Test (unit)	Change Category	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
Bicarbonate (mmol/L)	n	149	150
	To Low (<20 mmol/L)	17 (11)	34 (23)
	To w/in Range or No Change	132 (89)	116 (77)
	To High (>32 mmol/L)	1 (<1)	0
Bilirubin (µmol/L)	n	149	150
	To w/in Range or No Change	149 (100)	150 (100)
	To High (≥2×ULRR)	0	0
Potassium (mmol/L)	n	149	150
	To Low (<0.5 mmol/L below LLRR)	3 (2)	1 (<1)
	To w/in Range or No Change	136 (91)	134 (89)
	To High (>1.0 mmol/L above ULRR)	11 (7)	15 (10)
Phosphate (mmol/L)	n	149	150
	To Low (<0.81 mmol/L)	12 (8)	12 (8)
	To w/in Range or No Change	114 (77)	99 (66)
	To High (>1.77 mmol/L)	24 (16)	39 (26)
Sodium (mmol/L)	n	149	150
	To Low (<130 mmol/L)	3 (2)	4 (3)
	To w/in Range or No Change	146 (98)	146 (97)
	To High (>150 mmol/L)	0	0
Calcium, Albumin Corrected (mmol/L)	n	149	150
	To Low (<1.87 mmol/L)	12 (8)	8 (5)
	To w/in Range or No Change	136 (91)	139 (93)
	To High (>2.56 mmol/L)	1 (<1)	3 (2)
Hematology, n (%)			
Lymphocytes (10^9/L)	n	149	150
	To Low (<0.5 GI/L)	7 (5)	5 (3)
	To w/in Range or No Change	142 (95)	145 (97)
Neutrophils (10^9/L)	n	149	150
	To Low (<1.0 GI/L)	0	0
	To w/in Range or No Change	149 (100)	150 (100)
Platelets (10^9/L)	n	149	150
	To Low (<80 GI/L)	2 (1)	1 (<1)
	To w/in Range or No Change	147 (99)	149 (>99)
	To High (>500 GI/L)	0	0
Leukocytes (10^9/L)	n	149	150
	To Low (<1×LLRR)	10 (7)	5 (3)
	To w/in Range or No Change	139 (93)	145 (97)
	To High (>5×ULRR)	0	0
Iron parameter, n (%)			
Ferritin (µg/L)	n	149	150
	To Low (<100 µg/L)	77 (52)	57 (38)
	To w/in Range or No Change	72 (48)	93 (62)
	To High (>1200 µg/L)	0	0
Transferrin Saturation (%)	n	149	150
	To Low (<15%)	39 (26)	23 (15)
	To w/in Range or No Change	84 (56)	72 (48)
	To High (>40%)	34 (23)	60 (40)
Other Laboratory, n (%)			
Parathyroid Hormone, Intact (ng/L)	n	124	130
	To w/in Range or No Change	120 (97)	127 (98)
	To High (>9×ULRR)	4 (3)	3 (2)
eGFR (mL/min/1.73m^2)	n	149	150
	To Low (≥40% decrease from Baseline)	29 (19)	40 (27)
	To w/in Range or No Change	120 (81)	110 (73)

Data Source: 201753 CSR Table 3.77, Table 3.85, Table 3.97, Table 3.105
ULRR= Upper limit of reference range
Note: Subjects are counted in the worst case category that their value changes to (low, within range or no change, or high), unless there is no change in their category. Subjects whose lab value category was unchanged (e.g., High to High), or whose value became

within range, are recorded in the "To w/in Range or No Change" category. Subjects are counted twice if the subject has values that changed "To Low" and "To High", so the percentages may not add to 100%. Subjects with a missing baseline value are assumed to have a within range value.

2.7.4.3.1.1.2.　HD 患者

201754 試験

試験期間中に臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した被験者の割合がいずれかの投与群で 10%以上であった臨床検査値は、カリウム（上昇）、リン（上昇）、フェリチン（低下）、TSAT（上昇及び低下）、白血球（減少）であったが、被験者の割合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概ね同程度であった（表 2.7.4.3-2）。

このうち、腎機能の低下に関連するパラメータであるリン（上昇）の基準に該当した被験者の割合は両群で同程度であり、カリウム（上昇）の基準に該当した被験者の割合はダプロデュスタット群でダルベポエチンアルファ群よりも低かった。

表 2.7.4.3-2　臨床的に重要となる可能性のある臨床検査値の基準に該当した被験者の割合（201754 試験：Safety 集団）

Test (unit)	Change Category	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
Chemistry, n (%)			
Albumin (g/L)	n	136	134
	To Low (< 30 g/L)	2 (1)	0
	To w/in Range or No Change	134 (99)	134 (100)
	To High (>55 g/L)	0	0
Alanine Aminotransferase (IU/L)	n	136	134
	To w/in Range or No Change	136 (100)	134 (100)
	To High (≥3×ULRR)	0	0
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	n	136	134
	To w/in Range or No Change	136 (100)	134 (100)
	To High (≥3×ULRR)	0	0
Bicarbonate (mmol/L)	n	136	134
	To Low (<20 mmol/L)	7 (5)	4 (3)
	To w/in Range or No Change	129 (95)	130 (97)
	To High (>32 mmol/L)	0	0
Bilirubin (µmol/L)	n	136	134
	To w/in Range or No Change	136 (100)	134 (100)
	To High (≥2×ULRR)	0	0
Potassium (mmol/L)	n	136	134
	To Low (<0.5 mmol/L below LLRR)	1 (<1)	0
	To w/in Range or No Change	120 (88)	109 (81)
	To High (>1.0 mmol/L above ULRR)	15 (11)	25 (19)
Phosphate (mmol/L)	n	136	134
	To Low (<0.81 mmol/L)	3 (2)	4 (3)
	To w/in Range or No Change	82 (60)	80 (60)
	To High (>1.77 mmol/L)	52 (38)	51 (38)
Sodium (mmol/L)	n	136	134
	To Low (<130 mmol/L)	1 (<1)	3 (2)
	To w/in Range or No Change	135 (>99)	131 (98)
	To High (>150 mmol/L)	0	0
Calcium, Albumin Corrected (mmol/L)	n	136	134
	To Low (<1.87 mmol/L)	4 (3)	8 (6)
	To w/in Range or No Change	123 (90)	117 (87)
	To High (>2.56 mmol/L)	9 (7)	9 (7)

Test (unit)	Change Category	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
Hematology, n (%)			
Lymphocytes (10^9/L)	n	136	134
	To Low (<0.5 GI/L)	10 (7)	4 (3)
	To w/in Range or No Change	126 (93)	130 (97)
Neutrophils (10^9/L)	n	136	134
	To Low (<1.0 GI/L)	0	0
	To w/in Range or No Change	136 (100)	134 (100)
Platelets (10^9/L)	n	136	133
	To Low (<80 GI/L)	2 (1)	4 (3)
	To w/in Range or No Change	134 (99)	129 (97)
	To High (>500 GI/L)	0	0
Leukocytes (10^9/L)	n	136	134
	To Low (<1×LLRR)	13 (10)	11 (8)
	To w/in Range or No Change	123 (90)	123 (92)
	To High (>5×ULRR)	0	0
Iron parameter, n (%)			
Ferritin (µg/L)	n	136	134
	To Low (<100 µg/L)	35 (26)	42 (31)
	To w/in Range or No Change	101 (74)	92 (69)
	To High (>1200 µg/L)	0	0
Transferrin Saturation (%)	n	136	134
	To Low (<15%)	33 (24)	44 (33)
	To w/in Range or No Change	63 (46)	64 (48)
	To High (>40%)	46 (34)	29 (22)
Other Laboratory, n (%)			
Parathyroid Hormone, Intact (ng/L)	n	123	127
	To w/in Range or No Change	121 (98)	127 (100)
	To High (>9×ULRR)	2 (2)	0

Data Source: 201754 CSR Table 3.28, Table 3.32, Table 3.36, Table 3.40
ULRR= Upper limit of reference range
Note: Subjects are counted in the worst case category that their value changes to (low, within range or no change, or high), unless there is no change in their category. Subjects whose lab value category was unchanged (e.g., High to High), or whose value became within range, are recorded in the "To w/in Range or No Change" category. Subjects are counted twice if the subject has values that changed "To Low" and "To High", so the percentages may not add to 100%. Subjects with a missing baseline value are assumed to have a within range value.

204716 試験

生化学的検査値が臨床的に重要な可能性のある基準に該当した被験者は、フェリチン（低下）、リン（上昇）及び TSAT（上昇及び低下）を除き、ほとんどみられなかった（表 2.7.4.3-3）。血液学的検査値が臨床的に重要な可能性のある基準に該当した被験者もほとんどみられなかった。

表 2.7.4.3-3　臨床的に重要となる可能性のある臨床検査値の基準に該当した被験者の割合（204716 試験：All Treated 集団）

Test (unit)	Change Category	Daprodustat (N=28)
Chemistry, n (%)		
Albumin (g/L)	n	28
	To Low (<30 g/L)	0
	To w/in Range or No Change	28 (100)
	To High (>55 g/L)	0

Test (unit)	Change Category	Daprodustat (N=28)
Alanine Aminotransferase (IU/L)	n	28
	To w/in Range or No Change	28 (100)
	To High (≥3×ULRR)	0
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	n	28
	To w/in Range or No Change	28 (100)
	To High (≥3×ULRR)	0
Bicarbonate (mmol/L)	n	28
	To Low (<20 mmol/L)	0
	To w/in Range or No Change	28 (100)
	To High (>32 mmol/L)	0
Bilirubin (µmol/L)	n	28
	To w/in Range or No Change	28 (100)
	To High (≥2×ULRR)	0
Potassium (mmol/L)	n	28
	To Low (<0.5 mmol/L below LLRR)	0
	To w/in Range or No Change	27 (96)
	To High (>1.0 mmol/L above ULRR)	1 (4)
Phosphate (mmol/L)	n	28
	To Low (<0.81 mmol/L)	0
	To w/in Range or No Change	16 (57)
	To High (>1.77 mmol/L)	12 (43)
Sodium (mmol/L)	n	28
	To Low (<130 mmol/L)	0
	To w/in Range or No Change	28 (100)
	To High (>150 mmol/L)	0
Calcium, Albumin Corrected (mmol/L)	n	28
	To Low (<1.87 mmol/L)	1 (4)
	To w/in Range or No Change	23 (82)
	To High (>2.56 mmol/L)	4 (14)
Hematology, n (%)		
Lymphocytes (10^9/L)	n	28
	To Low (<0.5 GI/L)	2 (7)
	To w/in Range or No Change	26 (93)
Neutrophils (10^9/L)	n	28
	To Low (<1.0 GI/L)	0
	To w/in Range or No Change	28 (100)
Platelets (10^9/L)	n	28
	To Low (<80 GI/L)	0
	To w/in Range or No Change	28 (100)
	To High (>500 GI/L)	0
Leukocytes (10^9/L)	n	28
	To Low (<1×LLRR)	1 (4)
	To w/in Range or No Change	27 (96)
	To High (>5×ULRR)	0
Iron parameter, n (%)		
Ferritin (µg/L)	n	28
	To Low (<100 µg/L)	16 (57)
	To w/in Range or No Change	12 (43)
	To High (>1200 µg/L)	0
Transferrin Saturation (%)	n	28
	To Low (<15%)	9 (32)
	To w/in Range or No Change	14 (50)
	To High (>40%)	9 (32)
Other Laboratory, n (%)		
Parathyroid Hormone, Intact (ng/L)	n	28
	To w/in Range or No Change	27 (96)
	To High (>9×ULRR)	1 (4)

Data Source: PHI204716 CSR Table 3.29, Table 3.33, Table 3.37
ULRR= Upper limit of reference range
Note: Subjects were counted in the worst-case category that their value changed to (low, within range or no change, or high), unless there was no change in their category.　Subjects whose lab value category was unchanged (e.g., High to High), or whose value became within range, were recorded in the "To w/in Range or No Change" category. Subjects were counted twice if the subject had values that changed "To Low" and "To High", so the percentages may have not added to 100%.　Subjects with a missing baseline value were assumed to have a within range value.
Note: Only intact parathyroid hormone was collected as other laboratory tests.

2.7.4.3.1.1.3.　PD 患者

201753 試験

試験期間中に臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した被験者の割合が 10%以上であった臨床検査値は、アルブミン（低下）、重炭酸塩（低下）、リン（上昇）、補正カルシウム（上昇）、フェリチン（低下）及び TSAT（上昇及び低下）であった（表 2.7.4.3-4）。

腎機能の低下に関連するパラメータでは、カリウム（上昇）の基準に該当した被験者はいなかった。

表 2.7.4.3-4　臨床的に重要となる可能性のある臨床検査値の基準に該当した被験者の割合（201753 試験：PD - Safety 集団）

Test (unit)	Change Category	Daprodustat (N=56)
Chemistry, n (%)		
Albumin (g/L)	n	56
	To Low (<30 g/L)	10 (18)
	To w/in Range or No Change	46 (82)
	To High (>55 g/L)	0
Alanine Aminotransferase (IU/L)	n	56
	To w/in Range or No Change	56 (100)
	To High (≥3×ULRR)	0
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	n	56
	To w/in Range or No Change	54 (96)
	To High (≥3×ULRR)	2 (4)
Bicarbonate (mmol/L)	n	56
	To Low (<20 mmol/L)	11 (20)
	To w/in Range or No Change	45 (80)
	To High (>32 mmol/L)	0
Bilirubin (µmol/L)	n	56
	To w/in Range or No Change	56 (100)
	To High (≥2×ULRR)	0
Potassium (mmol/L)	n	56
	To Low (<0.5 mmol/L below LLRR)	2 (4)
	To w/in Range or No Change	54 (96)
	To High (>1.0 mmol/L above ULRR)	0
Phosphate (mmol/L)	n	56
	To Low (<0.81 mmol/L)	2 (4)
	To w/in Range or No Change	28 (50)
	To High (>1.77 mmol/L)	26 (46)
Sodium (mmol/L)	n	56
	To Low (<130 mmol/L)	3 (5)
	To w/in Range or No Change	53 (95)
	To High (>150 mmol/L)	0
Calcium, Albumin Corrected (mmol/L)	n	56
	To Low (<1.87 mmol/L)	3 (5)
	To w/in Range or No Change	46 (82)
	To High (>2.56 mmol/L)	7 (13)

Test (unit)	Change Category	Daprodustat (N=56)
Hematology, n (%)		
Lymphocytes (10^9/L)	n	56
	To Low (<0.5 GI/L)	2 (4)
	To w/in Range or No Change	54 (96)
Neutrophils (10^9/L)	n	56
	To Low (<1.0 GI/L)	0
	To w/in Range or No Change	56 (100)
Platelets (10^9/L)	n	56
	To Low (<80 GI/L)	1 (2)
	To w/in Range or No Change	53 (95)
	To High (>500 GI/L)	2 (4)
Leukocytes (10^9/L)	n	56
	To Low (<1×LLRR)	5 (9)
	To w/in Range or No Change	51 (91)
	To High (>5×ULRR)	0
Iron parameter, n (%)		
Ferritin (µg/L)	n	56
	To Low (<100 µg/L)	29 (52)
	To w/in Range or No Change	27 (48)
	To High (>1200 µg/L)	0
Transferrin Saturation (%)	n	56
	To Low (<15%)	19 (34)
	To w/in Range or No Change	30 (54)
	To High (>40%)	9 (16)
Other Laboratory, n (%)		
Parathyroid Hormone, Intact (ng/L)	n	46
	To w/in Range or No Change	46 (100)
	To High (>9×ULRR)	0

Data Source: 201753 CSR Table 3.78, Table 3.86, Table 3.98, Table 3.106
ULRR= Upper limit of reference range
Note: Subjects are counted in the worst case category that their value changes to (low, within range or no change, or high), unless there is no change in their category. Subjects whose lab value category was unchanged (e.g., High to High), or whose value became within range, are recorded in the "To w/in Range or No Change" category. Subjects are counted twice if the subject has values that changed "To Low" and "To High", so the percentages may not add to 100%. Subjects with a missing baseline value are assumed to have a within range value.

2.7.4.3.1.2.　その他の試験における ND／HD 患者

その他の試験では全体として、ND 患者及び HD 患者のいずれの集団においても試験期間中の血液学的検査及び生化学検査に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。また、ダプロデュスタット群において臨床的に重要となる可能性のある臨床検査値がみられた被験者は ND 患者及び HD 患者のいずれの集団においてもわずかであり、その割合はプラセボ群又は対照群と同程度であった。詳細は 2.7.6.の各試験の項に記載する。

2.7.4.3.2.　血管内皮増殖因子（VEGF）

2.7.4.3.2.1.　主要な試験（個別の試験）

2.7.4.3.2.1.1.　ND 患者

PHI113747 試験

本試験の VEGF 採血スケジュールは、ダプロデュスタット群で投与開始日は「投与前」、投与 4 週時は「投与 6～12 時間後」及び「1 回目の採血の 1 時間後、2 時間後、3 時間後」、投与 8、12、16 週時は「投与前」、投与 20 週時は「投与前」及び「投与 3 時間後」、投与

24、28 週時は「来院時」であり、対照群はいずれも「来院時（ESA 注射剤の投与が予定されている場合はその投与前）」に採血された。

VEGF のベースラインの幾何平均値は ESA 非使用者及び使用者のいずれにおいても投与群間で同程度であった（表 2.7.4.3-5）。VEGF 値はばらつきが大きく、いずれの投与群においても 24 週間の治療期間中のベースラインからの変化率（2.7.6. PHI113747 試験 図 27 及び図 28）又は最大変化率（表 2.7.4.3-5）の評価において一貫した変化はみられなかった。

表 2.7.4.3-5　VEGF 最大値（ng/L）及びベースラインからの最大変化率（PHI113747 試験：ITT 集団、全体集団）

		ESA Non-user		ESA User		Total	
Visit		Daprodustat (N=123)	Control (N=43)	Daprodustat (N=33)	Control (N=36)	Daprodustat (N=156)	Control (N=79)
Baseline[1]	n[2]	123	42	33	36	156	78
	Geometric Mean[3]	68.04	73.92	67.97	74.11	68.03	74.00
	CV (%)[4]	56.678	83.311	47.593	46.208	54.659	66.767
	95% CI[5]	(61.92, 74.76)	(58.95, 92.68)	(57.91, 79.78)	(63.86, 86.00)	(62.74, 73.75)	(64.54, 84.86)
	Median	64.30	63.09	74.80	73.23	65.75	68.70
	Min - Max	17.9 - 467.9	22.9 - 1118.5	21.9 - 145.9	25.3 - 197.1	17.9 - 467.9	22.9 - 1118.5
Maximum Observed VEGF	Geometric Mean[3]	120.00	93.76	101.95	104.38	115.93	98.52
	CV (%)[4]	80.962	64.786	45.512	58.343	74.354	61.710
	95% CI[5]	(105.72, 136.21)	(77.96, 112.75)	(87.41, 118.90)	(86.92, 125.36)	(104.38, 128.76)	(86.68, 111.98)
	Median	101.60	89.14	108.70	98.09	105.75	94.48
	Min - Max	40.9 - 1205.3	25.5 - 472.7	33.1 - 210.2	45.2 - 467.8	33.1 - 1205.3	25.5 - 472.7
Maximum Observed Change from Baseline in VEGF	Geometric Mean[6]	76.36	26.84	49.99	40.85	70.43	33.13
	95% CI[7]	(59.46, 95.06)	(1.73, 58.15)	(28.28, 75.39)	(19.14, 66.52)	(56.39, 85.72)	(15.83, 53.00)
	Median[6]	59.84	29.84	49.29	27.56	54.98	27.63
	Min - Max[6]	-43.5 - 1444.0	-82.5 - 479.5	-40.1 - 323.3	-53.0 - 620.8	-43.5 - 1444.0	-82.5 - 620.8

Data Source: PHI113747 CSR Table 7.045
CI=Confidence Interval, ITT= Intent-to-treat
1. Baseline is the last pre-dose value
2. Number of subjects with a value at baseline and a maximum observed change
3. Geometric mean: exp(mean on log scale)
4. CV% (Coefficient of Variation)
5. 95% CI for Geometric Mean
6. % change
7. % Change 95% CI

2.7.4.3.2.1.2.　HD 患者

PHI113633 試験

本試験の VEGF 採血スケジュールは、ダプロデュスタット群は投与開始日は「投与前」、投与 4 週時は「投与 6～12 時間後」及び「1 回目の採血の 1 時間後、2 時間後、3 時間後」、投与 8、12、16 週時は「投与前」、投与 20 週時は「投与前」及び「投与 3 時間後」、投与 24 週時は「来院時」であった。対照群は投与開始日は「ESA 注射剤の投与前」、投与 4 週時は「投与 6～12 時間後」及び「ESA 注射剤の投与 5 分後」、投与 8、12、16 週時は「ESA 注射剤の投与前」、投与 20 週時は「ESA 注射剤の投与 5 分後」、投与 24、28 週時は「来院時（ESA 注射剤の投与が予定されている場合はその投与前）」であった。

VEGF のベースラインの幾何平均値はダプロデュスタットの各用量群間で同程度であり、対照群でわずかに高かった（表 2.7.4.3-6）。VEGF 値（投与前値及び投与後値）はばらつきが大きく、24 週間の治療期間中のベースラインからの変化率（2.7.6. PHI113633 試験 図 21）又は最大変化率（表 2.7.4.3-6）の評価において、いずれの投与群でも VEGF 値に一貫した変化はみられなかった。

表 2.7.4.3-6　VEGF 最大値（ng/L）及びベースラインからの最大変化率（PHI113633 試験：ITT 集団、全体集団）

Visit		Control (N=39)	Daprodustat Total (N=171)
Baseline[1]	n[2]	36	163
	Geometric Mean[3]	214.59	187.45
	CV (%)[4]	44.445	48.580
	95% CI[5]	(186.99, 246.25)	(174.86, 200.93)
	Median	220.00	186.90
	Min. - Max	78.2 - 595.7	64.3 - 1142.6
Maximum Observed VEGF	Geometric Mean[3]	287.52	272.87
	CV (%)[4]	47.775	49.866
	95% CI[5]	(246.63, 335.20)	(253.68, 293.50)
	Median	269.40	270.00
	Min. - Max	98.7 - 924.0	81.8 - 808.3
Maximum Observed Change from Baseline in VEGF	Geometric Mean[6]	36.02	46.34
	95% CI[7]	(16.45,58.87)	(37.58,55.67)
	Median[8]	39.97	45.61
	Min. - Max[8]	-55.7 - 498.7	-59.0 - 215.9

Data Source: PHI 113633 CSR Table 7.052
CI=Confidence Interval, ITT= Intent-to-treat
1. Baseline is the last pre-dose value.
2. Number of subjects with a value at baseline and a maximum observed change.
3. Geometric Mean: exp(mean on log scale)
4. CV% (Coefficient of Variation) = 100 * sqrt(exp((SD on log scale)^2)-1)
5. CI for Baseline Geometric Mean: [exp(lower limit on log scale), exp(upper limit on log scale)]
6. % Change: 100*(exp(Mean change on log scale)-1)
7. % Change 95% CI: [100*(exp(lower limit on log scale)-1), 100*(exp(upper limit on log scale)-1)]
8. % Change: 100*(exp(Change in parameter log scale)-1)

PHI116099 試験

本試験の VEGF 採血スケジュールは、投与開始日は「投与前」、投与 2 週時は「投与 6～12 時間後」及び「1 回目の採血の 1 時間後、2 時間後、3 時間後」、投与 4 週時は「投与

前」及び「投与 3 時間後」、フォローアップの投与 8 週時は「来院時（ESA 注射剤の投与が予定されている場合はその投与前）」であった。

VEGF 最大値及びベースラインからの最大変化率の解析結果を表 2.7.4.3-7 に示した。ベースラインの VEGF 幾何平均値はダプロデュスタット群（範囲：143.52～165.99 ng/L）に比べてプラセボ群（126.67 ng/L）で低かった。VEGF の最大値及びベースラインからの最大変化率の結果から、プラセボ群と比べてダプロデュスタット群で VEGF 値が上昇する傾向は認められなかった。

表 2.7.4.3-7　　VEGF 最大値（ng/L）及びベースラインからの最大変化率
（PHI116099 試験：ITT 集団）

		Placebo (N=18)	4 mg (N=19)	6 mg (N=20)	8 mg (N=19)	10 mg (N=20)
Baseline	n	18	19	20	19	20
	Geometric Mean[1]	126.67	151.96	165.99	147.47	143.52
	CV (%)[2]	75.7	42.6	25.4	37.9	51.0
	95% CI[3]	90.64, 177.03	124.81, 185.01	147.69, 186.56	123.60, 175.96	114.61, 179.72
	Median	139.10	149.10	173.30	138.70	151.30
	Min	19.1	93.6	113.4	83.9	38.8
	Max	415.5	478.5	255.2	373.9	297.8
Maximum Observed VEGF	n[4]	17	18	20	19	20
	Geometric Mean[1]	180.15	184.65	197.43	188.32	207.08
	CV (%)[2]	35.6	32.1	27.5	26.4	32.2
	95% CI[3]	150.85, 215.15	158.05, 215.74	174.02, 223.99	166.17, 213.42	178.77, 239.88
	Median	169.50	180.25	195.15	177.40	209.30
	Min	115.6	97.8	137.0	129.8	96.2
	Max	332.4	382.8	411.4	341.3	392.1
Maximum Observed VEGF Change from Baseline	n[4]	17	18	20	19	20
	Geometric Mean[5]	45.05	18.78	18.94	27.70	44.29
	95% CI[6]	1.00, 108.32	4.38, 35.17	8.19, 30.75	6.07, 53.73	14.44, 81.94
	Median	13.588	12.847	10.694	21.308	39.759
	Min	-27.89	-21.71	-3.25	-45.71	-29.65
	Max	1262.83	88.20	138.91	148.66	490.98

Data Source: PHI116099 CSR Table 7.26, Table 7.28
CI=Confidence Interval, ITT= Intent-to-treat
Note: Baseline is the value of Day 1.
Note: Subjects who start ESAs, or have transfusion, or take additional iron during Week 4 and Week 8 are not included for the Week 8 Follow up summary.
NOTE: Maximum observed value means maximum value between Week 1 and Week 4
1. Geometric Mean: exp (mean on log scale)
2. CV (Coefficient of Variation) = 100 * sqrt(exp((SD on log scale)^2)-1)
3. 95% CI for Geometric Mean: [exp (lower limit on log scale), exp (upper limit on log scale)]
4. Number of subjects with a value at baseline and a maximum observed change.
5. % Change: 100*[exp(mean change on log scale)-1]
6. % Change 95% CI: [100*(exp(lower limit on log scale)-1), 100*(exp(upper limit on log scale)-1)]

2.7.4.3.2.2.　　その他の試験における ND 患者

ND 患者では、ダプロデュスタット群及びプラセボ群のいずれにおいても VEGF 値はばらつきが大きかった。ダプロデュスタットを 1 日 1 回投与した際に VEGF の蓄積は試験期間を通して認められなかった。

2.7.4.3.2.3.　その他の試験における HD 患者

HD 患者では、ダプロデュスタット群及び対照群（プラセボ群も含む）のいずれにおいても VEGF 値はばらつきが大きかった。ダプロデュスタットを 1 日 1 回又は週 3 回投与した際に VEGF の蓄積は試験期間を通して認められなかった。rhEPO 低反応性 HD 患者対象試験（PHI114837 試験）では VEGF 値の上昇がみられた（ベースライン：133.29 ng/L、最大値：211.55 ng/L）が、第 IIb 相の PHI113633 試験でみられた VEGF 最大値（ダプロデュスタット群 272.87 ng/L、対照群 287.52 ng/L）と比べて低かった。

2.7.4.3.3.　脂質パラメータ

本項では総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール（直接法）、及び LDL コレステロール/HDL コレステロール比の結果を示す。これらの脂質パラメータは非空腹時に採血していることから、総コレステロール値に基づく結果の解釈には注意を要する。その他の脂質パラメータの結果は 2.7.6.の各試験の項に記載する。

2.7.4.3.3.1.　主要な試験（個別の試験）

2.7.4.3.3.1.1.　ND 患者

201753 試験

総コレステロール、HDL コレステロール及び LDL コレステロールのベースライン値は両群共に同程度であった。52 週間の治療期間中、ダプロデュスタット群ではこれらの脂質パラメータに減少傾向がみられたが（総コレステロール -5%、HDL コレステロール -8%、LDL コレステロール -5%）、エポエチンベータペゴル群では HDL コレステロール（5%）に増加傾向がみられ、総コレステロール（-2%）及び LDL コレステロール（-1%）にはほとんど変化がみられなかった。LDL コレステロール/HDL コレステロール比は、ダプロデュスタット群ではほとんど変化がみられず、両群間で明らかな差も認められなかった（ダプロデュスタット群 4%、エポエチンベータペゴル群 -6%）。

PHI113747 試験

ESA 非使用者及び ESA 使用者のいずれにおいても、投与 24 週時に総コレステロール、HDL コレステロール及び LDL コレステロールはダプロデュスタット群及び対照群でベースラインと同程度であった（ベースラインからの変化量：ダプロデュスタット群 0%、0%、-1%、対照群 4%、2%、2%）。LDL コレステロール／HDL コレステロール比は ESA 非使用者及び ESA 使用者のいずれにおいても、投与 24 週時にはベースラインからほとんど又は全く変化しなかった（両群ともに 0%）。

2.7.4.3.3.1.2.　HD 患者

201754 試験

52 週間の治療期間中に、総コレステロール、HDL コレステロール及び LDL コレステロールはダプロデュスタット群で減少したが（それぞれ-8%、-10%、-8%）、ダルベポエチンアルファ群ではほとんど変化がみられなかった（それぞれ-1%、-0%、1%）。また、LDL コレ

ステロール／HDL コレステロール比は、両群共にベースラインから明らかな変化はみられなかった（ダプロデュスタット群 3%、ダルベポエチンアルファ群 2%）。

204716 試験

24 週間の治療期間中、総コレステロール、 HDL コレステロール及び LDL コレステロールは減少した（それぞれ、-9%、-10%、-11%）。

PHI113633 試験

投与 4 週時に、総コレステロール、HDL コレステロール及び LDL コレステロールは概ねダプロデュスタット投与量の増加に伴ってベースラインからの低下が大きくなる傾向を示した（ダプロデュスタットの各用量群でそれぞれ、-6～-13%、-5～-16%、-8～-20%、対照群 1%、-2%、1%）。これらのパラメータは投与 24 週時にはダプロデュスタット群及び対照群でベースラインから同程度の低下を示し（ダプロデュスタット群 -6%、-9%、-7%、対照群 -3%、-4%、-1%）、その変化はダプロデュスタット群でわずかに大きかった。また、LDL コレステロール／HDL コレステロール比は、投与 24 週時にベースラインからほとんど又は全く変化しなかった（両群ともに 0%）。

PHI116099 試験

ダプロデュスタット群の総コレステロール、HDL コレステロール及び LDL コレステロールは投与 4 週時にベースラインから低下した（ベースラインからの変化量：ダプロデュスタットの各用量群でそれぞれ、-7～-15%、-7～-25%、-11～-17%）。LDL コレステロール／HDL コレステロール比には一貫性のある変化は認められなかった（ダプロデュスタットの各用量群でそれぞれ 1%未満）。

2.7.4.3.3.1.3.　PD 患者

201753 試験

ダプロデュスタット群では、治療期間中に HDL コレステロールの減少が認められた。総コレステロール、LDL コレステロール及び LDL コレステロール／HDL コレステロール比は、ベースラインからの明らかな変化はみられなかった。

2.7.4.3.3.2.　その他の試験における ND／HD 患者

rhEPO 低反応性 HD 患者を対象とした PHI114837 試験では集計は行わず、各パラメータを一覧表で提示した。以下に集計を行った 2 試験の結果を示す。

ND 患者を対象とした PHI116581 試験では、ダプロデュスタット各用量群で総コレステロール、LDL コレステロール及び HDL コレステロールの用量依存的な低下がみられた。LDL コレステロール／HDL コレステロール比には一貫した変化は認められなかった。

HD 患者を対象とした PHI116582 試験では、ダプロデュスタット各用量群で総コレステロール、LDL コレステロール及び HDL コレステロールのわずかな低下がみられた。一方、対

照群では変化はほとんど又は全くみられなかった。LDL コレステロール／HDL コレステロール比には両群共に一貫した変化は認められなかった。

2.7.4.3.4.　赤血球数

2.7.4.3.4.1.　主要な試験（個別の試験）

第 III 相試験における赤血球数（絶対値）の結果を表 2.7.4.3-8 に示す。HD 患者において ESA 注射剤から切り替えた 201754 試験を除き、すべての対象患者において赤血球数は両群共に増加傾向を示した。201754 試験では、赤血球数は試験期間を通してベースライン値と同程度に維持された。

表 2.7.4.3-8　赤血球数（10^12/L）の推移（第 III 相試験：Safety 集団）

Study	Visit	Daprodustat						ESA Control					
		n	Mean	SD	Median	Min.	Max.	n	Mean	SD	Median	Min.	Max.
201753 (ND)	Baseline	149	3.310	0.4259	3.270	2.48	4.92	150	3.364	0.4107	3.305	2.59	4.55
	Week 4	147	3.491	0.4280	3.490	2.17	4.95	150	3.479	0.3891	3.420	2.34	4.73
	Week 16	140	3.800	0.4227	3.855	2.14	5.00	144	4.047	0.4331	4.055	2.51	5.10
	Week 28	128	3.836	0.3807	3.815	2.60	4.99	129	3.942	0.4123	3.920	2.73	5.00
	Week 40	115	3.824	0.3505	3.840	2.90	4.59	120	3.998	0.4313	3.990	2.80	5.30
	Week 52	111	3.827	0.4046	3.810	2.82	5.34	113	3.990	0.4377	3.930	2.80	5.36
201754 (HD)	Baseline	136	3.425	0.3073	3.445	2.70	4.28	135	3.393	0.3107	3.350	2.70	4.26
	Week 4	133	3.309	0.3602	3.320	2.43	4.18	134	3.425	0.3413	3.435	2.59	4.37
	Week 16	123	3.296	0.3889	3.290	2.34	4.18	129	3.465	0.3257	3.450	2.69	4.45
	Week 28	122	3.443	0.3129	3.425	2.78	4.31	126	3.441	0.3295	3.455	2.46	4.38
	Week 40	120	3.439	0.3495	3.405	2.62	5.07	125	3.454	0.3422	3.430	2.71	4.81
	Week 52	115	3.397	0.3043	3.390	2.57	4.12	120	3.424	0.3837	3.395	2.55	5.76
204716 (HD)	Baseline	28	2.872	0.2718	2.835	2.39	3.36	-	-	-	-	-	-
	Week 4	28	3.094	0.3533	3.120	2.52	3.90	-	-	-	-	-	-
	Week 12	28	3.519	0.4890	3.470	2.75	4.86	-	-	-	-	-	-
	Week 24	28	3.586	0.5071	3.555	2.83	5.28	-	-	-	-	-	-
201753 (PD)	Baseline	56	3.495	0.3999	3.410	2.76	4.38	-	-	-	-	-	-
	Week 4	55	3.421	0.4466	3.320	2.30	4.18	-	-	-	-	-	-
	Week 16	51	3.572	0.3568	3.570	2.74	4.21	-	-	-	-	-	-
	Week 28	48	3.803	0.4111	3.830	2.74	4.84	-	-	-	-	-	-
	Week 40	44	3.861	0.3605	3.855	3.24	5.08	-	-	-	-	-	-
	Week 52	43	3.856	0.3852	3.880	3.13	5.25	-	-	-	-	-	-

Data Source: 201753 CSR Table 3.79, Table 3.80, 201754 CSR Table 3.29, 204716 CSR Table 3.30
Note: Baseline value is derived from the latest pre-dose assessment.

2.7.4.3.5.　網状赤血球／赤血球比

2.7.4.3.5.1.　主要な試験（個別の試験）

第 III 相試験における網状赤血球／赤血球比の結果を表 2.7.4.3-9 に示す。204716 試験の HD 患者を除き、すべての対象患者において網状赤血球／赤血球比はダプロデュスタット群で増加傾向、すなわち造血傾向を示した。

表 2.7.4.3-9　　網状赤血球／赤血球比の推移（第 III 相試験：Safety 集団）

Study	Visit	Daprodustat						ESA Control					
		n	Mean	SD	Median	Min.	Max.	n	Mean	SD	Median	Min.	Max.
201753 (ND)	Baseline	149	0.0111	0.00574	0.0100	0.001	0.029	150	0.0115	0.00592	0.0110	0.001	0.036
	Week 4	147	0.0148	0.00548	0.0140	0.005	0.030	150	0.0126	0.00624	0.0120	0.002	0.036
	Week 16	140	0.0128	0.00547	0.0125	0.002	0.027	144	0.0072	0.00458	0.0060	0.000	0.022
	Week 28	128	0.0131	0.00532	0.0130	0.001	0.029	129	0.0077	0.00445	0.0070	0.002	0.024
	Week 40	115	0.0132	0.00549	0.0130	0.002	0.032	120	0.0073	0.00380	0.0070	0.001	0.019
	Week 52	111	0.0136	0.00586	0.0130	0.001	0.032	113	0.0080	0.00409	0.0070	0.002	0.022
201754 (HD)	Baseline	136	0.0110	0.00493	0.0105	0.002	0.030	135	0.0123	0.00533	0.0110	0.001	0.030
	Week 4	133	0.0101	0.00481	0.0100	0.003	0.028	134	0.0140	0.00530	0.0130	0.003	0.030
	Week 16	123	0.0136	0.00585	0.0130	0.004	0.036	129	0.0132	0.00602	0.0120	0.001	0.030
	Week 28	122	0.0136	0.00534	0.0130	0.003	0.027	126	0.0143	0.00624	0.0135	0.001	0.030
	Week 40	120	0.0137	0.00525	0.0140	0.003	0.031	125	0.0143	0.00577	0.0140	0.003	0.028
	Week 52	115	0.0135	0.00539	0.0120	0.002	0.033	120	0.0154	0.00612	0.0150	0.003	0.030
204716 (HD)	Baseline	28	0.0132	0.00672	0.0110	0.005	0.029	-	-	-	-	-	-
	Week 4	28	0.0167	0.00523	0.0170	0.008	0.029	-	-	-	-	-	-
	Week 12	28	0.0112	0.00472	0.0105	0.005	0.024	-	-	-	-	-	-
	Week 24	28	0.0138	0.00467	0.0135	0.006	0.025	-	-	-	-	-	-
201753 (PD)	Baseline	56	0.0087	0.00483	0.0070	0.001	0.019	-	-	-	-	-	-
	Week 4	55	0.0158	0.00651	0.0150	0.004	0.032	-	-	-	-	-	-
	Week 16	51	0.0141	0.00523	0.0140	0.005	0.027	-	-	-	-	-	-
	Week 28	48	0.0146	0.00611	0.0140	0.003	0.031	-	-	-	-	-	-
	Week 40	44	0.0158	0.00699	0.0170	0.002	0.034	-	-	-	-	-	-
	Week 52	43	0.0161	0.00674	0.0150	0.002	0.036	-	-	-	-	-	-

Data Source: 201753 CSR Table 3.79, Table 3.80, 201754 CSR Table 3.29, 204716 CSR Table 3.30
Note: Baseline value is derived from the latest pre-dose assessment.

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

2.7.4.4.1.　　バイタルサイン

バイタルサインとして治療期間中の収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数を評価した。臨床的に重要となる可能性のあるバイタルサイン値は収縮期血圧が 85 mmHg 未満又は 180 mmHg 超（第 II 相試験では 170 mmHg 超）、拡張期血圧が 45 mmHg 未満又は 110 mmHg 超（第 II 相試験では 100 mmHg 超）、心拍数が 40 拍/分未満又は 110 拍/分超と定義した（詳細は付録 2.7.4.8.5.）。

試験期間中、被験者は降圧薬を使用することが可能であり、治験責任（分担）医師の判断により変更することも許容されていた。201753 試験及び 201754 試験では血圧上昇のために降圧薬の治療内容を変更した被験者の割合を、PHI113747 試験及び PHI113633 試験では降圧薬を増加した被験者の割合を評価した。この結果も本項に併せて記載した。

2.7.4.4.1.1.　　主要な試験（個別の試験）

2.7.4.4.1.1.1.　　ND 患者

201753 試験

52 週間の治療期間中、収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数は、両群共にベースラインからの変化はほとんど又は全く認められなかった（表 2.7.4.4-1）。しかしながら、治療期間中に血圧上昇のために降圧薬の治療内容を変更した被験者の割合は、ダプロデュスタット群（38%）でエポエチンベータペゴル群（45%）と比べて低かった。

治療期間を通して、収縮期血圧又は拡張期血圧が臨床的に重要な可能性のある基準に該当した被験者の割合は、両群でほぼ同程度であった（表 2.7.4.4-2）。心拍数が臨床的に重要な可能性のある基準に該当した被験者は、両群共にほとんどみられなかった。

表 2.7.4.4-1　バイタルサインのベースラインからの変化量
（201753 試験：ND - Safety 集団）

Test (unit)	Daprodustat (N=149)						Epoetin beta pegol (N=150)					
Visit	n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max
Systolic Blood Pressure (mmHg)												
Baseline	149	135.5	17.02	136.0	94	179	150	136.7	16.59	137.0	98	178
Change from baseline												
Week 4	147	1.5	15.33	2.0	-35	38	150	-0.4	15.66	0.0	-52	70
Week 16	140	3.3	15.93	2.0	-39	45	144	2.4	16.70	1.0	-43	51
Week 28	128	0.7	18.26	1.0	-41	51	129	0.3	17.47	-1.0	-42	60
Week 40	115	-0.4	18.20	1.0	-50	50	120	-1.6	17.03	0.0	-60	40
Week 52	111	-1.5	20.75	1.0	-54	48	113	-0.5	19.06	0.0	-68	52
Diastolic Blood Pressure (mmHg)												
Baseline	149	71.0	12.73	72.0	45	112	150	72.6	11.70	73.0	43	112
Change from baseline												
Week 4	147	1.7	10.53	1.0	-23	39	150	0.6	11.06	0.0	-40	41
Week 16	140	3.6	10.25	3.0	-28	34	144	3.2	10.98	3.0	-50	32
Week 28	128	2.1	11.83	2.0	-35	37	129	2.1	9.64	3.0	-22	30
Week 40	115	1.4	9.79	0.0	-19	34	120	1.7	11.11	1.0	-27	28
Week 52	111	2.2	10.33	2.0	-24	33	113	1.6	12.16	3.0	-28	38
Heart Rate[1] (beats/min)												
Baseline	149	74.7	11.68	75.0	44	100	150	74.7	12.48	74.0	44	105
Change from baseline												
Week 4	147	-0.0	8.21	1.0	-25	21	150	1.1	8.86	1.0	-29	26
Week 16	140	-0.3	9.25	0.0	-24	31	144	1.4	8.71	1.0	-25	33
Week 28	128	1.0	8.84	1.0	-22	23	129	2.0	8.90	2.0	-17	32
Week 40	115	-0.2	8.98	-1.0	-30	22	120	1.7	9.43	1.0	-18	27
Week 52	111	-0.2	9.02	0.0	-25	29	113	1.4	9.48	1.0	-25	40

Data Source: 201753 CSR Table 3.115, Table 3.117
1. The term Pulse Rate, rather than Heart Rate, was used in the source table.

表 2.7.4.4-2　治療期間中に臨床的に重要となる可能性のあるバイタルサイン値の基準に該当した被験者の割合（201753 試験：ND - Safety 集団）

Test (unit)	Change Category, n (%)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	n	149	150
	To Low	0	0
	To w/in Range or No Change	143 (96)	141 (94)
	To High	6 (4)	9 (6)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	n	149	150
	To Low	3 (2)	4 (3)
	To w/in Range or No Change	146 (98)	144 (96)
	To High	0	2 (1)
Heart Rate[1] (beats/min)	n	149	150
	To Low	0	0
	To w/in Range or No Change	146 (98)	149 (>99)
	To High	3 (2)	1 (<1)

Data Source: 201753 CSR Table 3.119
Note: Subjects are counted in the worst case category that their value changes to (low, within range or no change, or high), unless there is no change in their category.

Subjects whose value category was unchanged (e.g., High to High), or whose value became within range, are recorded in the "To w/in Range or No Change" category. Subjects are counted twice if the subject has values that changed "To Low" and "To High", so the percentages may not add to 100%.
Subjects with missing baseline value are assumed to have within range value.
1. The term Pulse Rate, rather than Heart Rate, was used in the source table.

PHI113747 試験

24 週間の治療期間中、ESA 非使用者及び使用者のいずれにおいても収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化はほとんど認められなかった（表 2.7.4.4-3 及び表 2.7.4.4-4）。また、降圧薬を増加した被験者の割合は、ダプロデュスタット群（15%）と対照群（14%）で同様であった。

臨床的に重要となる可能性のあるバイタルサイン値の基準に該当した被験者の割合は、ESA 非使用者及び使用者のいずれにおいてもダプロデュスタット群と対照群で概ね同程度に認められた（表 2.7.4.4-5）。ただし、ESA 非使用者において臨床的に重要となる可能性のある収縮期血圧の基準に該当した被験者の割合はダプロデュスタット群で対照群よりも高かった。

表 2.7.4.4-3　24 週時における収縮期血圧のベースラインからの変化量の反復測定モデルの要約（PHI113747 試験：Safety 集団、全体集団）

Test (unit)		ESA Non-user		ESA User		Total	
Systolic Blood Pressure (mmHg)		Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
Number of Subjects[1]	N	119	41	31	33	150	74
Baseline[2]	n	119	41	31	33	150	74
	Mean	137.90	138.14	138.44	134.12	138.02	136.35
	(SD)	(18.539)	(14.825)	(18.786)	(18.449)	(18.528)	(16.543)
	Median	138.00	138.00	137.00	133.67	137.83	136.83
	Min - Max	92.3 - 176.7	102.0 - 171.7	94.0 - 169.3	99.7 - 172.3	92.3 - 176.7	99.7 - 172.3
Week 24	n	107	37	30	29	137	66
	Mean	137.41	136.67	138.92	133.52	137.74	135.28
	(SD)	(19.762)	(12.136)	(17.655)	(17.301)	(19.268)	(14.594)
	Median	136.33	137.00	139.67	133.00	136.67	134.00
	Min - Max	89.3 - 186.0	115.3 - 165.3	107.7 - 175.3	100.3 - 165.3	89.3 - 186.0	100.3 - 165.3
Change from Baseline at Week 24	n	107	37	30	29	137	66
	Mean	-0.65	-1.59	0.43	1.86	-0.41	-0.07
	(SD)	(17.741)	(14.314)	(13.516)	(16.492)	(16.867)	(15.284)
	Median	-1.67	0.33	3.17	0.67	-0.33	0.50
	Min - Max	-51.0 - 44.0	-28.3 - 49.7	-26.0 - 32.7	-39.3 - 43.7	-51.0 - 44.0	-39.3 - 49.7
Model - adjusted Change from Baseline at Week 24[3]	Adjusted Mean	-	-	-	-	-0.01	-0.61
	(SE)	-	-	-	-	(1.240)	(1.783)
	95% CI	-	-	-	-	-2.45, 2.44	-4.13, 2.90
Model - adjusted Total Daprodustat to Control[3]	Treatment Difference	-	-	-	-	0.61	-
	95% CI	-	-	-	-	-3.68, 4.89	-

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.29
CI= Confidence Interval, SE= Standard Error
1. Subjects with a value at baseline and at least one other visit between Week 12 and 24
2. Baseline is the last pre-dose value
3. Change from Baseline was analyzed using a repeated measures model with terms included for baseline, treatment, week, and treatment*week. Least square mean estimates and treatment differences between Total Daprodustat and Control along with 95% CI are provided

表 2.7.4.4-4　24 週時における拡張期血圧のベースラインからの変化量の反復測定モデルの要約（PHI113747 試験：Safety 集団、全体集団）

Test (unit)		ESA Non-user		ESA User		Total	
Diastolic Blood Pressure (mmHg)		Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
Number of Subjects[1]	N	119	41	31	33	150	74
Baseline[2]	n	119	41	31	33	150	74
	Mean	72.23	74.91	75.91	68.70	72.99	72.14
	(SD)	(12.919)	(9.469)	(11.162)	(11.011)	(12.629)	(10.580)
	Median	72.67	75.67	74.00	68.00	73.00	71.67
	Min - Max	42.3 - 99.7	55.3 - 91.3	49.0 - 103.0	43.7 - 91.3	42.3 - 103.0	43.7 - 91.3
Week 24	n	107	37	30	29	137	66
	Mean	72.67	75.02	77.34	67.61	73.70	71.76
	(SD)	(12.182)	(9.063)	(9.962)	(11.253)	(11.857)	(10.666)
	Median	74.33	75.33	77.17	66.33	75.33	72.83
	Min - Max	43.3 - 96.3	54.0 - 98.3	56.7 - 97.7	38.7 - 87.0	43.3 - 97.7	38.7 - 98.3
Change from Baseline at Week 24	n	107	37	30	29	137	66
	Mean	0.74	-0.24	1.07	-0.37	0.81	-0.30
	(SD)	(10.825)	(9.888)	(9.462)	(9.998)	(10.509)	(9.860)
	Median	-0.67	0.00	1.00	-1.67	-0.33	-0.33
	Min - Max	-21.0 - 38.7	-20.0 - 17.7	-17.0 - 21.0	-26.7 - 23.3	-21.0 - 38.7	-26.7 - 23.3
Model - adjusted Change from Baseline at Week 24[3]	Adjusted Mean	-	-	-	-	0.83	-0.35
	(SE)	-	-	-	-	(0.758)	(1.089)
	95% CI	-	-	-	-	-0.66, 2.33	-2.49, 1.80
Model - adjusted Total Daprodustat to Control[3]	Treatment Difference	-	-	-	-	1.18	-
	95% CI	-	-	-	-	-1.44, 3.79	-

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.29
CI= Confidence Interval, SE= Standard Error
1. Subjects with a value at baseline and at least one other visit between Week 12 and 24
2. Baseline is the last pre-dose value
3. Change from Baseline was analyzed using a repeated measures model with terms included for baseline, treatment, week, and treatment*week. Least square mean estimates and treatment differences between Total Daprudustat and Control along with 95% CI are provided.

表 2.7.4.4-5　治療期間中に臨床的に重要となる可能性のあるバイタルサイン値の基準に該当した被験者の割合（PHI113747 試験：Safety 集団、全体集団）

Test (unit)	Category, n (%)	ESA Non-user		ESA User		Total	
		Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	n	123	44	33	35	156	79
	High	19 (15)	1 (2)	5 (15)	7 (20)	24 (15)	8 (10)
	Low	0	0	0	0	0	0
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	n	123	44	33	35	156	79
	High	1 (<1)	1 (2)	0	1 (3)	1 (<1)	2 (3)
	Low	6 (5)	0	0	2 (6)	6 (4)	2 (3)
Heart Rate[1] (beats/min)	n	123	44	33	35	156	79
	High	0	0	0	0	0	0
	Low	0	0	0	0	0	0

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.26
1. The term Pulse Rate, rather than Heart Rate, was used in the source table.

2.7.4.4.1.1.2.　HD 患者

201754 試験

52 週間の治療期間中、透析前及び透析後の収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数は、両群共にベースラインからの変化はほとんど又は全く認められなかった（表 2.7.4.4-6）。しかしながら、血圧上昇のために降圧薬の治療内容を変更した被験者の割合は、ダプロデュスタット群（38%）でダルベポエチンアルファ群（49%）と比べて少なかった。

治療期間を通して、収縮期血圧又は拡張期血圧が臨床的に重要な可能性のある基準に該当した被験者は、透析前及び透析後で両群共にほぼ同様の割合で認められた。

心拍数が臨床的に重要な可能性のある基準に該当した被験者は、透析前及び透析後でいずれの投与群でもほとんどみられなかった（表 2.7.4.4-7）。

表 2.7.4.4-6　バイタルサインのベースラインからの変化量
（201754 試験：Safety 集団）

Test (unit)		Daprodustat (N=136)		Darbepoetin alfa (N=135)	
		Pre-Dialysis	Post-Dialysis	Pre-Dialysis	Post-Dialysis
Systolic Blood Pressure (mmHg)					
Baseline	n	136	136	135	135
	Mean (SD)	152.2 (21.56)	139.4 (23.21)	156.1 (24.61)	136.9 (23.30)
	Median (Min, Max)	154.0 (79, 209)	137.0 (83, 208)	154.0 (97, 244)	134.0 (90, 195)
Change from Baseline					
Week 4	n	133	133	134	134
	Mean (SD)	-1.9 (18.30)	-2.9 (16.58)	-1.6 (19.22)	2.4 (19.48)
	Median (Min, Max)	-1.0 (-51, 66)	-1.0 (-55, 48)	1.0 (-59, 46)	2.5 (-54, 51)
Week 16	n	123	124	129	129
	Mean (SD)	-4.7 (17.37)	-3.3 (20.80)	-1.3 (21.45)	5.2 (21.79)
	Median (Min, Max)	-5.0 (-45, 39)	-2.0 (-65, 56)	0.0 (-75, 66)	6.0 (-59, 65)
Week 28	n	123	123	126	126
	Mean (SD)	-3.3 (18.33)	-4.5 (22.26)	-0.9 (22.82)	4.3 (23.66)
	Median (Min, Max)	-3.0 (-55, 42)	-5.0 (-58, 50)	1.0 (-73, 46)	3.0 (-51, 65)
Week 40	n	120	120	125	125
	Mean (SD)	0.3 (20.56)	1.5 (23.05)	-2.1 (23.12)	2.7 (26.21)
	Median (Min, Max)	2.5 (-64, 49)	1.0 (-87, 62)	0.0 (-58, 52)	2.0 (-64, 83)
Week 52	n	115	115	120	119
	Mean (SD)	1.0 (19.27)	-0.5 (24.07)	-1.3 (20.74)	2.1 (27.17)
	Median (Min, Max)	0.0 (-49, 46)	-1.0 (-64, 75)	1.0 (-66, 60)	-3.0 (-69, 85)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)					
Baseline	n	136	136	135	135
	Mean (SD)	80.9 (13.42)	78.2 (14.05)	82.7 (13.67)	77.7 (13.28)
	Median (Min, Max)	82.0 (44, 118)	77.5 (50, 119)	84.0 (55, 121)	77.0 (49, 121)
Change from Baseline					
Week 4	n	133	133	134	134
	Mean (SD)	-0.0 (10.15)	-0.4 (10.10)	0.1 (11.08)	1.4 (11.59)
	Median (Min, Max)	1.0 (-23, 34)	0.0 (-34, 28)	0.0 (-36, 51)	0.0 (-51, 43)
Week 16	n	123	124	129	129
	Mean (SD)	-0.7 (10.44)	-2.3 (12.24)	0.1 (11.64)	1.9 (10.92)
	Median (Min, Max)	-1.0 (-28, 35)	-1.0 (-45, 29)	1.0 (-34, 35)	2.0 (-33, 33)
Week 28	n	123	123	126	126
	Mean (SD)	-1.0 (11.61)	-1.4 (10.69)	0.6 (12.09)	1.4 (12.95)
	Median (Min, Max)	0.0 (-33, 21)	0.0 (-34, 21)	0.0 (-26, 31)	1.5 (-31, 36)
Week 40	n	120	120	125	125
	Mean (SD)	-0.1 (11.20)	0.7 (11.53)	0.8 (12.72)	-0.6 (13.06)
	Median (Min, Max)	-1.0 (-26, 42)	0.0 (-31, 27)	0.0 (-30, 40)	-1.0 (-37, 38)

Test (unit)		Daprodustat (N=136)		Darbepoetin alfa (N=135)	
		Pre-Dialysis	Post-Dialysis	Pre-Dialysis	Post-Dialysis
Week 52	n	115	115	120	119
	Mean (SD)	0.4 (11.65)	-0.7 (12.79)	-0.1 (13.02)	0.7 (15.20)
	Median (Min, Max)	0.0 (-31, 33)	-3.0 (-36, 32)	1.0 (-46, 34)	1.0 (-55, 49)
Heart Rate[1] (beats/min)					
Baseline	n	136	136	135	135
	Mean (SD)	75.0 (10.70)	75.4 (13.07)	74.8 (11.57)	75.8 (13.47)
	Median (Min, Max)	75.0 (53, 110)	75.0 (51, 126)	74.0 (42, 104)	75.0 (45, 110)
Change from Baseline					
Week 4	n	133	133	134	134
	Mean (SD)	-0.2 (6.54)	-0.5 (10.80)	-0.4 (8.15)	-1.0 (9.22)
	Median (Min, Max)	-1.0 (-15, 15)	-1.0 (-49, 37)	0.0 (-34, 23)	-2.0 (-28, 36)
Week 16	n	123	124	129	129
	Mean (SD)	0.3 (8.97)	-2.3 (9.38)	1.2 (10.25)	-3.4 (10.29)
	Median (Min, Max)	0.0 (-32, 21)	-2.0 (-37, 25)	0.0 (-33, 43)	-4.0 (-37, 24)
Week 28	n	123	123	126	126
	Mean (SD)	1.1 (10.43)	-2.0 (11.26)	-0.0 (9.74)	-2.3 (11.43)
	Median (Min, Max)	1.0 (-19, 75)	-2.0 (-29, 30)	1.0 (-32, 21)	0.0 (-36, 26)
Week 40	n	120	120	125	125
	Mean (SD)	0.7 (7.47)	-1.1 (10.57)	1.6 (9.79)	-0.9 (10.56)
	Median (Min, Max)	1.0 (-24, 17)	-1.0 (-31, 43)	1.0 (-32, 34)	-1.0 (-29, 30)
Week 52	n	115	115	120	119
	Mean (SD)	1.2 (7.62)	-0.0 (11.13)	-0.1 (7.66)	-0.1 (10.15)
	Median (Min, Max)	2.0 (-27, 18)	-1.0 (-28, 35)	1.0 (-26, 18)	0.0 (-45, 23)

Data Source: 201754 CSR Table 3.45, Table 3.46

1. The term Pulse Rate, rather than Heart Rate, was used in the source table.

表 2.7.4.4-7　治療期間中に臨床的に重要となる可能性のあるバイタルサイン値の基準に該当した被験者の割合（201754 試験：Safety 集団）

Test (unit)	Change Category, n (%)	Daprodustat (N=136)		Darbepoetin alfa (N=135)	
		Pre-Dialysis	Post-Dialysis	Pre-Dialysis	Post-Dialysis
Systolic Blood Pressure (mmHg)	n	136	136	134	134
	To Low	1 (<1)	2 (1)	0	3 (2)
	To w/in Range or No Change	115 (85)	122 (90)	113 (84)	114 (85)
	To High	20 (15)	12 (9)	21 (16)	17 (13)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	n	136	136	134	134
	To Low	1 (<1)	2 (1)	0	5 (4)
	To w/in Range or No Change	129 (95)	130 (96)	128 (96)	124 (93)
	To High	7 (5)	4 (3)	6 (4)	5 (4)
Heart Rate[1] (beats/min)	n	136	136	134	134
	To Low	0	0	1 (<1)	0
	To w/in Range or No Change	135 (>99)	133 (98)	132 (99)	133 (>99)
	To High	1 (<1)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)

Data Source: 201754 CSR Table 3.47

Note: Subjects are counted in the worst case category that their value changes to (low, within range or no change, or high), unless there is no change in their category.Subjects whose value category was unchanged (e.g., High to High), or whose value became within range, are recorded in the "To w/in Range or No Change" category. Subjects are counted twice if the subject has values that changed "To Low" and "To High", so the percentages may not add to 100%. Subjects with missing baseline value are assumed to have within range value.

1. The term Pulse Rate, rather than Heart Rate, was used in the source table.

204716 試験

投与 4 週時、12 週時、24 週時の収縮期血圧と拡張期血圧、及び心拍数に、ベースラインからの変化はほとんどみられなかった（表 2.7.4.4-8）。

治療期間を通して、収縮期血圧が臨床的に重要な可能性のある基準に該当した被験者は、透析前及び透析後で同様の割合であった。拡張期血圧及び心拍数が臨床的に重要な可能性のある基準に該当した被験者はほとんどみられなかった（表 2.7.4.4-9）。

表 2.7.4.4-8　　バイタルサインのベースラインからの変化量
（204716 試験：All Treated 集団）

Test (unit)		Daprodustat (N=28)	
		Pre dialysis	Post dialysis
Systolic Blood Pressure (mmHg)			
Week 4	n	28	28
	Mean (SD)	2.9 (14.82)	-1.9 (25.33)
	Median	1.5	-2.5
	Min, Max	-30, 36	-48, 56
Week 12	n	28	28
	Mean (SD)	4.4 (22.66)	-4.0 (29.51)
	Median	0.0	-4.5
	Min, Max	-28, 57	-65, 60
Week 24	n	28	28
	Mean (SD)	3.4 (24.12)	1.2 (33.12)
	Median	-2.0	3.0
	Min, Max	-42, 50	-54, 65
Diastolic Blood Pressure (mmHg)			
Week 4	n	28	28
	Mean (SD)	-1.1 (9.77)	2.3 (11.66)
	Median	-3.0	1.5
	Min, Max	-16, 19	-21, 23
Week 12	n	28	28
	Mean (SD)	0.4 (14.33)	4.1 (15.95)
	Median	0.0	1.5
	Min, Max	-36, 27	-36, 33
Week 24	n	28	28
	Mean (SD)	1.1 (13.75)	5.4 (15.63)
	Median	2.5	3.5
	Min, Max	-27, 26	-30, 33
Heart rate[1] (beats/min)			
Week 4	n	28	28
	Mean (SD)	-2.0 (9.22)	1.4 (7.82)
	Median	-2.0	1.0
	Min, Max	-24, 18	-19, 16
Week 12	n	28	28
	Mean (SD)	-0.6 (12.79)	-0.9 (11.39)
	Median	-0.5	-1.5
	Min, Max	-23, 41	-20, 21
Week 24	n	28	28
	Mean (SD)	0.7 (10.67)	0.0 (9.08)
	Median	-1.0	2.5
	Min, Max	-15, 40	-23, 17

Data Source: 204716 CSR Table 3.43
Note: Baseline value was derived from the latest pre-dose assessment. The baseline value at pre- and post-dialysis was defined separately.
1. The term Pulse Rate, rather than Heart Rate, was used in the source table.

表 2.7.4.4-9　治療期間中に臨床的に重要となる可能性のあるバイタルサイン値の基準に該当した被験者の割合（204716 試験：All Treated 集団）

Test (unit)	Change category, n (%)	Daprodustat (N=28)	
		Pre dialysis	Post dialysis
Systolic blood pressure[1] (mmHg)	n	28	28
	To low	0	1 (4)
	To within range or no change	24 (86)	23 (82)
	To high	4 (14)	4 (14)
Diastolic blood pressure[2] (mmHg)	n	28	28
	To low	0	0
	To within range or no change	26 (93)	27 (96)
	To high	2 (7)	1 (4)
Heart rate[3] (beats/min)	n	28	28
	To low	0	0
	To within range or no change	28 (100)	27 (96)
	To high	0	1 (4)

Data Source: 204716 CSR Table 3.44
PCI= potential clinical importance
1. The criteria for PCI for systolic blood pressure were <85 mmHg for lower range and >180 mmHg for upper range.
2. The criteria for PCI for diastolic blood pressure were <45 mmHg for lower range and >110 mmHg for upper range.
3. The criteria for PCI for heart rate were <40 beats/min for lower range and >110 beats/min for upper range. The term Pulse Rate, rather than Heart Rate, was used in the source table.
Note: Subjects were counted in the worst case category that their value changed to (low, within range or no change, or high), unless there was no change in their category.　Subjects whose value category was unchanged (e.g., High to High), or whose value became within range, were recorded in the “To within range or no change” category.　Subjects were counted twice if the subject had values that changed “To low” and “To high”, so the percentages may have not added to 100%.　Subjects with missing baseline value were assumed to have within range value.

PHI113633 試験

治療期間中、収縮期血圧のベースラインからの変化量はダプロデュスタット群で対照群と比べて小さく、投与 24 週時の調整済み変化量の群間差は-5.47 mmHg であった（表 2.7.4.4-10）。降圧薬を増加した被験者数は、ダプロデュスタット群（22 例、12%）で対照群（2 例、5%）と比較して多かった。

臨床的に重要となる可能性のあるバイタルサイン値の基準に該当した被験者の割合は、ダプロデュスタット群と対照群で同程度であった（表 2.7.4.4-11）。

表 2.7.4.4-10　24 週時における血圧のベースラインからの変化量の反復測定モデルの要約（PHI113633 試験：ITT 集団、全体集団）

Systolic Blood Pressure (mmHg)		Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
Number of Subjects[1]	N	36	163
Baseline[2]	n	36	163
	Mean (SD)	139.52 (18.727)	141.54 (17.438)
	Median (Min. - Max.)	139.17 (91.0 - 173.3)	142.67 (74.7 - 190.0)
Week 24	n	31	112
	Mean (SD)	146.47 (21.169)	142.66 (19.700)
	Median (Min. - Max.)	145.33 (104.3 - 189.3)	142.33 (93.3 - 204.0)
Change from Baseline at Week 24	n	31	112
	Mean (SD)	5.63 (19.347)	0.67 (18.009)
	Median (Min. - Max.)	7.00 (-32.3 - 34.7)	1.00 (-38.0 - 51.0)
Model adjusted Change from Baseline at Week 24[3]	Adjusted Mean (SE)	6.13 (3.008)	0.66 (1.565)
	95% CI	0.18, 12.07	-2.43, 3.75
Model adjusted Daprodustat Total to Control[3]	Treatment Difference	-	-5.47
	95% CI	-	-12.17, 1.23

Diastolic Blood Pressure (mmHg)		Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
Number of Subjects[1]	N	36	163
Baseline[2]	n	36	163
	Mean (SD)	75.47 (11.901)	74.85 (12.588)
	Median (Min. - Max.)	74.17 (48.3 - 98.3)	75.00 (46.3 - 103.3)
Week 24	n	31	112
	Mean (SD)	78.10 (10.627)	75.34 (13.274)
	Median (Min. - Max.)	80.67 (55.3 - 98.7)	75.67 (43.0 - 115.7)
Change from Baseline at Week 24	n	31	112
	Mean (SD)	1.27 (11.489)	0.31 (9.668)
	Median (Min. - Max.)	2.67 (-16.7 - 29.0)	-0.33 (-22.7 - 40.0)
Model adjusted Change from Baseline at Week 24[3]	Adjusted Mean (SE)	1.96 (1.654)	0.17 (0.863)
	95% CI	-1.30, 5.23	-1.54, 1.87
Model adjusted Daprodustat Total to Control[3]	Treatment Difference	-	-1.80
	95% CI	-	-5.49, 1.89

Data Source: PHI113633 CSR Table 8.31
CI=Confidence Interval, ITT= Intent-to-treat, SE= Standard Error
1. Subjects with a value at baseline and at least one other visit between week 12 and 24.
2. Baseline is the last pre-dose value.
3. Change from Baseline was analyzed using a repeated measures model with terms included for baseline, treatment, week, and treatment*week. Least square mean estimates and treatment differences of Daprodustat Total to Control along with 95% CI are provided.

表 2.7.4.4-11　治療期間中に臨床的に重要となる可能性のあるバイタルサイン値の基準に該当した被験者の割合（PHI113633 試験：Safety 集団、全体集団）

Test (unit)	Category, n (%)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	n	36	165
	High	6 (17)	29 (18)
	Low	0	1 (<1)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	n	36	165
	High	1 (3)	10 (6)
	Low	2 (6)	3 (2)
Heart Rate[1] (beats/min)	n	36	165
	High	0	1 (<1)
	Low	0	0

Data Source: PHI113633 CSR Table 8.27
1. The term Pulse Rate, rather than Heart Rate, was used in the source table.

PHI116099 試験

血圧はプラセボ群で一貫して低下し、ダプロデュスタット群で一定であった（表 2.7.4.4-12）。心拍数に一貫した傾向は認められなかった。臨床的に重要と判断された値はなかった。

収縮期血圧が臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した被験者は、透析前及び透析後で両群共に同様の割合であった。拡張期血圧及び心拍数が臨床的に重要な可能性のある基準に該当した被験者はほとんどみられなかった。

表 2.7.4.4-12　投与 4 週時におけるバイタルサインのベースラインからの変化量（PHI116099 試験：Safety 集団）

Test (unit)		Placebo (N=19)		4 mg (N=19)		6 mg (N=20)		8 mg (N=19)		10 mg (N=20)	
		Pre-Dialysis	Post-Dialysis	Pre-Dialysis	Post-Dialysis	Pre-Dialysis	Post-Dialysis	Pre-Dialysis	Post-Dialysis	Pre-Dialysis	Post-Dialysis
Systolic Blood Pressure (mmHg)											
Baseline	n	19	19	19	19	20	20	19	19	20	20
	Mean (SD)	159.4 (15.87)	136.7 (27.69)	150.5 (20.42)	139.9 (24.81)	146.5 (17.67)	136.3 (20.22)	147.5 (18.58)	138.8 (19.02)	148.6 (23.46)	135.8 (24.67)
	Median (Min, Max)	165.7 (119, 176)	137.7 (98, 179)	158.0 (103, 176)	146.3 (87, 177)	144.7 (116, 176)	132.2 (105, 167)	146.0 (112, 175)	136.7 (86, 170)	148.3 (107, 177)	132.7 (97, 185)
Change from baseline at Week 4	n	15	15	18	18	20	20	18	18	19	19
	Mean (SD)	-8.6 (10.92)	-1.1 (14.11)	1.2 (12.62)	-1.7 (15.46)	0.0 (12.92)	-1.5 (22.15)	4.4 (9.66)	0.4 (20.68)	-1.5 (13.57)	6.6 (19.36)
	Median (Min, Max)	-11.3 (-24, 13)	1.3 (-28, 23)	0.7 (-23, 24)	1.2 (-34, 32)	-4.2 (-20, 30)	-5.0 (-28, 74)	4.7 (-11, 19)	-2.2 (-38, 45)	0.0 (-27, 29)	3.0 (-27, 45)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)											
Baseline	n	19	19	19	19	20	20	19	19	20	20
	Mean (SD)	81.7 (10.54)	74.3 (13.89)	77.2 (12.39)	74.6 (12.53)	78.5 (13.82)	78.0 (9.21)	76.7 (8.88)	74.1 (10.41)	78.0 (14.11)	73.5 (15.19)
	Median (Min, Max)	77.7 (67, 99)	73.7 (52, 100)	74.0 (56, 103)	75.7 (52, 98)	79.7 (55, 105)	76.3 (62, 98)	77.0 (55, 90)	74.7 (55, 95)	77.0 (59, 102)	74.0 (51, 105)
Change from baseline at Week 4	n	15	15	18	18	20	20	18	18	19	19
	Mean (SD)	-4.6 (7.11)	-3.4 (8.28)	-1.3 (6.22)	-0.5 (6.28)	-1.8 (6.82)	-1.3 (8.82)	1.8 (6.04)	2.7 (11.25)	-1.3 (10.08)	4.1 (10.67)
	Median (Min, Max)	-3.7 (-17, 8)	-4.7 (-20, 11)	-2.3 (-11, 7)	-1.3 (-10, 15)	-1.8 (-16, 10)	-2.2 (-14, 26)	0.2 (-6, 14)	0.8 (-21, 28)	0.0 (-28, 22)	2.7 (-16, 20)
Heart Rate[1] (beats/min)											
Baseline	n	19	19	19	19	20	20	19	19	20	20
	Mean (SD)	69.6 (7.46)	70.6 (7.64)	77.5 (12.62)	76.6 (11.43)	73.3 (10.32)	75.1 (15.48)	71.9 (12.16)	70.1 (12.86)	70.2 (10.53)	70.1 (13.32)
	Median (Min, Max)	70.0 (56, 84)	70.7 (56, 83)	75.3 (55, 101)	76.3 (60, 100)	73.5 (58, 100)	72.7 (57, 122)	70.3 (50, 91)	71.7 (46, 93)	69.2 (49, 97)	66.2 (50, 99)
Change from baseline at Week 4	n	15	15	18	18	20	20	18	18	19	19
	Mean (SD)	1.5 (5.94)	-0.3 (3.24)	-1.0 (9.57)	-0.6 (7.68)	0.2 (5.48)	-1.5 (9.37)	-0.1 (4.91)	-0.9 (7.86)	-0.1 (8.02)	-1.1 (10.51)
	Median (Min, Max)	2.7 (-11, 11)	0.0 (-7, 3)	-0.8 (-21, 19)	-1.0 (-17, 20)	0.8 (-12, 9)	-1.3 (-35, 11)	-1.2 (-8, 8)	-1.5 (-17, 14)	-0.3 (-24, 13)	-0.3 (-27, 21)

Data Source: PHI116099 CSR Table 8.23, Table 8.24

1. The term Pulse Rate, rather than Heart Rate, was used in the source table.

2.7.4.4.1.1.3.　PD 試験

201753 試験

52 週間の治療期間中、収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数は、ベースラインからの変化はほとんど又は全く認められなかった（表 2.7.4.4-13）。治療期間中に血圧上昇のために降圧薬の治療内容を変更した被験者の割合は 57%であった。

試験期間を通して、収縮期血圧が臨床的に重要な可能性のある基準に該当した被験者は、低下が 2 例（4%）、上昇が 4 例（7%）であった（表 2.7.4.4-14）。拡張期血圧及び心拍数が臨床的に重要な可能性のある基準に該当した被験者は、ほとんどみられなかった。

表 2.7.4.4-13　バイタルサインのベースラインからの変化量（201753 試験：PD - Safety 集団）

Test (unit) Visit	Daprodustat (N=56)					
	n	Mean	SD	Median	Min	Max
Systolic Blood Pressure (mmHg)						
Baseline	56	137.2	20.63	138.5	93	175
Change from Baseline						
Week 4	55	2.1	15.23	1.0	-46	45
Week 16	51	3.3	19.45	4.0	-47	49
Week 28	48	3.8	18.06	6.0	-58	44
Week 40	44	-3.2	25.11	-3.0	-65	52
Week 52	43	0.8	22.21	3.0	-43	50
Diastolic Blood Pressure (mmHg)						
Baseline	56	79.7	14.27	80.5	51	115
Change from Baseline						
Week 4	55	-1.9	10.42	-1.0	-36	31
Week 16	51	-0.2	9.85	1.0	-23	21
Week 28	48	1.6	11.42	1.5	-29	37
Week 40	44	-1.4	14.51	0.0	-41	31
Week 52	43	0.8	12.53	0.0	-26	29
Heart Rate[1] (beats/min)						
Baseline	56	76.6	11.74	76.5	53	103
Change from Baseline						
Week 4	55	0.9	7.80	1.0	-26	21
Week 16	51	3.4	8.74	2.0	-24	24
Week 28	48	0.0	11.04	0.5	-46	27
Week 40	44	1.5	7.34	1.0	-25	17
Week 52	43	3.7	9.27	3.0	-16	25

Data Source: 201753 CSR Table 3.116, Table 3.118

1. The term Pulse Rate, rather than Heart Rate, was used in the source table.

表 2.7.4.4-14　臨床的に重要となる可能性のあるバイタルサイン値の基準に該当した被験者の割合（201753 試験：PD - Safety 集団）

Test (unit)	Change Category, n (%)	Daprodustat (N=56)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	n	56
	To Low	2 (4)
	To w/in Range or No Change	50 (89)
	To High	4 (7)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	n	56
	To Low	0
	To w/in Range or No Change	55 (98)
	To High	1 (2)

Test (unit)	Change Category, n (%)	Daprodustat (N=56)
Heart Rate[1] (beats/min)	n	56
	To Low	0
	To w/in Range or No Change	55 (98)
	To High	1 (2)

Data Source: 201753 CSR Table 3.120
Note: Subjects are counted in the worst case category that their value changes to (low, within range or no change, or high), unless there is no change in their category. Subjects whose value category was unchanged (e.g., High to High), or whose value became within range, are recorded in the "To w/in Range or No Change" category. Subjects are counted twice if the subject has values that changed "To Low" and "To High", so the percentages may not add to 100%. Subjects with missing baseline value are assumed to have within range value.
1. The term Pulse Rate, rather than Heart Rate, was used in the source table.

2.7.4.4.1.2.　その他の試験における ND／HD 患者

その他の試験は全体として、試験期間中に臨床的に重要となる可能性のあるバイタルサイン値がみられた被験者は ND 患者及び HD 患者のいずれの集団においてもわずかであり、いずれの値も臨床的に重要ではないと考えられた。詳細は 2.7.6.の各試験の項に記載する。

2.7.4.4.2.　心電図

2.7.4.4.2.1.　主要な試験（個別の試験）

日本人被験者が参加した国際共同第 IIb 相試験（PHI113747 試験及び PHI113633 試験）では心電図パラメータの集計は行わず、各パラメータを一覧表で提示した。臨床的に重要となる可能性のある心電図の定義は、付録 2.7.4.8.5.に示す。

PHI116099 試験、204716 試験、201754 試験及び 201753 試験では、心電図パラメータに臨床的に重要な変化は認められず、補正 QT 間隔（QTc）延長もみられなかった。

2.7.4.4.2.2.　その他の試験における ND／HD 患者

その他の試験では、ND 患者及び HD 患者のいずれにおいても心電図パラメータに臨床的に重要な変化はみられなかった。

2.7.4.4.3.　心エコー検査

臨床的に重要となる可能性のある心エコーパラメータは、左室駆出率（絶対値）が 50%未満、左室駆出率（絶対値）のベースラインからの減少が 10%超、又は肺動脈収縮期圧のベースラインからの上昇が 20 mmHg 超と定義した。

2.7.4.4.3.1.　主要な試験（個別の試験）

2.7.4.4.3.1.1.　ND 患者

PHI113747 試験

心エコーパラメータのベースライン値は、ESA 非使用者及び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投与群間で同程度であった。また、ESA 非使用者及び使用者のいずれにおいても、治療期間中の各評価時点における心エコーパラメータ（左室駆出率、

肺動脈収縮期圧、右心房圧、三尖弁最大逆流速度）のベースラインからの平均変化量（絶対値）は投与群間で同程度であった。

臨床的に重要となる可能性のある心エコーパラメータの基準に該当した被験者の割合は、全体的にダプロデュスタット群と対照群で同程度であった。

2.7.4.4.3.1.2.　HD 患者

PHI113633 試験

心エコーパラメータ（左室駆出率、肺動脈収縮期圧、右心房圧、三尖弁最大逆流速度）のベースライン値は対照群及びダプロデュスタット群で同程度であり、治療期間中の各評価時点においてもベースラインからの平均変化量（絶対値）は両群共に同程度であった。

臨床的に重要となる可能性のある心エコーパラメータについて、左室駆出率が 50%未満であった被験者の割合は、対照群（3 例、10%）でダプロデュスタット群（6 例、4%）よりも高かった。しかしながら、このうち対照群の 1 例及びダプロデュスタット群の 2 例は、左室駆出率のベースライン値が 50%未満であった。左室駆出率のベースラインからの減少が 10%を超えた被験者の割合は、対照群とダプロデュスタット群で同程度であった。肺動脈収縮期圧のベースラインからの上昇が 20 mmHg を超えた被験者はダプロデュスタット群で 109 例中 8 例（7%）、対照群では 20 例中 0 例であり、数値上の群間差がみられた。このうち、6 例は治験責任（分担）医師によって有害事象とはみなされなかった。残りの 2 例は「肺動脈性肺高血圧」カテゴリーに該当する特に関心のある有害事象（詳細は 2.7.4.2.1.4.2.4.1.を参照）として報告された。フォローアップ時（治験薬投与中止から約 1～6 ヵ月後）の心エコー検査では、3 例に肺動脈収縮期圧の改善傾向がみられたものの、4 例は改善も悪化もみられず、1 例は検査を拒否したため実施しなかった。肺動脈収縮期圧が臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した被験者間に用量依存的な相関はみられなかった。本試験には交絡因子が存在する。特に、ダプロデュスタット群と対照群のランダム化の比が 4.5:1 であったこと、透析日と心電図測定タイミングとの不一致があったことには注意が必要であり、データの臨床的意義を解釈するのは困難である。

心エコーデータのレビューに続き、文献[Navaneethan, 2016]で使用された肺動脈性肺高血圧の定義を用いて国際共同第 IIb 相試験のデータに対して事後解析を実施した。肺動脈収縮期圧が 35 mmHg を超えた、又は三尖弁最大逆流速度が 2.5 m/秒を超えた被験者は肺動脈性肺高血圧を有しているとみなした。治療期間中に肺動脈性肺高血圧の基準（Yes、No）に該当した被験者数を、両群についてベースライン時での状態（Yes、No）毎に集計した。各試験の結果を表 2.7.4.4-15 及び表 2.7.4.4-16 に示す。ベースライン時に肺動脈性肺高血圧を有していた被験者数は、両群共に同程度であった。ベースライン時での状態にかかわらず、治療期間中に肺動脈性肺高血圧を有した被験者の割合に、両群間で臨床的に意味のある差異はみられなかった。

表 2.7.4.4-15　治療期間中の心エコー結果：ベースライン時における肺動脈性肺高血圧の有無別（事後解析）（PHI113747 試験：Safety 集団）

Baseline criteria [1]	On- treatment criteria [1]	Daprodustat (N=170) n (%)[3]	Control (N=80) n (%)[3]
N [2]		113 (66)	54 (68)
PAH at baseline		49 (43)	24 (44)
Yes	Yes	35 (31)	21 (39)
	No	14 (12)	3 (6)
No	Yes	25 (22)	12 (22)
	No	39 (35)	18 (33)

Data Source: PHI113747 Supplemantary CSR Table 68.05205
PAH= pulmonary artery hypertension
1. Estimated systolic pulmonary artery pressure (sPAP) >35 mmHg and/or tricuspid regurgitation max jet velocity >2.5 m/s.
2. Number of subjects with a baseline and post baseline on-therapy measurements
3. Percentage of subjects is calculated based on the number of subjects with a baseline and on-therapy measurements

表 2.7.4.4-16　治療期間中の心エコー結果：ベースライン時における肺動脈性肺高血圧の有無別（事後解析）（PHI113633 試験：Safety 集団）

Baseline criteria [1]	On- treatment criteria [1]	Daprodustat (N=177) n (%)[3]	Control (N=39) n (%)[3]
N [2]		115 (65)	21 (54)
PAH at baseline		47 (41)	7 (33)
Yes	Yes	37 (32)	7 (33)
	No	10 (9)	0 (0)
No	Yes	22 (19)	6 (29)
	No	46 (40)	8 (38)

Data Source: PHI113633 Supplemantary CSR Table 68.05202
PAH= pulmonary artery hypertension
1. Estimated systolic pulmonary artery pressure (sPAP) >35 mmHg and/or tricuspid regurgitation max jet velocity >2.5 m/s.
2. Number of subjects with a baseline and post baseline on-therapy measurements
3. Percentage of subjects is calculated based on the number of subjects with a baseline and on-therapy measurements

2.7.4.4.4.　眼科検査

日本人被験者が参加した国際共同第 IIb 相試験（PHI113747、PHI113633 試験）及び第 III 相試験（201753、201754、204716 試験）では、治験のために指定された眼科専門医が最良矯正視力及び眼圧の測定、前眼房検査及び眼底検査を含めた総合的な眼科検査により、眼の有害事象を評価した。評価時点は、国際共同第 IIb 試験はスクリーニング時、投与 8～12 週時、及び投与 20～24 週時、204716 試験はスクリーニング時、投与 12 週時（投与 10～14 週時）、及び投与 20～24 週時であり、201753 試験及び 201754 試験はスクリーニング時、投与 10～14 週時、及び投与 48～52 週時であった。これらの眼科専門医による評価結果を考慮した上で、治験責任（分担）医師が眼の有害事象に該当するか否かの最終的な判断を行うこととした。

眼科専門医が評価結果を記載する眼科検査評価ワークシートの質問は、以下の通りであった。いずれも「No」又は「Yes」の二択で回答する様式となっていた。

	PHI113747、PHI113633 試験	201753、201754、204716 試験
1	前回の検査時から眼に関する有害事象が起きていますか？	
2	前回の検査時から角膜上皮に関連した有害事象が起きていますか？	前回の検査時から、どちらかの眼球で臨床的に重要な最良矯正視力の低下がありましたか？
3	前回の検査時から、どちらかの眼球で虹彩、視神経乳頭又は網膜での新生血管が発現していますか？	
4	前回の検査時から、どちらかの眼球で黄斑浮腫が発現していますか？	
5	前回の検査時から、どちらかの眼球で脈絡膜血管新生が発現していますか？	
6	前回の検査時から、どちらかの眼球で硝子体出血が発現していますか？	
7	前回の検査時から、どちらかの眼球で硝子体内抗 VEGF 薬注射あるいは汎網膜光凝固に反応しない、虹彩、視神経乳頭、網膜での血管新生の進行が認められますか？	
8	少なくとも 2 回の硝子体内抗 VEGF 薬注射を 4～6 週間の期間をあけて投与したにも関わらず、前回の検査時から、どちらかの眼球で黄斑浮腫又は脈絡膜血管新生の悪化は続いていますか？	
9	前回の検査時から、どちらかの眼球で血管新生緑内障が発現していますか？	
10	前回の検査時から、どちらかの目で牽引性網膜剥離が発現又は悪化していますか？	

眼科検査評価ワークシートの各質問で評価時点毎に「No」又は「Yes」と回答された被験者の割合を集計した。更に第 III 相試験では、スクリーニング後に最も悪い評価をされた時点での各回答の被験者数（つまり、いずれか時点で 1 度でも「Yes」と回答された被験者は「Yes」としてカウント）を質問毎に要約した。

日本人被験者が参加した国際共同第 IIb 相試験（PHI113747 試験及び PHI113633 試験）では、最良矯正視力は結果をカテゴリー分けし、投与群別に各カテゴリーに該当する被験者数及びその割合を算出した。眼圧はベースラインからの変化量、及び臨床的に重要となる可能性のある測定値を示した被験者の割合について投与群別に要約した。臨床的に重要となる可能性のある眼圧の定義は、30 mmHg 超とした。

2.7.4.4.4.1.　眼科専門医による総合的な眼科評価

2.7.4.4.4.1.1.　主要な試験（併合）

眼科検査を実施した主要な試験（PHI116099 試験を除く試験）において、ベースライン時に眼科専門医によって異常所見を有すると判断された被験者の割合は両群間で同程度であった（2.7.6.の各試験の項を参照）。治療期間中の眼科検査時に異常所見がみられた被験者の割合を表 2.7.4.4-17 に示す。

治療期間を通して眼科専門医判定でいずれかの異常所見（前回の検査時から新たに発現したもの）がみられた被験者は、全患者集団で両群共に 9%に認められた。いずれかの投与群で 5%以上の被験者に報告されたのは、眼に関する有害事象（両群共に 7%）及び臨床的に重要な最良矯正視力の低下（ダプロデュスタット群 5%、対照群 3%）であり、すべての質問に対する所見の発現割合は両群で同程度であった。

表 2.7.4.4-17　治療期間中の眼科検査時に異常所見がみられた被験者の割合（主要 5 試験併合：Safety 集団）

Question	All				ND				HD				PD	
	Daprodustat (N=716)		ESA Control (N= 404)		Daprodustat (N=319)		ESA Control (N=230)		Daprodustat (N=341)		ESA Control (N=174)		Daprodustat (N=56)	
	n	Yes n (%)	n	Yes n (%)	n	Yes n (%)	n	Yes n (%)	n	Yes n (%)	n	Yes n (%)	n	Yes n (%)
Any Question	659	62 (9)	388	36 (9)	297	32 (11)	223	23 (10)	307	23 (7)	165	13 (8)	55	7 (13)
Ocular AE Since Last Study Exam	659	45 (7)	388	29 (7)	297	24 (8)	223	18 (8)	307	14 (5)	165	11 (7)	55	7 (13)
BCVA Clinical Decrease[1]	367	20 (5)	280	9 (3)	148	9 (6)	148	7 (5)	164	10 (6)	132	2 (2)	55	1 (2)
AE Assoc with Corneal Epithelium[2]	292	2 (<1)	108	0	149	2 (1)	75	0	143	0	33	0	0	0
Iris, Optic Disc or Retinal Neovas Dev	659	4 (<1)	388	1 (<1)	297	3 (1)	223	1 (<1)	307	1 (<1)	165	0	55	0
Macular Edema Dev in Either Eye	659	10 (2)	388	11 (3)	297	4 (1)	223	6 (3)	307	5 (2)	165	5 (3)	55	1 (2)
Choroidal Neovasc Dev in Either Eye	659	0	388	0	297	0	223	0	307	0	165	0	55	0
Vitreous Hemorrhage Developed	659	2 (<1)	388	0	297	1 (<1)	223	0	307	1 (<1)	165	0	55	0
Prog Neovasc Not Responsive	659	0	388	0	297	0	223	0	307	0	165	0	55	0
Worsen Mac Edema or Choroidal Neovasc	659	3 (<1)	388	0	297	2 (<1)	223	0	307	0	165	0	55	1 (2)
Neovasc Glaucoma Dev in Either Eye	659	0	388	0	297	0	223	0	307	0	165	0	55	0
Tract Retinal Detact Dev or Worsened	659	0	388	0	297	0	223	0	307	0	165	0	55	0

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.33, Table 2.34

BCVA: 最良矯正視力

Note: Study group: ND (PHI113747, 201753 cohort 1 and cohort 3), HD (PHI113633, 201754, 204716), PD (201753 cohort 2)

1. Only studies 201753, 201754, and 204716 included this question
2. Only studies PHI113633 and PHI113747 included this question

2.7.4.4.4.2.　最良矯正視力及び眼圧

2.7.4.4.4.2.1.　主要な試験（個別の試験）

ND 患者の PHI113747 試験及び HD 患者の PHI113633 試験において、最良矯正視力は試験期間を通してダプロデュスタット群及び対照群で同程度であり、ベースラインからの変化は最小限であった。試験期間中のいずれの時点においても臨床的に重要となる可能性のある眼圧は認められなかった。

2.7.4.4.5.　健康被験者を対象とした臨床薬理試験における安全性

臨床薬理試験におけるダプロデュスタットの単回投与及び反復投与の安全性については、2.7.4.4.5.1.及び 2.7.4.4.5.2.にそれぞれ記載する。健康成人のみを対象とした 10 の臨床薬理試験のうち 8 つの試験では、ダプロデュスタットは 2～500 mg を単回投与、5～100 mg を 1 日 1 回 14 日間まで反復投与、又は 25 mg を 1 日 2 回 14 日間反復投与のいずれかの方法で投与された。これらの試験では、計 309 例の健康成人男性及び女性が組み入れられ、少なくとも 1 回のダプロデュスタット投与を受けた被験者は計 270 例であった。このうち、187 例は非日本人被験者、83 例は日本人被験者（PHI115385 及び 207727 試験）であった。

単回投与及び反復投与試験におけるダプロデュスタットの安全性及び忍容性は、有害事象、臨床検査（生化学的検査、血液学的検査及び尿検査）、バイタルサイン（体温、収縮期及び拡張期血圧及び心拍数）及び 12 誘導心電図等によって評価が行われた。なお、薬物相互作用を評価した 2 つの臨床薬理試験（PHI113634 及び 200229 試験）については、2.7.4.5.3.に記載する。

2.7.4.4.5.1.　健康被験者における単回投与の安全性

非日本人健康被験者にダプロデュスタットを単回投与した結果、死亡を含む重篤な有害事象の報告はなかった。非日本人健康被験者に対するダプロデュスタットの単回投与では、2～500 mg の用量範囲において、胃腸障害の SOC に該当する事象の発現割合が最も高く、次に高い発現割合を示した有害事象は神経系障害の SOC に該当する事象であった（表 2.7.4.4-18）。胃腸障害の SOC に該当する事象のうち、悪心の発現割合が最も高く、次いで腹痛であったが、これらの有害事象の発現割合はプラセボ群よりも高く、悪心の発現割合は 500 mg 投与群で最も高かった。

他の SOC に分類される有害事象は、ダプロデュスタット群とプラセボ群で同程度の発現割合を示した。

表 2.7.4.4-18　非日本人健康被験者へのダプロデュスタット単回投与後に発現した有害事象
（いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象）

Adverse Event	Placebo	2 mg	5 mg	6 mg	10 mg	15 mg	25 mg	50 mg	75 mg	100 mg	300 mg	500 mg	Total
Subject-sessions[1]	66	4	4	6	14	4	20	4	53	102	4	60	275[2]
Subject sessions with any AE, n (%)	17 (26)	2 (50)	1 (25)	2 (33)	8 (57)	2 (50)	8 (40)	2 (50)	10 (19)	19 (19)	3 (75)	31 (52)	88 (32)
神経系障害													
Any Event, n (%)	4 (6)	1 (25)	0	1 (17)	2 (14)	0	4 (20)	1 (25)	4 (8)	12 (12)	1 (25)	7 (12)	33 (12)
頭痛	3 (5)	1 (25)	0	1 (17)	2 (14)	0	3 (15)	0	2 (4)	8 (8)	1 (25)	5 (8)	22 (8)
浮動性めまい	1 (2)	0	0	0	0	0	0	1 (25)	1 (2)	0	0	2 (3)	4 (1)
傾眠	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (3)	0	0	3 (1)
胃腸障害													
Any Event, n (%)	4 (6)	1 (25)	1 (25)	0	1 (7)	1 (25)	0	1 (25)	0	4 (4)	2 (50)	23 (38)	34 (12)
悪心	1 (2)	0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	2 (2)	1 (25)	15 (25)	19 (7)
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	0	1 (25)	4 (7)	6 (2)
下痢	0	1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)	0	2 (3)	5 (2)
消化不良	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3)	2 (1)
嘔吐	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3)	2 (1)
皮膚および皮下組織障害													
Any Event, n (%)	2 (3)	0	0	0	2 (14)	0	1 (5)	0	3 (6)	0	0	4 (7)	10 (4)
接触皮膚炎	2 (3)	0	0	0	0	0	0	0	2 (4)	0	0	2 (3)	4 (1)
感染症および寄生虫症													
Any Event, n (%)	1 (2)	0	0	0	5 (36)	0	2 (10)	0	0	2 (2)	0	1 (2)	10 (4)
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	5 (36)	0	1 (5)	0	0	2 (2)	0	1 (2)	9 (3)
腎および尿路障害													
Any Event, n (%)	2 (3)	0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	1 (1)	0	2 (3)	4 (1)
血尿	2 (3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
臨床検査													
Any Event, n (%)	2 (3)	0	0	0	0	1 (25)	0	0	1 (2)	0	0	0	2 (1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (<1)

Data Source: PHX111427 Table 10.2, PHI113635 Table 13.15, 200232 Table 3.1, PHI115385 Table 2.02, PHI114703 Table 10.1
MedDRA: PHX111427 Ver. 11.1, PHI113635 Ver. 17.1, 200232 Ver. 20.1, PHI115385 Ver. 14.0, PHI114703 Ver. 17.0 / MedDRA J Ver. 21.1
1 Subject-sessions calculated as the number of subjects dosed * number of crossover dosing sessions
2 Table does not include a single AE of application site irritation from study PHX111427 at 150 mg (4 subject-sessions)

日本人健康被験者では、PHI115385 試験及び 207727 試験のデータに基づき、ダプロデュスタットを 4～100 mg 単回投与した時に、良好な忍容性が認められた（表 2.7.4.4-19）。

日本人健康被験者におけるダプロデュスタットの単回投与では、死亡を含む重篤な有害事象は報告されなかった。両試験における有害事象は軽度、もしくは中等度であった。また、報告された有害事象の発現割合が最も高かったのは、感染症および寄生虫症の SOC に該当する事象であった。

表 2.7.4.4-19　日本人健康被験者へのダプロデュスタット単回投与後に発現した有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象）

Number of subject-sessions[1]	Placebo	4mg	10 mg	25 mg	50 mg	100 mg	Total
	19	103	14	15	14	13	159
Total							
Any Events, n (%)	6 (32)	4 (4)	3 (21)	5 (33)	7 (50)	3 (23)	22 (14)
感染症および寄生虫症							
Any Event, n (%)	2 (11)	4 (4)	0	1 (7)	3 (21)	1 (8)	9 (6)
扁桃炎	0	2 (2)	0	0	0	0	2 (1)
ウイルス性上気道感染	2 (11)	0	0	1 (7)	3 (21)	1 (8)	5 (3)
神経系障害							
Any Event, n (%)	2 (11)	0	1 (7)	2 (13)	3 (21)	0	6 (4)
頭痛	2 (11)	0	1 (7)	2 (13)	3 (21)	0	6 (4)

Data Source: PHI115385 Table2.01, 207727 Table 2.1
MedDRA: PHI115385 Ver. 14.0, 207727 Ver. 21.0 / MedDRA J Ver. 21.1
Note: Although several potential clinical importance regarding clinical laboratory tests, vital sign or electrocardiogram were reported in studies PHI115385 and 207727, clinically significant changes or events which recorded as AE were not identified in vital signs, electrocardiogram, or clinical laboratory parameters.
1: Subject number calculated as the number of subjects dosed * number of crossover dosing sessions in each treatment.

2.7.4.4.5.2.　健康被験者における反復投与の安全性

ダプロデュスタットの反復投与試験は、非日本人健康被験者を対象に実施され、死亡を含む重篤な有害事象の報告はなかった。25 mg1 日 2 回投与群では、腹痛の有害事象により 1 例が中止された。ダプロデュスタット 5 又は 100 mg を 5 日間（PHI116008 試験）及び、15、50、75、100 mg を 1 日 1 回及び 25 mg を 1 日 2 回 14 日間（PHI112842 試験）投与したときの有害事象の発現割合は、神経系障害の SOC に該当する事象が最も高かった（表 2.7.4.4-20）。これらの有害事象の発現割合とダプロデュスタット投与との間に明らかな関係はみられなかったが、被験者数は比較的少なかった。

表 2.7.4.4-20　非日本人健康被験者へのダプロデュスタット反復投与後に発現した有害事象
（いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象）

Adverse Event	Placebo	5 mg	15 mg	50 mg	75 mg	25 mg BID	100 mg	Total
Subjects	27	16	4	4	4	4	20	52
Subjects with any AE, n (%)	11 (41)	2 (13)	1 (25)	2 (50)	2 (50)	2 (50)	7 (35)	16 (31)
神経系障害								
Any Event, n (%)	4 (15)	0	0	1 (25)	1 (25)	0	4 (20)	6 (12)
頭痛	1 (4)	0	0	1 (25)	0	0	3 (15)	4 (8)
浮動性めまい	3 (11)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害								
Any Event, n (%)	2 (7)	0	0	1 (25)	1 (25)	0	2 (10)	4 (8)
筋肉痛	0	0	0	1 (25)	0	0	2 (10)	3 (6)
感染症および寄生虫症								
Any Event, n (%)	4 (15)	0	0	1 (25)	0	0	1 (5)	2 (4)
上気道感染	2 (7)	0	0	1 (25)	0	0	1 (5)	2 (4)

Data Source: PHI116008 Table 10.01, PHI112842 Table 10.2
MedDRA: PHI116008 Ver. 17.0, PHI112842 Ver. 12.0 / MedDRA J Ver. 21.1

2.7.4.4.5.3.　心電図 QT 間隔（PHI113635 試験）

PHI113635 試験は、健康被験者における心臓再分極（QTc 間隔）に対するダプロデュスタットの単回投与の影響を評価する第 I 相、ランダム化、単盲検、プラセボ及び陽性対照、4 期クロスオーバー試験であった。本試験の安全性に関する結果は、2.7.4.4.5.1.に含めた。

ICH E14 ガイドラインに基づき設定された本 Through QT/QTc 試験の結果より、ダプロデュスタット 75 mg 又は 500 mg の単回投与後の QTcF の 90%信頼区間の上限値が、すべての時点で臨床的に重要な閾値の 10 msec 未満であったことより、ダプロデュスタットは心再分極に影響を及ぼさないことが示された。陽性対照のモキシフロキサシン 400 mg の単回投与により、いくつかの時点（2～6 時間を含む）で QTc 間隔のベースラインからの変化量の 90%信頼区間の上限値が 10 msec を超え、臨床的に重要な増加を示したことから、本試験の感度は適切であることが示された。従って、本試験により QTcF 間隔の臨床的に重要な延長を検出することが可能であると示された。

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。75 mg 及び 500 mg 投与の両方において増加が認められ、最大値 75 mg で 6 拍／分であり、500 mg では 17 拍／分で、いずれも投与後 8 時間であった。この増加のメカニズムは明らかではないが、これらの投与量（75 mg 及び 500 mg）は、CKD の貧血治療のための最大投与量（24 mg）を十分に超える用量である（2.7.2.2.2.3.2.）。

2.7.4.5.　特別な患者集団及び状況下における安全性

主要 6 試験の併合解析にて、治療期間にみられた有害事象について以下のサブグループ解析を行った。

- 年齢：65 歳未満、65 歳以上
- 性別：女性、男性
- 体重：55 kg 未満、55 kg 以上
- 前治療の ESA 注射剤使用の有無：非使用者、使用者
- 心血管系疾患の既往歴／合併症の有無：なし、あり
  心血管系疾患として含めた事象：
  狭心症、心筋梗塞、脳卒中、心臓弁膜症、末梢血管疾患、一過性脳虚血発作、心停止、冠動脈疾患、うっ血性心不全、不整脈、左室収縮機能障害、左室拡張機能障害、左室肥大、非虚血性心筋症
- 血栓・梗塞・閉塞系疾患の既往歴／合併症の有無：なし、あり
  血栓・梗塞・閉塞系疾患として含めた事象：
  心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、カテーテル関連血栓症、動静脈グラフト血栓症、動静脈瘻血栓症、網膜静脈閉塞

前治療の ESA 注射剤使用の有無を除くすべてのサブグループは内因性要因として、2.7.4.5.1.1.1.～2.7.4.5.1.1.5.に記載した。前治療の ESA 注射剤使用の有無は外因性要因として、2.7.4.5.2.1.1.に記載した。

更に、201753 試験において 52 週間の治療期間中に報告された有害事象は、CKD ステージ別でも集計した。本結果は、内因性要因として 2.7.4.5.1.2.1.に記載した。

2.7.4.5.1.　内因性要因

2.7.4.5.1.1.　主要な試験（併合）

2.7.4.5.1.1.1.　年齢

主要 6 試験の併合解析にて、治療期間中によくみられた有害事象を年齢別に集計した（表 2.7.4.5-1）。ダプロデュスタット群 794 例中、65 歳未満の被験者は 374 例（47%）、65 歳以上の被験者は 420 例（53%）であった。また対照群 404 例中、65 歳未満の被験者は 142 例（35%）、65 歳以上の被験者は 262 例（65%）であった。

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

表 2.7.4.5-1　年齢別のよくみられた有害事象（全患者集団及び各患者集団のいずれかの投与群で 5/100 人年以上に発現した事象）（主要 6 試験併合：Safety 集団）

AEs PT	< 65 years				≥ 65 years			
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control	
	n (%) (N=374)	Rate[1]	n (%) (N=142)	Rate[1]	n (%) (N=420)	Rate[1]	n (%) (N=262)	Rate[1]
Any Events	281 (75)	357.68	120 (85)	338.06	335 (80)	354.86	230 (88)	290.65
上咽頭炎	82 (22)	51.16	56 (39)	73.34	89 (21)	41.67	81 (31)	50.46
下痢	26 (7)	14.08	5 (4)	4.93	33 (8)	13.52	22 (8)	11.07
悪心	26 (7)	13.94	8 (6)	7.84	10 (2)	3.91	9 (3)	4.46
背部痛	18 (5)	9.34	9 (6)	8.83	17 (4)	6.82	19 (7)	9.62
嘔吐	15 (4)	7.82	8 (6)	7.98	19 (5)	7.61	11 (4)	5.43
高血圧	14 (4)	7.22	8 (6)	7.81	17 (4)	6.82	11 (4)	5.48
挫傷	12 (3)	6.24	5 (4)	4.91	18 (4)	7.15	15 (6)	7.57
高カリウム血症	14 (4)	7.23	0	-	15 (4)	5.97	11 (4)	5.45
便秘	12 (3)	6.19	3 (2)	2.89	16 (4)	6.38	25 (10)	12.66
頭痛	13 (3)	6.70	9 (6)	8.85	10 (2)	3.94	8 (3)	3.93
シャント狭窄	11 (3)	5.77	10 (7)	10.03	11 (3)	4.36	11 (4)	5.48
そう痒症	5 (1)	2.54	2 (1)	1.91	17 (4)	6.80	11 (4)	5.44
関節痛	14 (4)	7.29	8 (6)	7.82	7 (2)	2.75	11 (4)	5.41
筋痙縮	9 (2)	4.61	2 (1)	1.93	12 (3)	4.75	10 (4)	4.91
咳嗽	11 (3)	5.70	3 (2)	2.89	10 (2)	3.92	3 (1)	1.46
インフルエンザ	12 (3)	6.23	0	-	7 (2)	2.76	12 (5)	5.97
末梢性浮腫	6 (2)	3.07	1 (<1)	0.96	13 (3)	5.13	3 (1)	1.46
血圧上昇	7 (2)	3.59	1 (<1)	0.96	10 (2)	3.96	6 (2)	2.95
食欲減退	5 (1)	2.55	0	-	11 (3)	4.36	6 (2)	2.95
咽頭炎	7 (2)	3.60	8 (6)	7.95	8 (2)	3.17	3 (1)	1.47
発熱	6 (2)	3.08	0	-	9 (2)	3.52	6 (2)	2.94
処置による低血圧	7 (2)	3.60	4 (3)	3.86	6 (1)	2.36	1 (<1)	0.49
気管支炎	4 (1)	2.05	1 (<1)	0.96	8 (2)	3.16	10 (4)	4.95
四肢痛	7 (2)	3.58	5 (4)	4.89	5 (1)	1.96	5 (2)	2.45
慢性腎臓病	6 (2)	3.05	4 (3)	3.81	6 (1)	2.34	8 (3)	3.91

AEs PT	< 65 years				≥ 65 years			
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control	
	n (%) (N=374)	Rate[1]	n (%) (N=142)	Rate[1]	n (%) (N=420)	Rate[1]	n (%) (N=262)	Rate[1]
カテーテル留置部位感染	2 (<1)	1.02	0	-	9 (2)	3.56	0	-
胃食道逆流性疾患	6 (2)	3.06	2 (1)	1.91	5 (1)	1.96	2 (<1)	0.97
腎機能障害	1 (<1)	0.51	4 (3)	3.82	10 (2)	3.93	11 (4)	5.41
腹膜炎	5 (1)	2.55	0	-	5 (1)	1.96	0	-
うっ血性心不全	2 (<1)	1.02	2 (1)	1.91	4 (<1)	1.57	6 (2)	2.94
医療機器関連感染	2 (<1)	1.02	0	-	3 (<1)	1.17	0	-
腹部不快感	2 (<1)	1.02	3 (2)	2.9	2 (<1)	0.78	4 (2)	1.96

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.3, Table 2.4, Table 2.25
MedDRA Ver. 21.1 / MedDRA J Ver. 21.1
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

更に、治療期間中にみられた治験薬と因果関係がある有害事象を年齢別に集計した。ダプロデュスタット群の発現率は 65 歳未満の被験者で 14.62/100 人年、65 歳以上の被験者で 16.13/100 人年であり、対照群の発現率は 65 歳未満の被験者で 4.85/100 人年、65 歳以上の被験者で 4.92/100 人年であった（表 2.7.4.8-11）。各サブグループの個々の事象の発現率は低く、特定の傾向は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.2.　性別

主要 6 試験の併合解析にて、治療期間中によくみられた有害事象を性別毎に集計した（表 2.7.4.5-2）。ダプロデュスタット群 794 例中、女性は 319 例（40%）、男性は 475 例（60%）であった。また対照群 404 例中、女性は 164 例（41%）、男性は 240 例（59%）であった。

ダプロデュスタット群の有害事象発現率は、女性の被験者で 349.43/100 人年、男性の被験者で 360.47/100 人年と両被験者で同程度であり、対照群でも両被験者で同程度であった。ダプロデュスタット群では、女性の被験者における上咽頭炎の発現率（39.74/100 人年）が男性の被験者（49.26/100 人年）と比べて低く、嘔吐の発現率（13.92/100 人年）が男性の被験者（4.23/100 人年）と比べて高かった。同様の傾向は対照群でも認められた。その他の事象の発現率は、ダプロデュスタット群では女性の被験者と男性の被験者で同程度であった。

表 2.7.4.5-2　性別毎のよくみられた有害事象（全患者集団及び各患者集団のいずれかの投与群で 5/100 人年以上に発現した事象）（主要 6 試験併合：Safety 集団）

AEs PT	Female				Male			
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control	
	n (%) (N=319)	Rate[1]	n (%) (N=164)	Rate[1]	n (%) (N=475)	Rate[1]	n (%) (N=240)	Rate[1]
Any Events	237 (74)	349.43	136 (83)	310.85	379 (80)	360.47	214 (89)	301.93
上咽頭炎	55 (17)	39.74	48 (29)	51.32	116 (24)	49.26	89 (37)	62.08
下痢	22 (7)	14.01	8 (5)	6.75	37 (8)	13.62	19 (8)	10.47
悪心	16 (5)	9.92	11 (7)	9.48	20 (4)	7.12	6 (3)	3.20
背部痛	11 (3)	6.78	7 (4)	5.91	24 (5)	8.58	21 (9)	11.61
嘔吐	22 (7)	13.92	10 (6)	8.56	12 (3)	4.23	9 (4)	4.84
高血圧	13 (4)	8.15	9 (5)	7.69	18 (4)	6.35	10 (4)	5.37

AEs PT	Female				Male			
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control	
	n (%) (N=319)	Rate[1]	n (%) (N=164)	Rate[1]	n (%) (N=475)	Rate[1]	n (%) (N=240)	Rate[1]
挫傷	10 (3)	6.16	13 (8)	11.44	20 (4)	7.10	7 (3)	3.76
高カリウム血症	7 (2)	4.31	6 (4)	5.05	22 (5)	7.79	5 (2)	2.66
便秘	10 (3)	6.13	7 (4)	5.93	18 (4)	6.39	21 (9)	11.45
頭痛	13 (4)	8.04	9 (5)	7.66	10 (2)	3.49	8 (3)	4.26
シャント狭窄	7 (2)	4.33	8 (5)	6.89	15 (3)	5.33	13 (5)	7.06
そう痒症	9 (3)	5.54	4 (2)	3.37	13 (3)	4.58	9 (4)	4.79
関節痛	8 (3)	4.90	5 (3)	4.17	13 (3)	4.59	14 (6)	7.55
筋痙縮	8 (3)	4.91	6 (4)	5.03	13 (3)	4.56	6 (3)	3.20
咳嗽	9 (3)	5.54	4 (2)	3.35	12 (3)	4.20	2 (<1)	1.05
インフルエンザ	8 (3)	4.94	2 (1)	1.67	11 (2)	3.87	10 (4)	5.37
末梢性浮腫	8 (3)	4.90	3 (2)	2.51	11 (2)	3.85	1 (<1)	0.53
血圧上昇	9 (3)	5.56	3 (2)	2.51	8 (2)	2.80	4 (2)	2.13
食欲減退	5 (2)	3.07	2 (1)	1.68	11 (2)	3.85	4 (2)	2.12
咽頭炎	5 (2)	3.06	7 (4)	6.02	10 (2)	3.53	4 (2)	2.12
発熱	4 (1)	2.44	2 (1)	1.66	11 (2)	3.84	4 (2)	2.12
処置による低血圧	3 (<1)	1.84	3 (2)	2.51	10 (2)	3.51	2 (<1)	1.06
気管支炎	4 (1)	2.44	8 (5)	6.84	8 (2)	2.81	3 (1)	1.58
四肢痛	3 (<1)	1.82	1 (<1)	0.83	9 (2)	3.15	9 (4)	4.82
慢性腎臓病	5 (2)	3.05	3 (2)	2.49	7 (1)	2.42	9 (4)	4.76
カテーテル留置部位感染	3 (<1)	1.83	0	-	8 (2)	2.80	0	-
胃食道逆流性疾患	2 (<1)	1.22	2 (1)	1.66	9 (2)	3.15	2 (<1)	1.05
腎機能障害	4 (1)	2.43	4 (2)	3.34	7 (1)	2.44	11 (5)	5.84
腹膜炎	2 (<1)	1.21	0	-	8 (2)	2.79	0	-
うっ血性心不全	3 (<1)	1.83	3 (2)	2.50	3 (<1)	1.04	5 (2)	2.65
医療機器関連感染	0	-	0	-	5 (1)	1.75	0	-
腹部不快感	1 (<1)	0.61	3 (2)	2.53	3 (<1)	1.04	4 (2)	2.12

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.3, Table 2.4, Table 2.25
MedDRA Ver. 21.1 / MedDRA J Ver. 21.1
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

更に、治療期間中にみられた治験薬と因果関係がある有害事象を性別毎に集計した。ダプロデュスタット群の発現率は女性の被験者で 14.40/100 人年、男性の被験者で 16.08/100 人年であり、対照群の発現率は女性の被験者で 5.91/100 人年、男性の被験者で 4.25/100 人年であった（表 2.7.4.8-12）。各サブグループの個々の事象の発現率は低く、特定の傾向は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.3.　体重

主要 6 試験の併合解析にて、治療期間中によくみられた有害事象を体重別に集計した（表 2.7.4.5-3）。ダプロデュスタット群 794 例中、体重 55 kg 未満の被験者は 233 例（29%）、体重 55 kg 以上の被験者は 561 例（71%）であった。また対照群 404 例中、体重 55 kg 未満の被験者は 108 例（27%）、体重 55 kg 以上の被験者は 296 例（73%）であった。

ダプロデュスタット群での有害事象発現率は、体重 55 kg 未満の被験者で 372.83/100 人年、体重 55 kg 以上の被験者で 349.68/100 人年と両被験者で概ね同程度であり、対照群でも両被験者で概ね同程度であった。ダプロデュスタット群では、上咽頭炎の発現率が体重 55 kg 未

満の被験者（58.75/100 人年）で体重 55 kg 以上の被験者（40.39/100 人年）と比較して高く、悪心の発現率が体重 55 kg 未満の被験者（3.58/100 人年）で体重 55 kg 以上の被験者（10.25/100 人年）と比較して低かった。その他の事象の発現率は、ダプロデュスタット群では体重 55 kg 未満の被験者と体重 55 kg 以上の被験者で同程度であった。

表 2.7.4.5-3　体重別のよくみられた有害事象（全患者集団及び各患者集団のいずれかの投与群で 5/100 人年以上に発現した事象）（主要 6 試験併合：Safety 集団）

AEs PT	<55 kg				≥55 kg			
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control	
	n (%) (N=233)	Rate[1]	n (%) (N=108)	Rate[1]	n (%) (N=561)	Rate[1]	n (%) (N=296)	Rate[1]
Any Events	180 (77)	372.83	97 (90)	317.10	436 (78)	349.68	253 (85)	301.05
上咽頭炎	64 (27)	58.75	35 (32)	49.71	107 (19)	40.39	102 (34)	61.27
下痢	19 (8)	14.37	12 (11)	14.03	40 (7)	13.49	15 (5)	6.99
悪心	5 (2)	3.58	7 (6)	7.96	31 (6)	10.25	10 (3)	4.63
背部痛	7 (3)	5.10	4 (4)	4.50	28 (5)	9.19	24 (8)	11.40
嘔吐	10 (4)	7.35	7 (6)	7.99	24 (4)	7.86	12 (4)	5.58
高血圧	7 (3)	5.12	8 (7)	9.19	24 (4)	7.84	11 (4)	5.09
挫傷	12 (5)	8.82	9 (8)	10.47	18 (3)	5.84	11 (4)	5.14
高カリウム血症	7 (3)	5.08	3 (3)	3.38	22 (4)	7.16	8 (3)	3.67
便秘	9 (4)	6.56	4 (4)	4.52	19 (3)	6.18	24 (8)	11.27
頭痛	10 (4)	7.21	3 (3)	3.35	13 (2)	4.20	14 (5)	6.49
シャント狭窄	9 (4)	6.58	8 (7)	9.25	13 (2)	4.25	13 (4)	6.08
そう痒症	7 (3)	5.05	1 (<1)	1.11	15 (3)	4.87	12 (4)	5.54
関節痛	8 (3)	5.79	5 (5)	5.59	13 (2)	4.22	14 (5)	6.48
筋痙縮	4 (2)	2.87	2 (2)	2.22	17 (3)	5.51	10 (3)	4.61
咳嗽	4 (2)	2.86	2 (2)	2.22	17 (3)	5.51	4 (1)	1.83
インフルエンザ	6 (3)	4.30	2 (2)	2.23	13 (2)	4.24	10 (3)	4.62
末梢性浮腫	2 (<1)	1.43	1 (<1)	1.10	17 (3)	5.51	3 (1)	1.37
血圧上昇	3 (1)	2.16	2 (2)	2.23	14 (2)	4.54	5 (2)	2.29
食欲減退	7 (3)	5.06	1 (<1)	1.11	9 (2)	2.90	5 (2)	2.29
咽頭炎	7 (3)	5.08	5 (5)	5.70	8 (1)	2.59	6 (2)	2.76
発熱	5 (2)	3.58	3 (3)	3.36	10 (2)	3.22	3 (1)	1.36
処置による低血圧	7 (3)	5.07	1 (<1)	1.11	6 (1)	1.94	4 (1)	1.83
気管支炎	1 (<1)	0.71	4 (4)	4.48	11 (2)	3.57	7 (2)	3.22
四肢痛	3 (1)	2.14	3 (3)	3.35	9 (2)	2.90	7 (2)	3.23
慢性腎臓病	4 (2)	2.85	2 (2)	2.21	8 (1)	2.56	10 (3)	4.56
カテーテル留置部位感染	4 (2)	2.89	0	-	7 (1)	2.25	0	-
胃食道逆流性疾患	2 (<1)	1.42	2 (2)	2.21	9 (2)	2.90	2 (<1)	0.91
腎機能障害	2 (<1)	1.42	4 (4)	4.44	9 (2)	2.89	11 (4)	5.05
腹膜炎	1 (<1)	0.71	0	-	9 (2)	2.90	0	-
うっ血性心不全	1 (<1)	0.71	2 (2)	2.21	5 (<1)	1.60	6 (2)	2.75
医療機器関連感染	0	-	0	-	5 (<1)	1.61	0	-
腹部不快感	1 (<1)	0.71	3 (3)	3.39	3 (<1)	0.96	4 (1)	1.83

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.3, Table 2.4, Table 2.25
MedDRA Ver. 21.1 / MedDRA J Ver. 21.1
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

更に、治療期間中にみられた治験薬と因果関係がある有害事象を体重別に集計した。ダプロデュスタット群の発現率は体重 55 kg 未満の被験者で 13.13/100 人年、体重 55 kg 以上の被

験者で 16.53/100 人年であり、対照群の発現率は体重 55 kg 未満の被験者で 4.48/100 人年、体重 55 kg 以上の被験者で 5.06/100 人年であった（表 2.7.4.8-13）。各サブグループの個々の事象の発現率は低く、特定の傾向は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.4.　心血管系疾患の既往歴／合併症の有無

主要 6 試験の併合解析にて、治療期間中によくみられた有害事象を心血管系疾患の既往歴／合併症の有無別に集計した（表 2.7.4.5-4）。ダプロデュスタット群 794 例中、心血管系疾患の既往歴／合併症を有さない被験者は 527 例（66%）、有する被験者は 267 例（34%）であった。また対照群 404 例中、心血管系疾患の既往歴／合併症を有さない被験者は 238 例（59%）、有する被験者は 166 例（41%）であった。

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

SOC 別では、心臓障害に分類される有害事象の発現率が、心血管系疾患の既往歴／合併症を有する被験者［ダプロデュスタット群 17.68/100 人年（11%）、対照群 15.23/100 人年（12%）、以下同順］で有さない被験者［9.61/100 人年（5%）、7.67/100 人年（5%）］と比較して高かった。また、血管障害に分類される有害事象の発現率についても、心血管系疾患の既往歴／合併症を有する被験者［15.31/100 人年（10%）、15.54/100 人年（12%）］で有さない被験者［14.81/100 人年（7%）、7.12/100 人年（5%）］と比較して高く、同様の傾向が認められた。

表 2.7.4.5-4　心血管系疾患の既往歴／合併症の有無別のよくみられた有害事象（全患者集団及び各患者集団のいずれかの投与群で 5/100 人年以上に発現した事象）（主要 6 試験併合：Safety 集団）

AEs PT	History of CV Disease: No				History of CV Disease: Yes			
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control	
	n (%) (N=527)	Rate[1]	n (%) (N=238)	Rate[1]	n (%) (N=267)	Rate[1]	n (%) (N=166)	Rate[1]
Any Events	386 (73)	343.04	198 (83)	287.83	230 (86)	380.52	152 (92)	331.61
上咽頭炎	107 (20)	46.64	73 (31)	54.7	64 (24)	44.3	64 (39)	61.87
下痢	33 (6)	12.64	19 (8)	11.49	26 (10)	15.5	8 (5)	5.94
悪心	22 (4)	8.19	4 (2)	2.33	14 (5)	8.06	13 (8)	9.83
背部痛	19 (4)	7.10	15 (6)	9.01	16 (6)	9.17	13 (8)	9.78
嘔吐	22 (4)	8.28	9 (4)	5.33	12 (4)	6.82	10 (6)	7.48
高血圧	19 (4)	7.07	8 (3)	4.72	12 (4)	6.89	11 (7)	8.22
挫傷	23 (4)	8.56	10 (4)	5.98	7 (3)	3.99	10 (6)	7.53
高カリウム血症	15 (3)	5.54	7 (3)	4.12	14 (5)	8.03	4 (2)	2.92
便秘	19 (4)	7.05	13 (5)	7.68	9 (3)	5.13	15 (9)	11.35
頭痛	11 (2)	4.05	12 (5)	7.15	12 (4)	6.81	5 (3)	3.64
シャント狭窄	11 (2)	4.09	5 (2)	2.93	11 (4)	6.33	16 (10)	12.32
そう痒症	12 (2)	4.45	7 (3)	4.12	10 (4)	5.66	6 (4)	4.39
関節痛	12 (2)	4.44	10 (4)	5.88	9 (3)	5.11	9 (5)	6.65
筋痙縮	14 (3)	5.18	7 (3)	4.10	7 (3)	3.93	5 (3)	3.67

AEs PT	History of CV Disease: No				History of CV Disease: Yes			
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control	
	n (%) (N=527)	Rate[1]	n (%) (N=238)	Rate[1]	n (%) (N=267)	Rate[1]	n (%) (N=166)	Rate[1]
咳嗽	12 (2)	4.43	2 (<1)	1.16	9 (3)	5.08	4 (2)	2.92
インフルエンザ	9 (2)	3.32	6 (3)	3.53	10 (4)	5.71	6 (4)	4.42
末梢性浮腫	14 (3)	5.16	4 (2)	2.34	5 (2)	2.81	0	-
血圧上昇	12 (2)	4.46	5 (2)	2.94	5 (2)	2.80	2 (1)	1.45
食欲減退	10 (2)	3.67	5 (2)	2.94	6 (2)	3.41	1 (<1)	0.72
咽頭炎	9 (2)	3.32	5 (2)	2.94	6 (2)	3.41	6 (4)	4.43
発熱	9 (2)	3.30	4 (2)	2.33	6 (2)	3.38	2 (1)	1.45
処置による低血圧	8 (2)	2.95	2 (<1)	1.16	5 (2)	2.83	3 (2)	2.19
気管支炎	6 (1)	2.20	4 (2)	2.33	6 (2)	3.41	7 (4)	5.19
四肢痛	5 (<1)	1.83	4 (2)	2.34	7 (3)	3.94	6 (4)	4.43
慢性腎臓病	10 (2)	3.65	8 (3)	4.66	2 (<1)	1.12	4 (2)	2.90
カテーテル留置部位感染	6 (1)	2.21	0	-	5 (2)	2.82	0	-
胃食道逆流性疾患	5 (<1)	1.83	3 (1)	1.74	6 (2)	3.38	1 (<1)	0.72
腎機能障害	9 (2)	3.30	10 (4)	5.84	2 (<1)	1.12	5 (3)	3.65
腹膜炎	4 (<1)	1.46	0	-	6 (2)	3.37	0	-
うっ血性心不全	2 (<1)	0.73	2 (<1)	1.16	4 (1)	2.26	6 (4)	4.39
医療機器関連感染	2 (<1)	0.73	0	-	3 (1)	1.69	0	-
腹部不快感	2 (<1)	0.73	2 (<1)	1.16	2 (<1)	1.12	5 (3)	3.70

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.3, Table 2.4, Table 2.25
MedDRA Ver. 21.1 / MedDRA J Ver. 21.1
CV= cardiovascular
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

更に、治療期間中にみられた治験薬と因果関係がある有害事象を心血管系疾患の既往歴／合併症の有無別に集計した。ダプロデュスタット群の発現率は心血管系疾患の既往歴／合併症を有さない被験者で 16.61/100 人年、有する被験者で 13.74/100 人年であり、対照群の発現率は心血管系疾患の既往歴／合併症を有さない被験者で 1.74/100 人年、有する被験者で 8.94/100 人年であった（表 2.7.4.8-14）。各サブグループの個々の事象の発現率は低く、特定の傾向は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.5.　血栓・梗塞・閉塞に関連した疾患の既往歴／合併症の有無

主要 6 試験の併合解析にて、治療期間中によくみられた有害事象を血栓・梗塞・閉塞に関連した疾患の既往歴／合併症の有無別に集計した（表 2.7.4.5-5）。ダプロデュスタット群 794 例中、血栓・梗塞・閉塞に関連した疾患の既往歴／合併症を有さない被験者は 647 例（81%）、有する被験者は 147 例（19%）であった。また、対照群 404 例中、血栓・梗塞・閉塞に関連した疾患の既往歴／合併症を有さない被験者は 327 例（81%）、有する被験者は 77 例（19%）であった。

ダプロデュスタット群の有害事象発現率は、血栓・梗塞・閉塞に関連した疾患の既往歴／合併症を有さない被験者（349.03/100 人年）で有する被験者（386.43/100 人年）と比較して低く、対照群でも同様の傾向が認められた。ダプロデュスタット群では、嘔吐の発現率が血栓・梗塞・閉塞に関連した疾患の既往歴／合併症を有さない被験者（6.59/100 人年）で有する被験者（11.89/100 人年）と比較して低かった。同様の傾向は対照群でも認められた。そ

の他の事象の発現率は、ダプロデュスタット群では血栓・梗塞・閉塞に関連した疾患の既往歴／合併症を有さない被験者と有する被験者で同程度であった。

表 2.7.4.5-5　血栓・梗塞・閉塞に関連した疾患の既往歴／合併症の有無別のよくみられた有害事象（全患者集団及び各患者集団のいずれかの投与群で5/100 人年以上に発現した事象）（主要 6 試験併合：Safety 集団）

AEs PT	History of Disease Related Thrombus/Infarction/Occlusion: No				History of Disease Related Thrombus/Infarction/Occlusion: Yes			
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control	
	n (%) (N=647)	Rate[1]	n (%) (N=327)	Rate[1]	n (%) (N=147)	Rate[1]	n (%) (N=77)	Rate[1]
Any Events	489 (76)	349.03	281 (86)	296.28	127 (86)	386.43	69 (90)	348.72
上咽頭炎	137 (21)	45.96	112 (34)	58.48	34 (23)	44.86	25 (32)	55.09
下痢	46 (7)	13.63	22 (7)	9.06	13 (9)	14.23	5 (6)	8.72
悪心	31 (5)	8.95	14 (4)	5.71	5 (3)	5.21	3 (4)	5.10
背部痛	26 (4)	7.46	23 (7)	9.53	9 (6)	9.63	5 (6)	8.63
嘔吐	23 (4)	6.59	15 (5)	6.14	11 (7)	11.89	4 (5)	6.86
高血圧	26 (4)	7.50	12 (4)	4.87	5 (3)	5.18	7 (9)	12.38
挫傷	23 (4)	6.56	16 (5)	6.61	7 (5)	7.50	4 (5)	6.91
高カリウム血症	21 (3)	5.98	10 (3)	4.04	8 (5)	8.53	1 (1)	1.68
便秘	22 (3)	6.27	22 (7)	9.01	6 (4)	6.38	6 (8)	10.48
頭痛	18 (3)	5.12	14 (4)	5.69	5 (3)	5.19	3 (4)	5.09
シャント狭窄	15 (2)	4.29	14 (4)	5.74	7 (5)	7.49	7 (9)	12.39
そう痒症	15 (2)	4.27	9 (3)	3.63	7 (5)	7.34	4 (5)	6.79
関節痛	18 (3)	5.14	15 (5)	6.07	3 (2)	3.13	4 (5)	6.84
筋痙縮	16 (2)	4.54	12 (4)	4.86	5 (3)	5.22	0	-
咳嗽	16 (2)	4.55	6 (2)	2.41	5 (3)	5.18	0	-
インフルエンザ	16 (2)	4.57	9 (3)	3.64	3 (2)	3.11	3 (4)	5.10
末梢性浮腫	17 (3)	4.83	4 (1)	1.60	2 (1)	2.06	0	-
血圧上昇	14 (2)	3.99	5 (2)	2.01	3 (2)	3.09	2 (3)	3.39
食欲減退	14 (2)	3.98	5 (2)	2.01	2 (1)	2.07	1 (1)	1.68
咽頭炎	13 (2)	3.71	10 (3)	4.07	2 (1)	2.08	1 (1)	1.68
発熱	11 (2)	3.10	6 (2)	2.41	4 (3)	4.16	0	-
処置による低血圧	11 (2)	3.13	4 (1)	1.60	2 (1)	2.07	1 (1)	1.70
気管支炎	11 (2)	3.12	8 (2)	3.23	1 (<1)	1.04	3 (4)	5.09
四肢痛	8 (1)	2.25	8 (2)	3.23	4 (3)	4.17	2 (3)	3.39
慢性腎臓病	12 (2)	3.37	8 (2)	3.20	0	-	4 (5)	6.75
カテーテル留置部位感染	7 (1)	1.98	0	-	4 (3)	4.18	0	-
胃食道逆流性疾患	9 (1)	2.55	3 (<1)	1.20	2 (1)	2.06	1 (1)	1.67
腎機能障害	10 (2)	2.82	11 (3)	4.41	1 (<1)	1.03	4 (5)	6.83
腹膜炎	7 (1)	1.98	0	-	3 (2)	3.10	0	-
うっ血性心不全	5 (<1)	1.41	6 (2)	2.4	1 (<1)	1.03	2 (3)	3.38
医療機器関連感染	4 (<1)	1.13	0	-	1 (<1)	1.03	0	-
腹部不快感	1 (<1)	0.28	7 (2)	2.83	3 (2)	3.09	0	-

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.3, Table 2.4, Table 2.25
MedDRA Ver. 21.1 / MedDRA J Ver. 21.1
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

更に、治療期間中にみられた治験薬と因果関係がある有害事象を血栓・梗塞・閉塞に関連した疾患の既往歴／合併症の有無別に集計した。ダプロデュスタット群の発現率は血栓・梗

塞・閉塞に関連した疾患の既往歴／合併症を有さない被験者で 17.13/100 人年、有する被験者で 9.46/100 人年であり、対照群の発現率は血栓・梗塞・閉塞に関連した疾患の既往歴／合併症を有さない被験者で 2.40/100 人年、有する被験者で 15.92/100 人年であった（表 2.7.4.8-15）。各サブグループの個々の事象の発現率は低く、特定の傾向は認められなかった。

2.7.4.5.1.2.　主要な試験（個別の試験）

2.7.4.5.1.2.1.　慢性腎臓病（CKD）ステージ

ND 患者における 52 週間の治療期間中に発現した有害事象を CKD ステージ別に集計した（表 2.7.4.5-6）。各ステージの被験者数は両群で概ね同じであった。しかしながら、ステージ 3 の被験者数は両群共にステージ 4 及び 5 の被験者数と比較して少なかったことから、サブグループ間の比較結果の解釈には注意を要する。

治療期間中の有害事象の発現割合は、ダプロデュスタット群（ステージ 3：100%、ステージ 4：92%、ステージ 5：90%、以下同順）とエポエチンベータペゴル群（95%、84%、93%）で意味のある差異はなかった。

CKD ステージに伴う増加傾向が両群共にみられた事象は、腎機能障害、慢性腎臓病及び便秘であった。そう痒症及び血圧上昇はダプロデュスタット群で増加傾向（そう痒症が 0%、7%、12%、血圧上昇が 0%、3%、10%）がみられたが、エポエチンベータペゴル群ではその傾向はみられなかった（そう痒症が 5%、3%、3%、血圧上昇が 5%、2%、3%）。ダプロデュスタット群でみられたそう痒症及び血圧上昇はいずれも軽度であり、ステージ 4 の血圧上昇の 1 例を除き、治験薬との因果関係はなしと判断された。また、高血圧の発現割合はダプロデュスタット群（0%、3%、3%）でエポエチンベータペゴル群（5%、5%、6%）より低く、血圧上昇と高血圧を合わせると両群間に明らかな差はなかった。その他の有害事象には、いずれのサブグループでも両群間で明らかな差はなかった。

表 2.7.4.5-6　CKD ステージ別の有害事象（ND 患者全体のいずれかの投与群で 2%以上に発現した事象）（201753 試験：ND – Safety 集団）

SOC PT	Daprodustat (N=149)			Epoetin beta pegol (N=150)		
	CKD Stage 3 (N=15) n (%)	CKD Stage 4 (N=74) n (%)	CKD Stage 5 (N=60) n (%)	CKD Stage 3 (N=20) n (%)	CKD Stage 4 (N=63) n (%)	CKD Stage 5 (N=67) n (%)
有害事象発現例数	15 (100)	68 (92)	54 (90)	19 (95)	53 (84)	62 (93)
感染症および寄生虫症	7 (47)	34 (46)	27 (45)	9 (45)	31 (49)	36 (54)
上咽頭炎	5 (33)	25 (34)	19 (32)	6 (30)	22 (35)	28 (42)
インフルエンザ	0	4 (5)	4 (7)	1 (5)	2 (3)	5 (7)
気管支炎	0	2 (3)	0	0	3 (5)	1 (1)
膀胱炎	1 (7)	1 (1)	0	1 (5)	2 (3)	1 (1)
胃腸炎	1 (7)	1 (1)	1 (2)	0	3 (5)	0
肺炎	0	0	1 (2)	0	1 (2)	2 (3)
歯周炎	0	1 (1)	2 (3)	0	0	0
胃腸障害	4 (27)	15 (20)	17 (28)	8 (40)	18 (29)	23 (34)
便秘	0	3 (4)	7 (12)	1 (5)	5 (8)	12 (18)
下痢	0	1 (1)	4 (7)	1 (5)	1 (2)	5 (7)
大腸ポリープ	0	5 (7)	1 (2)	1 (5)	2 (3)	2 (3)

SOC PT	Daprodustat (N=149)			Epoetin beta pegol (N=150)		
	CKD Stage 3 (N=15) n (%)	CKD Stage 4 (N=74) n (%)	CKD Stage 5 (N=60) n (%)	CKD Stage 3 (N=20) n (%)	CKD Stage 4 (N=63) n (%)	CKD Stage 5 (N=67) n (%)
嘔吐	1 (7)	1 (1)	3 (5)	0	1 (2)	3 (4)
慢性胃炎	0	1 (1)	1 (2)	1 (5)	1 (2)	1 (1)
上腹部痛	1 (7)	1 (1)	1 (2)	0	0	1 (1)
胃炎	1 (7)	0	0	1 (5)	0	2 (3)
悪心	0	0	0	1 (5)	0	3 (4)
歯痛	1 (7)	1 (1)	1 (2)	0	1 (2)	0
裂孔ヘルニア	0	1 (1)	2 (3)	0	0	0
口内炎	0	0	0	1 (5)	2 (3)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (7)	17 (23)	12 (20)	8 (40)	11 (17)	18 (27)
背部痛	1 (7)	7 (9)	4 (7)	1 (5)	5 (8)	5 (7)
筋痙縮	0	2 (3)	2 (3)	2 (10)	2 (3)	3 (4)
関節痛	0	1 (1)	2 (3)	1 (5)	0	3 (4)
筋骨格痛	0	2 (3)	1 (2)	1 (5)	1 (2)	2 (3)
筋肉痛	0	1 (1)	1 (2)	1 (5)	0	2 (3)
変形性関節症	0	1 (1)	0	2 (10)	0	1 (1)
四肢痛	0	1 (1)	2 (3)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (13)	14 (19)	19 (32)	6 (30)	10 (16)	9 (13)
そう痒症	0	5 (7)	7 (12)	1 (5)	2 (3)	2 (3)
湿疹	0	1 (1)	1 (2)	2 (10)	2 (3)	2 (3)
接触皮膚炎	0	3 (4)	3 (5)	1 (5)	0	0
腎および尿路障害	0	7 (9)	20 (33)	2 (10)	4 (6)	23 (34)
腎機能障害	0	2 (3)	7 (12)	0	2 (3)	11 (16)
慢性腎臓病	0	1 (1)	5 (8)	0	1 (2)	9 (13)
末期腎疾患	0	0	3 (5)	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (13)	16 (22)	9 (15)	5 (25)	8 (13)	12 (18)
高カリウム血症	2 (13)	5 (7)	5 (8)	1 (5)	3 (5)	4 (6)
高尿酸血症	0	3 (4)	1 (2)	0	1 (2)	2 (3)
糖尿病	0	2 (3)	0	1 (5)	2 (3)	1 (1)
痛風	0	3 (4)	1 (2)	0	1 (2)	1 (1)
脱水	0	2 (3)	0	0	1 (2)	2 (3)
食欲減退	0	1 (1)	0	2 (10)	0	1 (1)
傷害、中毒および処置合併症	2 (13)	11 (15)	8 (13)	4 (20)	11 (17)	8 (12)
挫傷	0	1 (1)	4 (7)	1 (5)	4 (6)	3 (4)
節足動物刺傷	0	1 (1)	1 (2)	1 (5)	1 (2)	2 (3)
四肢損傷	0	1 (1)	2 (3)	0	0	1 (1)
眼障害	5 (33)	9 (12)	5 (8)	3 (15)	12 (19)	9 (13)
白内障	0	3 (4)	1 (2)	0	1 (2)	2 (3)
黄斑浮腫	1 (7)	0	2 (3)	2 (10)	1 (2)	1 (1)
網膜出血	1 (7)	0	1 (2)	0	2 (3)	2 (3)
ドライアイ	1 (7)	2 (3)	0	0	2 (3)	0
結膜出血	0	0	0	0	3 (5)	1 (1)
糖尿病網膜症	1 (7)	2 (3)	0	0	0	1 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (13)	10 (14)	4 (7)	2 (10)	10 (16)	8 (12)
上気道の炎症	0	3 (4)	3 (5)	0	0	1 (1)
咳嗽	1 (7)	1 (1)	1 (2)	0	1 (2)	1 (1)
鼻出血	0	0	1 (2)	0	3 (5)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	3 (5)	1 (1)
神経系障害	1 (7)	14 (19)	4 (7)	4 (20)	5 (8)	4 (6)
頭痛	0	3 (4)	1 (2)	0	2 (3)	4 (6)

SOC PT	Daprodustat (N=149)			Epoetin beta pegol (N=150)		
	CKD Stage 3 (N=15) n (%)	CKD Stage 4 (N=74) n (%)	CKD Stage 5 (N=60) n (%)	CKD Stage 3 (N=20) n (%)	CKD Stage 4 (N=63) n (%)	CKD Stage 5 (N=67) n (%)
浮動性めまい	0	4 (5)	0	2 (10)	1 (2)	1 (1)
臨床検査	0	8 (11)	9 (15)	2 (10)	6 (10)	6 (9)
血圧上昇	0	2 (3)	6 (10)	1 (5)	1 (2)	2 (3)
血中カリウム増加	0	2 (3)	2 (3)	0	2 (3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7)	9 (12)	6 (10)	2 (10)	4 (6)	5 (7)
浮腫	0	2 (3)	2 (3)	0	0	1 (1)
末梢性浮腫	0	1 (1)	2 (3)	0	0	1 (1)
発熱	0	0	1 (2)	0	1 (2)	2 (3)
血管障害	0	4 (5)	4 (7)	1 (5)	6 (10)	5 (7)
高血圧	0	2 (3)	2 (3)	1 (5)	3 (5)	4 (6)
心臓障害	1 (7)	2 (3)	1 (2)	0	4 (6)	6 (9)
うっ血性心不全	0	1 (1)	0	0	3 (5)	2 (3)
精神障害	0	1 (1)	3 (5)	1 (5)	1 (2)	4 (6)
不眠症	0	1 (1)	2 (3)	1 (5)	1 (2)	3 (4)
耳および迷路障害	0	2 (3)	2 (3)	0	4 (6)	0
回転性めまい	0	2 (3)	1 (2)	0	3 (5)	0
内分泌障害	0	2 (3)	2 (3)	0	2 (3)	2 (3)
続発性副甲状腺機能亢進症	0	0	1 (2)	0	2 (3)	1 (1)
免疫系障害	1 (7)	2 (3)	0	1 (5)	1 (2)	1 (1)
季節性アレルギー	1 (7)	2 (3)	0	1 (5)	1 (2)	1 (1)

Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.5
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1

2.7.4.5.1.2.2.　常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）

201753 試験実施中に ADPKD のモデルマウスにおいて、嚢胞の増大に関連する非臨床所見が確認され[Kraus, 2018]、HIF-PHD 阻害薬を投与されている被験者に対して潜在的な影響を及ぼす可能性が考えられた。そのため、201753 試験では ADPKD を有する被験者を対象に、eGFR 及び血清クレアチニン値に対するダプロデュスタットの影響を調べるための Post-hoc 解析を行った。

試験期間中の eGFR は ADPKD の有無別に集計された（表 2.7.4.5-7）。いずれの投与群でも 5 例の被験者が ADPKD を有しており、ダプロデュスタット群の 144 例及びエポエチンベータペゴル群の 145 例は ADPKD を有していなかった。エポエチンベータペゴル群の 2 例を除き、ADPKD を有する被験者はすべて CKD ステージ 5 に分類されていた。

ADPKD 患者は腎臓病がより進行した段階で貧血になる（これは、HIF のアップレギュレーションによると考えられる）ため、ベースラインの eGFR は ADPKD を有している被験者で有していない被験者よりも低かった（表 2.7.4.5-7）。

ADPKD を有さない被験者では、ベースラインの eGFR は両群間で同程度であった（表 2.7.4.5-7）。eGFR は試験期間を通して両群共に低下したが、ベースラインからの変化量には両群間で意味のある差はみられなかった。

ADPKD を有する被験者では、ベースラインの eGFR がダプロデュスタット群でエポエチンベータペゴル群と比べて低かったが、被験者数は少なかった（両群共に 5 例）（表

2.7.4.5-7）。eGFR は試験期間を通して両群共に減少したが、ベースラインからの変化量には両群間で意味のある差は認められなかった。

表 2.7.4.5-7　ADPKD 有無別の eGFR（mL/min/1.73m2）のベースラインからの変化量（事後解析）（201753 試験：ND -Safety 集団）

Visit		Subjects without ADPKD		Subjects with ADPKD	
		Daprodustat (N=144)	Epoetin beta pegol (N=145)	Daprodustat (N=5)	Epoetin beta pegol (N=5)
Baseline	n	144	145	5	5
	Mean (SD)	18.7 (8.84)	18.1 (9.78)	10.0 (1.58)	16.2 (6.61)
	P25	12.0	11.0	9.0	12.0
	Median	16.0	15.0	10.0	15.0
	P75	24.0	23.0	11.0	19.0
	Min, Max	5, 48	4, 62	8, 12	9, 26
Change from baseline					
Week 4	n	142	145	5	5
	Mean (SD)	-0.56 (10.760)	-0.89 (11.684)	2.78 (13.322)	2.70 (12.190)
	P25	-6.90	-8.33	0.00	0.00
	Median	0.00	0.00	0.00	6.67
	P75	6.67	5.26	0.00	7.69
	Min, Max	-48.0, 28.6	-25.0, 75.0	-11.1, 25.0	-16.7, 15.8
Week 16	n	135	139	5	5
	Mean (SD)	-3.20 (15.993)	-3.92 (16.436)	-20.76 (17.156)	-3.32 (7.015)
	P25	-12.50	-14.29	-22.22	-8.33
	Median	0.00	0.00	-12.50	-3.85
	P75	6.67	6.25	-10.00	0.00
	Min, Max	-46.7, 46.7	-45.5, 53.3	-50.0, -9.1	-11.1, 6.7
Week 28	n	125	124	3	5
	Mean (SD)	-7.26 (18.829)	-9.02 (18.995)	-14.70 (8.934)	-16.03 (14.239)
	P25	-15.38	-20.42	-25.00	-26.32
	Median	-6.67	-7.55	-10.00	-16.67
	P75	4.00	3.39	-9.09	-3.85
	Min, Max	-66.7, 33.3	-62.5, 33.3	-25.0, -9.1	-33.3, 0.0
Week 40	n	112	115	3	5
	Mean (SD)	-8.73 (16.993)	-11.65 (20.547)	-10.83 (10.104)	-12.87 (13.093)
	P25	-19.14	-24.44	-20.00	-16.67
	Median	-8.70	-10.00	-12.50	-10.53
	P75	0.00	3.33	0.00	-3.85
	Min, Max	-62.5, 35.0	-66.7, 33.3	-20.0, 0.0	-33.3, 0.0
Week 52	n	108	108	3	5
	Mean (SD)	-9.83 (18.994)	-12.50 (23.664)	-18.03 (8.135)	-20.92 (13.907)
	P25	-21.29	-26.67	-25.00	-20.00
	Median	-9.68	-9.76	-20.00	-16.67
	P75	0.00	3.60	-9.09	-15.79
	Min, Max	-50.0, 36.0	-75.0, 53.3	-25.0, -9.1	-44.4, -7.7
Follow up	n	141	142	4	5
	Mean (SD)	-14.60 (22.563)	-18.01 (26.094)	-24.13 (6.780)	-13.16 (12.354)
	P25	-26.19	-34.48	-29.17	-16.67
	Median	-12.50	-16.95	-22.50	-6.67
	P75	0.00	0.00	-19.09	-5.26
	Min, Max	-78.3, 33.3	-75.0, 125.0	-33.3, -18.2	-33.3, -3.8

Data Source: 201753 CSR Table 3.127, Table 3.128
Note: Baseline value is derived from the latest pre-dose assessment.

2.7.4.5.1.3.　特別な患者集団を対象とした臨床薬理試験

特別な患者集団を対象とし、ダプロデュスタットを用いた 4 つの臨床薬理試験が実施された。PHI112843、PHI115573、及び 200942 試験は様々な重症度の腎機能低下を有する被験者を対象とし、200231 試験は軽度又は中等度の肝機能低下を有する被験者を対象とした。

2.7.4.5.1.3.1.　腎機能低下者における検討

PHI112843 試験では、腎機能低下（中等度又は重度）ND 被験者、腎機能低下 HD 被験者、及び腎機能正常者を対象に、ダプロデュスタット 50 mg 及び 150 mg を単回投与したときの薬物動態（PK）を比較した。本試験では、ランダム化された合計 17 例の被験者が組み入れられた。内訳は、腎機能低下（中等度又は重度）ND 被験者 8 例、ステージ 3 又は 4 の腎機能低下 ND 被験者のうち、最高及び最低 eGFR を示した被験者の年齢・性別・BMI と対応させた腎機能正常者 5 例、腎機能低下 HD 被験者 4 例であった。腎機能正常者のコホートに属する 1 例の被験者は、ダプロデュスタット 150 mg 投与後、有害事象である嘔吐により試験を中止した。

PHI115573 試験では、ステージ 3 又は 4 の腎機能低下 ND 被験者 6 例、ステージ 5 の腎機能低下 HD 被験者 8 例が含まれ、腎機能正常者 8 例も本試験に含まれた。全被験者（計 22 例）がダプロデュスタット 5 mg を 1 日 1 回、14 日間（腎機能正常者及びステージ 3 又は 4 の腎機能低下 ND 患者）又は 15 日間（ステージ 5 の腎機能低下 HD 患者）投与され、計画通りに試験を完了した。

200942 試験には、ステージ 5 の腎機能低下 PD 被験者が含まれた。全被験者に、ダプロデュスタット 5 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与した。合計 8 例の被験者が無作為に割り付けられた。そのうち、3 例の被験者が試験を中止し［中止理由の内訳：有害事象（悪心、嘔吐、顔面浮腫、発熱及び筋肉痛）による中止 1 例、治験責任医師の判断 1 例、及び治験実施計画書に定められた中止基準に抵触 1 例］、5 例の被験者が計画通りに試験を完了した。

これらの試験の用量では、概ね良好な忍容性が認められ、安全性プロファイルは様々な重症度の腎機能低下者と一致した。死亡を含む重篤な有害事象は報告されておらず、新たな安全性の懸念もみられなかった。3 試験すべてにおいて、ダプロデュスタット（未変化体）の曝露量は、健康被験者と様々な重症度の腎機能低下者で同程度であった。腎機能の重症度にかかわらず腎機能低下者において最も多く報告された有害事象は、頭痛、悪心及び下痢であった。また、腎機能正常者において最も多く報告された有害事象は下痢であった。3 試験すべてにおいて、心電図異常に関連する有害事象の報告はなかった。

2.7.4.5.1.3.2.　肝機能低下者における検討

200231 試験では、軽度及び中等度の肝機能低下者にダプロデュスタット 6 mg 単回投与後、ダプロデュスタットの PK 及びエリスロポエチン濃度を、年齢、性別及び BMI が合致した健康被験者と比較した。パート 1 では、8 例の中等度肝機能低下者、及び 8 例の対応する肝機能正常者を無作為に割り付けた。パート 2 では、12 例の軽度肝機能低下者、及び 9 例の対応する肝機能正常者を対象に実施した（2.7.2.2.1.2.3.4.の薬物動態の結果の項を参照）。死

亡を含む重篤な有害事象、試験中止例の報告はなかった。本試験では、計 3 件の有害事象が報告され、治験薬と因果関係はないと判断された。

2.7.4.5.2.　外因性要因

2.7.4.5.2.1.　主要な試験（併合）

2.7.4.5.2.1.1.　前治療の ESA 注射剤使用の有無

主要 6 試験の併合解析にて、治療期間中によくみられた有害事象を前治療の ESA 注射剤使用の有無別に集計した（表 2.7.4.5-8）。ダプロデュスタット群 794 例中、ESA 非使用者は 256 例（32%）、ESA 使用者は 538 例（68%）であった。ESA 使用者の内訳は、ND 患者 94 例（17%）、HD 患者 391 例（73%）、及び PD 患者 53 例（10%）であった。また対照群 404 例中、ESA 非使用者は 135 例（33%）、ESA 使用者は 269 例（67%）であった。ESA 使用者の内訳は、ND 患者 95 例（35%）及び HD 患者 174 例（65%）であった。

ダプロデュスタット群の有害事象発現率は、ESA 非使用者（305.02/100 人年）で ESA 使用者（387.60/100 人年）と比較して低く、対照群でも同様の傾向が認められた。ダプロデュスタット群では ESA 非使用者における上咽頭炎（41.71/100 人年）、下痢（8.24/100 人年）、悪心（4.71/100 人年）、挫傷（1.34/100 人年）、及びシャント狭窄（1.34/100 人年）の発現率が ESA 使用者（上咽頭炎：47.81/100 人年、下痢：16.61/100 人年、悪心：9.87/100 人年、挫傷：9.50/100 人年、及びシャント狭窄：6.81/100 人年）と比べて低く、ESA 非使用者における慢性腎臓病（6.06/100 人年）の発現率が ESA 使用者（0.99/100 人年）と比べて高かった。同様の傾向は対照群でも認められた。その他の事象の発現率は、ダプロデュスタット群では ESA 非使用者と ESA 使用者で同程度であった。

表 2.7.4.5-8　前治療の ESA 注射剤使用の有無別のよくみられた有害事象（全患者集団及び各患者集団のいずれかの投与群で 5/100 人年以上に発現した事象）
（主要 6 試験併合：Safety 集団）

AEs PT	Prior ESA Use: Non-user				Prior ESA Use: User			
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control	
	n (%) (N=256)	Rate[1]	n (%) (N=135)	Rate[1]	n (%) (N=538)	Rate[1]	n (%) (N=269)	Rate[1]
Any Events	201 (79)	305.02	114 (84)	273.49	415 (77)	387.60	236 (88)	323.53
上咽頭炎	53 (21)	41.71	34 (25)	43.20	118 (22)	47.81	103 (38)	65.11
下痢	12 (5)	8.24	4 (3)	4.17	47 (9)	16.61	23 (9)	11.26
悪心	7 (3)	4.71	2 (1)	2.07	29 (5)	9.87	15 (6)	7.24
背部痛	7 (3)	4.80	8 (6)	8.59	28 (5)	9.46	20 (7)	9.70
嘔吐	7 (3)	4.74	4 (3)	4.16	27 (5)	9.19	15 (6)	7.26
高血圧	6 (2)	4.09	7 (5)	7.42	25 (5)	8.44	12 (4)	5.75
挫傷	2 (<1)	1.34	5 (4)	5.33	28 (5)	9.50	15 (6)	7.27
高カリウム血症	11 (4)	7.57	4 (3)	4.18	18 (3)	6.01	7 (3)	3.31
便秘	12 (5)	8.25	13 (10)	14.03	16 (3)	5.35	15 (6)	7.18
頭痛	4 (2)	2.70	6 (4)	6.31	19 (4)	6.33	11 (4)	5.24
シャント狭窄	2 (<1)	1.34	0	-	20 (4)	6.81	21 (8)	10.34
そう痒症	5 (2)	3.37	8 (6)	8.47	17 (3)	5.70	5 (2)	2.35
関節痛	4 (2)	2.69	4 (3)	4.15	17 (3)	5.71	15 (6)	7.17
筋痙縮	4 (2)	2.70	5 (4)	5.23	17 (3)	5.67	7 (3)	3.31

AEs PT	Prior ESA Use: Non-user				Prior ESA Use: User			
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control	
	n (%) (N=256)	Rate[1]	n (%) (N=135)	Rate[1]	n (%) (N=538)	Rate[1]	n (%) (N=269)	Rate[1]
咳嗽	6 (2)	4.08	3 (2)	3.11	15 (3)	4.98	3 (1)	1.41
インフルエンザ	10 (4)	6.83	6 (4)	6.34	9 (2)	3.00	6 (2)	2.84
末梢性浮腫	7 (3)	4.74	1 (<1)	1.04	12 (2)	3.98	3 (1)	1.41
血圧上昇	5 (2)	3.41	2 (1)	2.09	12 (2)	3.99	5 (2)	2.36
食欲減退	1 (<1)	0.67	2 (1)	2.08	15 (3)	5.01	4 (1)	1.89
咽頭炎	2 (<1)	1.34	3 (2)	3.12	13 (2)	4.36	8 (3)	3.83
発熱	2 (<1)	1.34	1 (<1)	1.03	13 (2)	4.31	5 (2)	2.36
処置による低血圧	0	-	0	-	13 (2)	4.35	5 (2)	2.36
気管支炎	3 (1)	2.02	3 (2)	3.14	9 (2)	3.00	8 (3)	3.80
四肢痛	6 (2)	4.07	0	-	6 (1)	1.98	10 (4)	4.78
慢性腎臓病	9 (4)	6.06	8 (6)	8.34	3 (<1)	0.99	4 (1)	1.87
カテーテル留置部位感染	0	-	0	-	11 (2)	3.67	0	-
胃食道逆流性疾患	2 (<1)	1.34	1 (<1)	1.03	9 (2)	2.98	3 (1)	1.40
腎機能障害	5 (2)	3.36	9 (7)	9.47	6 (1)	1.98	6 (2)	2.82
腹膜炎	0	-	0	-	10 (2)	3.31	0	-
うっ血性心不全	3 (1)	2.02	4 (3)	4.18	3 (<1)	0.99	4 (1)	1.88
医療機器関連感染	0	-	0	-	5 (<1)	1.66	0	-
腹部不快感	0	-	0	-	4 (<1)	1.32	7 (3)	3.34

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.3, Table 2.4, Table 2.25
MedDRA Ver. 21.1 / MedDRA J Ver. 21.1
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

更に、治療期間中にみられた治験薬と因果関係がある有害事象を前治療の ESA 注射剤使用の有無別に集計した。ダプロデュスタット群の発現率は ESA 非使用者で 15.84/100 人年、ESA 使用者で 15.29/100 人年であり、対照群の発現率は ESA 非使用者で 6.26/100 人年、ESA 使用者で 4.27/100 人年であった（表 2.7.4.8-16）。各サブグループの個々の事象の発現率は低く、特定の傾向は認められなかった。

2.7.4.5.2.2.　食事の影響を検討した臨床薬理試験

2.7.4.5.2.2.1.　非日本人健康成人被験者を対象とした高脂肪食による影響

PHI113634 試験は、空腹時及び標準高カロリー／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 の評価を目的とし、健康成人男性被験者 23 例を組み入れた単施設、非盲検の試験であり、gemfibrozil との相互作用の検討も行った（2.7.4.5.3.1.1.）。被験者には、1 日目にダプロデュスタット 100 mg を空腹時単回投与し、3 日目にダプロデュスタット 100 mg の標準高カロリー／高脂肪食後に単回投与を行った（2.7.1.2.4.1.）。本試験では、死亡を含む重篤な有害事象は報告されず、安全性の懸念もみられなかった。ダプロデュスタット 100 mg を食後投与時、嘔吐が最もよくみられた有害事象として報告された。本試験で嘔吐の有害事象が複数回みられたのは、限られた被験者（23 例中 4 例）のみであった。しかし、全体的な有害事象の発現率は、空腹時及び標準高カロリー／高脂肪食との間で同程度であった（それぞれ 13%及び 19%）。

2.7.4.5.2.2.2.　腎臓病患者食による影響（日本人健康成人被験者）

207727 試験では、パート 1（生物学的同等性）及びパート 2（食事の影響）の 2 つのパートで構成され、パート 1 の安全性の結果は 2.7.4.4.5.1.に示した。パート 2 は、ダプロデュスタットの PK に対する腎臓病患者食の影響を評価するため、日本人健康男性被験者 12 例を対象とした、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として実施した（2.7.1.2.4.2.）。パート 2 において、有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.3.　薬物相互作用

本項に、チトクロム P450（CYP）2C8 阻害剤とダプロデュスタットの薬物相互作用の成績を記載する。

2.7.4.5.3.1.　薬物相互作用を評価した臨床薬理試験

2.7.4.5.3.1.1.　健康成人を対象とした Gemfibrozil とダプロデュスタットの相互作用

PHI113634 試験は、健康成人男性被験者を対象とした単施設、非盲検の試験であった。被験者は、1 日目及び 3 日目にダプロデュスタット 100 mg を単回投与し、その後 gemfibrozil を 5 日目から 7 日目に 600 mg で 1 日 2 回投与した。8 日目に、全被験者に gemfibrozil 600 mg を 1 日 2 回投与し、そのうち 1 回目の投与時にダプロデュスタット 100 mg を併用投与した。本試験には合計 23 例の被験者に対してダプロデュスタットの投与が行われ、21 例が試験を完了した。死亡を含む重篤な有害事象の報告はなかった。

有害事象のほとんどは 1 例のみに報告されており、2 例に報告された事象はダプロデュスタット 100 mg 単剤投与後の頭痛、及び食後にダプロデュスタット 100 mg 単剤を投与したときの嘔吐であった。なお、全体的な有害事象の発現割合は、ダプロデュスタット単剤投与と定常状態の gemfibrozil との併用投与との間で同程度であった（それぞれ 13%及び 14%）。

2.7.4.5.3.1.2.　健康成人を対象としたロスバスタチン及びピオグリタゾン又はトリメトプリムとダプロデュスタットとの併用投与

200229 試験は 2 つのパートで構成され、健康成人男性及び女性を対象とした非盲検、ランダム化、単回投与、2 期クロスオーバー（パート A）、又は単一投与順序のデザイン（パート B）であった（2.7.2.2.1.3.2.）。

パート A は、2 つのコホートにランダム化された。

- コホート 1 は、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
- コホート 2 は、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

計 30 例の被験者をコホート 1 に組み入れ、20 例の被験者をコホート 2 に組み入れ、すべての被験者にダプロデュスタットの投与が行われ、予定通り試験を完了した。

パート B は、パート A に参加していない被験者をランダム化した。すべての被験者は下記に示す投与を受けた。

- トリメトプリム 200 mg 1 日 2 回 5 日間投与、ダプロデュスタット 25 mg 単回投与
- ダプロデュスタット 25 mg 単回投与

ダプロデュスタットの単独投与、及び、ピオグリタゾン、ロスバスタチン、又はトリメトプリムとの併用投与は、概ね良好な忍容性が認められた。死亡を含む重篤な有害事象、有害事象による試験中止例の報告はなかった。すべてのコホート、投与群を合わせて最も多く報告された有害事象は下痢であった。臨床的に重要となる可能性のある臨床検査値、心電図又はバイタルサイン値はなかった。

2.7.4.5.3.2.　主要な試験（併合）

2.7.4.5.3.2.1.　腎性貧血患者におけるクロピドグレル併用投与の影響

第 II 相試験及び第 III 相試験の結果を用いた母集団薬物動態解析（2.7.2.2.1.3.2.）において、CYP2C8 阻害剤であるクロピドグレルを併用した場合の AUC は、非併用群と比較してそれぞれ 2.65 倍及び 1.7 倍高かった。クロピドグレルが添付文書に従って投与されていたとすると、併用された用量はクロピドグレルの維持用量（主に 75 mg）であったと考えられる。

ND 患者及び PD 患者を対象とした第 III 相試験（201753 試験）及び HD 患者を対象とした第 III 相試験（201754 試験）を併合し、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（2.7.3.3.3.2.11.）。その結果、ダプロデュスタット 2 mg 及び 4 mg いずれの初回／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いた。本結果は、クロピドグレルの併用投与が、投与初期の Hgb 変化に影響を及ぼさないことを示唆している。

また、第 III 相の 201753 及び 201754 試験の併合解析において、治療期間中によくみられたクロピドグレル併用の有無別の有害事象の概略を表 2.7.4.5-9 に示す。ダプロデュスタット群のクロピドグレル併用例は 25 例、非併用例は 316 例であった。ダプロデュスタット群でのクロピドグレル併用の有無別の有害事象の発現割合は、併用例で 96%（24 例）、非併用例で 93%（293 例）と明らかな違いは認められなかった。事象別にみると、下痢及び嘔吐を除き、発現割合に明らかな違いは認められなかった。下痢及び嘔吐はクロピドグレルの副作用であることが知られているが、両群共にクロピドグレル併用例（下痢：ダプロデュスタット群 20%、対照群 11%、嘔吐：ダプロデュスタット群 16%、対照群 7%、以下同順）で非併用例（下痢：9%、6%、嘔吐：6%、5%）よりも発現割合が高く、ダプロデュスタットとの併用下でより顕著であった。しかしながら、併用例の被験者数が少ないこと、クロピドグレル投与と下痢・嘔吐との関連性から、本結果の解釈には注意を要する。また、治験薬と因果関係がある有害事象の発現割合は、ダプロデュスタット群の併用例で 12%（3 例）、非併用例で 7%（22 例）であり、併用の有無による明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.4.5-9　クロピドグレル併用の有無別のよくみられた有害事象（全 SOC 及び全患者集団／各患者集団のいずれかの投与群で 5/100 人年以上に発現した事象）（201753 及び 201754 試験併合：Safety 集団）

SOC PT	Clopidogrel: Yes				Clopidogrel: No			
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control	
	n (%) (N=25)	Rate[1]	n (%) (N=27)	Rate[1]	n (%) (N=316)	Rate[1]	n (%) (N=258)	Rate[1]
Any Event	24 (96)	497.50	25 (93)	384.80	293 (93)	348.36	240 (93)	300.00
感染症および寄生虫症	12 (48)	87.99	17 (63)	110.86	181 (57)	106.02	159 (62)	108.60
上咽頭炎	9 (36)	58.07	12 (44)	73.04	113 (36)	53.04	117 (45)	68.13
インフルエンザ	2 (8)	9.51	1 (4)	4.20	12 (4)	4.42	9 (3)	3.87
咽頭炎	1 (4)	4.74	0	-	13 (4)	4.79	8 (3)	3.45
気管支炎	1 (4)	4.83	2 (7)	8.53	6 (2)	2.18	6 (2)	2.57
カテーテル留置部位感染	1 (4)	4.68	0	-	9 (3)	3.29	0	-
腹膜炎	1 (4)	4.68	0	-	8 (3)	2.90	0	-
医療機器関連感染	0	-	0	-	5 (2)	1.82	0	-
胃腸障害	10 (40)	65.63	14 (52)	79.46	112 (35)	51.00	97 (38)	50.71
下痢	5 (20)	26.79	3 (11)	13.16	28 (9)	10.70	16 (6)	6.98
便秘	2 (8)	9.78	3 (11)	13.35	18 (6)	6.64	21 (8)	9.14
悪心	0	-	1 (4)	4.24	15 (5)	5.54	15 (6)	6.51
嘔吐	4 (16)	20.82	2 (7)	8.74	19 (6)	7.04	13 (5)	5.64
胃食道逆流性疾患	0	-	0	-	9 (3)	3.28	3 (1)	1.27
腹部不快感	0	-	2 (7)	8.74	3 (<1)	1.08	5 (2)	2.14
傷害、中毒および処置合併症	11 (44)	66.43	9 (33)	46.32	82 (26)	35.55	76 (29)	39.17
挫傷	2 (8)	10.11	3 (11)	13.45	22 (7)	8.12	16 (6)	7.02
シャント狭窄	3 (12)	14.48	3 (11)	13.03	16 (5)	5.97	17 (7)	7.48
処置による低血圧	1 (4)	4.67	0	-	10 (3)	3.67	5 (2)	2.13
筋骨格系および結合組織障害	5 (20)	24.35	10 (37)	49.39	74 (23)	30.19	70 (27)	34.88
背部痛	0	-	2 (7)	8.56	23 (7)	8.60	19 (7)	8.36
関節痛	0	-	2 (7)	8.53	11 (3)	4.04	12 (5)	5.15
筋痙縮	1 (4)	4.71	2 (7)	8.73	12 (4)	4.37	9 (3)	3.84
四肢痛	0	-	2 (7)	8.77	6 (2)	2.17	8 (3)	3.42
皮膚および皮下組織障害	5 (20)	24.84	5 (19)	22.15	76 (24)	31.43	44 (17)	20.52
そう痒症	1 (4)	4.69	0	-	15 (5)	5.52	8 (3)	3.42

SOC PT	Clopidogrel: Yes				Clopidogrel: No			
	Daprodustat		ESA Control		Daprodustat		ESA Control	
	n (%) (N=25)	Rate[1]	n (%) (N=27)	Rate[1]	n (%) (N=316)	Rate[1]	n (%) (N=258)	Rate[1]
代謝および栄養障害	4 (16)	20.54	6 (22)	29.70	53 (17)	20.65	33 (13)	14.80
高カリウム血症	2 (8)	9.77	0	-	15 (5)	5.50	10 (4)	4.29
食欲減退	1 (4)	4.78	1 (4)	4.29	10 (3)	3.65	4 (2)	1.70
眼障害	2 (8)	10.00	3 (11)	13.37	45 (14)	17.26	42 (16)	19.20
神経系障害	2 (8)	9.53	5 (19)	23.51	41 (13)	15.76	33 (13)	14.88
頭痛	0	-	1 (4)	4.23	12 (4)	4.37	11 (4)	4.72
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (12)	14.36	1 (4)	4.19	36 (11)	13.61	23 (9)	10.16
末梢性浮腫	0	-	0	-	6 (2)	2.17	1 (<1)	0.42
発熱	2 (8)	9.30	0	-	10 (3)	3.64	6 (2)	2.55
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (20)	25.30	2 (7)	8.63	39 (12)	15.01	32 (12)	14.30
咳嗽	2 (8)	9.45	0	-	10 (3)	3.64	5 (2)	2.13
臨床検査	2 (8)	9.43	4 (15)	18.12	27 (9)	10.21	24 (9)	10.55
血圧上昇	0	-	1 (4)	4.26	8 (3)	2.92	4 (2)	1.70
血管障害	1 (4)	4.78	7 (26)	35.15	25 (8)	9.40	22 (9)	9.65
高血圧	1 (4)	4.78	4 (15)	18.29	13 (4)	4.80	12 (5)	5.17
腎および尿路障害	2 (8)	9.84	3 (11)	13.16	27 (9)	9.93	32 (12)	13.92
腎機能障害	0	-	1 (4)	4.30	9 (3)	3.26	12 (5)	5.11
慢性腎臓病	1 (4)	4.76	2 (7)	8.37	5 (2)	1.80	8 (3)	3.39
心臓障害	4 (16)	20.19	4 (15)	16.87	18 (6)	6.66	19 (7)	8.29
うっ血性心不全	0	-	1 (4)	4.17	4 (1)	1.45	6 (2)	2.55
精神障害	1 (4)	4.70	0	-	9 (3)	3.29	11 (4)	4.72
耳および迷路障害	1 (4)	4.66	1 (4)	4.25	9 (3)	3.27	8 (3)	3.43
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	0	-	1 (4)	4.15	7 (2)	2.54	6 (2)	2.54
肝胆道系障害	3 (12)	14.50	1 (4)	4.15	5 (2)	1.81	5 (2)	2.12
免疫系障害	0	-	0	-	8 (3)	2.90	6 (2)	2.55
生殖系および乳房障害	0	-	0	-	6 (2)	2.16	3 (1)	1.27
内分泌障害	1 (4)	4.78	1 (4)	4.24	5 (2)	1.80	5 (2)	2.12
血液およびリンパ系障害	0	-	0	-	2 (<1)	0.72	1 (<1)	0.42
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (4)	4.78	0	-	0	-	2 (<1)	0.85
製品の問題	0	-	0	-	0	-	0	-

Data Source: Daprodustat ISS Table 2.3, Table 2.4, Table 2.35
MedDRA Ver. 21.1 / MedDRA J Ver. 21.1
1. Number of subjects with adverse event per 100 subject years.

2.7.4.5.4.　　妊娠及び授乳時の使用

動物実験において、臨床使用に際する曝露量では、胎児発生に関するダプロデュスタットの影響は認められなかった（非臨床の項参照）。ダプロデュスタットは、妊婦又は授乳婦を対照とした試験は実施されていない。国際共同第 IIb 試験において妊娠が 1 件報告されたが、対照群であった。

2.7.4.5.5.　　過量投与

ダプロデュスタットの過量投与に関する情報は限られている。ダプロデュスタット過量投与の予測される所見として、過度もしくは急速な Hgb 濃度の上昇に伴う徴候及び症状が含まれる。健康被験者では、ダプロデュスタットは単回投与として 500 mg まで投与されている。本用量では、胃腸障害に該当する有害事象（例：悪心、腹痛）及び頭痛が認められた（PHI113635 試験）。

ダプロデュスタットの過量投与に対する特別な解毒剤は存在しない。過量投与が生じた場合、真性赤血球増加症、Hgb の急激な上昇、もしくは血栓塞栓症関連の事象について、注意深く患者をモニターする必要がある。ダプロデュスタットはタンパク結合が高く、血液透析によるダプロデュスタットのクリアランスは低いため、血液透析はダプロデュスタット除去に有効な手段とならない可能性を示唆している。

2.7.4.5.6.　　薬物乱用

ダプロデュスタットの薬物乱用及び依存の可能性について評価する試験は実施していない。作用機序及び薬理活性の知見に基づき、ダプロデュスタットが依存の可能性を有することを示唆するエビデンスはない。

作用機序及び薬理活性の知見に基づき、運動能力向上の目的で、ダプロデュスタット単剤又は他剤との組合せにより乱用される可能性は十分あり得る。

2.7.4.5.7.　　離脱症状及び反跳現象

ダプロデュスタットは、離脱症状及び反跳現象について評価する試験は実施していない。

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

ダプロデュスタットは、自動車運転及び機械操作に対する影響について評価する試験は実施していない。ダプロデュスタットの薬理学的又は安全性プロファイルより、本活動に悪影響を及ぼす可能性は示唆されていない。

2.7.4.6.　　市販後データ

本剤はいずれの国においても市販されていない。

2.7.4.7.　　安全性の結論

日本で実施した第 III 相試験（201753、201754、204716 試験）及び第 IIa 相試験（PHI116099 試験）、日本人が参加した国際共同第 IIb 試験（PHI113747、PHI113633 試験）、並びに参考資料とした海外第 IIa 相試験の結果により、今回申請した用法用量におけるダプロデュスタットの腎性貧血患者に対する長期安全性及び忍容性が確認された。以下に結果の概要を示す。

- ダプロデュスタットでよくみられた治療期間中の有害事象は CKD 患者で一般的な事象であり、対照とした ESA 注射剤でも概ね同程度に発現していた。ダプロデュスタットでの発現率が ESA 注射剤よりも高かった事象は下痢、悪心及び高カリウム血症であった。胃腸障害に該当する有害事象のほとんどは軽度から中等度の重症度であり、治験薬の投与中止に至った事象はわずかであった。一方、ESA 注射剤での発現率がダプロデュスタットよりも高かった事象は上咽頭炎、便秘及びシャント狭窄であった。

- 対象患者別では、ND 患者及び HD 患者におけるダプロデュスタットの有害事象プロファイルは概ね ESA 注射剤と同様であった。非対照で治験を実施した PD 患者では、ND 患者及び HD 患者と比べて腹膜炎、カテーテル留置部位感染、医療機器関連感染、悪心、食欲減退、胃食道逆流性疾患の発現が多かった。しかしながら、腹膜炎、カテーテル留置部位感染（医療機器関連感染を含む）、悪心及び食欲減退の発現率又は発現割合は一般的な PD 患者におけるデータ[日本透析医学会, 2017; Salamon, 2013]と比べて同程度又は低かった。また、逆流症状は PD 患者で HD 患者よりも多く発現することが知られている[Dong, 2014]。

- 治験薬と因果関係のある有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の全発現率はダプロデュスタットで高い傾向がみられたが、いずれも個々の事象の発現率は低かった。また、多くの試験が非盲検であったことから、結果の解釈には注意を要する。報告された有害事象はいずれも CKD 患者で一般的によくみられる事象（腎、胃腸及び心血管系事象）であったこと以外に、明らかな傾向は認められなかった。

- 治験薬投与開始後 4 週間以内の固定用量期での有害事象の発現割合は、HD 患者ではダプロデュスタットと ESA 注射剤で概ね同程度であった。ND 患者ではダプロデュスタットで ESA 注射剤よりも発現割合が高かったが、個々の事象の発現割合に両群間で明らかな差はみられなかった。また、ND 患者における開始用量（2mg 又は 4mg）別の有害事象発現割合に、臨床的に意味のある差異は認められなかった。

- 治療期間を通して、発現時期別の有害事象の初回発現例数にはダプロデュスタットと ESA 注射剤で大きな差はなかった。両群共に発現時期と発現例数に一定の傾向はみられず、遅発性の有害事象は認められなかった。

- 治療期間中及び治療期間終了後に死亡に至った有害事象を発現した被験者はわずかであった。治療期間中の発現率にはダプロデュスタットと ESA 注射剤との間に明らかな差が認められなかった。死亡に至った有害事象は主として心血管系の事象であり、多くは国際共同第 IIb 試験で発現していた。悪性腫瘍又は血栓塞栓症関連の事象は報告されなかった。

- 重篤な有害事象の発現率はダプロデュスタットと ESA 注射剤で概ね同程度であった。ダプロデュスタットで発現率が高かった事象は腹膜炎であったが、これは主に PD 患者で発現しており、PD 患者での腹膜炎の発現率は一般的な PD 患者における発現率と同程度であった[日本透析医学会, 2017]。他にダプロデュスタットで発現率が高かった事象はなかった。一方、ESA 注射剤でダプロデュスタットよりも発現率が高い傾向がみられた事象は、慢性腎臓病、腎機能障害、うっ血性心不全及びシャント狭窄であった。

- 以下の特に関心のある有害事象での発現率は、ダプロデュスタットと ESA 注射剤で同程度であった。
  - 心筋症
  - 関節リウマチの増悪
  - 食道及び胃粘膜びらんの発現

- 「肺動脈性肺高血圧」に該当する特に関心のある有害事象は、ダプロデュスタットで 4 例（1%未満）に発現し、ESA 注射剤では発現しなかった。このうち国際共同第 IIb 相試験に参加した 2 例は、事前に規定された心エコー検査において肺動脈収縮期圧の中止基準に該当し、治験責任医師により肺動脈圧上昇（非重篤）の有害事象が報告された。第 III 相試験に参加した残りの 2 例は、それぞれ肺塞栓症（重篤）及び僧帽弁逆流（重篤、本事象は冠動脈造影のための入院時の検査によって確認された）の発現と同時に、肺高血圧症（非重篤）の有害事象が報告された。また、国際共同第 IIb 相試験で実施した心エコー検査の結果、ND 患者には臨床的に意味のある変化や懸念となる所見は認められなかった。HD 患者では、肺動脈収縮期圧の平均値には ESA 注射剤と比較して臨床的に意味のある差はみられなかったものの、肺動脈収縮期圧のベースラインからの上昇が 20 mmHg を超えた被験者数はダプロデュスタットで多く、数値上の不均衡がみられた。肺動脈収縮期圧及び三尖弁最大逆流血流速度が閾値（それぞれ 35 mmHg、2.5 m/s）を越えた被験者を肺動脈性肺高血圧であると定義し、心エコー検査の結果を用いて追加解析を実施した結果、いずれの対象患者においても治療期間中にこの定義に該当した被験者数に両群間で差異は認められなかった。

- 「増殖性網膜症、黄斑浮腫、脈絡膜血管新生」に該当する特に関心のある有害事象の発現率は、ダプロデュスタットと ESA 注射剤で同程度であった。眼科専門医による眼科検査において異常所見がみられた被験者の割合も両群間で同程度であった。第 II 相試

験で評価した VEGF はばらつきが大きく、ダプロデュスタット 0.5～25 mg の用量範囲では上昇する傾向はみられなかった。VEGF の経時的な蓄積も認められなかった。

- 「死亡、心筋梗塞、脳卒中、心不全、血栓塞栓症、血管アクセスの血栓症」の複合カテゴリーに該当する特に関心のある有害事象の発現率は、ダプロデュスタットと ESA 注射剤で同程度であった。両群で最もよくみられた事象のタイプは心不全関連であり、発現例数は両群間で同程度であった。心停止及び心筋虚血／心筋梗塞関連の事象はダプロデュスタットで ESA 注射剤よりも多くの被験者に報告され、群間差がみられた。心血管系事象の発現例数が少なかったことから、確固たる結論を出すことは困難であると考える。本複合カテゴリーに該当する有害事象のうち、血管アクセス及び透析デバイスに関連した血栓症に関する有害事象は HD 患者でのみ報告され、その発現率は低く、両群間で同程度であった。

- 「癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発」に該当する特に関心のある有害事象の発現率は、ダプロデュスタットと ESA 注射剤で同程度であった。また、癌の種類や発現部位に関する特定の傾向はみられなかった。

- 「過度の赤血球生成に続発する血栓症及び／又は組織虚血」に該当する特に関心のある有害事象は ESA 注射剤では発現せず、ダプロデュスタットでは発現したが発現率は低かった。

- 有害事象のプロファイル及び生化学検査値より、ダプロデュスタットの薬剤誘発性肝障害の潜在的なシグナルは示唆されなかった。

- 全体的に、治療期間中の血液学的検査値（Hgb 値を除く）及び生化学検査値において、ダプロデュスタットによる臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。また、いくつかの項目で臨床的に重要となる可能性のある臨床検査値がみられたが、これらは CKD 患者で予想されるものであり、臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した被験者の割合はダプロデュスタットと ESA 注射剤で概ね同程度であった。カリウムに関しては、高カリウム血症の発現率がダプロデュスタットで高い傾向がみられたものの、臨床的に重要となる可能性のあるカリウム（上昇）の基準に該当した被験者の割合は、ダプロデュスタットで ESA 注射剤よりも低かった。

- 総コレステロール、HDL コレステロール及び LDL コレステロールはダプロデュスタットによりわずかに低下した。LDL コレステロール／HDL コレステロール比には明らかな変化がみられなかった。

- 第 III 相試験において、血圧はダプロデュスタットで ESA 注射剤と同等にコントロールされていた。血圧上昇のために降圧薬の治療内容を変更した被験者は両群共にみられ、その割合は ND 患者及び HD 患者においてダプロデュスタットで ESA 注射剤と比較し

て低かった。また、高血圧と血圧上昇の有害事象の発現率は、ダプロデュスタットとESA 注射剤で同程度であった。

- サブグループ解析の結果、ダプロデュスタットの有害事象発現率は心血管系疾患及び血栓・梗塞・閉塞に関連した疾患の既往歴／合併症を有する被験者で有さない被験者と比べて高く、前治療の ESA 使用者で ESA 非使用者よりも高い傾向がみられた。しかしながら、ダプロデュスタットでの個々の事象の発現率にはサブグループ間で明らかな違いは認められなかった。他のサブグループ（年齢、性別、体重）ではダプロデュスタットの安全性プロファイルに違いはみられなかった。

- ND 患者（201753 試験）における CKD ステージ（ステージ 3～5）別のサブグループ解析では、CKD ステージ 4 及び 5 の被験者数と比べ CKD ステージ 3 の被験者数が少なかったことから、本サブグループ間の比較結果の解釈には注意を要する。CKD ステージに伴う増加傾向がダプロデュスタット及び ESA 注射剤でみられた事象は、腎機能障害、慢性腎臓病及び便秘であった。そう痒症は CKD ステージに伴う増加傾向がダプロデュスタットのみでみられたが、事象はすべて軽度であった。

- ADPKD を有する被験者では、得られたデータが各投与群 5 例であったことから、結論を導き出すことはできない。しかしながら、eGFR は治療期間を通して両群共に低下し、ダプロデュスタットによる ADPKD の進行促進の兆候はみられなかった。

- クロピドグレル併用の有無別の有害事象の発現割合は、併用例の被験者数が少ないことから結果の解釈には注意を要するが、下痢及び嘔吐を除き、併用例と非併用例で明らかな差は認められなかった。下痢及び嘔吐の発現割合は、クロピドグレル併用例で非併用例より高かった。下痢及び嘔吐は、クロピドグレルの副作用の可能性がある。

- 本申請の臨床データパッケージを通して、ダプロデュスタットの忍容性は概ね良好であり、有害事象のプロファイルは ESA 注射剤と同様であった。心血管系事象及び癌に関連した有害事象は発現例数が少なく、国際共同第 IIb 相試験の不均衡なランダム化方法が発現率に影響を及ぼした可能性があることから、結果の解釈には注意を要する。

2.7.4.8.　付録

以下を付録として添付した。

2.7.4.8.1.　重篤な有害事象（死亡を含む）を発現した症例一覧

2.7.4.8.2.　比較的よくみられる有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象

2.7.4.8.3.　死亡及び重篤な有害事象の叙述

2.7.4.8.4.　安全性評価に用いられた評価項目及び臨床検査項目一覧

2.7.4.8.5.　臨床的に重要となる可能性のある検査値（臨床検査値、バイタルサイン値、心電図パラメータ）の閾値

2.7.4.8.6.　サブグループ別の治験薬と因果関係がある有害事象（年齢、性別、体重、心血管系疾患の既往歴／合併症の有無、血栓・梗塞・閉塞に関連した疾患の既往歴／合併症の有無、前治療の ESA 注射剤使用の有無別）

2.7.4.8.7.　副作用の特定

2.7.5.　参考文献

Aquilante CL, Niemi M, Gong L, et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 8. Pharmacogenet Genomics. 2013 Dec;23(12):721-8.

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

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

Besarab A, Hörl WH, Silverberg D. Iron metabolism, iron deficiency, thrombocytosis, and the cardiorenal anemia syndrome. Oncologist. 2009;14 Suppl 1:22-33.

Besarab A, Locatelli F, Fishbane S, et al. Rate of Hemoglobin (Hb) Decline Following Pegnesatide Dose Interruption. J Am Soc Nephrol. 2011;22:477A.

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

Caltabiano S, Cizman B, Burns O, et al. Effect of renal function and dialysis modality on daprodustat and predominant metabolite exposure. Clin Kidney J., 2019, 1–9.

Caltabiano S, Collins J, Serbest G, et al. A Randomized, Placebo- and Positive-Controlled, Single-Dose, Crossover Thorough QT/QTc Study Assessing the Effect of Daprodustat on Cardiac Repolarization in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017 Nov;6(6):627-40.

Caltabiano S, Mahar KM, Lister K, et al. The drug interaction potential of daprodustat when coadministered with pioglitazone, rosuvastatin, or trimethoprim in healthy subjects. Pharmacol Res Perspect. 2018 Mar 9;6(2):e00327.

Campochiaro PA. Molecular targets for retinal vascular diseases. J Cell Physiol. 2007 Mar;210(3):575-81.

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

Deurenberg P, Deurenberg-Yap M. Differences in body-composition assumptions across ethnic groups: practical consequences. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2001 Sep;4(5):377-83.

Dong R, Guo ZY, Ding JR, et al. Gastrointestinal symptoms: a comparison between patients undergoing peritoneal dialysis and hemodialysis. World J Gastroenterol. 2014 Aug 28;20(32):11370-5.

EMA. Guideline on the investigation of drug interactions. CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). 2012 Jun 21.

FDA. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Safety Testing of Drug Metabolites Guidance for Industry. 2016 Nov;Pharmacology/Toxicology Revision 1:

FDA. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Clinical Drug Interaction Studies —Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE. 2017 Oct;Clinical Pharmacology:

FDA. Guidance for Industry. Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. Available at URL (2019.7): https://www.fda.gov/media/70945/download. 2002:.

Food and Drug Administration, HHS. International Conference on Harmonisation; Guidance for Industry M3(R2) Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. 2013 Feb.

Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). J Am Soc Nephrol. 2003 Dec;14(12):3270-7.

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

Hara K, Takahashi N, Wakamatsu A, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of Single, Oral Doses of GSK1278863, a Novel HIF-Prolyl Hydroxylase Inhibitor, in Healthy Japanese and Caucasian Subjects. Drug Metab Pharmacokinet. 2015 Dec;30(6):410-8.

Hofherr A, Busch T, Köttgen M. HIF-1α drives cyst growth in advanced stages of autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney Int. 2018 Nov;94(5):849-51.

JCS. 肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）. 日本循環器学会. 2017.

Johnson BM, Stier BA, Caltabiano S. Effect of food and gemfibrozil on the pharmacokinetics of the novel prolyl hydroxylase inhibitor GSK1278863. Clin Pharmacol Drug Dev. 2014 Mar;3(2):109-17.

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

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

Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med. 2003 Jul 15;139(2):137-47.

Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. Kidney Int. 2014 Jan;85(1):49-61.

MHLW. 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について. Available at URL (2019.7): https://www.pmda.go.jp/files/000225191.pdf. 2018:.

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

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

MIRCERA. Product information in Europe (methoxy polyethylene glycol-epoetin beta). 2014.

McGowan T, Vaccaro NM, Beaver JS, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of extended dosing of epoetin alfa in anemic patients who have chronic kidney disease and are not on dialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Jul;3(4):1006-14.

Navaneethan SD, Roy J, Tao K, et al. Prevalence, Predictors, and Outcomes of Pulmonary Hypertension in CKD. J Am Soc Nephrol. 2016 Mar;27(3):877-86.

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

Salamon K, Woods J, Paul E, et al. Peritoneal dialysis patients have higher prevalence of gastrointestinal symptoms than hemodialysis patients. J Ren Nutr. 2013 Mar;23(2):114-8.

Stirnadel-Farrant HA, Karaboyas A, Cizman B, et al. Cardiovascular Event Rates Among Hemodialysis Patients Across Geographical Regions-A Snapshot From The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Kidney Int Rep. 2019 Mar 28;4(6):864-72.

秋澤　忠男. 腎性貧血治療薬（ダルベポエチンアルファ：KRN321）の臨床試験成績の概要ー保存期慢性腎臓病患者を中心にー. 腎と透析. 2012;72(1):117-24.

中井滋, 花房規男, 政金生人ら. わが国の慢性透析療法の現況（2012 年 12 月 31 日現在） 透析会誌. 2014;47:1-56.

新田 孝作, 政金 生人, 花房 規男, ら. わが国の慢性透析療法の現況（2017 年 12 月 31 日現在）. 日本透析医学会誌. 2018;51(12):699-766.

日本腎臓学会編. 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年度版. 日腎会誌. 2014;56(5):553-99.

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

日本透析医学会. 「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」2008 年版. 透析会誌. 2008;41(10):661-716.

日本透析医学会. 「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」2015 年版. 透析会誌. 2016;49(2):89-158.

政金生人, 中井滋, 尾形聡ら. わが国の慢性透析療法の現況（2013 年 12 月 31 日現在）. 透析会誌. 2015;48:1-32.

薬食審査発 0930 第 1 号. 「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について. 平成 23 年 9 月 30 日付. 2011.