

2.7.6. 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

試験番号	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は 患者の診断名	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 報告書の種類 添付場所
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書						
200232	[¹⁴ C]-ダプロデュスタットの薬物動態 (PK)、安全性、絶対的バイオアベイラビリティ、マスバランス	非盲検、非ランダム化、2 期クロスオーバー、単回投与	健康成人男性	第 1 期： [¹⁴ C]-ダプロデュスタット 50 µg；静脈内；単回（非標識体 6 mg 錠の単回経口投与を併用） 第 2 期： [¹⁴ C]-ダプロデュスタット 25 mg 溶液；経口；単回	6/6	完了 （完全な総括報告書） 5.3.1.1
PHI113634	食事の影響及び gemfibrozil 併用投与時の PK	非盲検、ランダム化、固定投与順序、単回投与	健康成人	ダプロデュスタット 100 mg；空腹時、食後又は gemfibrozil（600 mg 1 日 2 回）反復投与後の定常状態に併用投与；経口；単回	23/21	完了 （完全な総括報告書） 5.3.1.1/5.3.3.4
比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書						
207727	PK、生物学的同等性、食事の影響、安全性	非盲検、ランダム化、2 期クロスオーバー、単回投与	日本人健康成人男性	パート 1： ダプロデュスタット 4 mg（2 mg 錠 2 錠又は 4 mg 錠 1 錠）；経口；単回 パート 2： ダプロデュスタット 4 mg；空腹時又は食後；経口；単回	パート 1： 52/51 パート 2： 12/12	完了 （完全な総括報告書） 5.3.1.2
PHI114703	粒子径が及ぼす相対的バイオアベイラビリティへの影響	非盲検、ランダム化、3 期クロスオーバー、単回投与	健康成人	ダプロデュスタット 100 mg（90 パーセントイル粒子径：■、■、■ µm）；経口；単回	30/30	完了 （完全な総括報告書） 5.3.1.2
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書						
健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書						
PHI115385	PK、薬力学 (PD)、安全性	パート 1： ランダム化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回投与	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、100 mg；経口；単回	パート 1： 19/18 パート 2： 14/12	完了 （完全な総括報告書） 5.3.3.1

試験番号	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は 患者の診断名	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 報告書の種類 添付場所
		パート 2 : 非盲検、固定用 量、単回投与		パート 2 : ダプロデュスタット 10、25、100 mg ; 経口 ; 単回		
PHX111427	PK、PD、安全性	ランダム化、単盲 検、プラセボ対 照、用量漸増、単 回投与	健康成人	プラセボ、ダプロデュスタット 2、5、15、50、150、 300 mg ; 経口 ; 単回	36/36	完了 (完全な総括報 告書) 5.3.3.1
PHI112842	PK、PD、安全性	ランダム化、単盲 検、プラセボ対 照、用量漸増、反 復投与	健康成人	プラセボ、ダプロデュスタット 15、50、75、100 mg 1 日 1 回、25 mg 1 日 2 回 ; 経口 ; 14 日間反復	30/29	完了 (完全な総括報 告書) 5.3.3.1
内因性要因を検討した PK 試験報告書						
PHI112843	PK、PD、安全性	パート 1 : ランダム化、単盲 検、2 期クロスオ ーバー、単回投与 パート 2 : 非盲検、固定投与 順序、単回投与	パート 1 : ステージ 3/4 の腎機 能低下者 健康成人 パート 2 : ステージ 5 の血液透 析を行っている腎機 能低下者	パート 1 : ダプロデュスタット 50、150 mg ; 経口 ; 単回 パート 2 : ダプロデュスタット 150 mg ; 透析日又は非透析日 ; 経 口 ; 単回	パート 1 : ステージ 3/4 の腎機能低下 者 : 8/8 健康成人 : 5/4 パート 2 : 4/4	完了 (完全な総括報 告書) 5.3.3.3
PHI115573	PK、安全性、 忍容性	非盲検、並行群間 比較、反復投与	健康成人 腎機能低下者	ダプロデュスタット 5 mg ; 経口 ; 14 (腎機能正常者、 ステージ 3/4/5 の透析を行っていない腎機能低下者) 又 は 15 日間 (ステージ 5 の血液透析を実施している腎機 能低下者) 反復	健康成人 : 8/8 ステージ 3/4 の腎機能低下 者 : 6/6 ステージ 5 の 透析を行って いる腎機能低 下者 : 8/8	完了 (完全な総括報 告書) 5.3.3.3

試験番号	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は 患者の診断名	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 報告書の種類 添付場所
200942	PK、安全性	非盲検、並行群間 比較、反復投与	腹膜透析を行ってい る末期腎機能低下者	ダブロデュスタット 5 mg；経口；14 日間反復	8/5	完了 (完全な総括報 告書) 5.3.3.3
200231	PK、PD、安全性	非ランダム化、非 盲検、並行群間比 較、単回投与	パート 1： 健康成人 中等度の肝機能低下 者 パート 2： 健康成人 軽度又は重度の肝機 能低下者	パート 1： ダブロデュスタット 6 mg；経口；単回 パート 2： ダブロデュスタット 6 mg；経口；単回	パート 1： 中等度の肝機 能低下者：8/8 健康成人：8/8 パート 2： 軽度の肝機能 低下者：12/12 健康成人：9/9	完了 (完全な総括報 告書) 5.3.3.3
外因性要因を検討した PK 試験報告書						
200229	ピオグリタゾン、ロ スバスタチン及びト リメトプリムと併用 投与時の PK、安全 性	パート A： ランダム化、非盲 検、2 期クロスオ ーバー、単回投与 パート B： ランダム化、非盲 検、固定投与順 序、単回投与	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、 又はダブロデュスタット 25、100 mg と併用；経口；単 回 パート B： ダブロデュスタット 25 mg の単独、又はトリメトプリム 200 mg（1 日 2 回 5 日間）と併用；経口；単回	パート A： 50/49 パート B： 20/19	完了 (完全な総括報 告書) 5.3.3.4
PHI113634	食後投与時及び gemfibrozil 併用投与 時の PK	非盲検、ランダム 化、固定投与順 序、単回投与	健康成人	ダブロデュスタット 100 mg；空腹時、食後又は gemfibrozil（600 mg 1 日 2 回）反復投与後の定常状態に 併用投与；経口；単回	23/21	完了 (完全な総括報 告書) 5.3.1.1/5.3.3.4 (5.3.1.1 に添 付)

試験番号	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は 患者の診断名	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 報告書の種類 添付場所
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書						
PHI113635	PK、PD (TQT)、 安全性	パート A : 非盲検、単回投与 パート B : ランダム化、単盲 検、プラセボ／陽 性対照、4 期クロ スオーバー、単回 投与	健康成人	パート A : ダプロデュスタット 500 mg ; 経口 ; 単回 パート B : プラセボ、モキシフロキサシン 400 mg、ダプロデュ スタット 75、500 mg ; 経口 ; 単回	パート A : 6/6 パート B : 55/53	完了 (完全な総括報 告書) 5.3.4.1
PHI116008	PK、PD (肺動脈収 縮期圧)、安全性	ランダム化、単盲 検、プラセボ対 照、反復投与	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、100 mg ; 経口 ; 5 日 間反復	49/47	完了 (完全な総括報 告書) 5.3.4.1
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
PHI116099	有効性、安全性、忍 容性、PK	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	血液透析患者 (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 (完全な総括報 告書) 5.3.5.1
PHI113747	有効性、安全性、忍 容性、PK	ランダム化 実薬対照 並行群間比較	保存期患者 (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	ダプロデュス タット群 172/148 対照群 80/74	完了 (完全な総括報 告書) 5.3.5.1

試験番号	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	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 報告書の種類 添付場所
				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)		
PHI113633	用量反応関係の評価 (投与後 4 週まで)、有効性、安全性、忍容性、PK	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 (完全な総括報告書) 5.3.5.1
201753	有効性、安全性、忍容性、PK	ランダム化 非盲検 実薬対照 (ND 患者) 非対照 [腹膜透析患者 (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) 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 (完全な総括報告書) 5.3.5.1

試験番号	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	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 報告書の種類 添付場所
201754	有効性、安全性、忍容性、PK	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) 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 (完全な総括報告書) 5.3.5.1
PHI112844	有効性、安全性	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 (完全な総括報告書) 5.3.5.1
PHI116581	有効性、安全性、忍容性、PK	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 (完全な総括報告書) 5.3.5.1

試験番号	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	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 報告書の種類 添付場所
PHI116582	有効性、安全性、忍容性、PK	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 (完全な総括報告書) 5.3.5.1
204836	有効性、安全性、PK	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 (完全な総括報告書) 5.3.5.1
非対照試験報告書						
204716	有効性、安全性、忍容性、PK	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 (完全な総括報告書) 5.3.5.2
PHI114837	有効性、安全性、忍容性、PK	非盲検 非対照	rhEPO 低反応性の HD 患者	ダプロデュスタット 12 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与し、その後 16 週時まで Hgb 値を基に用量調節 (0～75 mg)	15/7	早期中止 5.3.5.2

TQT: Thorough QT/QTc、ESA: 赤血球造血刺激因子製剤、Hgb: ヘモグロビン、¹⁴C: 放射性 14C 標識体

200232試験

200232 試験

1. 治験の標題

An open-label study in healthy male participants to determine the mass balance, absolute bioavailability and pharmacokinetics of daprodustat, administered as a single intravenous microtracer (concomitant with an oral dose of non-radiolabelled daprodustat) and a single, oral radiolabelled dose

2. 報告書番号

2017N352856_01

3. 治験責任医師及び実施医療機関

治験責任医師：[REDACTED], [REDACTED], MD

実施医療機関：[REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], United Kingdom, [REDACTED]

4. 公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

5. 治験期間

2017 年 10 月 10 日～2017 年 11 月 28 日

6. 開発のフェーズ

第 I 相

7. 目的

主要目的

- $[^{14}\text{C}]$ -GSK1278863¹の単回静脈内マイクロトレーサー投与（非放射標識ダプロデュスタット¹を同時に経口投与）及び $[^{14}\text{C}]$ -GSK1278863 の単回経口投与後の血液及び血漿中総放射能（薬物関連物質）を検討する。
- $[^{14}\text{C}]$ -GSK1278863 を単回経口投与後の尿及び糞中総放射能の排泄率及び排泄量、並びに放射能の総排泄率を検討する。

¹ 血漿中ダプロデュスタットの測定濃度について、 $[^{14}\text{C}]$ -GSK1278863 とは、液体クロマトグラフィー（LC）+加速器質量分析法（AMS）による分析に基づく未変化体濃度を示し、ダプロデュスタットは液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析法（LC/MS）による未変化体濃度を示す。

副次目的

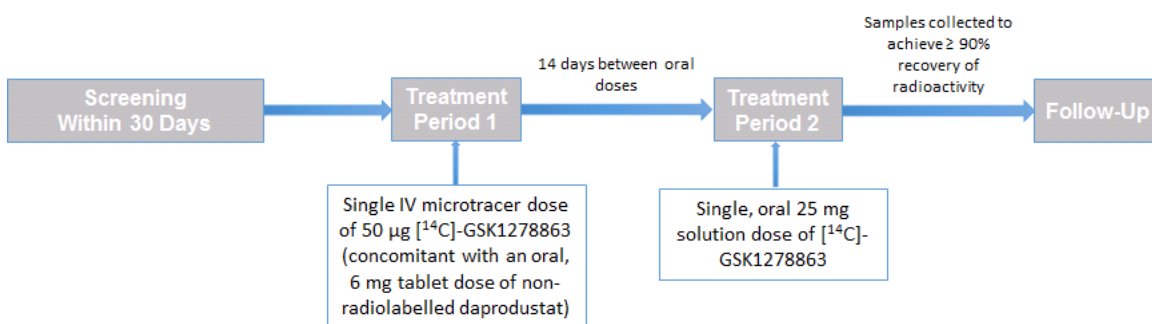
- $[^{14}\text{C}]$ -GSK1278863 の単回静脈内マイクロトレーサー投与及び二つの経口製剤投与後の血漿中未変化体及び選択された代謝物の濃度を検討する。
- ダプロデュスタットを経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティを推定する。
- 非放射標識ダプロデュスタットの経口投与と同時に $[^{14}\text{C}]$ -GSK1278863 を単回静脈内マイクロトレーサー投与後（血漿及び十二指腸胆汁）、並びに $[^{14}\text{C}]$ -GSK1278863 を単回経口投与後（血漿、尿及び糞）のダプロデュスタットの代謝物プロファイルを検討するための検体を採取する。
- 健康被験者にダプロデュスタットを単回静脈内及び経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

8. 試験方法

本試験は健康成人男性 6 名を対象とした非盲検、単施設、非ランダム化、2 期、単一投与群、クロスオーバー、マスバランス試験であった。また、経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティも検討した。

被験者は初回治験薬投与前 30 日以内に来院してスクリーニング検査を受け、その後、二つの投与期（第 1 期及び第 2 期）を約 7 日（経口投与と経口投与の間を少なくとも 14 日間）の間隔をあけて投与を受け、第 2 期の最終評価から 1～2 週以内に再来院し、追跡調査を受けた。

被験者は、二つの投与期の Day 1 の前日（Day -1）の午後から Day 7 にかけて、すべての手順が完了するまで施設に滞在した。第 2 期では薬物関連物質の排泄に、予測より長くかかった場合は最長 1 週間長く滞在することとした。試験デザインの概略図を以下の図に示す。



スクリーニング期間

ダプロデュスタットの初回投与前 30 日以内に被験者のスクリーニングを実施した。すべての適格性基準を満たした被験者は第 1 期に移行した。

第 1 期（経口錠及び静脈内投与）

第 1 期の Day 1 に、8 時間以上一晩絶食した各被験者にダプロデュスタット 6 mg を単回経口投与した。約 1 時間後、1 時間かけて $[^{14}\text{C}]$ -GSK1278863 の 50 µg（約 4.63 kBq; 125 nCi）を静脈内投与した。経口投与後 144 時間（Day 7 まで）血液検体を採取した。Entero-Test に

より十二指腸胆汁を採取した。十二指腸胆汁を採取するための Entero-Test を第 1 期にのみ実施した。Entero-Test を経口投与の約 3.5 時間前に（空腹時）飲み込ませ、経口投与から約 3 時間後（静脈内投与終了から約 1 時間後）に取り出した。静脈内投与開始から約 0.5 時間後（すなわち、ひもを引き上げる 1.5 時間前）、Food Cue を用いて胆嚢収縮を刺激した。被験者は 144 時間の検体採取後の Day 7 に退院した。

休薬期間

投与期と投与期の間に 14 日間の休薬期間を設けた。

第 2 期（経口液剤）

第 2 期の Day1 では、一晚（8 時間以上）絶食した各被験者に ^{14}C -GSK1278863 の 25 mg（約 2.31 MBq; 62.5 μCi ）を液剤として経口投与し、投与後も 4 時間絶食を継続した。放射能の排泄量により、投与後少なくとも 144 時間（最長 Day 7 まで）血液、尿及び糞の各検体を採取した。液体シンチレーションカウンター（LSC）を用いて、Day 6（96～120 時間）及び Day 7（120～144 時間）の 24 時間蓄尿及び 24 時間糞ホモジネートの放射能を定量した。Day 6 及び Day 7 の放射能の定量結果に基づき、以下の対応とした。

- 投与放射能の 90%以上が排泄されており、かつ Day 6（96～120 時間）と Day 7（120～144 時間）のいずれの排泄率も投与放射能の 1%未満であった場合は Day 8 に退院し、その後の検体は採取されなかった。
- 96～144 時間（Day 6～7）の排泄率が 1%を超える、又は結果が確定的でない場合は、施設にとどまらせ、尿及び糞の採取を 24 時間間隔で更に最長 7 日間（Day 14 の朝まで）継続した。2 連続の 24 時間の排泄が投与放射能の 1%未満であった被験者、又は投与放射能の 90%以上が排泄された被験者は退院した。残りの被験者は Day 15 までに施設から退院した。
- 万一、Day 15 の退院前の 24 時間の排泄量が 1%を超えた場合は、被験者は自宅で 24 時間間隔の糞検体のみ採取を継続することとした。検体は分析のため、2～3 日ごとに施設に提出することとした。

被験者の臨床的安全性評価及び経時的 PK 評価を実施した。

追跡調査

第 2 期の最終評価から 7～14 日以内に事後検査を実施した。以下のいずれかに該当する場合に追跡調査期間を延長することとした。

- 1%を超える放射能の排泄率が持続した。
- 事後検査来院時に未回復の有害事象があり、治験責任医師により、さらなる追跡調査が必要と判断された。
- 追跡調査期間延長の根拠となる新たな情報が得られた。

最終の追跡調査来院を含むすべての段階の検査試験を完了した場合は、試験完了と判断された。

被験者数：

少なくとも4名の被験者について評価可能なデータを得るために健康被験者6名の組入れを計画した。

9. 診断及び主要な組入れ基準

本試験には、年齢30～55歳、体重50 kg以上、BMI 19.0～31 kg/m²の健康成人男性で、文書による同意が得られた者を組み入れた。

10. 治療及び投与

治験薬名	[¹⁴ C]-GSK1278863 静脈内投与用の注射液	[¹⁴ C]-GSK1278863 経口投与用の液剤	ダプロデュスタット
剤形	静脈内投与用の注射液	経口投与用の液剤	経口投与用の錠剤
1回投与量当たりの力価	力価：5 µg/mL 投与量：50 µg	力価：200 µg/mL 投与量：25 mg	力価：6 mg 錠 投与量：6 mg
投与経路	静脈内	経口	経口
投与指示	経口投与の約1時間後、 10 mLを1時間かけて静 脈内投与	朝空腹時に125 mLの経 口投与用の液剤を服用す る。続いて、室温の水 125 mLで投与容器をす すぎながら服用する	朝空腹時に1錠を室温の 水240 mLとともに服用 する
製造業者	製剤：HMR	製剤：HMR	GSK
保存	2～8℃、製剤ロットに放 射性物質を添加した時点 から24時間	2～8℃、製剤ロットに放 射性物質を添加した時点 から24時間	30℃以下、65% RH 以下 で保存、12 ヶ月
製剤の記述	肉眼で確認できる粒子の ない無色澄明の液	無色澄明の液	直径9.0 mm、白色円形 のフィルムコート錠
バッチ番号	849/17	900/17	DP275727

11. 評価基準

- 静脈内投与及び二つの経口製剤を投与したときの血漿中未変化体及び選択された代謝物のAUC(0-inf)、AUC(0-t)、C_{max}、t_{max}及びt_{1/2}
- 静脈内投与後の未変化体及び代謝物（可能であれば）の定常状態における分布容積（V_{ss}）及びクリアランス（CL）（第1期のみ）
- 経口投与後のF（絶対的バイオアベイラビリティ）
- 血漿、尿、糞、及び十二指腸胆汁中の代謝物の検討及び定量（これらの分析結果は、別の計画書に基づいて実施し、報告する）
- 有害事象の発現率及び重症度
- 臨床検査、12誘導心電図及びバイタルサインの各パラメータ

上記の評価基準は改訂治験実施計画書に示したものである。その後、追加のPKパラメータ（[¹⁴C]-GSK1278863の25 mgを投与したときの血漿中PKパラメータ：C_{max}、AUC(0-t)

及び AUC(0-inf)の血漿中未変化体／総放射能比；血漿中 ML(iv)、ML(po)、Fg、Eh、Fabs を含む) の解析を行った。

12. 統計手法

本試験の記述的性質のため、正式な統計的仮説検定は行わず、推定アプローチを採用して試験目的を検討した。

被験者数の妥当性

本試験では正式の被験者数の算出を実施しなかった。試験の主要目的は本化合物の排泄及び代謝プロファイルの理解を深めることであり、この目的のためには4～6例で十分とみなされた。6例が試験に組み入れられた。放射能に曝露される被験者数を最小にするために、投与及びすべての重要な評価を完了した被験者の総数が4名未満とならなければ早期中止例の交代は行わないこととした。

解析対象集団

- スクリーニングの集団：同意書に署名したすべての被験者。スクリーニング集団のデータを報告するための集団とした。
- 参加被験者の集団：スクリーニング検査において適格と判定され、試験に組み入れられたすべての被験者。観察期間中の脱落例及び非ランダム化試験では投与に割り付けられていた被験者を含めた。
- 安全性の解析対象集団：治験薬を1回以上投与したすべての被験者。実際に投与した治験薬に従って検討した。
- 薬物動態の解析対象集団：安全性集団のうち、欠測以外のPK評価を1回以上受けたすべての被験者

安全性解析

安全性データは GSK の Integrated Data Standards Library (IDSL) に従い、表の形式で表示し、記述的に要約した。

薬物動態解析

PK パラメータは、血漿中のダプロデュスタット及び $[^{14}\text{C}]$ -GSK1278863、並びに血漿及び血液中の総放射能の濃度-時間データと試験中に記録された実際の採取時間を用いて、WinNonlin (version 6.3) を用いたノンコンパートメント法で算出した。血漿中のダプロデュスタット、 $[^{14}\text{C}]$ -GSK1278863 及び総放射能の濃度-時間データより、可能な場合、以下の薬物動態パラメータを算出した。

経口及び静脈内投与後の最高血漿中濃度 (C_{max})、 C_{max} 到達時間 (t_{max})、血漿中濃度-時間曲線下面積 [AUC(0-t)及び AUC(0-inf)]、終末速度定数 (λ_z)、及び終末相の半減期 ($t_{1/2}$)。

更に、静脈内投与後の定常状態の分布容積（Vss）及び総全身クリアランス（CL）も算出した。

- ダプロデュスタットの代謝及び吸収の程度を検討するために、血漿中 PK パラメータの ML(iv)、ML(po)、Fg、Eh、Fabs を要約し、一覧表を作成した。すべての解析項目は血漿の結果（又は血液／血漿比 1）に対して実施したが、適切であり、かつ文書化されている場合は、解釈を容易にするために実際のヒトの血液／血漿の比として 1.23 を特定のパラメータに適用した。
- 未変化体と測定代謝物の相対的曝露量を検討するために、 $[^{14}\text{C}]$ -GSK1278863 を静脈内及び経口投与後、血漿中 PK パラメータ Cmax、AUC(0-t)、及び AUC(0-inf)の未変化体／総放射能比を算出し、結果の要約、一覧表の作成及び統計解析を実施した。

尿及び糞中の放射標識薬物関連物質（総放射能）のデータから以下のパラメータを算出し、治験薬別に一覧表を作成し、要約した。

- 各採取期間内に尿中に排泄された絶対量及び排泄割合（Ae[尿]及び Fe %[尿]）、並びに全採取期間中に排泄された累積尿中排泄率及び割合
- 各採取期間内に糞中に排泄された絶対量及び排泄割合（Ae[糞]及び Fe %[糞]）、並びに全採取期間中及び当該採取期間まで累積的に排泄された累積糞中排泄率及び割合
- 総排泄量（尿及び糞中排泄量の合計）、Ae[合計]及び Fe %[合計]を各被験者の採取期間の間隔ごとに算出

13. 治験対象集団の結果

被験者数	第 1 期	第 2 期
計画時の被験者数[N]	6	6
治験に参加した被験者数[N]	6	6
全被験者（安全性の解析対象）の被験者数[n (%)]	6 (100%)	6 (100%)
薬物動態の解析対象の被験者数[n (%)]	6 (100%)	6 (100%)
完了被験者数[n (%)]	6 (100%)	6 (100%)
中止被験者数（いずれの理由でも）[n (%)]	0	0
重篤な有害事象による中止被験者数[n (%)]	0	0
有害事象による中止被験者数[n (%)]	0	0
中止理由[n (%)]	0	0
追跡不能	0	0
有害事象	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0
その他	0	0

14. 薬物動態の結果

ダプロデュスタットの血漿中薬物動態パラメータの要約

PK パラメータ (単位)	要約統計量	投与 A1	投与 A2	投与 B
Cmax (ng/mL)	N	6	6	6
	n	6	6	6
	幾何平均値 (CVb %)	96.1 (17.2)	2.01 (25.5)	545 (34.1)
	95%信頼区間	(80.4, 115)	(1.54, 2.61)	(384, 772)
tmax (h)	N	6	6	6
	n	6	6	6
	中央値	2.12	0.983	0.500
	範囲	(1.42-4.00)	(0.983-0.983)	(0.500-0.517)
AUC(0-t) (h*ng/mL)	N	6	6	6
	n	6	6	6
	幾何平均値 (CVb %)	198 (16.8)	2.64 (20.4)	939 (28.7)
	95%信頼区間	(166, 236)	(2.13, 3.26)	(699, 1261)
AUC(0-inf) (h*ng/mL)	N	6	6	6
	n	6	3	6
	幾何平均値 (CVb %)	199 (16.9)	2.65 (27.4)	940 (28.6)
	95%信頼区間	(167, 238)	(1.36, 5.17)	(701, 1262)
t _{1/2} (h)	N	6	6	6
	n	6	3	6
	幾何平均値 (CVb %)	1.88 (21.6)	2.07 (6.6)	2.50 (30.2)
	95%信頼区間	(1.50, 2.35)	(1.76, 2.43)	(1.84, 3.41)
CL(L/h)	N	NA	6	NA
	n	NA	3	NA
	幾何平均値 (CVb %)	NA	18.9 (27.4)	NA
	95%信頼区間	NA	(9.68, 36.8)	NA
Vss (L)	N	NA	6	NA
	n	NA	3	NA
	幾何平均値 (CVb %)	NA	14.3 (23.0)	NA
	95%信頼区間	NA	(8.15, 25.2)	NA
経口投与時の F (0-inf)	N	6	NA	NA
	n	3	NA	NA
	幾何平均値 (CVb %)	0.658 (11.8)	NA	NA
	95%信頼区間	(0.491, 0.881)	NA	NA
経口投与時の F (0-t)	N	6	NA	NA
	n	6	NA	NA
	幾何平均値 (CVb %)	0.626 (10.7)	NA	NA
	95%信頼区間	(0.560, 0.701)	NA	NA

代謝物の血漿中薬物動態パラメータの要約

PK パラメータ (単位)	代謝物	投与	N	n	幾何平均値 (CVb %)	95%信頼区間
Cmax (ng/mL)	M2 (GSK2391220)	A1	6	6	7.52 (14.4)	(6.47, 8.74)
		B	6	6	31.5 (30.4)	(23.1, 43.1)
	M3 (GSK2506104)	A1	6	6	7.36 (13.5)	(6.39, 8.48)
		B	6	6	30.4 (27.6)	(22.9, 40.4)
	M4 (GSK2487818)	A1	6	6	6.04 (19.1)	(4.95, 7.36)
		B	6	6	25.5 (33.0)	(18.2, 35.7)
	M5 (GSK2506102)	A1	6	6	1.82 (16.6)	(1.53, 2.17)
		B	6	6	6.81 (25.7)	(5.22, 8.89)
	M6 (GSK2531398)	A1	6	6	3.53 (12.7)	(3.09, 4.03)
		B	6	6	13.6 (25.8)	(10.4, 17.7)
tmax ¹ (h)	M2 (GSK2391220)	A1	6	6	3.50	(2.98-6.00)
		B	6	6	2.00	(1.50-4.00)
	M3 (GSK2506104)	A1	6	6	4.00	(2.98-6.00)
		B	6	6	2.00	(2.00-4.00)
	M4 (GSK2487818)	A1	6	6	3.50	(1.98-6.00)
		B	6	6	2.00	(1.50-4.00)
	M5 (GSK2506102)	A1	6	6	3.50	(2.98-6.00)
		B	6	6	2.00	(2.00-4.00)
	M6 (GSK2531398)	A1	6	6	3.50	(2.98-6.00)
		B	6	6	2.00	(2.00-4.00)
AUC(0-t) (h*ng/mL)	M2 (GSK2391220)	A1	6	6	32.3 (15.0)	(27.6, 37.7)
		B	6	6	142 (18.9)	(117, 173)
	M3 (GSK2506104)	A1	6	6	32.3 (11.9)	(28.5, 36.6)
		B	6	6	142 (15.6)	(121, 168)
	M4 (GSK2487818)	A1	6	6	21.3 (16.8)	(17.9, 25.4)
		B	6	6	91.0 (16.7)	(76.5, 108)
	M5 (GSK2506102)	A1	6	6	8.08 (14.1)	(6.97, 9.36)
		B	6	6	31.9 (15.9)	(27.0, 37.6)
	M6 (GSK2531398)	A1	6	6	14.5 (13.4)	(12.6, 16.6)
		B	6	6	60.3 (15.5)	(51.3, 70.9)
AUC(0-inf) (h*ng/mL)	M2 (GSK2391220)	A1	6	6	33.8 (15.1)	(28.8, 39.5)
		B	6	5	140 (19.0)	(111, 177)
	M3 (GSK2506104)	A1	6	6	34.1 (11.9)	(30.1, 38.7)
		B	6	5	140 (16.7)	(114, 172)
	M4 (GSK2487818)	A1	6	6	21.7 (16.3)	(18.3, 25.7)
		B	6	6	92.1 (16.7)	(77.3, 110)
	M5 (GSK2506102)	A1	6	6	8.62 (15.5)	(7.33, 10.1)
		B	6	6	33.1 (15.6)	(28.1, 39.0)
	M6 (GSK2531398)	A1	6	6	15.0 (13.1)	(13.1, 17.2)
		B	6	6	61.8 (15.4)	(52.6, 72.6)
t1/2 (h)	M2 (GSK2391220)	A1	6	6	1.98 (7.9)	(1.82, 2.15)
		B	6	5	3.15 (26.1)	(2.29, 4.33)
	M3 (GSK2506104)	A1	6	6	2.08 (8.0)	(1.92, 2.27)
		B	6	5	3.39 (10.9)	(2.96, 3.87)
	M4 (GSK2487818)	A1	6	6	1.57 (12.5)	(1.38, 1.79)
		B	6	6	1.86 (10.7)	(1.67, 2.08)
	M5 (GSK2506102)	A1	6	6	2.00 (15.9)	(1.70, 2.37)
		B	6	6	2.27 (5.1)	(2.15, 2.40)
	M6 (GSK2531398)	A1	6	6	1.70 (14.7)	(1.46, 1.98)
		B	6	6	1.98 (3.8)	(1.90, 2.06)
	M13 (GSK2531401)	A1	6	6	2.32 (12.0)	(2.05, 2.63)
		B	6	6	2.92 (9.9)	(2.63, 3.24)

1: tmax は中央値及び範囲を表示

投与 A1= ダブプロデュスタット 6 mg 経口錠剤、投与 B=[¹⁴C]-GSK1278863 25 mg 経口服液剤

総放射能の薬物動態パラメータの要約

PK パラメータ(単位)	投与	検体	N	n	幾何平均値(CVb %)	95%信頼区間
Cmax (ngEq/mL)	A2	血漿	6	6	3.01 (15.8)	(2.55, 3.55)
	B	血液	6	6	290 (30.7)	(212, 397)
	B	血漿	6	6	624 (34.8)	(438, 889)
tmax ¹ (h)	A2	血漿	6	6	0.983	(0.983-1.25)
	B	血液	6	6	1.00	(1.00-3.00)
	B	血漿	6	6	0.758	(0.500-3.00)
AUC(0-t) (h*ngEq/mL)	A2	血漿	6	6	6.53 (18.9)	(5.36, 7.94)
	B	血液	6	6	825 (17.2)	(689, 987)
	B	血漿	6	6	2207 (18.5)	(1820, 2675)
AUC(0-inf) (h*ngEq/mL)	A2	血漿	6	5	6.69 (19.8)	(5.24, 8.52)
	B	血液	6	0	NA	NA
	B	血漿	6	6	2279 (18.2)	(1885, 2755)
t1/2(h)	A2	血漿	6	5	6.77 (106)	(2.30, 19.9)
	B	血液	6	0	NA	NA
	B	血漿	6	6	61.8 (15.1)	(52.8, 72.4)
CL(μg/(h*ngEq/mL))	A2	血漿	6	5	7.48 (19.8)	(5.86, 9.54)
	B	NA	NA	NA	NA	NA
	B	NA	NA	NA	NA	NA
Vss (μg/(ngEq/mL))	A2	血漿	6	5	32.2 (59.1)	(16.3, 63.6)
	B	NA	NA	NA	NA	NA
	B	NA	NA	NA	NA	NA

1: tmax は中央値及び範囲を表示

投与 A2=[¹⁴C]-GSK1278863 50 μg 静脈内（経口投与 1 時間後に 1 時間の点滴を開始）、投与 B=[¹⁴C]-GSK1278863 25 mg 経口液剤

NA：該当データなし

未変化体と総放射能の血漿中 PK パラメータの比

PK パラメータ (単位)		幾何平均値		全放射能に対する ダプロデュスタットの割合(IV)	
		ダプロデュスタ ット	全放射能	幾何平均値 (%CVb)	95%信頼区間
第 1 期 (投与 A2)	Cmax (ngEq/mL) ¹	2.01	3.01	0.666 (15.1)	(0.569, 0.780)
	AUC(0-t) (h*ngEq/mL) ¹	2.64	6.53	0.404 (28.7)	(0.301, 0.543)
	AUC(0-inf) (h*ngEq/mL) ¹	2.65	6.69	0.372 (20.5)	(0.225, 0.615)
第 2 期 (投与 B)	Cmax (ngEq/mL) ¹	545	624	0.873 (6.3)	(0.817, 0.923)
	AUC(0-t) (h*ngEq/mL) ¹	939	2210	0.425 (15.4)	(0.362, 0.500)
	AUC(0-inf) (h*ngEq/mL) ¹	940	2280	0.413 (15.4)	(0.351, 0.485)

1:ダプロデュスタットの単位は ng/mL

投与 A2： [¹⁴C]-GSK1278863 50 μg 静脈内投与投与 B： [¹⁴C]-GSK1278863 25 mg の経口液剤の単回投与

絶対的バイオアベイラビリティ

PK パラメータ (用量標準化)	調整済幾何平均値 (用量標準化)		絶対的バイオアベイラビリティ(F)	
	試験製剤 (経口)	標準製剤 (IV)	比 (%CVw)	F の 90%信頼区間
AUC(0-inf)	0.000033	0.000051	0.652 (8.0)	(0.550, 0.772)
AUC(0-t)	0.000033	0.000053	0.626 (7.6)	(0.574, 0.684)

代謝、肝抽出及び吸収

パラメータ	N	投与方法	n	幾何平均値(CVb%)	95%信頼区間
ML(iv)	6	ダプロデュスタットの静脈内投与	3	0.619 (13.5)	(0.444, 0.865)
ML(po)	6	ダプロデュスタットの経口投与	6	0.581 (10.2)	(0.522, 0.646)
Fg	6	ダプロデュスタットの経口投与	3	1.26 (5.7)	(1.10, 1.45)
Eh ¹	6	ダプロデュスタットの静脈内投与	3	0.176 (27.4)	(0.090, 0.344)
Fabs ^{1,2}	6	ダプロデュスタットの経口投与	3	0.804 (16.4)	(0.536, 1.204)

注：ML(iv)及びML(po)の算出に AUC(0-inf)値が利用できない場合は、AUC(0-t)を用いた。

1：血液：血漿の比を 1.23 として、血漿より算出

2: Fabs の算出式(Fabs=F/Fh)は、Fg が生理学的に 1 を超えないとしてみなして算出

15. 安全性の結果

すべての有害事象の要約

器官別大分類 基本語	投与 A (N=6) n (%)	投与 B (N=6) n (%)	合計 (N=6) n (%)
筋骨格系および結合組織障害			
すべての有害事象	2 (33%)	1 (17%)	2 (33%)
背部痛	1 (17%)	0	1 (17%)
筋骨格系胸痛	0	1 (17%)	1 (17%)
筋肉痛	1 (17%)	0	1 (17%)
代謝および栄養障害			
すべての有害事象	1 (17%)	0	1 (17%)
食欲減退	1 (17%)	0	1 (17%)
神経系障害			
すべての有害事象	1 (17%)	1 (17%)	1 (17%)
頭痛	1 (17%)	1 (17%)	1 (17%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
すべての有害事象	0	1 (17%)	1 (17%)
口腔咽頭痛	0	1 (17%)	1 (17%)

投与 A：ダプロデュスタット 6 mg 経口錠単回投与 + [¹⁴C]-GSK1278863 50 µg 静脈内投与

投与 B：[¹⁴C]-GSK1278863 25 mg の経口液剤の単回投与

MedDRA version 21.0 で翻訳

16. 結論

- 静脈内投与後のダプロデュスタットの血漿クリアランスは低いと推定された。
- 静脈内投与後のダプロデュスタットの分布容積は低いと推定されたことから、組織内移行性は低いと考えられた。
- ダプロデュスタットの経口バイオアベイラビリティは中程度（約 65%）であった。
- 静脈内及び経口投与後の血漿代謝物の割合（総放射能に対する代謝物の比率）は、それぞれ約 0.619 及び 0.581 と同様であったことから、腸管壁での代謝は、ほとんどないと考えられた。
- 経口投与（25 mg、液剤）後、ダプロデュスタットの約 80%（Fabs）は消化管を通して吸収され、その後肝臓に到達し薬物の約 18%（Eh）は血漿に到達する前に除去されると推定される（初回通過効果）。
- 静脈内及び経口投与後の血漿中循環総放射能（ダプロデュスタットの AUC 相当：総放射能）の約 40%がダプロデュスタットであった。したがって、放射能の 60%をダプロデュスタットの代謝物が占めると考えられる。
- 経口投与後、放射能の大部分（73.6%）は糞中に排泄され、薬物関連物質の腎排泄（21.4%）は副次的な消失経路であった。
- ダプロデュスタットの錠剤経口投与、マイクロトレーサーの静脈内投与又は液剤経口投与後の忍容性は概して良好であり、新たな安全性の懸念は認められなかった。

17. 報告書の日付

■ 年 ■ 月

PHI113634試験

PHI113634 試験

1. 治験の標題

Open Label Study to Assess the Pharmacokinetics of GSK1278863A Coadministered with a High Fat Meal or an Inhibitor of CYP2C8 (gemfibrozil).

2. 報告書番号

2011N115609_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

治験責任医師： [REDACTED], MD

実施医療機関： [REDACTED]

4. 公表文献

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;3(2):109-17.

5. 治験期間

最初の被験者の組入れ日：2010年11月8日

最後の被験者の完了日：2010年11月22日

6. 開発のフェーズ

第I相

7. 目的

主要目的

- 空腹時及び標準高脂肪／カロリー食後投与時に GSK1278863A を単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する。
- 定常状態の gemfibrozil と GSK1278863A を併用投与したとき、gemfibrozil の GSK1278863A 単回投与時の薬物動態への影響を評価する。

副次目的

- 高脂肪食後及び定常状態の gemfibrozil を併用投与したときの GSK1278863A の安全性及び忍容性を評価する。

8. 治験方法

本試験は、強力な CYP2C8 阻害剤である gemfibrozil を定常状態まで経口投与した後に、GSK1278863A を単独投与又は gemfibrozil と併用投与したときの GSK1278863A の単回投与

時の薬物動態（PK）を評価するために実施した。また本試験では、空腹時及び標準高カロリー／高脂肪食の食後に GSK1278863A を単回投与したときの PK も評価した。本試験は、各投与法の間に休薬を十分に行った健康成人被験者を対象とした単施設、非盲検、単投与順序の試験であった。

投与法	試験日	PK 解析
GSK1278863A 100 mg 単回投与	1	GSK1278863A 48 時間
GSK1278863A 100 mg 単回投与 + 食事	3	GSK1278863A 48 時間
Gemfibrozil 600 mg1 日 2 回投与（3 日間）	5-7	
Gemfibrozil 600 mg1 日 2 回投与 + GSK1278863A 100 mg 単回投与	8	GSK1278863A 48 時間
Gemfibrozil 600 mg1 日 2 回投与	9	

被験者数：

約 20 例が投与及び評価を完了できるように計 23 例の健康被験者を組み入れる予定とした。

9. 診断及び主要な組入れ基準

同意取得時の年齢 18～55 歳、体重 50 kg 以上、BMI19 以上 29.9 kg/m² 以下の健康成人男性又は女性を組み入れた。

10. 治療及び投与

本試験において以下の投与レジメンに被験者をランダムに割り付けた。

レジメン	投与法
A	GSK1278863A 100 mg
B	GSK1278863A 100 mg + 食事
C1	Gemfibrozil 600 mg
C2	GSK1278863A 100 mg + gemfibrozil 600 mg（定常状態）

11. 評価基準

主要評価項目：

- 血漿中 GSK1278863A（必要に応じて代謝物も含める）、AUC(0-∞)及び C_{max}

副次評価項目：

- 血漿中 GSK1278863A（必要に応じて代謝物も含める）、AUC(0-t)、t_{max} 及び t_{1/2}
- 有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン及び併用薬の評価を含む安全性及び忍容性のパラメータ

12. 統計手法

目標サンプルサイズ 20 例は実現可能性に基づいて決定した。計 20 例が確実に本試験を完了できるように、十分な例数の健康被験者を組み入れた。正式な中間解析は計画せず、実施しなかった。すべての被験者が試験を完了し、データベースを固定した後、最終の解析計画を実施した。安全性データは表及び／又は図の形式で表示し、記述的に要約した。

GSK1278863A 及び代謝物のすべての PK 評価項目の要約統計量 [n、算術平均及び 95%信頼区間 (CI)、標準偏差 (SD)、最小値、中央値、最大値] を、レジメンごとに算出した。対数変換後、GSK1278863A の PK パラメータである AUC(0-∞)及び C_{max} を、レジメン (A、B、C2)、治療期間、投与被験者の固定効果項を変量効果として当てはめた混合効果モデルにて解析した。B-A、C2-A の差の点推定値と 90%CI は剰余分散を用いて算出した。その後、これらの点推定値と 90%CI を指数関数的に逆変換し、B/A、C2/A の比の点推定値と 90%CI を算出した。GSK1278863A の t_{max} は Wilcoxon マッチドペア検定法を用いてノンパラメトリックに解析した。差の中央値の点推定値と 90%CI は、レジメン B 対 A の比較（食事が GSK1278863A に及ぼす影響）のみで算出した。

13. 治験対象集団の結果

13.1. 被験者の内訳

被験者の内訳及び人口統計学

被験者数	レジメン A/B/C1/C2
計画時の被験者数[N]	23
ランダム割付けした被験者数[N]	23
全被験者（安全性の解析対象）の被験者数[n (%)]	21 (91)
薬物動態の解析対象の被験者数[n (%)]	21 (91)
完了被験者数[n (%)]	21 (91)
中止被験者数（いずれの理由でも）[n (%)]	2 (9)
重篤な有害事象による中止被験者数[n (%)]	0
有害事象による中止被験者数[n (%)]	1 (4)
人口統計学	レジメン A/B/C1/C2
年齢(歳) [平均値 (標準偏差)]	28.8 (6.10)
性別[n (%)]	
女性	0
男性	23 (100)
BMI(kg/m ²) [平均値 (標準偏差)]	23.18 (2.10)
身長(cm) [平均値 (標準偏差)]	165.5 (5.62)
体重(kg) [平均値 (標準偏差)]	63.56 (7.11)
民族[n (%)]	
非ヒスパニック又は非ラテン系	23 (100)
人種[n (%)]	
アジア人 – 中央/南アジア系	23 (100)

14. 安全性の結果

本試験中に、計 8 例の被験者で 18 件の有害事象が報告された。すべての有害事象は軽度～中等度であった。1 例は有害事象により投与を中止した。最も多く報告された有害事象を以下に要約する。

最も多く報告された有害事象

有害事象	レジメン A N=23	レジメン B N=21	レジメン C1 N=21	レジメン C2 N=21
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
すべての有害事象	3 (13)	4 (19)	4 (19)	3 (14)
治験薬との因果関係が認められた有害事象	3 (13)	4 (19)	4 (19)	3 (14)
最も多く報告された有害事象				
頭痛	2 (9)	1 (5)	1 (5)	-
嘔吐	1 (4)	2 (10)	1 (5)	1 (5)

MedDRA Ver. 20.0 で翻訳

PHI113634 試験 CSR Table10.1, 10.2

本試験では、死亡又は死亡に至らなかった重篤な有害事象は報告されなかった。

15. 薬物動態の結果

血漿中 GSK1278863A 及び代謝物の PK に及ぼす食事の影響

測定対象	幾何最小二乗平均値の比[90%CI]				
	食後：空腹時	食後：空腹時	食後：空腹時	食後：空腹時	食後：空腹時
	AUC(0-∞)	AUC(0-t)	Cmax	t1/2	tmax ¹
GSK1278863A	0.92 [0.84, 1.01]	0.92 [0.84, 1.01]	0.71 [0.61, 0.82]	0.89 [0.78, 1.03]	1.00 [0.50, 1.50]
GSK2391220	1.10 [1.03, 1.18]	1.10 [1.03, 1.18]	1.04 [0.95, 1.12]	1.04 [0.97, 1.12]	0.50 [0.00, 1.00]
GSK2499166	1.05 [0.99, 1.12]	1.05 [0.99, 1.12]	0.97 [0.89, 1.06]	1.02 [0.94, 1.10]	0.50 [0.00, 1.00]
GSK2531398	1.08 [1.02, 1.15]	1.08 [1.01, 1.15]	1.02 [0.95, 1.10]	1.04 [0.97, 1.11]	0.50 [0.00, 1.00]
GSK2531399	1.13 [1.06, 1.21]	1.11 [1.04, 1.19]	1.03 [0.96, 1.10]	1.08 [1.03, 1.14]	0.50 [0.00, 1.00]
GSK2531400	1.08 [1.00, 1.16]	1.08 [1.00, 1.17]	0.98 [0.90, 1.08]	1.05 [0.99, 1.10]	1.00 [0.00, 1.50]
GSK2531403	1.11 [1.04, 1.19]	1.11 [1.04, 1.19]	1.04 [0.97, 1.12]	0.99 [0.94, 1.05]	0.50 [0.00, 1.00]

空腹時: GSK1278863A 100 mg (レジメン A)、食後: GSK1278863A 100 mg + 食事 (レジメン B)

1. 中央値の差の点推定値[90%CI]

血漿中 GSK1278863A 及び代謝物の PK に及ぼす gemfibrozil の影響

測定対象	幾何最小二乗平均値の比[90%CI]			
	Gemfibrozil 併用: 単剤	Gemfibrozil 併用: 単剤	Gemfibrozil 併用: 単剤	Gemfibrozil 併用: 単剤
	AUC(0-∞)	AUC(0-t)	Cmax	t1/2
GSK1278863A	18.6 [17.0, 20.2]	18.0 [16.6, 19.6]	3.92 [3.50, 4.38]	3.70 [3.19, 4.28]
GSK2391220	0.38 [0.34, 0.43]	0.33 [0.30, 0.37]	0.10 [0.09, 0.12]	5.52 [4.93, 6.18]
GSK2499166	ND	0.31 [0.26, 0.36]	0.09 [0.07, 0.10]	ND
GSK2531398	ND	0.28 [0.23, 0.34]	0.09 [0.08, 0.11]	ND
GSK2531399	ND	0.16 [0.13, 0.18]	0.07 [0.06, 0.08]	ND
GSK2531400	ND	ND	0.02 [0.01, 0.03]	ND
GSK2531403	ND	0.33 [0.29, 0.37]	0.10 [0.09, 0.11]	ND

Gemfibrozil 併用: GSK1278863A 100 mg + gemfibrozil 600 mg (定常状態) (レジメン C2)、
単剤: GSK1278863A 100 mg (レジメン A)

16. 結論

- 100 mg の GSK1278863A を高脂肪／高カロリー食の食後に単回投与したとき、GSK1278863A の血漿中曝露量はわずかに減少し、同定された 6 種の代謝物の血漿中 AUC はわずかに増加し、これらの Cmax に変化は認められなかった。食後投与が GSK1278863A の相対的バイオアベイラビリティに及ぼした最大の影響は Cmax の 29% 低下であったことから、GSK1278863A は安全性／有効性を評価する臨床試験において食事の時期を考慮せず安全に投与できると考えられる。現時点では、今回認められた Cmax の低下の臨床的意義が不明であるため、被験者間変動の最小化を要する試験では、被験者に対して GSK1278863A の服用方法を統一する（常に食後又は空腹時のいずれかとする）指導が推奨される。
- 100 mg の GSK1278863A 単回投与と強力な CYP2C8 阻害剤（gemfibrozil）を併用投与したとき、Cmax 及び AUC はそれぞれ 4 及び 19 倍増加した。同定された 6 種の代謝物の検出は遅延し、Cmax 及び AUC はそれぞれ 90%以上及び 67%以上低下した。これらのデータから、CYP2C8 が GSK1278863A の代謝及び同定された 6 種の代謝物の生成に関与する主な酵素である可能性が高いことが示唆された。GSK1278863A の曝露量は gemfibrozil 併用投与により大幅に増加したため、GSK1278863A の適切な用量調節ができない場合、安全性／有効性を評価する臨床試験において GSK1278863A を CYP2C8 阻害剤と併用投与すべきではない。

17. 報告書の日付

■ 年 ■ 月

207727試験

207727 試験

1. 治験の標題

A single centre, single dose, open-label, randomised, 2-way crossover study in healthy Japanese male subjects to evaluate the bioequivalence of daprodustat tablets (2 mg tablet vs. 4 mg tablet) (Part 1) and the food effect on the pharmacokinetics of daprodustat (Part 2).

2. 報告書番号

2018N372208 00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

治驗責任醫師： XXXXXXXXXX

実施医療機関：

4. 公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

5. 治験期間

2018年4月24日~2018年6月9日

6. 開発のフェーズ

第 I 相

7. 目的

主要目的

パート 1

- 日本人健康成人男性を対象にダプロデュスタット 2 mg 錠と 4 mg 錠の生物学的同等性を評価する。

パート 2

- 日本人健康成人男性を対象にダプロデュスタットの単回投与後の薬物動態（PK）に及ぼす食事の影響を検討する。

副次目的

パート 1 及びパート 2

- 日本人健康成人男性を対象にダブロデュスタットの単回経口投与後の安全性及び忍容性を評価する。

8. 試験方法

本試験は、日本人健康成人男性にダプロデュスタットを単回経口投与し、2 含量のダプロデュスタット錠剤（2 mg 錠及び 4 mg 錠）の生物学的同等性を検討するため（パート 1）、及びダプロデュスタットの PK に対する食事の影響を検討するための（パート 2）、単施設、単回投与、非盲検、ランダム化、2 期クロスオーバー試験であった。パート 1 は、BE ガイドライン[MHLW, 2012a]に従って計画した。パート 2 では、予定する適応症の患者における食事内容での食物の影響を検討するために、腎臓病患者食（慢性腎臓病に対する食事療法基準[Jpn J Nephrol, 2014]を参考）を用いた。

両パート（パート 1 及びパート 2）とも、被験者は第 1 期試験薬投与前 30 日以内にスクリーニング検査のために来院し、2 つの投与期を経て、第 2 期試験薬投与後 7（±1）日に事後検査のために再来院した。すべての被験者は、ダプロデュスタットの単回経口投与を受け、投与後 24 時間まで検査を受けた。また、第 1 期と第 2 期間の休薬期間は 5 日以上とした。

被験者はパート 1 とパート 2 に分かれ、以下に示すデザインで試験薬の投与を受けた。

パート 1（生物学的同等性）

- ダプロデュスタット 2 mg 錠を 2 錠、空腹時単回投与
- ダプロデュスタット 4 mg 錠を 1 錠、空腹時単回投与

群	例数	第 1 期	第 2 期
A	26	2 mg 錠×2 錠	4 mg 錠×1 錠
B	26	4 mg 錠×1 錠	2 mg 錠×2 錠

パート 1 では、被験者は第 1 期及び第 2 期の試験薬投与前少なくとも 10 時間及び投与後 4 時間、食物及び飲料（水を除く）の摂取を控えた。投与前後 2 時間は水分を摂取してはならず、それ以外の時間は随時摂取することができた。

パート 2（食事の影響）

- ダプロデュスタット 4 mg 錠を 1 錠、食後単回投与
- ダプロデュスタット 4 mg 錠を 1 錠、空腹時単回投与

群	例数	第 1 期	第 2 期
C	6	4 mg 錠×1 錠（食後）	4 mg 錠×1 錠（空腹時）
D	6	4 mg 錠×1 錠（空腹時）	4 mg 錠×1 錠（食後）

パート 2 では、被験者は第 1 期及び第 2 期の試験薬投与前少なくとも 10 時間、食物（食後投与群の腎臓病患者食を除く）及び飲料（水を除く）の摂取を控えた。腎臓病患者食としては、慢性腎臓病に対する食事療法基準[Jpn J Nephrol, 2014]に基づき、下記の表の基準を満たす食事を提供した。

内容	エネルギー (kcal)	たんぱく質 (g)	食塩 (g)	カリウム (mg)
基準	500～700	12～16	1 ≤ <2	≤500

一食当たりの栄養成分

被験者は朝食として 20 分以内に腎臓病患者食を摂取し、食事終了後 30 分に治験薬を投与された。治験薬の投与後 2 時間は水分を摂取してはならず、それ以外の時間は随時摂取することができた。

被験者数

評価可能な治験完了例をパート 1 では約 52 例、パート 2 では約 12 例とするため、十分な被験者を割り付けた（合計 64 例）。

9. 診断及び主要な組入れ基準

診断及び主要な選択基準：体重が 50 kg 以上かつ BMI が 18.5 kg/m² 以上 24.9 kg/m² 以下で 20～55 歳の日本人健康成人男性

10. 治療及び投与

治験薬	含量/剤形/経路	投与頻度/投与期間	バッチ番号
ダプロデュスタット 2 mg 錠	2 mg/錠剤/経口	パート 1：2 期 各期単回投与（4 mg） 2 錠/1 回	162395412
ダプロデュスタット 4 mg 錠	4 mg/錠剤/経口	パート 1 及びパート 2：2 期 各期単回投与（4 mg） 1 錠/1 回	162395413

11. 評価基準

主要評価項目

パート 1 及びパート 2

- ダプロデュスタットの血漿中 PK パラメータ：AUC(0-t)及び C_{max}、及びその他の PK パラメータ [AUC(0-inf)、t_{max}、t_{1/2}、%AUC_{ex}、CL/F、V_z/F、k_{el} 及び MRT]

副次評価項目

パート 1 及びパート 2

- 安全性：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）及び 12 誘導心電図

12. 統計手法

本試験の結果は表及び／又は図で示し、記述的に要約した。これらの解析は各パートで実施した。計画された統計解析の詳細は、解析計画書に記載されている。

すべての安全性解析は、各パートで安全性解析集団を対象に実施した。

安全性データは、GSK's Integrated Data Standards Library 標準に従って、図表に要約した。

すべての PK 解析は、各パートの PK 解析集団を対象に実施した。

各投与群（パート1）及び食後及び空腹時別（パート2）に、ダプロデュスタットの血漿中濃度を規定時間別に要約し、被験者ごとの血漿中濃度-時間推移及び中央値／平均値推移を示した。各図には、標準目盛（線形グラフ）及び対数目盛（対数グラフ）が含まれた。

パート1及びパート2に関し、血漿中濃度-時間データから、Phoenix WinNonlin version 6.3 [Certara L.P. (Pharsight), St. Louis, MO] を使用してノンコンパートメントモデルを用いて PK パラメータ [C_{max}、AUC(0-t)、AUC(0-inf)、t_{max}、t_{1/2}、%AUC_{ex}、CL/F、V_z/F、k_{el}、MRT、k_{el} の推定に用いたダプロデュスタットの血漿中濃度の対数値及びその測定時間の相関係数] を算出した。製剤間の生物学的同等性は、対数変換後の AUC(0-t)及び C_{max} 値の比較により確認した。

算出には試験中に記録された実採血時間を用いた。PK データの図及び／又は表を作成し、要約統計量 [例数、中央値、最小値、最大値、算術平均値、算術平均値の 95%信頼区間 (CI)、標準偏差] を用いて記述的に要約した。k_{el} は時間と対数変換した血漿中ダプロデュスタット濃度の相関係数から算出した。t_{max} を除き、幾何平均値、幾何平均値の 95%CI、対数変換後の標準偏差、被験者間の変動係数 (%CVb) も算出した。得られた各血漿 PK パラメータについて一覧表を作成した。

13. 治験対象集団の結果

被験者数	パート 1	パート 2
計画時の被験者数[N]	52	12
ランダム化割付けした被験者数[N]	52	12
全被験者 (安全性の解析対象) の被験者数[n (%)]	52 (100)	12 (100)
薬物動態の解析対象の被験者数[n (%)]	52 (100)	12 (100)
完了被験者数[n (%)]	51 (98)	12 (100)
中止被験者数 (いずれの理由でも)[n (%)]	1 (2)	0
重篤な有害事象による中止被験者数[n (%)]	0	0
有害事象による中止被験者数[n (%)]	0	0
中止理由[n (%)]	1 (2)	0
追跡不能	0	0
有害事象	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0
その他 (被験者の同意撤回)	1 (2)	0
人口統計学	パート 1	パート 2
年齢 (歳)[Mean (SD)]	27.9 (6.91)	30.0 (7.51)
性別[n (%)]		
男性:	52 (100)	12 (100)
女性:	0	0
BMI (kg/m ²) [Mean (SD)]	21.38 (1.663)	20.58 (1.555)
身長 (cm) [Mean (SD)]	170.22 (5.054)	170.97 (5.086)
体重 (kg) [Mean (SD)]	61.97 (5.325)	60.13 (4.238)
民族[n (%)]		
ヒスパニック又はラテン系:	0	0
非ヒスパニック又は非ラテン系:	52 (100)	12 (100)
人種[n (%)]		
アジア人-日本人系	52 (100)	12 (100)

14. 薬物動態の結果

パート1：ダプロデュスタットの血漿中薬物動態パラメータの要約

投与群	n	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC(0-t) (hr·ng/mL)	AUC(0-inf) (hr·ng/mL)	t1/2 (hr)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
2 mg 錠×2 錠	51	88.88 (37.0) [80.36, 98.30]	2.00 (1.00, 4.00)	182.84 (30.7) [168.02, 198.97]	183.02 (30.7) [168.20, 199.16]	3.24 (14.9) [3.11, 3.38]	21.86 (30.7) [20.08, 23.78]	102.24 (33.2) [93.34, 111.99]
4 mg 錠×1 錠	52	85.14 (37.0) [77.05, 94.07]	2.00 (1.00, 4.00)	179.69 (30.4) [165.43, 195.18]	179.87 (30.4) [165.60, 195.37]	3.26 (11.8) [3.15, 3.37]	22.24 (30.4) [20.47, 24.15]	104.52 (30.8) [96.13, 113.65]

tmax ; 中央値 (最小値、最大値)、その他の PK パラメータ ; 幾何平均値 (%CVb) [95%CI]

Source: 207727 試験 CSR Table 3.5

パート1：薬物動態パラメータの生物学的同等性の要約

パラメータ	投与群	n	調整済幾何平均値	比*	90% CI
AUC(0-t) (hr·ng/mL)	2 mg 錠×2 錠	51	182.62	1.02	(0.97, 1.07)
	4 mg 錠×1 錠	52	179.69		
AUC(0-inf) (hr·ng/mL)	2 mg 錠×2 錠	51	182.80	1.02	(0.97, 1.07)
	4 mg 錠×1 錠	52	179.87		
Cmax (ng/mL)	2 mg 錠×2 錠	51	88.93	1.04	(0.97, 1.12)
	4 mg 錠×1 錠	52	85.14		

*: AUC 又は Cmax の調整済幾何平均値の比=2 mg 錠×2 錠/4 mg 錠×1 錠

パート2：ダプロデュスタットの血漿中薬物動態パラメータの要約

投与群	n	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC(0-t) (hr·ng/mL)	AUC(0-inf) (hr·ng/mL)	t1/2 (hr)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
ダプロデュスタット 4 mg, 食後	12	67.82 (26.7) [57.39, 80.15]	2.75 (1.00, 3.00)	142.96 (18.0) [127.65, 160.10]	143.12 (18.0) [127.79, 160.28]	3.22 (9.7) [3.02, 3.42]	27.95 (18.0) [24.96, 31.30]	129.68 (18.7) [115.25, 145.91]
ダプロデュスタット 4 mg, 空腹時	12	76.19 (29.8) [63.32, 91.68]	1.75 (1.00, 4.00)	156.42 (19.3) [138.56, 176.59]	156.55 (19.2) [138.69, 176.71]	3.24 (8.0) [3.08, 3.41]	25.55 (19.2) [22.64, 28.84]	119.39 (19.7) [105.45, 135.18]

tmax ; 中央値 (最小値、最大値)、その他の PK パラメータ ; 幾何平均値 (%CVb) [95%CI]

Source: 207727 試験 CSR Table 3.6

パート2：薬物動態パラメータに対する食事の影響の要約

パラメータ	投与群	n	調整済幾何平均値	比*	90% CI
AUC(0-t) (hr·ng/mL)	食後	12	142.96	0.91	(0.82, 1.01)
	空腹時	12	156.42		
AUC(0-inf) (hr·ng/mL)	食後	12	143.12	0.91	(0.82, 1.01)
	空腹時	12	156.55		
Cmax (ng/mL)	食後	12	67.82	0.89	(0.73, 1.08)
	空腹時	12	76.19		

*: AUC 又は Cmax の調整済幾何平均値の比=食後/空腹時

15. 安全性の結果

パート1：すべての有害事象

基本語	ダプロデュスタット 2 mg 錠×2 錠 N=51 n (%)	ダプロデュスタット 4 mg 錠×1 錠 N=52 n (%)	計 (N=52) n (%)
すべての事象	3 (6)	1 (2)	4 (8)
扁桃炎	2 (4)	0	2 (4)
上咽頭炎	1 (2)	0	1 (2)
咽頭炎	0	1 (2)	1 (2)

MedDRA version の 21.0 で翻訳

パート2

パート2において、有害事象は認められなかった。

16. 結論

- ダプロデュスタット 4 mg (2 mg 錠×2 錠又は 4 mg 錠×1 錠) を単回経口投与したとき、AUC(0-t)及び C_{max} の調整済幾何平均値の比の 90%CI は 0.80～1.25 の範囲内であった。したがって、ダプロデュスタット 2 mg 錠とダプロデュスタット 4 mg 錠の生物学的同等性が示された。
- ダプロデュスタットの AUC(0-t)、AUC(0-inf)及び C_{max} は、食後投与時において空腹時投与時に比べわずかに低値であった (それぞれ 9%、9%及び 11%)。しかし、AUC(0-t)、AUC(0-inf)及び C_{max} の 95%CI は、食後及び空腹時で大幅に重複していたことから、腎臓病患者食はダプロデュスタットの単回経口投与後の PK パラメータに大きな影響を及ぼさないことが示唆された。
- 日本人健康成人男性において、ダプロデュスタット 4 mg 単回経口投与は忍容性が概ね良好で、新たな安全性の懸念は認められなかった。

17. 報告書の日付

■年 ■月

PHI114703試験

PHI114703 試験

1. 治験の標題

A randomized, open-label, 3-period crossover study in healthy subjects to determine the effect of particle size on the pharmacokinetics of single oral 100 mg doses of GSK1278863

2. 報告書番号

2011N116147 00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

治驗責任医師：[REDACTED], [REDACTED], MD

実施医療機関： [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED],
United States

4. 公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

5. 治験期間

2011年2月25日～2011年4月18日

6. 開発のフェーズ

第 I 相

7. 目的

主要目的

- 健康被験者に粒子径 0.5、1.0、5.0 μm の GSK1278863 100 mg 錠を単回経口投与したときの GSK1278863 の相対的バイオアベイラビリティを検討する。

副次目的

- 健康被験者に粒子径 0.5、1.0、5.0 μm の GSK1278863 100 mg 錠を単回経口投与したときの GSK1278863 代謝物の相対的曝露量を検討する。
- 健康被験者に粒子径 0.5、1.0、5.0 μm の GSK1278863 100 mg 錠を単回経口投与したときの GSK1278863 の安全性及び忍容性を評価する。

8. 治験方法

本試験は、健康被験者に粒子径 0.5、1.0、5.0 μm の GSK1278863 100 mg 錠を単回経口投与したときの GSK1278863 の相対的バイオアベイラビリティを検討する単施設、ランダム化、非盲検、3 期クロスオーバー試験であった。被験者は 3 つの投与期において、3 種（A：

■ μm、B : ■ μm、C : ■ μm) の GSK1278863 100 mg の単回経口投与を受けた。親化合物及び代謝物の影響を排除するため、各投与期の間に 7 日間の休薬期間を設けた。最終投与後約 7 日に事後検査を行った。本試験の参加期間は約 4~6 週間（スクリーニングから事後検査まで）であった。

被験者数：

本試験には合計 30 例の健康被験者が組み入れられ、全 30 例が 3 つの投与期及び事後検査を完了した。

被験者の内訳及び人口統計の要約については、13. 治験対象集団の結果に示す。

9. 診断及び主要な組入れ基準

同意取得時の年齢が 18 歳以上 55 歳以下で、体重 50 kg 以上、BMI が 19~29.9 kg/m² の健康成人男女

10. 治療及び投与

ランダム化スケジュールに従い 6 つの投与順序（ABC、CAB、BCA、ACB、CBA、BAC）のうちの 1 つに、被験者を割り付けた。本試験の 3 つの投与方法を以下の表に示す。

投与方法

投与レジメン	種類	投与した錠剤
A	GSK1278863 100 mg	GSK1278863 100 mg (X90=■ μm) 1 錠
B	GSK1278863 100 mg	GSK1278863 100 mg (X90=■ μm) 1 錠
C	GSK1278863 100 mg	GSK1278863 100 mg (X90=■ μm) 1 錠

11. 評価基準

評価項目：

主要評価項目は以下の通りであった。

- GSK1278863 の 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 [AUC(0-∞)] 及び最高血漿中濃度 (C_{max})

副次評価項目は以下の通りであった。

- GSK1278863 の 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 [AUC(0-t)]、t_{max}、終末相の半減期 (t_{1/2})（可能な場合）
- GSK1278863 代謝物の C_{max}、AUC(0-∞)、AUC(0-t)、t_{max}、t_{1/2}（可能な場合）
- バイタルサイン（血圧、脈拍数）、心電図、臨床検査データの臨床モニタリング及び有害事象の報告により評価された治験薬の安全性及び忍容性

12. 統計手法

目標被験者数は実施可能性に基づき 27 例であった。合計 27 例の被験者が試験を完了できるよう、合計 30 例の健康被験者を組み入れた。正式な中間解析は計画せず、実施しなかつ

た。すべての被験者が試験を完了し、データベースを固定した後に最終計画解析を実施した。安全性データは表及び／又は図の形式で表示し、記述的に要約した。

GSK1278863 及び代謝物の全 PK 評価項目の要約統計量 [例数、算術平均及びその 95%信頼区間 (CI)、標準偏差 (SD)、最小値、中央値、最大値] を投与 (A、B、C) 別に算出した。GSK1278863 及び代謝物の PK パラメータを対数変換した後、投与 (A、B、C) 及び投与期を固定効果、投与順序内の被験者を変量効果とした混合効果モデルで AUC(0-∞)、AUC(0-t)、Cmax の解析を実施した。A-B、A-C、B-C の差について残差分散を用いて点推定値及びその 90%CI を算出した。その後これらの点推定値及び CI は、A/B、A/C、B/C 比の点推定値及びその 90%CI を得るため指数関数的に逆変換した。更に、投与レジメンの違いと投与期の違い (例：持ち越し効果) に関連がないことを確認するため、投与レジメンと投与期の相関パラメータをモデルに追加する。この交互作用項が有意である場合、このモデルを報告に使用することができる。

GSK1278863 及び代謝物の Cmax 到達時間 (tmax) の解析は、個別に Wilcoxon の対応のある検定 (Matched Pairs Method) を用いノンパラメトリック法で行った。投与 A 対 B、A 対 C、B 対 C を比較したときの差の点推定値の中央値及び 90%CI を算出した。

結果の要約

本試験の目的は、ヒトのバイオアベイラビリティに及ぼす GSK1278863 の粒子径の影響を評価することであった。この影響は 100 mg 錠剤 (X90 粒子径が ■、■、■ µm) の PK パラメータを比較して確認した。パーセンタイル (例：X90) は報告値 (例：■ µm) より小さい粒子の合計数のパーセントを示す。

13. 治験対象集団の結果

被験者の内訳及び人口統計学

被験者数	GSK1278863
計画時の被験者数[N]	30
ランダム化した被験者数[N]	30
全被験者 (安全性の解析対象) の被験者数[n (%)]	30
薬物動態の解析対象の被験者数[n (%)]	30
完了被験者数[n (%)]	30
中止被験者数 (いずれの理由でも) [n (%)]	0
重篤な有害事象による中止被験者数[n (%)]	0
有害事象による中止被験者数[n (%)]	0
中止理由[n (%)]	
追跡不能	該当なし
有害事象	該当なし
治験実施計画書からの逸脱	該当なし
その他	該当なし
人口統計学	GSK1278863
年齢(歳) [平均値 (標準偏差)] [最小値-最大値]	35.1 (11.87) [2■-5■]
性別[n (%)]	

女性	3 (10)
男性	27 (90)
BMI (kg/m ²) [平均値 (標準偏差)] [最小値－最大値]	25.38 (2.72) [19.5-29.4]
身長(cm) [平均値 (標準偏差)] [最小値－最大値]	175.4 (7.35) [57-96]
体重(kg) [平均値 (標準偏差)] [最小値－最大値]	78.0 (9.14) [158-188]
民族[n (%)]	
ヒスパニック又はラテン系	6 (20)
非ヒスパニック又は非ラテン系	24 (80)
人種[n (%)]	
黒人－アフリカ系アメリカ人／アフリカ先住民	7 (23)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0
アジア人－東アジア系	0
アジア人－日本人系	0
アジア人－東南アジア系	1 (3)
ハワイ先住民又はその他太平洋島民	0
白人－アラブ／北アフリカ系	0
白人－白人／ヨーロッパ系	22 (73)

14. 安全性の結果

14.1. 有害事象

合計 10 例の被験者から 19 件の有害事象が報告された。すべての事象は軽度と判断され、被験者の治験中止に至った事象はなかった。報告された有害事象の要約を投与レジメン別に以下に示す。

全有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	A - X90  μm (N=30) n (%)	B - X90  μm (N=30) n (%)	C - X90  μm (N=30) n (%)
有害事象発現例数	5 (17)	5 (17)	3 (10)
神経系障害	3 (10)	3 (10)	2 (7)
頭痛	2 (7)	1 (3)	1 (3)
傾眠	1 (3)	1 (3)	1 (3)
感覚鈍麻	0	1 (3)	0
胃腸障害	2 (7)	1 (3)	1 (3)
下痢	1 (3)	0	1 (3)
悪心	1 (3)	1 (3)	0
鼓腸	1 (3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (7)
背部痛	0	0	1 (3)
筋骨格痛	0	0	1 (3)
腎および尿路障害	0	0	1 (3)
尿臭異常	0	0	1 (3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (3)	0
咳嗽	0	1 (3)	0
鼻漏	0	1 (3)	0

MedDRA Ver. 20.0 で翻訳

治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された有害事象が9件、被験者6例から報告された。これらの事象について要約を以下に示す。

治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	A - X90 ■■■ μm (N=30) n (%)	B - X90 ■■■ μm (N=30) n (%)	C - X90 ■■■ μm (N=30) n (%)
有害事象発現例数	3 (10)	1 (3)	2 (7)
胃腸障害	2 (7)	1 (3)	1 (3)
下痢	1 (3)	0	1 (3)
悪心	1 (3)	1 (3)	0
鼓腸	1 (3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (3)
背部痛	0	0	1 (3)
神経系障害	1 (3)	0	1 (3)
頭痛	1 (3)	0	1 (3)
腎および尿路障害	0	0	1 (3)
尿臭異常	0	0	1 (3)

MedDRA Ver. 20.0 で翻訳

治験中に死亡に至った又は死亡に至らなかった重篤な有害事象の報告はなかった。本治験で妊娠の報告はなかった。全被験者が治験を完了した。治験薬投与又は治験の中止に至った有害事象はなかった。

15. 薬物動態の結果：

統計解析では、健康被験者に粒子径 ■■■、■■■、■■■ μm の GSK1278863 100 mg 錠を単回経口投与したときの GSK1278863 の相対的バイオアベイラビリティを比較することを重視した。幾何最小二乗平均（及び 90%信頼区間）の結果の要約を以下に示す。

血漿中 GSK1278863 及び代謝物の薬物動態パラメータの統計学的比較 （相対的バイオアベイラビリティ）

血漿中薬物動態 パラメータ	幾何最小二乗平均値の比 (90% CI)		
	投与 B vs 投与 A	投与 C vs 投与 A	投与 C vs 投与 B
GSK1278863			
AUC(0-∞)	1.01 [0.96, 1.06]	0.94 [0.90, 0.99]	0.93 [0.89, 0.98]
Cmax	0.96 [0.88, 1.05]	0.89 [0.81, 0.97]	0.92 [0.84, 1.01]
t1/2	0.98 [0.89, 1.09]	1.00 [0.91, 1.11]	1.02 [0.92, 1.13]
GSK2391220 (M2)			
AUC(0-∞)	1.01 [0.96, 1.06]	0.97 [0.92, 1.02]	0.96 [0.91, 1.01]
Cmax	0.96 [0.91, 1.02]	0.94 [0.89, 1.00]	0.98 [0.92, 1.04]
t1/2	1.00 [0.91, 1.10]	1.03 [0.94, 1.13]	1.03 [0.94, 1.14]
GSK2499166 (M4)			
AUC(0-∞)	1.01 [0.97, 1.05]	0.97 [0.92, 1.01]	0.96 [0.92, 1.00]
Cmax	0.95 [0.90, 1.01]	0.92 [0.87, 0.97]	0.97 [0.92, 1.02]
t1/2	0.99 [0.92, 1.06]	1.08 [1.01, 1.16]	1.09 [1.02, 1.17]
GSK2531398 (M6)			
AUC(0-∞)	1.01 [0.96, 1.06]	0.97 [0.93, 1.02]	0.96 [0.92, 1.01]
Cmax	0.98 [0.92, 1.03]	0.95 [0.90, 1.00]	0.97 [0.92, 1.03]
t1/2	1.02 [0.96, 1.08]	1.08 [1.02, 1.14]	1.06 [1.00, 1.13]

血漿中薬物動態 パラメータ	幾何最小二乗平均値の比 (90% CI)		
	投与 B vs 投与 A	投与 C vs 投与 A	投与 C vs 投与 B
GSK2531399 (M5)			
AUC(0-∞)	1.01 [0.96, 1.07]	0.97 [0.92, 1.02]	0.96 [0.90, 1.01]
Cmax	0.97 [0.91, 1.03]	0.92 [0.86, 0.98]	0.95 [0.90, 1.01]
t1/2	0.99 [0.95, 1.04]	1.03 [0.98, 1.08]	1.03 [0.98, 1.09]
GSK2531400 (M13)			
AUC(0-∞)	1.04 [0.97, 1.11]	0.99 [0.93, 1.06]	0.96 [0.89, 1.02]
Cmax	1.00 [0.93, 1.08]	0.97 [0.90, 1.04]	0.96 [0.89, 1.04]
t1/2	1.03 [0.95, 1.11]	1.08 [0.99, 1.17]	1.05 [0.97, 1.14]
GSK2531403 (M3)			
AUC(0-∞)	1.00 [0.95, 1.05]	0.96 [0.92, 1.01]	0.96 [0.92, 1.01]
Cmax	0.95 [0.90, 1.01]	0.93 [0.88, 0.99]	0.98 [0.92, 1.03]
t1/2	0.98 [0.90, 1.07]	1.03 [0.95, 1.12]	1.05 [0.97, 1.14]

投与 A: 100 mg GSK1278863 (X90=■ μm)

投与 B: 100 mg GSK1278863 (X90=■ μm)

投与 C: 100 mg GSK1278863 (X90=■ μm)

16. 結論

本治験で検討した粒子径 ■、■、■ μm の GSK1278863 錠は生物学的に同等であった。つまり、本治験のデータより、製剤製造で使用する有効成分が X90 粒子径最大 ■ μm まで、薬物動態パラメータに対し臨床的に有意な影響を及ぼさないことが示唆された。

17. 報告書の日付

■ 年 ■ 月

PHI115385試験

PHI115385 試験

1. 治験の標題

A Phase I, Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation (Part 1), fixed Sequence and Open-Label (Part 2), Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Oral Doses of GSK1278863A in Healthy Subjects

2. 報告書番号

2011N126439_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

治験責任医師：[REDACTED], MBBS

実施医療機関：GSK Medicines Research Unit

4. 公表文献

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;30(6):410-8.

5. 治験期間

最初の被験者の組入れ日：2011 年 3 月 31 日

最後の被験者の完了日：2011 年 6 月 3 日

6. 開発のフェーズ

第 I 相

7. 目的

主要目的：

- 日本人健康被験者に GSK1278863A を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 日本人健康被験者に GSK1278863A を単回投与したときの薬物動態を評価する。

副次目的：

- 日本人及び白人健康被験者に GSK1278863A を単回投与したときの薬物動態パラメータの用量比例性を検討する。
- 日本人及び白人健康被験者に 10、25 及び 100 mg の GSK1278863A を単回投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を比較する。
- 日本人及び白人健康被験者に GSK1278863A を単回投与したときの代謝物の薬物動態を評価する。

- 必要に応じて、日本人健康被験者に GSK1278863A を単回投与したときの総ヘモグロビン、エリスロポエチン、網状赤血球の絶対値、ヘマトクリット及び総 RBC 数への影響を評価する。
- 必要に応じて、日本人健康被験者における GSK1278863A の単回投与と他の薬力学的評価項目（VEGF、TIBC、血清鉄及び血清フェリチン）の関係を探索的に検討する。
- 必要に応じて、日本人健康被験者に 10、25 及び 100 mg の GSK1278863A を単回投与したときの薬力学を白人健康被験者と比較する。
- 必要に応じて、日本人健康被験者における種々の安全性パラメータについて濃度－反応の関係を探索的に検討する。

8. 治験方法

本試験は単施設、第 I 相、2 パートの試験であった。パート 1 は日本人健康被験者を対象とした単盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量漸増試験であった。パート 2 は白人健康被験者を対象とした非盲検、固定用量試験であった。

パート 1 では各被験者は 4 期の投与期に参加し、空腹時に GSK1278863A の 4 種類（10、25、50 及び 100 mg）中 3 種類及びこれらに相当するプラセボ（P1、P2、P3 及び P4）の投与を受けた。

パート 2 では各被験者は 3 期の投与期に参加し、空腹時に GSK1278863A の 3 種類（10、25 及び 100 mg）の投与を受けた。

スクリーニングは最初の治験薬投与開始前約 30 日以内に実施した。投与日と投与日の間には 7 日以上休薬期間を設けた。

被験者の試験参加期間（スクリーニングから事後検査まで）の合計は、パート 1 で約 4 週間、パート 2 で約 3 週間であった。

被験者数：完了例を 30 例（日本人 18 例、白人 12 例）とするのに十分な数の被験者を組み入れるように計画した。

被験者の内訳及び人口統計の要約については、13. 治験対象集団の結果に示す。

9. 診断及び主要な組入れ基準

本試験には、年齢 20 歳～55 歳、体重 50 kg 以上、BMI 18.5～29 kg/m² の日本人及び白人健康被験者を組み入れた。

10. 治療及び投与

本試験では、GSK1278863A の 5、25 及び 100 mg 錠及びこれらに相当するプラセボを使用した。提供される治験薬の詳細を以下に示す。

治験薬の詳細

投与	薬剤	用量/剤形/経路	投与頻度/投与期間	バッチ番号
D1	GSK1278863A (5 mg)	10 mg /錠剤/経口	単回投与	091221564
D2, D3	GSK1278863A (25 mg)	25 及び 50 mg/錠剤/経口	単回投与	101248774
D4	GSK1278863A (100 mg)	100 mg/錠剤/経口	単回投与	101248873
P1, P2, P3, P4	プラセボ	NA/錠剤/経口	単回投与	101249986

11. 評価基準

- 安全性の主要評価項目：有害事象の報告、安全性の臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、12 誘導心電図、臨床モニタリング／観察
- 薬物動態の主要評価項目：GSK1278863A の AUC(0-t)、AUC(0-∞)、Cmax、tmax、t1/2
- 薬物動態の副次評価項目：GSK1278863A 代謝物の AUC(0-t)、AUC(0-∞)、Cmax、tmax、t1/2
- 薬力学の評価項目：
 - ヘモグロビンの評価項目：ヘモグロビン実測値、ベースラインからの変化量、変化（上昇／低下）率、ベースラインからの最大変化量、ベースラインからの最大変化率（%）
 - その他の薬力学の評価項目：エリスロポエチンの実測値及びベースラインからの変化量、網状赤血球の絶対値、ヘマトクリット、総 RBC 数、VEGF、総鉄結合能（TIBC）、血清鉄、血清フェリチン（適宜）

12. 統計手法

被験者数は実施可能性に基づき、日本人 16 例（実薬 12 例、プラセボ 4 例）及び白人 12 例（実薬）を試験に組み入れることとした。

安全性データは GSK の IDSL（Integrated Data Standards Library）に従い、表及び／又は図の形式で表示し、記述的に要約した。

血漿中 GSK1278863 の濃度－時間データの解析は WinNonlin（バージョン 4.1）を用いたノンコンパートメント法を用いて、試験中に記録された実採取時間に基づき算出した。血漿中濃度－時間データから、可能な場合、薬物動態（PK）パラメータである最高血漿中濃度（Cmax）、Cmax 到達時間（tmax）、血漿中濃度－時間曲線下面積 [AUC(0-t)及び AUC(0-∞)] 及び終末相の半減期（t1/2）を求めた。

一覧表を作成し、各用量で得られた血漿中 PK パラメータの要約統計量 [例数、算術平均値とその 90%信頼区間（CI）、標準偏差、最小値、中央値、最大値、幾何平均値とその 90%CI、対数スケールの SD、及び%CVb] を日本人と白人のパート別に算出した。用量－PK 関係は各用量で得られた血漿中 PK パラメータをプロットした図表を用いて日本人と白人のパート別に検討した。

日本人と白人の PK パラメータについて、図表で比較した。

用量比例性は以下のパワーモデルを用いてパート別に評価した。

$\log(\text{PK パラメータ}) = \beta_0 + \beta_1 \cdot \log(\text{用量})$

β_0 は切片、 β_1 は傾きである。AUC 及び Cmax について用量比例性の評価を行った。各用量の薬力学的（PD）評価項目を日本人と白人のパート別に要約した。各用量の経時的プロファイルの平均／中央値、PD パラメータ値、ベースラインからの変化量、変化（上昇／低下）率の推移を日本人と白人のパート別に示した。

PD 評価項目の解析は、用量とベースライン時の評価を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析（ANOVA）により行った。各測定時に各用量の GSK1278863A の関心のある比較（つまり、実薬とプラセボ）について、点推定値及び 95%CI を算出した。プラセボについては、プラセボ投与を受けた全被験者から得られたデータを統合した。適切な場合、対数変換し、比（実薬：プラセボ）と 95%CI で示した。

日本人と白人の PD パラメータについて、図表で比較した。

13. 治験対象集団の結果

被験者の内訳及び人口統計学

被験者数	日本人	白人
計画時の被験者数[N]	16	12
ランダム化した被験者数[N]	19	14
全被験者（安全性の解析対象）の被験者数[n (%)]	19 (100)	14 (100)
薬物動態の解析対象の被験者数[n (%)]	19 (100)	14 (100)
完了被験者数[n (%)]	18 (95)	12 (86)
中止被験者数（いずれの理由でも）[n (%)]	1 (5)	2 (14)
重篤な有害事象による中止被験者数[n (%)]	0	0
有害事象による中止被験者数[n (%)]	1 (5)	0
中止理由[n (%)]		
有害事象	1 (5)	0
治験実施計画書からの逸脱	0	2 (14)
人口統計学		
年齢(歳) [平均値（標準偏差）]	27.5 (4.48)	27.5 (6.99)
性別[n (%)]		
女性	0	0
男性	19 (100)	14 (100)
BMI(kg/m ²) [平均値（標準偏差）]	21.81 (3.002)	24.06 (2.597)
身長(cm) [平均値（標準偏差）]	170.4 (5.32)	180.1 (8.37)
体重(kg) [平均値（標準偏差）]	63.37 (9.269)	78.46 (13.201)
民族[n (%)]		
ヒスパニック又はラテン系	0	0
非ヒスパニック又は非ラテン系	19 (100)	14 (100)
人種[n (%)]		
アジア人 – 日本人系	19 (100)	0
白人 – 白人／ヨーロッパ系	0	14 (100)

14. 薬物動態の結果

GSK1278863A 単回投与後、血漿中 GSK1278863A の薬物動態パラメータを算出した。
GSK1278863 薬物動態パラメータの要約を以下に示す。

GSK1278863 の PK パラメータ

投与法	n	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC(0-∞) (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)
日本人					
10 mg	14	160.43 (50.7)	2.00 (1.0 - 4.0)	432.1 (55.0)	1.0191 (34.6)
25 mg	15	428.32 (42.5)	2.50 (0.5 - 4.0)	1035.9 (32.6)	1.3897 (35.1)
50 mg	14	993.94 (26.7)	1.25 (0.5 - 4.0)	2257.5 (26.2)	1.7909 (16.4)
100 mg	13	2189.56 (36.7)	1.50 (1.0 - 4.0)	4898.8 (37.1)	2.1290 (34.0)
白人					
10 mg	14	135.09 (39.8)	2.00 (1.0 - 4.0)	318.6 (31.6)	0.9085 (22.1)
25 mg	14	317.47 (43.6)	1.00 (0.5 - 4.0)	809.7 (32.6)	1.1629 (30.7)
100 mg	12	1514.30 (36.7)	1.50 (0.5 - 4.0)	3360.1 (35.2)	1.7939 (27.3)

注：tmax は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均（CV%）で示した。

GSK2391220、GSK2531403、GSK2499166、GSK2531399、GSK2531398 及び GSK2531400
の薬物動態パラメータの要約を以下に示す。

GSK2391220 の PK パラメータ

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

注：tmax は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均（CV%）で示した。

1. n=13

GSK2531403 の PK パラメータ

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

注：tmax は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均（CV%）で示した。

1. n=12

GSK2499166 の PK パラメータ

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

注：tmax は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均（CV%）で示した。

1. n=13, 2. n=10, 3. n=13

GSK2531399 の PK パラメータ

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

注：tmax は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均（CV%）で示した。

1. n=8, 2. n=13, 3. n=12

GSK2531398 の PK パラメータ

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

注：tmax は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均（CV%）で示した。

1. n=14, 2. n=11, 3. n=13

GSK2531400 の PK パラメータ

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

注：t_{max} は中央値（範囲）、その他のパラメータはすべて幾何平均（CV%）で示した。

1. n=13, 2. n=12

用量比例性に関する GSK1278863 の薬物動態パラメータの統計解析の要約を以下に示す。

GSK1278863 の用量比例性に関する統計解析

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

対数変換した GSK1278863A の用量依存的パラメータである C_{max}、AUC(0-t)、AUC(0-∞) の回帰の傾きは、対数変換した (log_e) 用量の傾きと比較して約 1 であり、日本人被験者の C_{max} を除き、90%CI には 1 が含まれた。

用量比例性評価の結果、10～100 mg の用量範囲で投与したときの代謝物の血漿曝露量は投与量に比例した増加よりやや少ないことが示された。

15. 薬力学の結果

GSK1278863A 100 mg で EPO、VEGF、網状赤血球に、プラセボと比較して有意な増加が認められた。健康被験者に GSK1278863A を単回経口投与した後、ヘモグロビンに影響は認められなかった。

16. 安全性の結果**16.1. 有害事象**

治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の要約を以下に示す。

治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の要約

基本語	プラセボ	10 mg	25 mg	50 mg	100 mg	合計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
日本人	(N=19)	(N=14)	(N=15)	(N=14)	(N=13)	(N=19)
頭痛	1 (5)	1 (7)	2 (13)	1 (7)	0	2 (11)
腹痛	0	1 (7)	1 (7)	0	1 (8)	1 (5)
白人	-	(N=14)	(N=14)	-	(N=12)	(N=14)
頭痛	-	0	0	-	3 (25)	3 (21)

MedDRA Ver. 20.0 で翻訳

治験中に死亡に至らなかった又は死亡に至った重篤な有害事象の報告はなかった。プラセボ群の日本人被験者 1 例が第 3 期の 8 日目に軽度の第一度房室ブロックにより治験を中止し、治験薬との因果関係なしと判断された。

臨床検査値の評価で有害事象として報告された被験者はいなかった。有害事象として報告されたバイタルサイン異常値はなかった。日本人被験者 1 例を除き、有害事象として報告された心電図の異常値はなかった。

16.2. その他の評価

本治験の日本人被験者 17 例（89%）及び白人被験者 13 例（93%）から遺伝薬理学的研究用血液検体を採取した。

17. 結論

- 日本人及び白人被験者に 10、25、50 及び 100 mg の GSK1278863A を空腹時に投与したとき、忍容性は良好であり、身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値に臨床的に重要な異常値は認められなかった。
- 日本人及び白人被験者で投与後の有害事象が 25 件報告された。その大部分が軽度であった。日本人被験者 3 例（16%）において治験薬に関連する有害事象が 8 件、白人被験者 3 例（21%）において治験薬に関連する有害事象が 3 件報告された。最もよく見られた治験薬に関連する有害事象は頭痛であった。治験薬に関連する有害事象の件数又は重症度と治験薬に相関は見られなかった。
- GSK1278863A を漸増単回経口投与したとき、血漿中濃度は用量及び／又は人種に関わらず、投与後 1.0～2.5 時間で最高値に達し、平均 $t_{1/2}$ は 0.9～2.1 時間であった。
- 日本人被験者に 10、25、50 及び 100 mg の GSK1278863 を空腹時に投与したとき、 C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加した。同様の結果が白人被験者でも認められた。
- GSK1278863 を経口投与したとき、日本人被験者における GSK1278863 及び代謝物（GSK2391220、GSK2531403、GSK2499166、GSK2531399 及び GSK2531398）の全身曝露量は、白人被験者と比較して 1.2～1.4 倍及び 1.1～1.7 倍高かった。日本人被験者における GSK2531400 の全身曝露量は、白人被験者と概ね同程度であった。
- 健康被験者に GSK1278863A を単回経口投与したとき、ヘモグロビンに影響は認められていないが、GSK1278863A 100 mg では EPO、VEGF 及び網状赤血球にプラセボと比較して有意な増加が認められた。

18. 報告書の日付

■年 ■月

PHX111427試験

PHX111427 試験

1. 治験の標題

A Phase I, Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Oral Doses of GSK1278863A in Healthy Subjects.

2. 報告書番号

ZM2009/00008/00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

治験責任医師：[REDACTED], MD

実施医療機関：[REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]

4. 公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

5. 治験期間

2008 年 7 月 7 日～2008 年 12 月 12 日

6. 開発のフェーズ

第 I 相

7. 目的

主要目的：

健康被験者に GSK1278863A を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

1. 健康被験者に GSK1278863A を単回投与したときの薬物動態（PK）を評価する。
2. 健康被験者に GSK1278863A を単回投与したときの PK パラメータの用量比例性を検討する。
3. GSK1278863A の尿中排泄率及び腎クリアランス（CL_r）を検討する。
4. 必要に応じて、GSK1278863A 単回投与したときの総ヘモグロビンへの影響を評価する。
5. 健康被験者に GSK1278863A を単回投与したときのエリスロポエチン（EPO）、網状赤血球の絶対値、ヘマトクリット、赤血球数への影響を評価する。
6. 必要に応じて、他の薬力学的（PD）評価項目 [例：血管内皮増殖因子（VEGF）、プロヘプシジン／ヘプシジン、総鉄結合能（TIBC）、トランスフェリン飽和度（%）、血清鉄、血清フェリチン] と GSK1278863A 単回投与の関係を探索する。

7. 必要に応じて、様々な安全性パラメータについて濃度－反応の関係を探索する。

8. 治験方法

GSK1278863A は、in vitro 及び in vivo で低酸素誘導性因子（HIF）プロリルヒドロキシラーゼ、egg-laying deficiency protein nine-like protein 1（EGLN1）及び EGLN3 を阻害し、ラット及びマウスに経口投与後、EPO 及びヘモグロビンを上昇させる低分子化合物である。GSK1278863A 投与は、鉄代謝及び鉄利用を含めた赤血球生成に様々な形で影響する。更に、GSK1278863A 投与後に VEGF 産生が増加する。以上の点から、GSK1278863A は貧血患者の治療に有効であると考えられる。

本試験は、健康成人被験者において、GSK1278863A の安全性、忍容性、PK 及び／又は PD を検討する単盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量漸増、単回投与、順序並行群間比較の試験であった。貧血患者への本化合物投与に先立ち、健康被験者を対象とした本試験により、併用薬及び合併症のない状況での GSK1278863A の安全性及び忍容性を評価し、貧血患者の治療に有効と考えられる用量の設定の一助とした。

GSK1278863A 2～300 mg の 6 つの用量に相当する 6 つの用量漸増コホートにおいて、順に被験者に投与した。各コホート内で、計 6 例をランダム化し、試験開始前に作成したランダム化スケジュールに従い、バリデーション済み内部ソフトウェア（RandAll）を用いて、GSK1278863A 又はプラセボを 2 対 1（実薬 4 例対プラセボ 2 例）の割合で単回経口投与した。各コホート内で 2 つのサブコホートに分けた。1 つめのサブコホートは 2 例の被験者（1 例はプラセボ、もう 1 例は実薬）で構成した。1 つめのサブコホートから得られた急性安全性及び忍容性データを評価した後（投与後 3 日以上）、2 つめのサブコホートの残りの 4 例（プラセボ 1 例、実薬 3 例）の投与を行った。

レジメン及び投与コホートの詳細を下表に示す。

レジメン	種類
A	コホート 1 における GSK1278863A 2 mg の単回投与
B	コホート 2 における GSK1278863A 5 mg の単回投与
C	コホート 3 における GSK1278863A 15 mg の単回投与
D	コホート 4 における GSK1278863A 50 mg の単回投与
E	コホート 5 における GSK1278863A 150 mg の単回投与
F	コホート 6 における GSK1278863A 300 mg の単回投与
P	コホート 1～6 におけるプラセボ投与

GSK1278863A 投与コホートから次の高用量コホートへの移行は、治験責任医師及び GSK 治験チームによる直前の用量で得られたすべての GSK1278863A 投与被験者の安全性、忍容性及び予備的 PK/PD データのレビューに基づき決定された。

コホート 5（レジメン E）では、新たに得られた安全性及び予備的 PK/PD データの評価に基づき、GSK 治験チーム及び治験責任医師により、コホート 6（レジメン F）の用量として GSK1278863A 300 mg（計画されていた GSK1278863A の最高用量である 450 mg からの変更）が決定された。

被験者は Day -1 に治験実施施設に入院し、Day 1 に治験薬の単回投与を受けた。治験薬投与後 96 時間まで、血液及び／又は尿検体を採取した。治験期間を通して、安全性及び忍容性の評価を行った。Day 5 の治験手順完了後、治験責任医師の判断を受けて、被験者は退院した。

被験者は治験薬最終投与後の約 10～14 日に事後検査のため治験実施施設を再度来院した。

被験者数：

被験者の多くは、男性（78%）及び白人（86%）であり、平均年齢は 36.5 歳であった。

被験者の内訳及び人口統計の要約については、13.治験対象集団の結果に示す。

9. 診断及び主要な組入れ基準

適格な被験者は、18～55 歳の体重 50 kg 以上で BMI（body mass index）19 kg/m² 以上 31 kg/m² 以下の健康成人男性又は妊娠の可能性がない女性とした。

10. 治療及び投与

GSK1278863A は、円形両凸型の白色フィルムコーティング錠であり、GlaxoSmithKline 社より提供された。また、対応するプラセボ錠も GlaxoSmithKline 社より提供された。

レジメン	薬剤	含量/剤形/経路	投与頻度	バッチ番号
A, B, C, D, E 及び F	GSK1278863A	2 mg, 5 mg, 25 mg, 100 mg /錠 剤/経口	単回投与	081158212 (2 mg) 081158198 (25 mg) 081158215 (100 mg)
プラセボ	N/A	NA/錠剤/経口	単回投与	071137998 (2 mg に対応する プラセボ) 071142415 (5-25-100 mg に対応するプラセボ)

被験者は治験薬投与前に最低 10 時間絶食した。投与後 4 時間以内の食事を禁止した。

11. 評価基準

安全性及び忍容性の主要評価項目は、有害事象、臨床検査（血液学、血液生化学、尿検査、便潜血）、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、12 誘導心電図、2 誘導心電図モニタリング（テレメトリーによるモニタリング）及び臨床モニタリング／観察とした。PK の副次評価項目は、GSK1278863A の AUC(0-t)、AUC(0-∞)、Cmax、tmax、半減期（t_{1/2}）、尿中排泄率及び CL_r とした。PD の副次評価項目は、ヘモグロビン実測値、投与後のヘモグロビンの増加率及び減少率、ヘモグロビンのベースラインからの最大変化量、EPO の実測値及びベースラインからの変化量、網状赤血球の絶対値、ヘマトクリット値、総赤血球数、VEGF、プロヘプシジン、TIBC、血清鉄及び血清フェリチンとした。

12. 統計手法

症例数は実施可能性に基づいて決定した。正式な中間解析の計画及び実施はなかった。得られた安全性、PK 及び PD データについて、用量増量前に治験チーム及び治験責任医師のレビューを行った。

安全性：データは表及び／又は図の形式で表示し、記述的に要約した。安全性データ（PD 評価項目に含めた安全性データを除く）の正式な解析は実施しなかった。

PK：GSK1278863A の血漿及び尿中 PK パラメータについて要約統計量を示した。パワーモデルを用いて GSK1278863A の PK パラメータの用量比例性を評価した。その他に PK データに関する正式な統計解析は実施しなかった。

PD：投与後のヘモグロビン実測値、ベースラインからの最大変化量及び最大変化率、増加率及び減少率（ベースラインからの変化率）を含むすべてのヘモグロビン評価項目を分散分析（ANOVA）により解析した。ヘモグロビン実測値及びベースラインからの変化率について、治療、時間、治療 対 時間及びベースライン評価を固定効果とし、被験者内治療をランダム効果とした混合効果モデルにより解析した。各時点の GSK1278863A の各用量について、点推定値及び 95%信頼区間（CI）を比較（実薬 - プラセボ）のために算出した。全コホートのすべてのプラセボ投与被験者から得られたデータを併合した。

その他の PD パラメータ（すなわち EPO の実測値及びベースラインからの変化量、網状赤血球の絶対値、ヘマトクリット、総赤血球数、VEGF、プロヘプシジン、TIBC、血清鉄、並びに血清フェリチン）については、標準目盛において、想定される分布から大きく逸脱し、対数変換した EPO 実測値、VEGF 及びプロヘプシジンを除き、ヘモグロビン評価項目と同様に解析した。これらでは、比（実薬：プラセボ）及び 95% CI を用いて比較した。

13. 治験対象集団の結果

被験者の概要	
計画時の被験者数[N]	36
ランダム化した被験者数[N]	36
安全性の解析対象の被験者数[n (%)]	36 (100)
薬物動態の解析対象の被験者数[n (%)]	24 (67)
薬力学の解析対象の被験者数[n (%)]	36 (100)
完了被験者数[n (%)]	36 (100)
中止被験者数 (いずれの理由でも) [n (%)]	0
人口統計学	
年齢 (歳) [平均値 (範囲)]	36.5 (14-54)
性別[n (%)]	
女性	8 (22)
男性	28 (78)
BMI (kg/m ²) [平均値 (範囲)]	26.0 (20.0-30.7)
身長(cm) [平均値 (範囲)]	174.1 (160-199)
体重(kg) [平均値 (範囲)]	78.9 (51.2-99.3)
民族[n (%)]	
ヒスパニック又はラテン系	1 (3)
非ヒスパニック又は非ラテン系	35 (97)
人種[n (%)]	
黒人－アフリカ系アメリカ人／アフリカ先住民	4 (11)
白人－白人／ヨーロッパ系	31 (86)
アフリカ系アメリカ人・白人	1 (3)

14. 安全性の結果

14.1. 有害事象

死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止はなかった。最も多く報告された有害事象（計2例以上）は、頭痛、悪心、腹痛及び鼓腸であった（下表参照）。頭痛、悪心及び鼓腸はプラセボ群でも報告された。

基本語	プラセボ (n=12) n (%)	レジメン A (n=4) n (%)	レジメン B (n=4) n (%)	レジメン C (n=4) n (%)	レジメン D (n=4) n (%)	レジメン E (n=4) n (%)	レジメン F (n=4) n (%)
有害事象発現例数	6 (50)	2 (50)	1 (25)	2 (50)	2 (50)	1 (25)	3 (75)
頭痛	1 (8)	1 (25)	0	0	0	0	1 (25)
悪心	1 (8)	0	0	1 (25)	0	0	1 (25) ¹
腹痛	0	0	0	0	1 (25) ¹	0	1 (25)
鼓腸	1 (8)	0	1 (25)	0	0	0	0

MedDRA Ver. 20.0 で翻訳

1. 治験薬との因果関係ありと判定された有害事象

レジメン A = 2 mg GSK1278863A

レジメン B = 5 mg GSK1278863A

レジメン C = 15 mg GSK1278863A

レジメン D = 50 mg GSK1278863A

レジメン E = 150 mg GSK1278863A

レジメン F = 300 mg GSK1278863A

プラセボ= すべてのコホートのプラセボ投与後のデータを併合

14.2. 臨床検査値の評価及びその他の安全性評価

投与後に臨床的に重要な可能性あり (PCI) と判断されたバイタルサインが 4 例 (レジメン A の 3 例及びレジメン D の 1 例) で認められた。投与後に PCI と判断された心電図パラメータが 4 例 (プラセボ 1 例、レジメン A、B 及び E で各 1 例) で認められた。PCI と判断されたバイタルサイン及び心電図パラメータはすべて一過性であり、無処置で消失し、治験責任医師により臨床的に重要であるとみなされたものはなかった。PCI と判断された臨床検査値が 11 例 (レジメン A、B、D 及び E で各 1 例、レジメン C で 2 例、プラセボ 5 例) で認められたが、その多くは、PCI の上限値 (32 mmol/L) をわずかに上回った重炭酸塩値であった。注意すべき点として、重炭酸塩値の医療機関の基準値上限は 34 mmol/L であったことから、PCI と判断された臨床検査値はいずれも臨床的に重要であるとはみなされず、臨床検査値 (血液学及び/又は血液生化学) の変動に関連した有害事象はなかった。

15. 薬物動態の結果

GSK1278863A は単回投与後速やかに吸収され、コホートの t_{max} の中央値は投与後 1.25～2.00 時間であった。各コホートの $t_{1/2}$ の幾何平均値は 0.79～3.99 時間であり、用量増量に伴い延長すると考えられた。

単回投与後の血漿中 GSK1278863A の薬物動態パラメータ

用量	N	C _{max} (ng/mL) ¹	T _{max} (h) ²	AUC(0-t) (ng.h/mL) ¹	AUC(0-∞) (ng.h/mL) ¹	t _{1/2} (h) ¹
2 mg	4	29.4 (15.3)	2.00 (1.00-4.00)	74.3 (11.6)	78.0 (14.1)	0.79 (11.2)
5 mg	4	93.8 (31.5)	1.58 (1.00-2.00)	198 (32.0)	200 (31.7)	0.83 (9.8)
15 mg	4	286 (30.1)	1.50 (0.50-2.00)	647 (18.4)	650 (18.1)	1.40 (44.9)
50 mg	4	521 (42.4)	1.25 (1.00-3.00)	1685 (30.7)	1694 (30.8)	2.39 (22.0)
150 mg	4	1849 (37.9)	2.00 (1.50-2.50)	5185 (33.7)	5193 (33.6)	2.73 (26.1)
300 mg	4	3678 (21.7)	1.75 (1.50-3.00)	10793 (24.7)	10809 (24.7)	3.99 (10.9)

1. 幾何平均値(CV%)

2. 中央値 (範囲)

用量の 2～300 mg までの増量に伴い、AUC(0-∞)及び C_{max} を含む血漿中 GSK1278863A の曝露量は比例して増加した。

尿中 PK パラメータは、GSK1278863A 300 mg を投与した被験者でのみ検討した。GSK1278863A の尿中排泄率は極めて低く、平均腎クリアランスは 0.003 L/h であり、未変化体の尿中回収率は 0.01%と低かった。

16. 薬力学の結果

ヘモグロビンの実測値及び増加率及び減少率について、各々の測定時点の実薬及びプラセボ間に有意差は認められなかった。ヘモグロビンのベースラインからの最大変化量 (又はベースラインからの最大変化率) において、実薬及びプラセボ間に有意差は認められなかった。高用量 (50 mg、150 mg 及び 300 mg) の GSK1278863A を投与した際の統計解析において、プラセボと比べて、投与後 6、8、10、12 及び 24 時間に EPO の有意な増加が示された。投与後 6 時間から 24 時間にかけて、GSK1278863A の用量依存的な影響が認められると考えら

れた。網状赤血球の絶対値について、72 及び 96 時間の測定時点並びに事後検査時において、GSK1278863A 300 mg 投与では、プラセボと比べて有意な増加が認められた。同様の結果が、網状赤血球数のベースラインからの変化量でも認められた。ヘマトクリット及び赤血球数について、いずれの時点においても、絶対値及びベースラインからの最大変化量のいずれにも、実薬及びプラセボ間に有意差は認められなかった。

GSK1278863A 高用量投与群（150 及び 300 mg）で投与後 6 時間から 24 時間までの VEGF 増加について、有意差又は境界域の有意差が認められた。プロヘプシジンの統計解析から、GSK1278863A 5 及び 50 mg 投与は、投与後 8、10、12 及び 24 時間後においてプラセボ群と比べてプロヘプシジンの増加が認められた。GSK1278863A による TIBC 及び TIBC のベースラインからの変化量に対する明らかな影響又は用量に関連した影響は認められなかった。GSK1278863A の高用量（150 及び 300 mg）投与により、投与後 72 及び 96 時間の血清鉄及び血清フェリチンはプラセボと比べて著しく低下した。GSK1278863A の高用量（150 及び 300 mg）投与により、投与後 72 及び 96 時間における血清鉄はベースラインから最大の低下を示したが、150 mg 群では、投与後 24、72 及び 96 時間にプラセボと比べて最大の有意な低下が認められた。GSK1278863A の最高用量（300 mg）投与により、投与後 72 及び 96 時間後並びに事後検査時の血清フェリチンのベースラインからの減少量は、プラセボと比べて一貫して最大であった。

17. 結論

- 本試験において、健康成人被験者に GSK1278863A 単回経口投与を実施した結果、概ね良好な忍容性を示した。
- GSK1278863A は単回投与後速やかに吸収され、様々な用量において、 t_{max} （中央値）は投与後 1.25～2.00 時間であった。
- GSK1278863A は全身循環血中から速やかに消失し、終末相の半減期は短く、2～300 mg の用量範囲において 0.8～4.0 時間であった。低用量では、定量下限未満に低下した血漿中濃度による影響を受けた可能性がある。
- 2 mg から 300 mg の単回投与を行った結果、血漿中曝露量は用量に比例して増加し、GSK1278863A の薬物動態は線形性を示した。
- GSK1278863A の尿中排泄は極めて低く、300 mg での尿中未変化体排泄率は用量のわずか 0.01%であった。
- GSK1278863A を健康成人被験者に単回投与したとき、ヘモグロビンに影響は認められなかったが、GSK1278863A 50、150 及び 300 mg 投与群ではプラセボ群と比べて循環血漿中 EPO に有意な増加が認められた。

18. 報告書の日付

■年 ■月

PHI112842試験

PHI112842 試験

1. 治験の標題

A Phase I, Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Repeat Oral Doses of GSK1278863A in Healthy Subjects

2. 報告書番号

RM2009/00585/01

3. 治験責任医師及び実施医療機関

治験責任医師：A/Prof. [REDACTED], MB ChB, MD, FRACP, FRCP

実施医療機関：[REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Australia, [REDACTED]

4. 公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

5. 治験期間

2009 年 3 月 16 日～2009 年 7 月 7 日

6. 開発のフェーズ

第 I 相

7. 目的

主要目的：

- 健康被験者に GSK1278863A を反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：

- 健康被験者に GSK1278863A を反復投与したときの薬物動態（PK）を評価する。
- 健康被験者に GSK1278863A を反復投与したときの累積の程度及び定常状態への到達を評価する。
- 健康被験者に GSK1278863A を反復投与したときの PK パラメータの用量比例性を評価する。
- GSK1278863A を反復投与したときの総ヘモグロビン及び胎児性ヘモグロビンに対する影響を評価する。
- 健康被験者に GSK1278863A を反復投与したときのエリスロポエチン（EPO）、網状赤血球の絶対値、ヘマトクリット、及び総赤血球数（RBC）に対する影響を評価する。

- 必要に応じて、GSK1278863A の反復投与とその他の薬力学（PD）的評価項目 [（血管内皮増殖因子（VEGF）、ヘプシジン、総鉄結合能（TIBC）、トランスフェリン飽和度（%）、血清鉄、血清フェリチン、胎児性ヘモグロビン] との関係を探索的に検討する。
- 必要に応じて、関連する安全性パラメータ及び PD 的評価項目について、濃度－作用の関係を探索的に検討する。

8. 治験方法

本試験は、健康成人被験者に GSK1278863A を反復投与したときの安全性、忍容性、PK、及び／又は PD を評価する、単盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量漸増試験であった。最初の計画では、GSK1278863A 15、25、50、及び 150 mg の 4 用量を 1 日 1 回投与する予定であった。

計画していた用量の調整は、得られたデータ（投与調整又は投与中止に関する安全性及び PK 基準）に基づいて行った。用量は、最高 300 mg まで増減可能であった。25 mg 又は 150 mg のレジメンは、1 日 2 回投与、1 日の総用量が最高 300 mg（150 mg 1 日 2 回）まで調整可能であった。また、得られたデータに基づいて用量／コホートの追加又は削除及び追加被験者の登録が可能であった。

投与コホートは 6 例の被験者で構成され、各コホート内で、被験者は GSK1278863A 投与群又はプラセボ群に 2 : 1 の比（実薬 4 例：プラセボ 2 例）でランダムに割り付けられた。各被験者は、14 日間、1 日 1 回投与を受けた。被験者は 1 つのコホートにのみ参加した。

本試験で最終的に使用した各コホートにおける GSK1278863A の用量及び投与レジメンを下記の表に示す。25 mg 1 日 2 回投与、及び予定していた 150 mg の代わりに 75 mg 及び 100 mg 1 日 1 回投与のコホートを含めた。

投与方法

コホート	投与レジメン	n	用量(mg)	投与頻度
1	A	4	15	1 日 1 回
		2	プラセボ	1 日 1 回
2	B	4	50	1 日 1 回
		2	プラセボ	1 日 1 回
3	C	4	75	1 日 1 回
		2	プラセボ	1 日 1 回
4	D	4	25	1 日 2 回
		2	プラセボ	1 日 2 回
5	E	4	100	1 日 1 回
		2	プラセボ	1 日 1 回

被験者数（計画時及び解析時）：

本試験は、計 24 例を対象に、追加コホートにより被験者の追加を選択できるよう計画された。計 30 例を組み入れ、30 例を解析した。解析には、ランダム化割付けの解析対象集団

に 30 例、安全性の解析対象集団に 30 例、薬物動態（血漿中濃度）の解析対象集団に 20 例、薬物動態（パラメータ）の解析対象集団に 20 例、薬力学の解析対象集団に 30 例を含めた。

9. 診断及び主要な組入れ基準

年齢 18～55 歳、body mass index (BMI) 19～31 kg/m² の健康成人男性又は女性を組み入れることとした。女性は妊娠の可能性がなく、男性は避妊具の使用に同意する必要があるとした。

10. 治療及び投与

被験薬の用量、バッチ番号、及び投与方法：

5、25、及び 100 mg の GSK1278863A 錠（バッチ番号はそれぞれ 081158178、081158198、及び 081158215）を用いて 15、25、50、75、及び 100 mg を経口投与した。25 mg は 1 日 2 回投与を行い、その他の用量はすべて 1 日 1 回投与を行った。

対照薬の用量、バッチ番号、及び投与方法：

GSK1278863A（バッチ番号 071142415）5、25、及び 100 mg の 3 種すべての含量に相当するプラセボ錠を用いた。25 mg の 1 日 2 回投与コホートに対応する 1 日 2 回投与を除き、すべての投与は 1 日 1 回行った。

試験期間：

14 日間にわたり、1 日 1 回又は 2 回、治験薬（GSK1278863A 又はプラセボのいずれか）の経口投与を行った。

11. 評価基準

主要評価項目：

- 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、12 誘導心電図、2 誘導心電図モニタリング（テレメトリーによるモニタリング）、及び臨床モニタリング／観察

副次評価項目：

- Day 1 の 0 時間から無限大時間まで外挿したときの血漿中濃度－時間曲線下面積 [AUC(0-∞)]、Day 1 及び 14 の投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積 [AUC(0-τ)]、最高血漿中濃度 (C_{max})、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max})、及び終末相の半減期 (t_{1/2})
- Day 1 及び 14 の 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 [AUC(0-24)]（1 日 2 回投与解析及び 1 日 1 回対 1 日 2 回投与比較解析はコホート 2 及び 4 のみ）
- Day 2、4、6、8、10、及び 12 の投与間隔の最後における血漿中トラフ濃度 (C_t)
- ヘモグロビンの実測値、上昇率、ベースラインからの最大変化量、及び投与中止後の減少率

- 胎児性ヘモグロビンの実測値、ベースラインからの変化量、総ヘモグロビンに対する比率
- その他の PD 変数：必要に応じて、EPO の実測値及びベースラインからの変化量、網状赤血球の絶対値、ヘマトクリット、総 RBC 数、VEGF、ヘプシジン、TIBC、トランスフェリン飽和度 (%)、血清鉄、血清フェリチン、及び胎児性ヘモグロビン

12. 統計手法

正式な統計的仮説の検定は行わなかった。興味のある比較に関する変数の範囲を得るため、推定手法を用いた。PK パラメータには、要約統計量（平均、標準偏差、中央値、最小値、最大値）並びに、必要に応じて、点推定値及び対応する 95%信頼区間（CI）を算出した。

データの可能な場合、パワーモデルを用いて GSK1278863A の用量範囲での用量比例性の予備検討を行った。

必要に応じて、GSK1278863A の反復経口投与と様々な PD パラメータとの関連、及び濃度－作用（様々な安全性パラメータ）の関連について、探索的解析を行った。

13. 治験対象集団の結果

13.1. 被験者の内訳

計 30 例を本試験に組み入れ、投与レジメンにランダムに割り付けた。このうち、29 例は試験を完了し、1 例は有害事象により試験を中止した。有害事象により試験を中止した被験者は、25 mg 1 日 2 回投与群であり、Day 5 に投与を中止した。100 mg 投与群の 1 例は、有害事象により Day 7 の投与を行わず、Day 8 に投与を継続し、試験を完了した。

女性を試験参加から除外する方針はなかったが、治験対象集団はすべて男性であった（30 例中 30 例、100.0%）。被験者は主に白人であり（30 例中 28 例、93.3%）、平均年齢は 25.9 歳、平均体重は 76.84 kg、平均 BMI は 24.0 kg/m² であった。投与群間に顕著な差は認められなかった。

14. 安全性の結果

14.1. 有害事象

最も多くみられた有害事象（全体で計 2 例以上で報告）は、上気道感染（4 例）、頭痛（3 例）、嗜眠（3 例）、筋肉痛（2 例）、及び下痢（2 例）であった。すべての GSK1278863A 投与群を通じて、2 例を超える被験者で認められた有害事象は頭痛（3 例）及び嗜眠（3 例）のみであった。100 mg 投与群の 2 例で頭痛が認められた。プラセボ群の 2 例で上気道感染が認められた。

有害事象が認められた患者の割合が最も高かった投与群は 100 mg 投与群であり、3 例（75.0%）で 6 件の有害事象が認められた。75 mg 投与群では 2 例（50.0%）で 6 件の有害事象が認められた。

ほとんどの有害事象は軽度であった。中等度の有害事象は2件で、その内訳は頭痛（100 mg 投与群）及び腹痛（25 mg 1日2回投与群）であった。重度の有害事象は認められなかった。

3件の有害事象は治験薬と関連する可能性があると判断され、その内訳は上気道感染（プラセボ群）、腹痛（25 mg 1日2回投与群）及び倦怠感（100 mg 投与群）であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。25 mg 1日2回投与群の1例は有害事象（腹痛）により試験を中止した。

14.2. 臨床検査値の評価及びその他の安全性評価

血液生化学的検査

10例（プラセボ群3例、50 mg 1日1回投与群1例、75 mg 1日1回投与群3例、100 mg 1日1回投与群1例、及び25 mg 1日2回投与群2例）において、臨床的に重要な可能性のある血液生化学的検査値が認められた。臨床的に重要な可能性のある血液生化学的検査値のうち8件は、上限値（32 mmol/L）を超える重炭酸塩値であり、これは臨床的に重要な可能性の範囲の上限値でもある。重炭酸塩値上昇はいずれも臨床的に重要ではないとみなされた。

2例において、臨床的に重要な可能性のある肝機能検査値が認められた。25 mg 1日2回投与群の1例で認められたDay 28のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値が臨床的に重要な可能性があり、133 U/L（基準値：12～42 U/L）であった。100 mg 投与群の1例で認められたDay 28のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値が106 U/L（基準値：12～42 U/L）、Day 21のビリルビン値が110 µmol/L（基準値：0～23 µmol/L）であり、いずれも臨床的に重要な可能性があった。臨床的に重要な可能性があるとされた数値はいずれも臨床的に重要ではないとみなされ、これらの肝機能検査値と因果関係のある有害事象は認められなかった。

プラセボ群及びすべてのGSK1278863A 投与群の平均クレアチンキナーゼ濃度は、Day 2～17の間にベースライン未満に低下し、その後、Day 28にベースライン値を上回った15 mg 投与群を除き、Day 21にベースライン値を上回った。Day 21において、プラセボ群及びすべての投与群の平均クレアチンキナーゼ濃度は基準値範囲内であった（60～285 U/L）。Day 28のプラセボ群の平均は146.0 U/L（範囲：57～260 U/L）であり、ベースライン値である115.5 U/L（範囲：64～187 U/L）と同様であり、すべて基準値範囲内であった。Day 28において、15 mg 投与群では2例が基準値上限を上回っており、数値は302及び534 U/L；50及び75 mg 投与群ではすべて範囲内；100 mg 投与群では2例が基準値上限を上回っており、数値は287及び5528 U/L；25 mg 1日2回投与群では残り3例中1例のクレアチンキナーゼ濃度が基準値上限を上回っており、2618 U/Lであった。

血液学的検査

5例（プラセボ群1例、50 mg 投与群1例、及び75 mg 投与群3例）において、臨床的に重要な可能性のある血液学的検査値が認められた。臨床的に重要な可能性のある血液学的検査値はすべて、基準値下限を下回る白血球、好中球、又はリンパ球であった。プラセボ群の1例及び75 mg 投与群の3例では、血液学的検査値は3日以内に臨床的に重要な可能性のな

いレベルに回復した。50 mg 投与群の 1 例は、ベースラインで臨床的に重要な可能性のある好中球値（低値）を示し、試験期間終了時まで継続した。臨床的に重要な可能性のある血液学的検査値はいずれも臨床的に重要ではないとみなされ、血液学的検査値の変化と因果関係のある有害事象は認められなかった。

75 mg、100 mg 1 日 1 回投与群及び 25 mg 1 日 2 回投与群の平均血小板数は、Day 7～18 にベースラインを上回った。50 mg 投与群の血小板数の増加は一貫しておらず、15 mg 投与群では増加は認められなかった。75 mg 投与群で Day 17 に認められたベースラインからの最大平均変化量は $64.5 \times 10^9/L$ であった。血小板数はいずれも臨床的に重要な可能性はないとみなされ、血小板数の変化と因果関係のある有害事象は認められなかった。

バイタルサイン

バイタルサインと関連のある有害事象又は臨床的に重要な可能性のある値は認められなかった。

心電図

11 例（プラセボ群 7 例、50、75、及び 100 mg 1 日 1 回投与群並びに 25 mg 1 日 2 回投与群各 1 例）で、臨床的に重要な可能性のある心電図データが認められた。プラセボ群 7 例中 5 例で、臨床的に重要な可能性のある QRS 群の延長が認められた。また、臨床的に重要な可能性のある QRS 群の延長が認められたプラセボ群 5 例中 1 例で、臨床的に重要な可能性のある PR 間隔の延長が認められた。100 mg 投与群の 1 例で、臨床的に重要な可能性のある PR 間隔の延長が認められた。

10 例（プラセボ群 4 例、50 及び 100 mg 1 日 1 回投与群各 1 例、並びに 75 mg 1 日 1 回投与群及び 25 mg 1 日 2 回投与群各 2 例）で、1 件以上の投与後の 12 誘導心電図異常が認められた。

心電図異常が認められた被験者 10 例中 7 例は、臨床的に重要な可能性のある心電図パラメータ値に相当した。臨床的に重要な可能性のある心電図パラメータ値と相関する所見には、プラセボ群 1 例及び 100 mg 投与群 1 例の AV 伝導遅延／AV ブロック、プラセボ群、50 及び 75 mg 投与群各 1 例の QTcF/QTcB 延長、プラセボ群 1 例の不完全な右脚ブロック、並びに 25 mg 1 日 2 回投与群 1 例の PR 間隔延長が含まれた。

心電図異常が認められた 3 例は臨床的に重要な可能性のある心電図パラメータ値に相当しなかった。プラセボ群 1 例及び 25 mg 1 日 2 回投与群 1 例で異所性心房調律が認められた。また、このプラセボ群の被験者では 75 mg 投与群の被験者 1 例と同様に 1 件の QTc 延長が認められた。

心電図パラメータの異常はすべて無症候性であり、無処置で消失し、心電図値の変化又は臨床的に重要な可能性のある心電図パラメータ値と因果関係のある有害事象は認められなかった。

15. 薬物動態の結果

GSK1278863A の PK パラメータの要約を以下の表に示す。

GSK1278863A の薬物動態パラメータの要約（薬物動態の解析対象集団）

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

Source: PH112842 試験 CSR Table 101546.1 及び 101546.2

注：tmax は中央値（最小値、最大値）、累積係数は比（90%CI）、その他のパラメータはすべて幾何平均（CV%）で示した。

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

投与後約 1～4 時間に Cmax に達したが、tmax は被験者内及び被験者間で変動した。

GSK1278863A の PK は二相性であった。

PK パラメータである Cmax、AUC(0-24)、及び AUC(0-∞)の用量比例性をパワーモデル解析により評価した。GSK1278863A の Cmax、AUC(0-24)、及び AUC(0-∞)は、15～100 mg の範囲で用量に比例して増加し、パワーモデル解析による傾きの 90%CI は 1.000 付近であった。

Cmax の被験者間変動は、用量範囲全体で中程度又は高度であり、Day 1 及び 14 の変動係数（CV%）は約 7.07～59.31%であった。AUC(0-∞)の被験者間変動は、用量範囲全体で中程度であり、Day 1 の CV%は約 16.35～29.49%であった。

Day 1 及び 14 の Cmax 及び AUC(0-24)の幾何平均値は同程度であり、1 日 1 回投与時に明らかな累積は認められなかった。また、Ct の解析からも投与期間を通して累積は認められず、血漿中濃度は本質的に Day 2 までに定常状態に達した。

25 mg 1 日 2 回投与後の GSK1278863A の PK を 50 mg 1 日 1 回投与群と比較した。25 mg 1 日 2 回投与群と 50 mg 1 日 1 回投与群の AUC(0-24)に顕著な差は認められなかった。

16. 薬力学の結果

平均 EPO 濃度及び網状赤血球数は、用量増量に伴い鋭敏な反応を示した。EPO は GSK1278863A に関する高感度な指標であり、平均 EPO 濃度はすべての GSK1278863A 投与群で投与初日に上昇した。GSK1278863A の最低用量である 15 mg 投与群では、Day 1 の平均 EPO 濃度がベースラインを上回り 28.8 mIU/mL (95%CI: 14.04~43.57) に上昇し、プラセボ群ではベースラインからの平均変化量が 1.0 mIU/mL (95%CI: 0.38~1.68) であった。50、75、及び 100 mg 投与群では Day 1 のベースラインからの平均変化量がそれぞれ 52.1 mIU/mL (95%CI: 34.50~69.72)、649.6 mIU/mL (95%CI: 348.22~950.93)、及び 718.1 mIU/mL (95%CI: 361.68~1074.6) であった。これらの投与群では、EPO 濃度は投与後 6~10 時間に最高値に達した。25 mg 1 日 2 回投与群では、平均 EPO 濃度はベースラインから 156.4 mIU/mL (95%CI: 71.31~241.49) 上昇し、同日の 2 回目の投与後約 8 時間 (初回投与後 20 時間) に最高値に達した。

平均網状赤血球数は、すべての GSK1278863A 投与群で Day 3 にベースラインを上回った。GSK1278863A の最低用量である 15 mg 投与群では、平均網状赤血球数は Day 2 からベースラインを上回り、Day 15 に最大変化量に達した [$21.3 \times 10^9/L$ (95%CI: 8.50~51.10)]。15 mg 投与群では、ベースラインを上回る平均網状赤血球数の増加がみられ、Day 2~16 でプラセボ群を上回ったが、95%CI はプラセボ群と重複していた。Day 15 におけるプラセボ群のベースラインからの平均変化量は $5.3 \times 10^9/L$ (95%CI: -4.92~15.52) であった。

その他のすべての投与群では、平均網状赤血球数は Day 2 又は 3 から速やかに増加し、Day 7 又は 9 にベースラインからの最大変化量に達した。その後、Day 15 及び 16 に一貫した数値まで減少した。50 mg 投与群では、Day 7 に最高値が認められた。Day 14 では 50、75、及び 100 mg 1 日 1 回投与群並びに 25 mg 1 日 2 回投与群でみられた網状赤血球数のベースラインからの平均変化量は $70 \sim 92 \times 10^9/L$ 以上であり、Day 21 までにすべての投与群でベースラインの数値未満に減少した。

プラセボ群の平均総 RBC 数は Day 3 から減少し、試験終了時にはベースライン未満を維持していた (Day 15 までに $0.2 \times 10^{12}/L$ 減少)。すべての GSK1278863A 投与群で平均総 RBC 数は増加し、Day 5 からプラセボ群の数値を上回った。15 mg 投与群を除いたすべての投与群で、Day 16 及び/又は 17 に RBC 数は最高値に達した [$0.2 \sim 0.5 \times 10^{12}/L$ (RBC 前駆細胞である網状赤血球の増加と比較するため換算すると、 $200 \sim 500 \times 10^9/L$)]。すべての GSK1278863A 投与群の平均 RBC 数は、Day 28 でベースライン以上を維持していた一方で、プラセボ群ではベースライン未満であった。同様の変化がヘマトクリットでも認められた。

プラセボ群を含めすべての投与群で、平均ヘモグロビン濃度は Day 2 にベースライン濃度を上回った。すべての GSK1278863A 投与群で、ヘモグロビン濃度は概ね上昇し、投与期間終了時 (Day 15) にはすべて上昇した。投与群によるが、ヘモグロビン濃度は概ね Day 16~18 から事後検査 (Day 28) にかけてベースライン値に近づく傾向が認められた。例外として、25 mg 1 日 2 回投与群の Day 28 では、平均値が高値を維持していたが、95%CI は他のすべての実薬群及びプラセボ群と重複していた。

プラセボ群では、ヘモグロビン濃度のベースラインからの平均変化量は Day 3 に負の値になり、投与期間 (Day 15) 及び事後検査 (Day 28) を通して負の値を維持した。プラセボ群のヘモグロビン濃度のベースラインからの最大平均変化量は 7.8 g/L の低下であった。

ヘモグロビン濃度のベースラインからの最大平均変化量は 50、75、及び 100 mg 1 日 1 回投与群並びに 25 mg 1 日 2 回投与群で 9.3 g/L 以上であり、15 mg 1 日 1 回投与群で 5.8 g/L であった。従来の単位である g/dL を用いると、今回の数値は 50 mg 以上の GSK1278863A 投与に対し 2 週間で約 1 g/dL の上昇であった。これは、組換えヒト EPO の使用において、用量減量を伴わない最大の上昇率である。

特に注目すべき点は、Day 15 の投与期間終了時にみられたヘモグロビン濃度のベースラインからの最大平均変化量である。すべての GSK1278863A 投与群で、概ねヘモグロビン濃度は上昇する傾向が認められ、Day 15 までの 15、50、75、及び 100 mg 1 日 1 回投与群並びに 25 mg 1 日 2 回投与群のベースラインからの平均変化量は、それぞれ 2.3 g/L (95%CI: -8.15~12.65)、9.9 g/L (95%CI: 4.14~15.73)、10.0 g/L (95%CI: 2.45~17.55)、6.5 g/L (95%CI: 2.24~10.76)、及び 9.5 g/L (95%CI: -10.49~29.49) であった。これは、Day 15 までの変化量が -6.0 g/L (95%CI: -9.64~-2.43) であったプラセボ群と対照的であった。

各 PD マーカーの最大反応時間を要約すると、GSK1278863A 投与から EPO 産生亢進による網状赤血球の動員及び産生増加並びに最終的に網状赤血球から RBC への成熟へ至るまでの各反応が観察可能である。Day 1 及び 14 の GSK1278863A の平均 t_{max} は、投与後約 1~3 時間であった。EPO 濃度の初期上昇は投与後 6 時間で認められ、EPO 濃度は投与後 8~10 時間に最高値に達し、投与後 24 時間にベースライン濃度に回復した。また、網状赤血球数も迅速な反応を示し、Day 3 に初期上昇が認められ、Day 7~9 に最高値に達した。網状赤血球数は投与を中止するまで高値を維持した。ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度及び RBC 数の反応はすべて同時に Day 7 から上昇傾向を示し、およそ Day 16 までに最高値に達し、Day 28 まで緩やかに低下した。

50 mg 以上の投与群では、プラセボ群と比べて投与期間中に TIBC 及び UIBC はベースラインから上昇する傾向がみられ、血清鉄、トランスフェリン飽和度 (%) 及びフェリチン値はベースラインから低下する傾向がみられた。

すべての GSK1278863A 投与群で、平均ヘプシジン濃度は投与期間中にベースラインを下回り、多くの数値は定量下限未満 (<5 ng/mL) であった。Day 14 において、最低用量である GSK1278863A 15 mg 投与群を含むすべての実薬投与群のベースラインからの低下量の CI はプラセボ群と重複しなかった。Day 21 までに測定値はベースラインを上回るまでに回復した。プラセボ群ではヘプシジン濃度に明らかな影響は認められなかった。

GSK1278863A 15 及び 50 mg 1 日 1 回投与群並びに 25 mg 1 日 2 回投与群において、Day 1 及び 14 の VEGF 濃度のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群と比べて高い傾向が認められたが、CI は大きく重複していた。対照的に、75 及び 100 mg 投与群ではベースラインからの平均変化量は顕著に上昇し、同日のプラセボ群の値と比べて CI の重複は認められなかった。

17. 結論

- 投与後約 1～4 時間に C_{max} に達したが、t_{max} の被験者内及び被験者間変動がみられた。
- 15 mg～100 mg を 1 日 1 回投与したときの C_{max}、AUC(0-∞)、及び AUC(0-τ)として測定した曝露量は、用量に比例して増加した。
- 血漿中 GSK1278863A 濃度は二相性で低下した。
- 投与期間 14 日間にわたり C_{max} 又は AUC(0-τ)のいずれにおいても顕著な累積は認められず、血漿中濃度は Day 2 までに定常状態に達した。
- 1 日 2 回投与群では曝露量が高い傾向が認められたが、AUC(0-24)において、25 mg 1 日 2 回投与群と 50 mg 1 日 1 回投与群との間に顕著な差は認められなかった。
- プラセボ群では、平均ヘモグロビン濃度は Day 3 にベースラインを下回り始め、Day 15 の時点で -6.0 g/L (95%CI: -9.64～-2.43) であった。対照的に、GSK1278863A 投与群では Day 15 までに平均ヘモグロビン濃度の上昇がみられ、15、50、75、及び 100 mg 1 日 1 回投与群並びに 25 mg 1 日 2 回投与群で、それぞれ 2.3 g/L (95%CI: -8.15～12.65)、9.9 g/L (95%CI: 4.14～15.73)、10.0 g/L (95%CI: 2.45～17.55)、6.5 g/L (95%CI: 2.24～10.76)、及び 9.5 g/L (95%CI: -10.49～29.49) であった。変化量 (2 週間で約 1 g/dL) は、組換え EPO 製剤に推奨される 2 週間での最大変化量と同等である。
- GSK1278863A 15～100 mg の 1 日 1 回投与群では、平均 EPO 濃度の上昇が投与後 6 時間で認められ、投与後 6～10 時間で最高値に達し、低用量の GSK1278863A 投与群ほど最高値への到達が早かった。25 mg 1 日 2 回投与群では、EPO 濃度は 20 時間後、同日の 2 回目投与の 8 時間後に最高値を示した。この傾向は Day 1 及び 14 の両方で認められた。プラセボ群では、EPO の日内変動は認められなかった。
- GSK1278863A 15～100 mg 1 日 1 回投与群では、網状赤血球数の増加がおおよそ Day 3 から認められた。15 mg 投与群では、Day 15 にベースラインからの最大変化量に達し、その後減少した。50、75、及び 100 mg 1 日 1 回投与群では、Day 7～9 に最高値に達した。25 mg 1 日 2 回投与群では、網状赤血球数は Day 9 に最高値に達し、Day 11～15 には減少し定常状態を維持した。
- プラセボ群では、RBC 数は Day 3 にベースライン未満に減少し始め、Day 15 には $-0.2 \times 10^{12}/L$ であった。対照的に、すべての GSK1278863A 投与群では、Day 15 までに平均 RBC 数は $0.2 \sim 0.5 \times 10^{12}/L$ に増加した。
- プラセボ群では、RBC 数、ヘマトクリット、及びヘモグロビン濃度がおおよそ Day 3 から減少し始めた。
- GSK1278863A 投与群では、RBC 数、ヘマトクリット、及びヘモグロビン濃度は投与期間中に増加し始め、おおよそ Day 16 に最高値に達した。
- 50 mg 以上の投与群では、TIBC 及び UIBC はプラセボ群と比べて投与期間中にベースラインから上昇する傾向がみられた。
- 50 mg 以上の投与群では、血清鉄、トランスフェリン飽和度 (%) 及びフェリチン値はプラセボ群と比べて投与期間中にベースラインから低下する傾向がみられた。
- すべての GSK1278863A 投与群の平均ヘプシジン濃度は、投与期間中にベースラインから低下し、多くは定量下限未満 (<5 ng/mL) であった。最終投与後 7 日間でベースライ

ンを上回る値まで回復した。プラセボ投与群では、ヘプシジン濃度に明らかな影響は認められなかった。

- 15 及び 50 mg 1 日 1 回投与群並びに 25 mg 1 日 2 回投与群において、Day 1 及び 14 の VEGF 濃度のベースラインからの平均変化量はプラセボ群と比べて高い傾向が認められたが、CI は大きく重複していた。対照的に、75 及び 100 mg 投与群ではベースラインからの平均変化量は顕著に大きく上昇し、同日のプラセボ群と比べて CI の重複は認められなかった。
- 死亡又は重篤な有害事象は認められず、1 例が有害事象により中止した。
- GSK1278863A 投与群の 1 例で認められた 1 件の有害事象（腹痛）は中等度であり治験薬と関連する可能性がある判断された。この中等度の有害事象は 25 mg 1 日 2 回投与群でみられ、有害事象により中止に至った。
- 100 mg 投与群の 1 例は、倦怠感の有害事象により Day 7 の投与を行わなかった。この被験者は Day 8 に継続投与を行い、本試験を完了した。
- 頭痛と嗜眠のみが、すべての GSK1278863A 投与群を通じて 2 例を超えて認められた有害事象であった。上気道感染、頭痛、嗜眠及び筋肉痛がすべての GSK1278863A 投与群を通じて 1 例を超えて認められた。上気道感染のみが、プラセボ群で 1 例を超えて認められた。
- 100 mg 投与群の 3 例（75.0%）で 6 件の有害事象がみられた。75 mg 投与群の 2 例（50.0%）で 6 件の有害事象がみられた。
- バイタルサイン、心電図パラメータの異常又は血液学的検査もしくは血液生化学的検査の変動に関連のある有害事象は認められなかった。
- 血小板数の増加は認められたが有害事象との関連はなかった。
- クレアチンキナーゼの増加は認められたが有害事象との関連はなかった。
- 重炭酸塩の増加が臨床的に重要な可能性ありと判断されたが基準値上限をわずかに上回る程度であった。
- GSK1278863A 投与群の 2 例で、Day 28 にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値の臨床的に重要な可能性のある上昇がみられ、このうち 1 例では Day 21 にビリルビン値が上昇した。

18. 報告書の日付

■ 年 ■ 月

PHI112843試験

PHI112843 試験

1. 試験の標題

A Phase I, Single-Dose, Randomized and Single-Blind (Part 1), Fixed Sequence and Open-Label (Part 2), Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of GSK1278863A in Subjects with Renal Impairment and Matched Healthy Volunteers

2. 報告書番号

2010N106066_01

3. 試験責任医師及び実施医療機関

試験責任医師名 : [REDACTED], B Pharm, MCBhB, FRACP, PhD

実施医療機関 : [REDACTED], [REDACTED], New Zealand

4. 公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

5. 試験期間

最初の被験者の組入れ日 : 2009 年 8 月 12 日

最後の被験者の完了日 : 2010 年 4 月 27 日

6. 開発のフェーズ

第 I 相

7. 目的

主要目的

- 腎機能低下（中等度又は重度）者に GSK1278863A 50 mg 及び 150 mg を単回投与したときの薬物動態（PK）を健康被験者と比較し、血液透析を行っている腎機能低下者に GSK1278863A 150 mg を単回投与したときの PK を血液透析の前後で比較する。

副次目的

- 健康被験者、中等度又は重度の腎機能低下者、血液透析を行っている腎機能低下者に GSK1278863A を単回投与したときの安全性及び忍容性の特性を評価する。
- GSK1278863A の血漿蛋白結合率に対する腎機能低下の影響を評価する（可能な場合）。
- エリスロポエチン（EPO）、網状赤血球の絶対値、ヘマトクリット、総赤血球数に対する GSK1278863A 単回投与の影響の特性を必要に応じて評価する。
- 総ヘモグロビン（Hgb）に対する GSK1278863A 単回投与の影響の特性を必要に応じて評価する。

- 必要に応じて、他の薬力学（PD）的評価指標〔例：総鉄結合能（TIBC）、トランスフェリン飽和度（%）、血清鉄、血清フェリチン、血管内皮増殖因子（VEGF）、ヘプシジン〕と GSK1278863A 単回投与の関係を探索する。
- 必要に応じて、種々の安全性パラメータについて濃度－反応の関係を探索する。

8. 治験方法

本試験は、単施設、第Ⅰ相、2パート試験であった。パート1は中等度又は重度の腎機能低下者及び腎機能が正常な被験者を対象に、単回投与、2期クロスオーバー、ランダム化投与順序、単盲検デザインで実施した。パート2は血液透析を行っている腎機能低下者を対象に、単回投与、2期、固定投与順序、非盲検デザインで実施した。パート2では、第1期の透析前及び第2期の透析後に治験薬を投与した。本試験で最終的に使用された各コホートの GSK1278863A 用量及び投与方法を下記の表に示す。

投与方法

コホート	投与レジメン	n	投与量(mg)	投与頻度
1	A	8	50+プラセボ	1日1回
	B	8	150	1日1回
2	A	4	50+プラセボ	1日1回
	B	5	150	1日1回
3	B	4	150	1日1回

パート1では、単盲検、ランダム化投与順序に従って、腎機能低下者（コホート1）及び正常な健康被験者（コホート2）が2つの投与期に GSK1278863A 50 mg 及び 150 mg の単回経口投与を受けた。GSK1278863A の 25 mg 及び 100 mg 錠並びに対応するプラセボ錠を用いて盲検を維持した。投与レジメン A は治験薬 50 mg（GSK1278863A 25 mg×2 錠及びプラセボ×1 錠）を投与した。投与レジメン B は治験薬 150 mg（GSK1278863A 100 mg×1 錠及び 25 mg×2 錠）を投与した。コホート1には腎機能低下者8例、コホート2には健康被験者5例（計画時4例）が組み入れられた。

パート2では、非盲検、固定投与順序に従って、血液透析を行っている腎機能低下者（コホート3）が2つの投与期に GSK1278863A 150 mg の単回経口投与を受けた。各投与時に 100 mg を1錠、25 mg を2錠投与した。第1期では、予定されていた血液透析の直前に GSK1278863A を投与した。第2期では、予定されていた血液透析終了後の朝に GSK1278863A を単回経口投与した。コホート3には血液透析を行っている被験者4例が組み入れられた。

パート1及びパート2において、投与前日（Day -1）の夕方から投与後48時間（Day 3）の最終 PK 用血液検体が採取されるまで被験者は実施施設に滞在し、治験の検査完了後、治験責任医師の判断により退院した。各投与期の間には7～10日間の休薬期間を設け、持ち越し効果を最小にした。全被験者は事後検査のため、第2期の投与後10～14日に外来で実施施設に再度来院した。

被験者数

当初被験者数は合計 16 例を予定していたが、17 例の被験者が組み入れられて投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた。PK 及び PD 解析対象集団には 16 例の被験者が組み入れられた。

9. 診断及び主要な組み入れ基準

糸球体濾過率を推定する Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 式及び National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) スコアにより判断された腎機能に基づいて被験者を組み入れ、分類した。また、対照に、腎機能が低下していない被験者を健康被験者として組み入れた。健康被験者の腎機能はクレアチニンクリアランスを推定する Cockcroft-Gault 式を用いて判断した。

10. 治療及び投与

被験薬、用量及び投与方法、バッチ番号

GSK1278863A 25 mg 錠及び 100 mg 錠を用いて、1 回 50 mg 及び 150 mg を 1 日 1 回、ランダム化スケジュールに従い経口投与した。本試験で使用されたバッチ番号を以下に示す。

GSK1278863 25 mg 錠：バッチ番号 091203176（ロット番号：081158198）

GSK1278863 100 mg 錠：バッチ番号 091203193（ロット番号：081158215）

対照薬、用量及び投与方法、バッチ番号

盲検性を維持するため、GSK1278863A 50 mg の投与を受ける被験者にプラセボ錠（25 mg 錠及び 100 mg 錠に対応）をあわせて投与した。本試験で使用されたバッチ番号は、091203233（ロット番号：071142415）であった。

11. 評価基準

薬物動態

本試験の PK 評価項目は、0 時間（投与前）から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 [AUC(0-24)]、0 時間（投与前）から投与間隔の最後までの AUC [AUC(0- τ)]、0 時間から無限大時間までの AUC [AUC(0- ∞)]、最高血漿中濃度 (C_{max})、C_{max} 到達時間 (t_{max}) 及び終末相の半減期 (t_{1/2}) であった。

薬力学

本試験の PD 評価項目は、Hgb（絶対値及びベースラインからの変化量）、EPO、網状赤血球の絶対値、ヘマトクリット、総赤血球数、TIBC、不飽和鉄結合能 (UIBC)、トランスフェリン飽和度 (%)、血清鉄、血清フェリチン、VEGF、ヘプシジンの絶対値、上昇率、減少率、ベースラインからの最大変化量であった。

安全性

本試験で評価された安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図であった。

12. 統計手法

本試験では正式な統計学的仮説の検定ではなく推定を重視した。正式な統計学的仮説の検定は行わず、必要に応じて点推定値及び信頼区間を算出した。

13. 治験対象集団の結果

試験に参加した17例全例がランダムに割り付けられ治験薬の投与を受け、安全性の解析対象集団に含められた。このうち16例（94.1%）がPK（濃度）、PK（パラメータ）、PDの解析対象集団に含められた。コホート2に参加した女性1例が初回投与後の有害事象により試験を中止し、PK（濃度）、PK（パラメータ）、PDの解析対象集団から除外された。

全被験者の平均年齢（範囲）は50.6（3■～6■）歳であり、被験者の多くは男性（12例：70.6%）、白人（16例：94%）であった。治験実施計画書のとおり、コホート2の対照群（健康被験者）は、コホート1（透析を行っていない中等度から重度の腎機能低下者）の被験者と性別、年齢、BMIが同様であった。

14. 薬物動態の結果

PK結果の要約を以下の表に示す。

用量及びコホート別の薬物動態パラメータ〔幾何平均値 (CV%)〕の要約

パラメータ	投与期	中等度から重度の腎機能低下者、 非透析 (コホート 1) N=8				腎機能正常、健康成人 (コホート 2) N=4				重度の腎機能低下者、 血液透析 (コホート 3) N=4	
		n	50 mg	n	150 mg	n	50 mg	n	150 mg	n	150 mg
C _{max} (ng/mL)	第 1 期	4	442.643 (70.25)	4	2001.681 (26.15)	1	634.670	3	1350.562 (50.67)	4	2178.434 (50.88)
	第 2 期	4	892.094 (34.93)	4	1560.810 (61.26)	3	563.246 (24.24)	1	1786.722	4	1574.335 (36.60)
	計	8	628.394 (66.00)	8	1767.553 (44.76)	4	580.310 (20.62)	4	1448.439 (43.31)	8	1851.914 (44.77)
T _{max} *(hr)	第 1 期	4	1.000 (1.00-1.00)	4	1.500 (1.00-4.00)	1	1.000 (1.00-1.00)	3	2.000 (1.00-3.00)	4	1.750 (1.00-2.50)
	第 2 期	4	2.000 (1.00-3.00)	4	1.500 (1.00-3.02)	3	3.000 (2.00-3.00)	1	1.000 (1.00-1.00)	4	1.000 (1.00-1.00)
	計	8	1.000 (1.00-3.00)	8	1.500 (1.00-4.00)	4	2.500 (1.00-3.00)	4	1.500 (1.00-3.00)	8	1.000 (1.00-2.50)
AUC(0-24) (ng·h/mL)	第 1 期	-	-	-	-	1	1489.112	3	3836.708 (38.29)	4	6236.685 (57.23)
	第 2 期	4	1726.414 (63.78)	4	3618.040 (35.49)	3	1371.529 (35.30)	1	3080.310	4	3552.857 (44.16)
	計	4	1726.414 (63.78)	4	3618.040 (35.49)	4	1400.024 (28.85)	4	3631.764 (32.99)	8	4707.234 (57.80)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	第 1 期	4	1113.597 (36.64)	4	4948.861 (31.08)	1	1489.235	3	3842.137 (38.18)	4	6252.600 (57.55)
	第 2 期	4	1726.615 (63.78)	4	3620.741 (35.52)	3	1371.822 (35.31)	1	3081.059	4	3554.539 (44.18)
	計	8	1386.634 (53.92)	8	4233.030 (35.44)	4	1400.278 (28.86)	4	3635.839 (32.92)	8	4714.352 (58.02)
t _{1/2} (hr)	第 1 期	4	1.350 (17.50)	4	1.645 (39.86)	1	1.829	3	2.096 (77.90)	4	4.105 (85.32)
	第 2 期	4	1.500 (29.18)	4	2.200 (59.02)	3	1.933 (10.91)	1	1.385	4	2.097 (36.83)
	計	8	1.423 (22.90)	8	1.902 (49.04)	4	1.906 (9.33)	4	1.890 (65.73)	8	2.934 (72.01)

注：コホート 3 の第 1 期は透析日に実施され、第 2 期は非透析日に実施された。

n=部分集団内の被験者数、N=コホート内の被験者数

* 中央値 (範囲)

健康被験者及び腎機能低下者における C_{max} 及び AUC(0-∞)の被験者間変動は、GSK1278863A の両用量において中程度から高度であった。GSK1278863A の用量が 50 mg から 150 mg に増加したとき、C_{max} 及び AUC(0-∞)は用量に比例して増加した。

健康被験者 (コホート 2) 及び中等度又は重度の腎機能低下者 (コホート 1) の間に C_{max} 及び AUC(0-∞)の顕著な違いは認められなかった。血液透析を行っている腎機能低下者 (コホート 3) における非透析日の GSK1278863A の血漿中濃度-時間プロファイルは、中等度又は重度の腎機能低下者 (コホート 1) と同様であった。

血液透析を行っている腎機能低下者 (コホート 3) において、透析日の血漿中 GSK1278863A 濃度は非透析日に比べて上昇したことから、GSK1278863A のクリアランスは透析実施中に低下することが示唆された。

循環血の動脈と静脈から採取した検体で測定された薬物濃度に一貫した差は認められなかったことから、動脈検体と静脈検体は同様であることが示された。

15. 薬力学の結果

第1期の投与後48時間の平均網状赤血球数はGSK1278863Aの全用量群及びコホートでベースライン値を上回って増加し、腎機能低下者（コホート1）に150 mg投与後の増加が最大であった。第2期開始時も平均網状赤血球数はベースライン値を上回っており、投与後更に増加した。事後検査時の網状赤血球数は、第1期で50 mg投与を受けた腎機能低下者でベースライン値に戻っていたが、他のコホート及び用量群ではベースライン値を上回っていた。

第1期の投与後の平均EPO濃度は、全コホートで速やかに用量依存的に増加し、腎機能低下者（コホート1及び3）で認められた増加は健康被験者と比較して約3～10倍大きかった。コホート3で、第1期のEPO濃度が第2期より高かったのは、これらの被験者における透析日の血漿中濃度が非透析日より高かったことによる可能性がある。投与後48時間のEPO濃度は健康被験者（コホート2）でほぼベースライン値まで戻っていたが、腎機能低下者及び血液透析を行っている被験者ではベースライン値を上回っていた。

ベースライン時の平均総赤血球数は3つのコホートで同様であり、第1期の投与後24時間及び48時間に全コホートでわずかに増加した。健康被験者（コホート2）及び血液透析を行っている被験者（コホート3）の総赤血球数は、第2期開始時にベースライン値まで戻っていたが、腎機能低下者（コホート1）ではベースライン値を上回っていた。

腎機能低下者（コホート1）の平均Hgb濃度は経時的に徐々に増加した。健康被験者（コホート2）の平均Hgb濃度は両投与期の投与後に増加したが、用量に関連する明らかな傾向は認められなかった。血液透析を行っている被験者（コホート3）では、第1期の投与後24時間の平均Hgb濃度に小さな増加が認められたが、事後検査時にはベースライン値に戻っていた。

腎機能低下者において、第1期の投与後24時間の平均ヘマトクリット値はわずかにベースライン値を上回り増加した。変化量は全用量で同様であった。健康被験者（コホート2）のヘマトクリット値は第1期の投与後に増加したが、第2期の投与後は比較的变化しなかった。コホート3では、ヘマトクリット値は透析中にわずかに減少し、非透析日の投与後にわずかに増加した。

各投与期の投与後、平均TIBC値は全コホートで同様に上昇したが、用量依存的ではないと考えられた。健康被験者（コホート2）の平均TIBC値は、第2期開始時にベースライン値を下回っていたが、腎機能低下者（コホート1及び3）ではベースライン値を上回っていた。両投与期の投与後48時間の平均UIBCは、全コホートで上昇し、第2期の投与後48時間でもベースライン値を上回っていた。

第1期の投与後24時間の血清鉄は、コホート1の150 mg投与群以外のすべてのコホートでわずかに上昇した。投与後48時間の平均血清鉄濃度はコホート1及び3でベースライン値を下回り減少したが、コホート2の健康被験者ではベースライン値を上回っていた。第1

期の投与により投与後 24 時間の血清フェリチンは全用量群及び全コホートで減少した。全体的に、フェリチン値は全コホートで治験期間を通して減少し続けた。

GSK1278863A 50 mg 及び 150 mg 投与群において、投与後 6 時間の VEGF は全コホートで一時的に上昇し、腎機能低下者（コホート 1 及び 3）でより明らかな影響が認められたが、用量に関連する明らかな上昇は認められなかった。全体的に、VEGF 濃度は全コホートで投与後 24 時間にはベースライン値に近づく傾向があった。

投与後 24 時間の平均ヘプシジン濃度は全コホート及び全用量群でベースライン値を下回り、ほぼすべてのコホート及び用量群で治験期間を通してベースライン値を下回っていた。

16. 安全性の結果

16.1. 有害事象

有害事象の発現頻度及び種類は腎機能低下者及び腎機能の正常な健康被験者で同様であり、用量関連性は認められなかった。治験薬と関連ありと判断された有害事象は少なかった。治験薬との関連ありと判断された有害事象として、コホート 1 では悪心及び頭痛（各 1 例）が報告され、コホート 3 の第 1 期（透析日）では頭痛及び嗜眠（各 1 例）が報告された。腎機能の正常な健康被験者（対照群）で報告された有害事象のうち、治験薬との関連ありと判断された有害事象はなかった。治験期間中に発現した死亡又は重篤な有害事象はなかった。コホート 2 の被験者 1 例は第 1 期の投与後すぐ（Day 1）に、中等度の有害事象（嘔吐）を発現し治験を中止した。本事象は治験薬との関連なしと判断された。

16.2. 臨床検査値の評価及びその他の安全性評価

血液生化学的検査

血液生化学的評価項目の結果にはいずれも明らかな傾向は認められなかった。コホート 1 の被験者 1 例で第 2 期の投与後、軽度の低血糖（血糖値不明）が発現した。本有害事象は治験薬との関連なしと判断され、発現後 1 時間以内に回復した。その他、臨床検査値異常に関連する有害事象は報告されなかった。治験参加者の 5 例に臨床的に重要な可能性あり

（PCI）と判断された血清カリウム値の上昇が認められたが、多くはスクリーニング時又はベースライン時に認められたものであり、有害事象として報告されたものはなかった。PCI と判断された肝酵素上昇を発現した被験者はいなかった。

血液学的検査

血液透析を行っている被験者（コホート 3）の平均 Hgb 値はベースライン時で低く、治験期間中かなり安定していた。治験期間中コホート 1 及び 2 で Hgb 及び血小板に変動が認められたが、健康被験者及び腎機能低下者の間に明らかな経時的な傾向の差は認められなかった。その他の血液学的評価項目の結果はいずれも明らかな傾向を示さなかった。リンパ球、総好中球、白血球数に顕著な変化はなかった。治験期間中、PCI と判断された血液学的検査値がわずかに認められた。PCI と判断された値には、血小板数の減少（コホート 1 の 1 例）、

白血球及び好中球の減少（コホート 1 の 1 例）、リンパ球の減少（コホート 3 の 1 例）が含まれた。いずれも有害事象として報告されなかった。

バイタルサイン

治験期間中 17 例中 3 例に PCI と判断された血圧変化が認められた。この 3 例はいずれもスクリーニング時に PCI 値までの収縮期血圧上昇があり（ベースライン時に高血圧）、3 例中 2 例では高血圧の PCI 基準を満たす投与後の上昇（単発）が更に 2 件あった。全 3 例には治験期間を通して基準範囲上限を上回る収縮期血圧値があったが、PCI ではなく、安定した高血圧であった。

12 誘導心電図

全体として、13 例に異常な心電図所見が認められ、その大部分（11 例）は洞性徐脈が関与していた。コホート 1 及び 2 の各 1 例及びコホート 3 の 2 例に PCI と判断された心電図所見（QRS 間隔、PR 間隔、QTc 間隔）が認められたが、これらの所見のうち有害事象として報告されたものはなかった。

17. 結論

- GSK1278863A 50 mg 及び 150 mg 投与後の tmax は全コホートにおいて約 1～3 時間であった。
- GSK1278863A 50 mg 及び 150 mg 投与後の Cmax 及び AUC(0-∞)の被験者間変動は、全コホートで中程度から高度であった。
- 用量が 50 mg から 150 mg に増加したとき、Cmax 及び AUC(0-∞)は概ね用量に比例して増加した。
- 中等度から重度の腎機能低下者（コホート 1）、健康被験者（コホート 2）及び血液透析を行っている腎機能低下者（コホート 3）における非透析日の間で、Cmax 及び AUC(0-∞)の顕著な違いは認められなかった。
- 透析日の血漿中 GSK1278863A 濃度は非透析日と比較して上昇したことから、GSK1278863A のクリアランスは透析装置を介した濾過中に低下することが示唆された。
- 循環血の動脈と静脈から採取した検体で測定された薬物濃度に一貫した差は認められなかったことから、動脈検体と静脈検体は基本的に同様であることが示された。
- 腎機能低下者及び健康被験者における平均網状赤血球数は、GSK1278863A 50 mg 及び 150 mg の投与後 48 時間に増加した。全体的に、これらの増加は治験期間を通して維持された。
- 第 1 期投与後の平均 EPO 濃度は、全コホートで速やかに用量依存的に増加し、腎機能低下者（コホート 1 及び 3）で認められた増加が最大であった。投与後 48 時間の EPO 濃度は健康被験者（コホート 2）でほぼベースライン値まで戻っていたが、腎機能低下者ではベースライン値を上回っていた。
- 血液透析を行っている被験者の EPO 濃度は、第 1 期（透析日）で第 2 期（非透析日）より高かった。

- 平均総赤血球数は、全コホートで第1期投与後24時間及び48時間にわずかに増加した。健康被験者（コホート2）及び血液透析を行っている被験者（コホート3）の総赤血球数は、第2期開始時にベースライン値まで戻っていたが、腎機能低下者（コホート1）ではベースライン値を上回っていた。
- 腎機能低下者（コホート1）の平均Hgb濃度は経時的に徐々に増加した。健康被験者（コホート2）の平均Hgb濃度は両投与期の投与後に増加したが、用量に関連する明らかな傾向は認められなかった。血液透析を行っている被験者（コホート3）では、第1期の投与後24時間の平均Hgb濃度に小さな増加が認められたが、事後検査時にはベースライン値に戻っていた。
- 腎機能低下者で第1期の投与後24時間の平均ヘマトクリット値はわずかにベースライン値を上回り増加した。変化量は全用量で同様であった。健康被験者（コホート2）のヘマトクリット値は第1期の投与後に増加したが、第2期の投与後は比較的变化がなかった。コホート3では、ヘマトクリット値は透析中にわずかに減少し、非透析日の投与後にわずかに増加した。
- GSK1278863A 50 mg 及び 150 mg 投与後の平均TIBC値の上昇が全コホートで同様に認められ、用量依存的ではなかった。健康被験者（コホート2）の平均TIBC値は、第2期開始時にベースライン値まで戻っていたが、腎機能低下者（コホート1及び3）ではベースライン値を上回っていた。
- 全コホートで両投与期の投与後48時間の平均UIBCは上昇し、第2期の投与後48時間においてもベースライン値を上回っていた。
- コホート1の150 mg 投与群を除き、第1期の投与後24時間の血清鉄はわずかに上昇した。コホート1及び3では投与後48時間の平均血清鉄濃度はベースライン値を下回り減少したが、コホート2の健康被験者ではベースライン値を上回っていた。
- 第1期の投与により投与後24時間の血清フェリチンは全用量群及び全コホートで減少した。全体的に、フェリチン値は全コホートで試験期間を通して減少し続けた。
- GSK1278863A 50 mg 及び 150 mg 投与時、投与後6時間のVEGFは全コホートで一時的に上昇した。用量に関連する明らかな傾向は認められず、上昇は腎機能低下者（コホート1及び3）の方がより顕著であった。全体的に、VEGF濃度は全コホートで投与後24時間にベースライン値に近づく傾向が認められた。
- 第1期の投与後24時間の平均ヘプシジン濃度は全コホート及び全用量群でベースライン値を下回り、ほぼすべてのコホート及び用量群で試験期間を通してベースライン値を下回っていた。
- 有害事象は各コホートの150 mg 投与群の3例ずつで報告され、コホート1の50 mg 投与群では3例、コホート2の50 mg 投与群では1例で報告された。最も多く報告された有害事象は頭痛（3例）及び下痢（2例）であった。その他すべての有害事象は1例で報告された。用量との関連性は認められなかった。
- 治験薬との関連ありと判断された有害事象は、コホート1（腎機能低下者）の悪心及び頭痛（各1例）、コホート3（血液透析を行っている腎機能低下者）の頭痛及び嗜眠（各1例）であり、すべて150 mg 投与群で報告された。

- 死亡及び重篤な有害事象はなかった。コホート 2（健康被験者）の 1 例は 150 mg 投与後に中等度の有害事象（嘔吐）により治験を中止したが、治験薬との関連なしと判断された。
- バイタルサイン、心電図パラメータの異常値又は血液学的検査値の変化に関連する有害事象はなかった。
- 被験者 1 例で軽度の有害事象（低血糖）が発現したが、治験薬との関連なしと判断され、発現後 1 時間以内に回復した。血糖値は不明である。
- PCI と判断されたカリウムの上昇が認められたが、多くはスクリーニング時又はベースライン時に認められたものであり、有害事象として報告されたものはなかった。
- PCI と判断された肝酵素上昇を発現した被験者はいなかった。

18. 報告書の日付

■ 年 ■ 月

PHI115573試験

PHI115573 試験

1. 治験の標題

A Repeat-Dose, Open-Label, Parallel-Group Study to Assess the Pharmacokinetics of GSK1278863 and Metabolites in Normal Subjects and Subjects With Impaired Renal Function

2. 報告書番号

2012N157420_01

3. 治験責任医師及び実施医療機関

本試験は多施設共同試験であり、米国 2 施設で実施した。

4. 公表文献

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.

5. 治験期間

2011 年 8 月 30 日～2013 年 8 月 31 日

6. 開発のフェーズ

第 I 相

7. 目的

主要目的：

腎機能正常者、血液透析を行っていないステージ 3/4/5 の腎機能低下者及び血液透析を行っているステージ 5 の腎機能低下者を対象に定常状態における GSK1278863 及び代謝物 [GSK2391220 (M2)、GSK2531403 (M3)、GSK2499166 (M4)、GSK2531399 (M5)、GSK2531398 (M6)、GSK2531400 (M13)] の PK の特性を評価する。

副次目的：

- 腎機能正常者及び腎機能低下者における GSK1278863 の安全性及び忍容性を評価する。
- 腎機能がステージ 5 の血液透析者において透析日及び非透析日の定常状態における GSK1278863 及び代謝物の PK の特性を評価する。
- 腎機能正常者及び透析を行っていないステージ 3/4/5 の腎機能低下者における GSK1278863 及び代謝物の腎クリアランスの特性及び腎機能がステージ 5 の血液透析を行っている腎機能低下者における GSK1278863 及び代謝物の透析クリアランスの特性を評価する。

8. 治験方法

腎機能正常者、透析を行っていないステージ 3/4/5 の慢性腎臓病被験者（CKD）及び血液透析を行っているステージ 5 の CKD における未変化体（GSK1278863）及び主要代謝物の PK を評価する非盲検、並行群間試験であった。

腎機能正常者 8 例及び透析を行っていないステージ 3/4/5 の CKD8 例に GSK1278863（5 mg）を 1 日 1 回（QD）14 日間経口投与する計画であった。透析を行っていないステージ 3/4/5 の CKD の組入れについては、透析を行っていないステージ 3 の CKD を 3 例以上、透析を行っていないステージ 4 又は 5 の CKD を合計 4 例とした。大規模な組み入れ／スクリーニングで透析を行っていない各ステージの CKD が不十分であると考えられた場合、GSK は実施施設に透析を行っていないステージ 3/4/5 の CKD コホートへの組み入れを完了するよう通知した。大規模な組み入れ／スクリーニングの後、透析を行っていない貧血を伴うステージ 5 の CKD の組入れは不可能と判断され、これらの被験者の成績は本報告書に含まれていない。主要評価項目の PK 用血液検体を第 1 日及び第 14 日に採取し、本コホートにおける腎クリアランスを推定するための尿検体を第 14 日の所定の時間に採取した。

また、透析を行っているステージ 5 の CKD8 例に GSK1278863（5 mg）を 1 日 1 回 15 日間経口投与する計画とした。主要評価項目の PK 用血液検体は第 14 日及び第 15 日（それぞれ透析日及び非透析日）に採取した。

本治験の組入れに対する被験者の適格性を確認するため、投与開始前 30 日以内にスクリーニングを実施した。適切な場合、治験責任医師の判断又は被験者の要望により、被験者は第-1 日の午後から第 16 日又は第 17 日の最終評価まで実施施設に滞在することができた。施設に長期滞在するかによらず、全被験者が GSK1278863 の投与を受け、予定された検査を受けるため、毎朝、実施施設に滞在することとした。治験担当者は、被験者が全 PK 用検体採取日（腎機能正常者及び透析を行っていないステージ 3/4/5 の CKD：第 1 日及び第 14 日、透析を行っているステージ 5 の CKD：第 14 日及び第 15 日）に実施施設に滞在し、投与 24 時間後の PK 用検体採取を確認することとした。

被験者数：

合計 22 例の被験者がランダム化され、全被験者が治験を完了した。

9. 診断及び主要な組入れ基準

年齢 18 歳以上 75 歳以下、スクリーニング時の体重 45 kg 超 140 kg 未満の男女を組み入れた。腎機能正常者については補正 QT 間隔 (QTc) が 450 msec 未満又は 480 msec 未満 (脚ブロックが認められる場合) とし、CKD については QTc が 470 msec 未満又は脚ブロックの QTc が 480 msec 未満とした。

腎機能正常者については、スクリーニング時に得られた血清中クレアチニン及び人口統計学的データを用いた Cockcroft-Gault 式により推定したクレアチンクリアランス (CLcr) が正常 ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) であり、ヘモグロビン値が施設の基準値下限を上回り、16.0 g/dL 以内とした。

CKD については、スクリーニング来院日に簡易 MDRD 式又は IDMS traceable MDRD 式で推定した糸球体ろ過量 (eGFR) によりステージ 3/4/5 の CKD と確認された透析を行っていない被験者、又はステージ 5 の CKD (末期腎不全) でスクリーニング前の 3 ヶ月間週 3 回安定した血液透析を行っている被験者であり、ヘモグロビン値は以下のとおりとした。

- 赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) を使用したことがない場合 : $\leq 11.5 \text{ g/dL}$
- 現在 ESA 投与を行っている場合 : スクリーニング時に $\leq 12.0 \text{ g/dL}$ であり、適切な ESA 中止後 GSK1278863 投与開始前の再確認値が $\leq 11.5 \text{ g/dL}$ である

10. 治療及び投与

	治験薬
製剤名	GSK1278863
剤形	錠剤
含量/用量	5 mg
投与経路/投与期間	腎機能正常者及び透析を行っていないステージ 3/4/5 の CKD : 1 日 1 回 14 日間の経口投与 透析を行っているステージ 5 の CKD : 1 日 1 回 15 日間の経口投与
投与指示	1 日 1 回朝 1 錠を 120 mL の水とともに投与 (Day 1 投与時間 ± 1 時間)
製剤の記述	両凸円形の白色フィルムコーティング錠
製造業者	GlaxoSmithKline
バッチ番号	091221564, 101274342

11. 評価基準

主要評価項目：

- 腎機能正常者及び血液透析を行っていないステージ 3/4/5 の腎機能低下者における第 1 日及び第 14 日の GSK1278863 及び代謝物の AUC(0- τ)、AUC(0- ∞) (第 1 日のみ)、Cmax
- 血液透析を行っているステージ 5 の腎機能低下者における第 14 日 (透析日) 及び第 15 日 (非透析日) の GSK1278863 及び代謝物の AUC(0- τ) 及び Cmax

副次評価項目：

- 身体検査、安全性の臨床検査、心電図、バイタルサイン、臨床的に重要な検査の変動を含む投与後の有害事象の発現頻度
- 腎機能正常者及び血液透析を行っていないステージ 3/4/5 の腎機能低下者における第 1 日及び第 14 日の GSK1278863 及び代謝物の tmax 及び t1/2
- 腎機能正常者及び血液透析を行っていないステージ 3/4/5 の腎機能低下者における GSK1278863 及び代謝物の累積係数及び時間非依存性 (可能な場合)
- 血液透析を行っているステージ 5 の腎機能低下者における第 14 日 (透析日) 及び第 15 日 (非透析日) の GSK1278863 及び代謝物の tmax 及び t1/2
- 腎機能正常者及び血液透析を行っていないステージ 3/4/5 の腎機能低下者における第 14 日の GSK1278863 及び代謝物の腎クリアランス及び血液透析を行っているステージ 5 の腎機能低下者における GSK1278863 及び代謝物の透析クリアランス

12. 統計手法

本治験に組み入れられ、1 回以上の GSK1278863 投与を受けた被験者を全被験者対象集団 (All Subjects Population) に含めた。

「All Subjects Population」のうち薬物動態検査用検体が得られ、測定が行われた被験者を「PK 解析対象集団」と定義した。

正式な中間解析は計画せず、実施しなかった。

安全性の解析：

安全性データは GSK の Integrated Data Standards Library (IDSL) に従い、表の形式で表示し、記述的に要約した。

薬物動態の解析：

血漿中濃度の解析は GSK の Clinical Pharmacology Modeling & Simulation が担当した。GSK1278863 及びその主要代謝物 [GSK2391220 (M2)、GSK2531403 (M3)、GSK2487818 (M4)、GSK2506102 (M5)、GSK2531398 (M6)、GSK2531401 (M13)] の PK パラメータ

AUC(0- τ)、AUC(0- ∞)、C_{max} については、対数変換後、コホートと投与日を固定効果とし、被験者を変量効果とした混合効果モデルにより別途解析した。

可能な場合、以下のデータの差について、残差分析を用いて点推定値及び 90%CI を構成した。

- 透析を行っていないステージ 3/4/5 の CKD 対 腎機能正常者（第 1 日及び第 14 日）
- 透析を行っているステージ 5 の CKD（透析日）対 腎機能正常者（第 14 日）
- 透析を行っているステージ 5 の CKD（非透析日）対 腎機能正常者（第 14 日）
- 透析を行っているステージ 5 の CKD（透析日）対 透析を行っているステージ 5 の CKD（非透析日）

腎機能正常者又は透析を行っていないステージ 3/4/5 の CKD における GSK1278863 及び主要代謝物の腎クリアランス（CL_r）について、コホートを固定効果とした ANOVA モデル（単変量モデル）の統計解析を実施した。差について点推定値及び 90%CI を算出した。

累積係数（Ro）を評価するため、適切な場合、GSK1278863 及び主要代謝物の AUC(0- τ) について、対数変換後のデータを用いて統計解析を実施した。

Ro= 第 14 日の AUC(0- τ): 第 1 日の AUC(0- τ)

時間非依存性（Rs）を評価するため、適切な場合、GSK1278863 及び主要代謝物の AUC(0- ∞)（第 1 日）及び AUC(0- τ)（第 14 日）について、それぞれ対数変換後のデータを用いて統計解析を実施した。

Rs= 第 14 日の AUC(0- τ): 第 1 日の AUC(0- ∞)

GSK1278863 及び主要代謝物の T_{max} については、別途ノンパラメトリック法で解析した。

PK パラメータ [C_{max}、AUC(0- τ)、AUC(0- ∞)、CL_r] 並びに腎機能（CL_{cr} 及び eGFR）の比例関係について、一次元散布図を用い、 α が切片で β が傾きのときの以下の回帰モデルを用いて相関性を評価した。

$\log_e(\text{PK パラメータ}) = \alpha + \beta \cdot \text{GFR}$

13. 治験対象集団の結果

被験者の内訳及び人口統計学

被験者数	腎機能正常	ステージ 3/4	ステージ 5 血液透析	合計
計画時の被験者数[N]	8	8	8	24
ランダム化した被験者数[N]	8	6	8	22
全被験者（安全性の解析対象）の被験者数[n (%)]	8 (100)	6 (100)	8 (100)	22 (100)
薬物動態の解析対象の被験者数[n (%)]	8 (100)	6 (100)	8 (100)	22 (100)
完了被験者数[n (%)]	8 (100)	6 (100)	8 (100)	22 (100)
中止被験者数（いずれの理由でも）[n (%)]	0	0	0	0
重篤な有害事象による中止被験者数[n (%)]	0	0	0	0
有害事象による中止被験者数[n (%)]	0	0	0	0
人口統計学				
年齢(歳) [平均値（標準偏差）]	38.5 (13.28)	67.8 (8.98)	52.1 (10.32)	51.5 (15.94)
性別[n (%)]				
女性:	2 (25)	2 (33)	3 (38)	7 (32)
男性:	6 (75)	4 (67)	5 (63)	15 (68)
BMI(kg/m ²) [平均値（標準偏差）]	27.65 (5.557)	35.42 (8.191)	32.89 (6.916)	31.67 (7.276)
身長(cm) [平均値（標準偏差）]	174.1 (5.72)	168.2 (10.55)	173.9 (6.75)	172.4 (7.73)
体重(kg) [平均値（標準偏差）]	84.15 (19.511)	98.83 (15.883)	99.19 (19.557)	93.62 (19.188)
民族[n (%)]				
ヒスパニック又はラテン系	1 (13)	0	1 (13)	2 (9)
非ヒスパニック又は非ラテン系	7 (88)	6 (100)	7 (88)	20 (91)
人種[n (%)]				
黒人－アフリカ系アメリカ人／アフリカ先住民	2 (25)	2 (33)	6 (75)	10 (45)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	1 (13)	0	0	1 (5)
アジア人－中央／東南アジア系	1 (13)	0	0	1 (5)
白人－アラブ／北アフリカ系	0	0	1 (13)	1 (5)
白人－白人／ヨーロッパ系	4 (50)	4 (67)	1 (13)	9 (41)
糸球体ろ過量推定値(mL/min/1.73 m ²) [平均値（標準偏差）]	109.519 (18.2867)	36.642 (17.2698)	7.886 (3.2608)	52.686 (47.4832)
糸球体ろ過量(mL/min/1.73 m ²) [平均値（標準偏差）]	103.091 (17.2559)	34.496 (16.2550)	7.429 (3.0741)	49.597 (44.6989)
クレアチンクリアランス(mL/min/1.73 m ²) [平均値（標準偏差）]	134.504 (20.7543)	47.101 (15.3717)	13.620 (3.9943)	66.709 (56.0323)
血清中クレアチニン(μmol/L) [平均値（標準偏差）]	74.477 (12.4547)	200.963 (94.4907)	803.335 (300.6479)	374.012 (381.1289)

14. 安全性の結果

死亡、重篤な有害事象、妊娠の報告はなく、有害事象による治験中止例はいなかった。臨床検査評価又はバイタルサインに臨床的に重要な変動の報告はなかった。

透析を行っているステージ 5 の CKD から報告された有害事象である中等度の貧血を除き、有害事象はすべて軽度であった。報告された有害事象の大部分は腎機能正常者及び透析を行っているステージ 5 の CKD より報告された（各 4 例）。全コホートを通して、最もよく報告された有害事象は悪心（3 例、14%）であり、次いで低血圧、下痢、頭痛（各 2 例、9%）であった。本治験で報告された全有害事象の要約を以下に示す。

すべての有害事象の要約 (All Subjects Population)

基本語	腎機能正常 (N=8)	ステージ 3/4 (N=6)	ステージ 5 血液 透析 (N=8)	合計 (N=22)
有害事象発現例数 n (%)	4 (50)	2 (33)	4 (50)	10 (45)
悪心	1 (13)	1 (17)	1 (13)	3 (14)
低血圧	0	1 (17)	1 (13)	2 (9)
下痢	1 (13)	0	1 (13)	2 (9)
頭痛	1 (13)	0	1 (13)	2 (9)
鼓腸	0	0	1 (13)	1 (5)
無力症	0	0	1 (13)	1 (5)
疲労	0	0	1 (13)	1 (5)
熱感	0	1 (17)	0	1 (5)
注射部位疼痛	0	0	1 (13)	1 (5)
筋痙縮	0	0	1 (13)	1 (5)
貧血	0	0	1 (13)	1 (5)
腹部不快感	1 (13)	0	0	1 (5)
腹痛	1 (13)	0	0	1 (5)
上腹部痛	1 (13)	0	0	1 (5)
変色便	1 (13)	0	0	1 (5)
背部痛	1 (13)	0	0	1 (5)
筋肉痛	1 (13)	0	0	1 (5)
浮動性めまい	1 (13)	0	0	1 (5)
上気道感染	1 (13)	0	0	1 (5)
血中クレアチニン増加	0	1 (17)	0	1 (5)
血中尿素素増加	0	1 (17)	0	1 (5)

MedDRA Ver. 20.0 で翻訳

15. 薬物動態の結果

血漿中 GSK1278863 及び主要代謝物の要約

第 14/15 日の GSK1278863 投与後の薬物動態パラメータ

測定対象	被験者群	N	Cmax ¹ (ng/mL)	tmax ² (h)	AUC(0-τ) ¹ (ng·h/mL)	t1/2 ¹ (h)	%DRM ³ (AUC[0-τ])
GSK1278863 (未変化体)	腎機能正常	8	93.0 (28.7)	1.00 (1.0-2.0)	190 (27.0)	2.55 (9.5)	54.7 (7.45)
	ステージ 3/4	6	74.5 (34.7)	2.00 (0.5-3.3)	176 (40.1)	2.33 (16.6)	33.3 (15.4)
	ステージ 5 HD 透析日	8	73.5 (55.0)	1.55 (0.5-3.0)	213 (69.1)	2.86 (42.0)	39.4 (15.8)
	ステージ 5 HD 非透析日	8	75.9 (36.8)	1.00 (0.5-2.0)	188 (48.1)	7.25 (261)	21.0 (6.66)
GSK2391220 (M2)	腎機能正常	8	8.47 (23.4)	3.00 (2.0-4.0)	41.3 (25.6)	2.92 (36.1)	11.1 (2.08)
	ステージ 3/4	6	10.4 (33.4)	4.02 (3.0-6.0)	90.0 (46.5)	7.59 (58.5)	14.8 (3.08)
	ステージ 5 HD 透析日	8	9.59 (76.7)	2.00 (2.0-8.0)	91.7 (56.7)	9.79 (23.0)	14.9 (3.68)
	ステージ 5 HD 非透析日	8	14.7 (35.1)	4.00 (3.0-6.0)	198 (48.2)	8.89 (13.6)	19.3 (2.92)
GSK2531403 (M3)	腎機能正常	8	8.32 (21.1)	3.00 (2.0-4.0)	42.4 (25.7)	2.91 (33.8)	11.4 (2.23)
	ステージ 3/4	6	10.9 (31.0)	4.02 (3.0-6.0)	110 (53.7)	11.3 (88.6)	18.4 (4.79)
	ステージ 5 HD 透析日	8	10.7 (70.7)	2.00 (2.0-8.0)	116 (53.0)	15.1 (28.2)	18.8 (4.38)
	ステージ 5 HD 非透析日	8	15.6 (34.0)	5.00 (4.0-8.0)	251 (42.1)	11.4 (25.4)	24.4 (2.70)
GSK2487818 (M4)	腎機能正常	8	6.89 (25.5)	2.00 (2.0-3.0)	24.8 (25.9)	1.71 (30.1)	6.60 (0.980)
	ステージ 3/4	6	7.89 (36.0)	3.50 (2.0-4.0)	39.7 (46.7)	3.05 (59.2)	6.57 (1.61)
	ステージ 5 HD 透析日	8	6.81 (56.0)	2.00 (2.0-8.0)	38.8 (56.8)	3.28 (23.5)	6.23 (1.20)
	ステージ 5 HD 非透析日	8	10.4 (25.7)	3.50 (2.0-4.0)	66.6 (49.8)	3.74 (37.1)	6.56 (1.40)
GSK2506102 (M5)	腎機能正常	8	2.03 (17.3)	3.00 (2.0-4.0)	10.3 (26.4)	2.45 (26.3)	2.80 (0.669)
	ステージ 3/4	6	2.68 (34.8)	4.02 (3.0-6.0)	29.4 (64.4)	8.10 (73.0)	5.05 (1.71)
	ステージ 5 HD 透析日	8	2.62 (67.2)	2.00 (2.0-2.2)	29.5 (54.6)	19.8 (42.2)	5.19 (1.05)
	ステージ 5 HD 非透析日	8	3.74 (35.4)	6.00 (4.0-8.0)	64.6 (39.4)	13.5 (28.1)	6.30 (0.833)
GSK2531398 (M6)	腎機能正常	8	4.02 (20.7)	3.00 (2.0-4.0)	18.3 (23.9)	2.14 (21.2)	4.89 (0.874)
	ステージ 3/4	6	4.83 (35.8)	4.02 (3.0-6.0)	38.1 (52.8)	4.47 (42.3)	6.31 (1.58)
	ステージ 5 HD 透析日	8	3.70 (56.7)	2.00 (2.0-12.0)	31.9 (51.4)	6.86 (28.5)	5.58 (0.930)
	ステージ 5 HD 非透析日	8	6.35 (28.5)	4.00 (3.0-6.0)	71.7 (45.8)	6.56 (14.2)	7.01 (1.10)
GSK2531401 (M13)	腎機能正常	8	5.91 (22.7)	3.00 (3.0-4.0)	32.4 (34.7)	2.68 (21.3)	8.55 (2.22)
	ステージ 3/4	6	7.36	4.02	89.1	9.34	15.5

測定対象	被験者群	N	Cmax ¹ (ng/mL)	tmax ² (h)	AUC(0-τ) ¹ (ng.h/mL)	t1/2 ¹ (h)	%DRM ³ (AUC[0-τ])
			(35.8)	(3.0-6.0)	(65.4)	(64.2)	(8.04)
	ステージ 5 HD 透析日	8	5.32 (58.2)	2.00 (0.5-2.2)	71.9 (41.0)	33.4 (39.1)	12.9 (5.42)
	ステージ 5 HD 非透析日	8	7.52 (47.4)	8.00 (6.0-16.0)	146 (47.6)	15.1 (18.0)	15.4 (7.10)

Source: PHI115573 試験 CSR Table 11.5

1. 幾何平均値(%CV)

2. 中央値 (範囲)

3. 平均値 (標準偏差)

HD : 血液透析を行っている被験者

GSK1278863 及び主要代謝物の統計的比較の要約

測定対象- 薬物動態パラ メータ	幾何最小二乗平均値の比 [90%CI]				
	ステージ 3/4 vs. 正常 - Day 1	ステージ 3/4 vs. 正常 - Day 14	ステージ 5 HD vs. 正常 - Day 14	ステージ 5 HD Day 15 vs. 正常 Day 14	ステージ 5 HD Day 14 vs. ステージ 5 HD Day 15
GSK1278863 (未変化体)					
AUC ¹	0.97 [0.66, 1.42]	0.93 [0.62, 1.40]	1.12 [0.77, 1.64]	0.99 [0.68, 1.45]	1.13 [0.99, 1.29]
Cmax	0.59 [0.38, 0.91]	0.80 [0.52, 1.24]	0.79 [0.53, 1.19]	0.82 [0.54, 1.22]	0.97 [0.76, 1.23]
GSK2391220 (M2)					
AUC ¹	2.21 [1.63, 3.00]	2.18 [1.51, 3.15]	2.22 [1.58, 3.13]	4.78 [3.40, 6.73]	0.46 [0.43, 0.50]
Cmax	1.07 [0.74, 1.54]	1.23 [0.85, 1.77]	1.13 [0.81, 1.59]	1.74 [1.24, 2.44]	0.65 [0.55, 0.77]
GSK2531403 (M3)					
AUC ¹	2.61 [1.88, 3.62]	2.60 [1.81, 3.74]	2.74 [1.96, 3.83]	5.92 [4.24, 8.27]	0.46 [0.43, 0.50]
Cmax	1.10 [0.78, 1.54]	1.31 [0.94, 1.84]	1.28 [0.94, 1.75]	1.87 [1.37, 2.56]	0.69 [0.59, 0.80]
GSK2487818 (M4)					
AUC ¹	1.63 [1.21, 2.19]	1.60 [1.10, 2.33]	1.57 [1.11, 2.22]	2.69 [1.90, 3.80]	0.58 [0.54, 0.64]
Cmax	1.01 [0.72, 1.41]	1.14 [0.82, 1.60]	0.99 [0.72, 1.35]	1.52 [1.11, 2.07]	0.65 [0.54, 0.79]
GSK2506102 (M5)					
AUC ¹	2.73 [1.91, 3.90]	2.84 [1.96, 4.13]	2.94 [2.08, 4.16]	6.24 [4.42, 8.82]	0.47 [0.42, 0.52]
Cmax	1.07 [0.77, 1.50]	1.32 [0.95, 1.84]	1.29 [0.95, 1.76]	1.84 [1.35, 2.50]	0.70 [0.60, 0.82]
GSK2531398 (M6)					
AUC ¹	2.08 [1.53, 2.84]	2.08 [1.44, 3.01]	1.90 [1.35, 2.67]	3.92 [2.79, 5.51]	0.48 [0.45, 0.52]
Cmax	1.07 [0.77, 1.48]	1.20 [0.87, 1.66]	0.92 [0.68, 1.24]	1.58 [1.17, 2.13]	0.58 [0.50, 0.68]
GSK2531401 (M13)					
AUC ¹	2.78 [1.89, 4.09]	2.75 [1.86, 4.06]	2.01 [1.40, 2.90]	4.50 [3.14, 6.46]	0.45 [0.39, 0.51]
Cmax	1.00 [0.72, 1.40]	1.25 [0.89, 1.74]	0.90 [0.66, 1.23]	1.27 [0.93, 1.73]	0.71 [0.60, 0.83]

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

HD : 血液透析を行っている被験者

定常状態の統計学的評価の実施においては、全投与群の全分析対象物を通して、第 12～14 日の定常状態のデータを用いた。

関心のある統計解析は、腎機能正常者、透析を行っていないステージ 3/4 の CKD、透析を行っているステージ 5 の CKD の GSK1278863 及び主要代謝物の薬物動態を比較することであった。

GSK1278863 の AUC は全コホートを通して同様であり、ステージを問わず CKD の定常状態の C_{max} は腎機能正常者と比較して 18～21%低かった。透析を行っているステージ 5 の CKD では、GSK1278863 の AUC 及び C_{max} が透析日と非透析日で同様であった。

腎機能正常者と比較して、透析を行っていないステージ 3/4 の CKD の主要代謝物の AUC は 2.8 倍までの高値を示し、透析を行っているステージ 5 の CKD では 6.2 倍までの高値であった。主要代謝物の C_{max} は CKD のステージを問わず、腎機能正常者と比較して、2 倍未満の高値であった。

透析を行っているステージ 5 の CKD における非透析日の主要代謝物の AUC は、透析日と比較して約 2.2 倍までの高値を示し、C_{max} は約 1.72 倍までの高値であった。

透析を行っているステージ 5 の CKD の透析日に GSK1278863 を反復投与したときの代謝物 M2、M3、M4、M5、M6、M13 の t_{max} は、非透析日に比べ早く到達した（差の中央値の範囲：-0.71～-6.00 時間）。これは GSK1278863 投与後約 2～2.5 時間に血液透析を行う透析日の代謝物の PK プロファイルの変化の結果である可能性が高かった。

透析を行っているステージ 5 の CKD の非透析日に反復投与したときの代謝物 M3、M5、M13 の t_{max} は、腎機能正常者と比較して遅かった（差の中央値の範囲：2.00～5.00 時間）。透析を行っていないステージ 3/4 の CKD に単回投与したときの代謝物 M3 及び M13 の t_{max} においても、腎機能正常者と比較して遅い傾向がみられた（差の中央値：2.00 時間）。その他の t_{max} の差はすべて 1.5 時間以下であった。

GSK1278863（未変化体）において、腎機能正常者、ステージ 3/4 の CKD、透析を行っているステージ 5 の CKD の AUC(0-∞)、AUC(0-τ)、C_{max}、CL_r、eGFR に相関は認められなかった。一方、代謝物 M2、M3、M4、M5、M6、M13 では、AUC(0-∞)、AUC(0-τ)、eGFR にわずかな負の相関が認められ（腎機能正常者、ステージ 3/4 の CKD、ステージ 5 の CKD 透析者）、CL_r と eGFR にわずかな正の相関が認められた。上記の代謝物のいずれにおいても、C_{max} と eGFR の間に相関は認められなかった。

GSK1278863 は腎機能正常者、透析を行っていないステージ 3/4 の CKD、ステージ 5 の透析を行っている CKD で蓄積性は認められなかった。主要代謝物は透析を行っていないステージ 3/4 の CKD で 1.4 倍まで蓄積した。GSK1278863 及び主要代謝物の PK は時間に依存し

なかった（平均比<1.13）。透析を行っているステージ5のCKDでは蓄積性を正式に評価することはできなかったが、半減期に基づくと、透析日で1.8倍以下、非透析日で1.4倍以下であった。この例外として、代謝物M13は透析日に2.6倍以下、非透析日に1.5倍以下であった。

16. 薬力学の結果

平均血漿中エリスロポエチン濃度はベースラインから増加し、投与後8～12時間で最高値に達し、投与後24時間でベースライン値付近に復した。この傾向は、透析を行っていないステージ3/4のCKDと透析を行っているステージ5のCKDの両方で確認された。

GSK1278863投与後、平均血漿中ヘプシジン濃度に顕著な変動はなかった。この傾向は透析を行っていないステージ3/4のCKDと透析を行っているステージ5のCKDの両方で確認された。しかし、透析を行っているステージ5のCKDのヘプシジン濃度は、透析を行っていないステージ3/4のCKDと比較して顕著に高かった。

17. 結論

- 本治験のGSK1278863投与は概ね安全で良好な忍容性を示した。
- 本治験では死亡例、重篤な有害事象及び重要な有害事象の報告はなかった。
- 貧血以外の有害事象はすべて軽度であった。
- 最も多く報告された有害事象は悪心、低血圧、下痢、頭痛であった。
- 臨床検査値又はバイタルサインに臨床的に重要な変動は報告されなかった。
- 未変化体GSK1278863のAUCは健康被験者、透析を行っていないステージ3/4のCKD、透析を行っているステージ5のCKD（透析日及び非透析日）で同様であった。腎機能低下者における定常状態のGSK1278863のC_{max}は、対照の健康被験者と比較して18～21%低下したようであった。
- 透析を行っていないステージ3/4の腎機能低下者及び透析を行っているステージ5のCKD（透析日）における定常状態の代謝物のAUCは、代謝物によっては対照の健康被験者の1.6～2.9倍の高値であった。
- GSK1278863（未変化体）は実質的に腎排泄ではないと考えられたが、主要代謝物の排泄は腎機能に依存すると考えられた。
- ステージ3/4/5の血液透析を行っている又は透析を行っていないCKDにおいて、GSK1278863の主要代謝物はM2 (GSK2391220)、M3 (GSK2531403)、M13 (GSK2531401)であり、腎機能正常者の主要代謝物はM2及びM3であった。
- GSK1278863のPKは血液透析の影響を受けない。
- 透析を行っていないステージ3/4のCKD又は透析を行っているステージ5のCKDにGSK1278863 5 mg/日を投与するとエリスロポエチンの分泌を基準範囲の高値近くまで促進でき（生理学的変動範囲の4～24 U/Lよりやや高値）、この影響は14/15日以上維持される。

- GSK1278863 5 mg/日を 14 日間投与後、透析を行っていないステージ 3/4 の CKD がヘプシジン 25 にわずかな影響を及ぼすと考えられた。透析を行っているステージ 5 の CKD における第 15 日のヘプシジン 25 の値は、第 1 日の投与前値と比べてやや低下したが、GSK1278863 投与が直接の原因であるとは考えられない。

18. 報告書の日付

■ 年 ■ 月

200942試験

200942 試験

1. 治験の標題

A repeat-dose, open-label, parallel-group study to assess the pharmacokinetics of GSK1278863 and metabolites in subjects with End Stage Renal Disease undergoing peritoneal dialysis.

2. 報告書番号

2017N338206_00

3. 実施医療機関

本試験は多施設共同試験であり、米国 2 施設で実施した。

4. 公表文献

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.

5. 治験期間

2014 年 10 月 24 日～2017 年 5 月 10 日

6. 開発のフェーズ

第 I 相

7. 目的

主要目的：

腹膜透析を行っている末期腎不全被験者（ESRD）を対象に定常状態における GSK1278863 及び代謝物 [GSK2391220 (M2)、GSK2506104 (M3)、GSK2487818 (M4)、GSK2506102 (M5)、GSK2531398 (M6)、GSK2531401 (M13)] の薬物動態（PK）の特性を評価する。

副次目的：

- 腹膜透析を行っている ESRD における GSK1278863 の安全性及び忍容性を評価する。
- 腹膜透析を行っている ESRD における GSK1278863 及び代謝物の腹膜透析クリアランスの特性を評価する。
- 腹膜透析を行っている ESRD における GSK1278863 の反復投与後のエリスロポエチン（EPO）及びヘプシジンの血漿中濃度プロファイルの特性を評価する。

探索的目的：

- 腹膜透析を行っている ESRD における定常状態における GSK1278863 及び選択した代謝物の血漿蛋白質結合の特性を評価する。
- 腹膜透析を行っている ESRD における GSK1278863 及び代謝物に対する種々の腹膜透析液の影響を評価する。

8. 治験方法

本治験は、腹膜透析を行っている ESRD における GSK1278863 及び代謝物の PK を評価する、反復投与、非盲検、2 コホート試験であった。

約 24 例の ESRD に、GSK1278863 (5 mg) を 1 日 1 回 14 日間経口投与する計画であった。少なくとも 8 例の被験者がすべての投与及び重要な検査を完了するように、連続携行式腹膜透析を行っている被験者 (CAPD) 及び自動腹膜透析を行っている被験者 (APD) を同数組み入れる計画であった。

主要評価項目の PK 用血液検体は、第 1 日及び第 14 日に採取した。

本治験の組入れに対する被験者の適格性を確認するため、投与開始 (第 1 日の前日) 前 30 日以内にスクリーニング検査を実施した。適格と判断され同意書に署名した被験者は、治験責任医師の判断又は被験者の希望により、投与前日 (第-1 日) の午後から第 17 日の最終評価まで実施施設に滞在できた。施設に長期滞在したか否かによらず、GSK1278863 の投与及び予定された検査を受けるため、毎朝、すべての被験者が実施施設に滞在した。被験者が外来通院による治験参加を希望した場合、投与又は予定された検査を完了後、帰宅可能とした。

治験担当者は、被験者が全 PK 用検体採取日 (第 1 日及び第 14 日) 及び投与後 48 及び 72 時間の PK 用検体採取日 (第 15 日及び第 16 日) に必ず実施施設に滞在した。

すべての被験者は、事後検査のため、GSK1278863 の最終投与から 8 (+2) 日目に再度来院した。

被験者数：

投与及び重要な検査を完了した評価可能な被験者 8 例を確保するため、高い脱落率を考慮し、約 24 例の ESRD (CAPD 12 例及び APD 12 例) を組み入れる計画であった。しかし、PK データの非公式レビューにおいて CAPD と APD の被験者間に臨床的に重要な差がないと判断された場合、予定被験者数を減らすことを可能とした。

CAPD 1 例及び APD 7 例を治験に組み入れ、解析した。

9. 診断及び主要な組入れ基準

2 ヶ月間以上腹膜透析を行っている ESRD で、スクリーニング前 3 ヶ月以内のいずれかの時点において週当たりの尿素 Kt/V の総和（尿及び腹膜透析量）が 1.7 を超えることとした。

被験者は以下を満たすこととした。

- 治験前の最低 3 ヶ月間、腹膜透析に関連した腹膜炎、腹膜カテーテルトンネル（出口側）感染又は漏出の既往がない。
- 以下の赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の基準を満たす。
 - ESA を使用したことがない（スクリーニング前 12 週間以内に ESA を使用していない）。

又は

- GSK1278863 初回投与の 7 日以上前から事後検査来院の完了まで、ESA の投与を中断する（ESA を使用中の場合）ことに同意した。
 - a. 被験者の予定された ESA 投与間隔が 7 日以下の場合、GSK1278863 初回投与前 7 日間以上、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（rhEPO）投与を中断する。
 - b. 被験者の予定された ESA 投与間隔が 7 日間を超えていた場合、GSK1278863 初回投与前の予定された投与間隔の日数以上、ESA 投与を中断する（例；ESA 間隔が 14 日の場合、14 日間以上 ESA 投与を中断した）。
 - ヘモグロビン値は以下のとおりとした。
 - ESA を使用したことがない被験者の場合：<10.0 g/dL
 - 現在 ESA 投与を行っている被験者の場合：9.0～11.5 g/dL の安定した値
- スクリーニング時に管理不良の高血圧（拡張期血圧>100 mmHg 又は収縮期血圧>170 mmHg）を有し、かつスクリーニング来院前 3 ヶ月以内に以下の既往歴及び／又はエビデンスを有する患者は除外した。
- スクリーニング時に、血栓症（深部静脈血栓、肺塞栓症又はその他の血栓症関連の状態と定義される）、心筋梗塞又は急性冠動脈症候群、脳卒中又は一過性脳虚血発作、活動性の消化管、十二指腸又は食道潰瘍がみられる、又は臨床的に重要な消化管出血の既往、及び最新のフェリチン及びトランスフェリン値が（a）トランスフェリン飽和度<20%及び（b）血清フェリチン<100 µg/L である。

スクリーニング前 5 年以内に、赤血球生成に影響を及ぼす可能性のある慢性炎症性疾患、症候性右心不全の既往、クラス III 又は IV の心不全、活動性悪性腫瘍を有する又は悪性腫瘍の診断を受けた患者、及びスクリーニング期間終了時点前 12 ヶ月以内に眼の増殖性血管病変の既往のある患者も除外した。

10. 治療及び投与

	治験薬
製剤名	GSK1278863
剤形/投与経路	錠剤/経口
含量/用量	5 mg
投与期間	1 日 1 回朝 1 錠を 14 日間
製造者(バッチ番号)	GlaxoSmithKline (132376001)

11. 評価基準

主要評価項目

第1日及び第14日のGSK1278863及び代謝物のAUC(0- τ)、AUC(0- ∞) (第1日のみ) 及びC_{max}

副次評価項目

- 身体検査、安全性の臨床検査、心電図及びバイタルサインにおける臨床的に重要な検査の変動を含む投与後の有害事象の発現頻度
- 第1日及び第14日のGSK1278863及び代謝物の腹膜透析クリアランス、t_{max} 及び t_{1/2}
- GSK1278863 及び代謝物の累積係数及び時間非依存性 (可能な場合)
- エリスロポエチン (EPO) 及びヘプシジンの血漿中濃度

探索的評価項目

- 定常状態におけるGSK1278863及び代謝物の非結合型濃度及び遊離画分
- 種々の腹膜透析液別のGSK1278863及び代謝物のPKの記述的要約

12. 統計手法

本試験は、腹膜透析を行っているESRDにGSK1278863 (5 mg) を1日1回反復投与したときのGSK1278863及び代謝物のPK評価項目を推定するためにデザインされた。

CAPD 1例及びAPD 7例の2コホートで構成された。

正式な統計学的仮説の検定は行わなかった。妥当な比較値の範囲を示すため、点推定値及び90%信頼区間 (CI) を算出し、推定法を用いた比較評価をした。

GSK1278863 及び代謝物におけるすべてのPK評価項目について、コホート別及び全体 (CAPD、APD 及びその合計) の要約統計量 (n、算術平均値及び95%CI、標準偏差、最小値、中央値、最大値) を算出した。

更に、AUC(0- τ)、AUC(0- ∞)、C_{max}、クリアランス及びt_{1/2}について、幾何平均値、95%CI、被験者間変動係数 (CVs) の推定値 [CVb (%)] を算出した。ただし、幾何平均値 = exp (対数スケールの平均) 、CVb (%) = SQRT [exp (SD**2-1)] * 100 (SDは対数変換後のデータの標準偏差) 。

代謝物の非結合型濃度及び遊離画分、血漿中EPO及びヘプシジン濃度に対しても同様の記述的要約を作成した。

関連する各時点において、要約統計量 (n、平均値及び95%CI、標準偏差、最小値、中央値、最大値) を算出した。

血漿中 PK パラメータ :

PKパラメータは、血漿中GSK1278863及び代謝物 [GSK2391220 (M2)、GSK2531403 (M3)、GSK2487818 (M4)、GSK2506102 (M5)、GSK2531398 (M6)、GSK2531401 (M13)] の濃度-時間データと試験中に記録された実際の検体採取時間より、Phoenix WinNonlin ver. 6.3 を用いた

ノンコンパートメント法で算出した。PK データを一覧表及びグラフに示し、記述的に要約した。

薬力学／バイオマーカーの解析：

血漿中 EPO 及びヘプシジン濃度を、グラフ及び／又は表で示し記述的に要約した。

遺伝薬理学的解析：

検体を採取し保存した。プロスペクティブ解析は計画されなかった。

13. 治験対象集団の結果

被験者の内訳及び人口統計学

被験者数	CAPD	APD	合計
計画時の被験者数[N]	12	12	24
ランダム化割付けした被験者数[N]	1	7	8
全被験者（安全性の解析対象）の被験者数[n (%)]	1 (100)	7 (100)	8 (100)
PK の解析対象の被験者数[n (%)]	1 (100)	7 (100)	8 (100)
完了被験者数[n (%)]	1 (100)	4 (57)	5 (63)
中止被験者数（いずれの理由でも）[n (%)]	0	3 (43)	3 (38)
重篤な有害事象による中止被験者数[n (%)]	0	0	0
有害事象による中止被験者数[n (%)]	0	1 (14)	1 (13)
中止理由[n (%)]			
追跡不能	0	0	0
有害事象	0	1 (14)	1 (13)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0
その他	0	2 (29)	2 (25)
人口統計学	CAPD	APD	合計
年齢(歳) [平均値 (標準偏差)]	44.0	57.4 (12.01)	55.8 (12.09)
性別[n (%)]			
女性	0	2 (29)	2 (25)
男性	1 (100)	5 (71)	6 (75)
BMI (kg/m ²) [平均値 (標準偏差)]	21.20	27.97 (5.304)	27.13 (5.463)
身長(cm) [平均値 (標準偏差)]	154.0	170.0 (8.47)	168.0 (9.67)
体重(kg) [平均値 (標準偏差)]	50.20	81.04 (17.440)	77.19 (19.484)
民族[n (%)]			
ヒスパニック又はラテン系	0	1 (14)	1 (13)
非ヒスパニック又は非ラテン系	1 (100)	6 (86)	7 (88)
人種[n (%)]			
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	3 (43)	3 (38)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0	1 (14)	1 (13)
アジア人－東アジア系	0	0	0
アジア人－日本人	0	0	0
アジア人－東南アジア系	0	0	0
ハワイ先住民又はその他の太平洋島民	0	0	0
白人－アラブ/北アフリカ系	0	0	0
白人－白人/ヨーロッパ系	1 (100)	3 (43)	4 (50)

14. 安全性の結果

ESRD の両方の群全体で 8 例中 6 例（75%）に有害事象が報告された。すべての有害事象は治験終了までに回復又は消失した。1 例の被験者は有害事象（悪心、顔面浮腫、発熱、嘔吐、及び筋肉痛；すべて治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された）によって治験薬投与を中止し、治験も中止した。死亡、重篤又は重大な有害事象は報告されなかった。

治験薬投与開始から事後検査の連絡時まで、有害事象を収集した。治験中に報告されたすべての有害事象の要約を以下に示す。結果には、ESRD の両方の群における事象がみられた被験者の総数（%）を示している。

すべての有害事象の要約 (All Subjects Population)

基本語	CAPD (N=1)	APD (N=7)	合計 (N=8)
有害事象の発現例数(%)	1 (100%)	5 (71%)	6 (75%)
下痢	1 (100%)	1 (14%)	2 (25%)
悪心	0	1 (14%)	1 (13%)
嘔吐	0	1 (14%)	1 (13%)
顔面浮腫	0	1 (14%)	1 (13%)
疲労	0	1 (14%)	1 (13%)
発熱	0	1 (14%)	1 (13%)
低血糖	0	2 (29%)	2 (25%)
筋肉痛	1 (100%)	1 (14%)	2 (25%)
頸部痛	1 (100%)	0	1 (13%)
インフルエンザ	0	1 (14%)	1 (13%)
肉離れ	0	1 (14%)	1 (13%)
接触皮膚炎	0	1 (14%)	1 (13%)

MedDRA Ver. 20.0 で翻訳

15. 薬物動態の結果

定常状態の評価

GSK1278863 を反復投与したときの定常状態の評価の結果の要約を以下に示す。

定常状態の評価

コホート	測定対象	傾き	90% CI
APD	GSK1278863 (未変化体)	NC ¹	NC
	GSK2391220 (M2)	0.99	[0.98, 1.00]
	GSK2531403 (M3) ²	0.99	[0.98, 1.00]
	GSK2487818 (M4)	1.00	[0.99, 1.02]
	GSK2506102 (M5)	0.99	[0.98, 1.00]
	GSK2531398 (M6)	0.99	[0.98, 1.00]
	GSK2531401 (M13)	0.99	[0.98, 0.99]
APD + CAPD	GSK1278863 (未変化体)	NC	NC
	GSK2391220 (M2)	0.99	[0.98, 1.00]
	GSK2531403 (M3)	0.99	[0.99, 1.00]
	GSK2487818 (M4)	1.00	[0.99, 1.02]
	GSK2506102 (M5)	0.99	[0.99, 1.00]
	GSK2531398 (M6)	0.99	[0.98, 1.00]
	GSK2531401 (M13)	0.99	[0.99, 0.99]

1. NC: 算出せず

2. M3 は GSK2506104 及び GSK2531403 の立体異性体であり、血漿中では GSK2531403 として測定される。

これらの結果から、腹膜透析を行っている ESRD に 14 日間 GSK1278863 を経口投与したとき、GSK1278863 及び代謝物が定常状態に達したことが示された。

累積係数の評価

GSK1278863 を反復投与したときの累積係数の要約を以下に示す。

累積係数の評価

測定対象	幾何最小二乗平均値の比 [90% CI] AUC(0-τ) Day 14 vs AUC(0-τ) Day 1	
	APD コホート	すべてのコホート
GSK1278863 (未変化体)	0.898 [0.565, 1.428]	0.896 [0.645, 1.244]
GSK2391220 (M2)	1.208 [1.043, 1.400]	1.176 [1.043, 1.326]
GSK2531403 (M3) ¹	1.452 [1.076, 1.961]	1.415 [1.131, 1.771]
GSK2487818 (M4)	1.026 [0.924, 1.139]	1.019 [0.944, 1.100]
GSK2506102 (M5)	1.617 [1.111, 2.353]	1.581 [1.200, 2.081]
GSK2531398 (M6)	1.145 [1.026, 1.278]	1.116 [1.015, 1.228]
GSK2531401 (M13)	2.044 [1.187, 3.518]	1.948 [1.301, 2.918]

1. M3 は GSK2506104 及び GSK2531403 の立体異性体であり、血漿中では GSK2531403 として測定される。

これらの結果から、腹膜透析を行っている ESRD に 14 日間 GSK1278863 を経口投与したとき、GSK1278863 及び代謝物の 1 つ (GSK2487818) に累積は認められなかった。
GSK1278863 のその他のすべての代謝物においては、ある程度の累積が認められ、累積係数は 1.12～1.95 であった。

反復投与後の時間非依存性の評価

GSK1278863 を反復投与したときの時間非依存性の評価の結果の要約を以下に示す。

時間非依存性の評価

測定対象	幾何最小二乗平均値の比 [90% CI] AUC(0-τ) Day 14 vs AUC(0-∞) Day 1	
	APD コホート	すべてのコホート
GSK1278863 (未変化体)	0.898 [0.564, 1.428]	0.896 [0.645, 1.244]
GSK2391220 (M2)	NC ¹	NC
GSK2531403 (M3)	NC	NC
GSK2487818 (M4)	1.013 [0.911, 1.127]	1.007 [0.932, 1.087]
GSK2506102 (M5)	NC	NC
GSK2531398 (M6)	0.999 [0.949, 1.052]	0.986 [0.941, 1.033]
GSK2531401 (M13)	NC	NC

1. NC: 算出せず。第 1 日の AUC(0-∞)の推定値は得られず

代謝物（GSK2391220、GSK2506102、GSK2531403、GSK2531401）の第 1 日の AUC(0-∞)の推定値が得られず、これらの代謝物の反復投与による時間非依存性は評価しなかった。その他の 2 つの代謝物及び GSK1278863 については、時間非依存性の評価を行っており、腹膜透析を行っている ESRD に GSK1278863 を反復投与したとき、時間非依存性の PK を示した。

16. 薬力学の結果

- CAPD 及び APD におけるベースラインの血漿中 EPO 濃度は、それぞれ 13.86 IU/L（1 例）及び 17.03 IU/L（平均値）と同程度であった。
- EPO 濃度は投与後に上昇がみられ、投与後 8～12 時間に最大濃度に達し、投与後 24 時間までに投与前値まで低下した。
- CAPD 及び APD における最大 EPO 濃度は、それぞれ 32.21 IU/L 及び 44.75 IU/L であった。
- APD では、第 14 日の EPO 濃度は第 1 日と比較してやや低かったが、濃度にばらつきがあった。
- CAPD 及び APD で同様の推移を示した。
- CAPD 及び APD におけるベースラインの血漿中ヘプシジン濃度は、それぞれ 1143 µg/L（1 例）及び 1173 µg/L（平均値）と同程度であった。
- 24 時間の投与間隔において、ヘプシジン濃度は概ね安定を維持していることが示された。CAPD 及び APD のいずれにおいても、ヘプシジン濃度は第 1 日と第 14 日で同程度であった。

17. 結論

- GSK1278863 を単回及び反復投与したとき、速やかに吸収され、それぞれ投与後 1 及び 2 時間（中央値）に最高血漿中濃度に達した。

- 単回及び反復投与後のいずれにおいても、腹膜透析を行っている ESRD において GSK1278863 は全身循環から速やかに消失し、 $t_{1/2}$ は約 2 時間と短かった。
- 腹膜透析を行っている ESRD に GSK1278863 を反復投与したとき、GSK1278863 に累積は認められず、反復投与後の GSK1278863 の PK は時間非依存性を示した。
- 代謝物の t_{max} は GSK1278863 より遅く、 t_{max} (中央値) は投与後 3～9 時間であった。
- GSK1278863 を反復投与したとき、GSK1278863 代謝物の $t_{1/2}$ は 4～26 時間であった。
- 腹膜透析を行っている ESRD において、GSK1278863 を 14 日間経口投与したとき、すべての GSK1278863 代謝物は定常状態に到達した。
- GSK2487818 を除くすべての GSK1278863 代謝物に対して、ある程度の累積がみられ、累積係数は 1.12～1.95 であった。
- 腹膜透析を行っている ESRD における GSK1278863 の主要代謝物は、M2 (GSK2391220)、M3 (GSK2531403) 及び M13 (GSK2531401) であった。
- 腹膜透析を行っている ESRD を対象に GSK1278863 (5 mg) を 1 日 1 回 14 日間経口投与したときの忍容性は概ね良好で、安全性プロファイルは患者集団と一致していた。

18. 報告書の日付

■ 年 ■ 月

200231試験

200231 試験

1. 治験の標題

A Phase I, Open-Label, Non-Randomized, Parallel Group, Single-Dose Adaptive Study in Adults with Hepatic Impairment and Matched, Healthy Control Participants with Normal Hepatic Function

2. 報告書番号

2017N336382_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

治験責任医師： ██████████, MD; ██████████, MD, MSPH, MBA

実施医療機関：米国 2 施設

██████████
██████████, ██████████

4. 公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

5. 治験期間

2017 年 7 月 28 日～2018 年 8 月 20 日

6. 開発のフェーズ

第 I 相

7. 目的

主要目的

- 肝機能低下者並びに性別、年齢、及び body mass index (BMI) が一致した健康被験者（対照）におけるダプロデュスタット及び 6 つの代謝物 [GSK2391220 (M2)、GSK2506104 (M3)、GSK2487818 (M4)、GSK2506102 (M5)、GSK2531398 (M6)、及び GSK2531401 (M13)] の血漿中 PK パラメータを比較する。
- 肝機能低下が血漿中のダプロデュスタット及び代謝物の血漿蛋白結合並びに非結合型薬物濃度に及ぼす影響を評価する。

副次目的

- 肝機能低下がダプロデュスタットの薬力学に及ぼす影響を評価する。
- ダプロデュスタット 6 mg 単回投与の安全性及び忍容性を評価する。

8. 治験方法

本試験は、中等度（パート1）、軽度又は重度（パート2）の肝機能低下者、及び対応する肝機能が正常な健康被験者（対照）を対象とした、第I相、非盲検、非ランダム化、並行群間、単回投与の試験であった。

全被験者に対し、組入れから28日以内にスクリーニング評価を実施した。パート1からパート2への移行の可否は、得られた試験結果に基づき判断した。

パート1の対照群の健康被験者（8例）は、中等度の肝機能低下者（Child-Pugh スコア 7～9）の性別、年齢（±10歳）、及びBMI（±15%）と一致させた。全被験者に対し、空腹時にダプロデュスタット 6 mg を単回経口投与した後、薬物動態（PK）及び薬力学（PD）検討用として、血漿中総ダプロデュスタット濃度測定用の検体を採取した。少数ポイントの検体採取でダプロデュスタット及び代謝物の血漿中非結合型濃度を評価した。

パート1において、中等度の肝機能低下者におけるダプロデュスタットの血漿中総 AUC(0-∞)の幾何平均値が、対照の健康被験者に比べて2倍以上高かった場合は、パート2で軽度の肝機能低下者（Child-Pugh スコア 5～6、8例）及び健康被験者（対照、8例）を対象として、ダプロデュスタットのPKを評価することとした。一方、ダプロデュスタットの血漿中総 AUC(0-∞)の幾何平均値が、中等度の肝機能低下者で、対応する対照に比べて2倍未満の増加であった場合には、パート2で重度の肝機能低下者（Child-Pugh スコア 10～13、8例）及び対応する健康被験者（対照、8例）を対象として、ダプロデュスタットのPKを評価することとした。パート1同様、全被験者に対しダプロデュスタット 6 mg を投与した後、PK及びPD検査用の血液検体を採取した。

パート1のPKパラメータに基づき、パート2では軽度の肝機能低下者及び対応する健康被験者（対照）を組み入れた。

事後検査を治験薬投与の10～14日後に実施した。各被験者の試験総参加期間は7週間までであった。

計画された各コホートは以下であった。

コホート

パート	コホート	症例数	治験薬 ¹
パート1	1（中等度の肝機能低下者） ²	8	ダプロデュスタット 6 mg
	2（対照の健康被験者） ³	8	
パート2 ⁴	3（軽度又は重度の機能低下） ²	8	
	4（対照の健康被験者） ³	8	

1. 全被験者に対し、ダプロデュスタット 6 mg を単回経口投与した。
2. 肝機能低下は、Child-Pugh 分類（軽度：スコア 5～6、中等度：スコア 7～9、重度：スコア 10～13）と治験実施計画書の6項の規定に従い分類した。
3. 対照の健康被験者と肝機能低下者を、性別、年齢（±10歳）、及びBMI（±15%）で対応させた。
4. 本試験のパート2は、中等度の肝機能低下者と対応する対照（健康被験者）を比較したときの、ダプロデュスタットの血漿中総 AUC(0-∞)の幾何平均値の比に基づいて実施した。

9. 診断及び主要な組入れ基準

年齢 18 歳以上、ヘモグロビン値が男性 16.0 g/dL 以下、女性 14.0 g/dL 以下、体重 45 kg 以上、BMI が 18~40 kg/m² の男性及び妊娠していない女性を対象とした。肝機能低下者については、Child-Pugh 分類の定義に従って軽度、中等度、又は重度に分類し、スクリーニング前の 1 ヶ月間以上臨床的に安定しており、肝硬変（中等度の機能低下）又は慢性肝疾患（軽度又は重度の機能低下）の診断歴がある者とした。肝機能正常者については、既往歴、身体所見、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査）、並びに心臓モニタリングを含む医学的評価に基づき、健康と判断された者とした。

10. 治療及び投与

治験薬

製剤名	ダプロデュスタット(GSK1278863)
剤形	錠剤
含量/用量	6 mg
投与経路/投与期間	Day 1 単回経口投与
投与指示	空腹時投与
外観	9.0 mm 円形複合半径、白色フィルムコーティング錠
包装及びラベル表示	治験薬はボトルで供給した。各ボトルのラベル表示は各国の要件に従った。
製造業者	GlaxoSmithKline
バッチ No.	R757604

11. 評価基準

主要評価項目

- ダプロデュスタット及び代謝物の AUC(0-∞)、%AUC_{Cex}、AUC(0-t)、C_{max}、t_{1/2} 及び T_{max}
- 治験薬投与後 3、12、及び 24 時間のダプロデュスタット及び代謝物の血漿中非結合型濃度とその割合（可能な場合）

副次評価項目

- エリスロポエチン（EPO）の C_{max}（C_{max,EPO}）、T_{max}（T_{max,EPO}）、及び AUC(0-t) [AUC(0-t,EPO)]
- 有害事象及び臨床検査を含む安全性及び忍容性の評価項目

12. 統計手法

正式な仮説検定は実施しなかった。推定法を用いて、肝機能低下（中等度及び軽度又は重度）がダプロデュスタットの PK に及ぼす影響を評価した。各肝機能低下者コホートと肝機能正常者コホートにおける単回投与時のダプロデュスタットの PK パラメータ（C_{max} 及び AUC）を比較の対象とした。

コホート間比較（肝機能低下者 vs 健康被験者）のため、PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比の点推定値及び 90%信頼区間（CI）を算出した。PK パラメータは対数変換後に解

析し、コホート間の比較は変換前のスケールでその比を示した。 %AUC_{ex} 及び T_{max} は記述的に要約した。

症例数の設定根拠

米国食品医薬品局（FDA）の産業界のためのガイダンス「Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling」では、対照群及び中等度肝機能低下者の各群で、少なくとも 8 例の評価可能なデータを得るのに十分な被験者数を組み入れることが推奨されている。この推奨に基づき、症例数はコホートにつき評価可能な被験者 8 例と設定した。

最近の GSK の PHI115573 試験の結果より、ダプロデュスタット（5 mg）の AUC(0-∞)及び C_{max} の被験者間の変動係数（CV_b）は、proc mixed モデルによりそれぞれ 41.9%

（SD=0.402）及び 28.3%（SD=0.278）と推定された。これらの CV_b 推定値と各コホート 8 例の症例数に基づき、AUC 及び C_{max} の点推定値の 90%CI の片側の幅は、それぞれ 43%及び 28%と推定された。

これらの算出は Log_e スケールで行った。幾何平均値の比の点推定値が 1 であった場合、AUC 及び C_{max} の 90%CI はそれぞれ約 0.70～1.43、0.78～1.28 になると推定される。

解析対象集団：

- スクリーニング集団：

スクリーニングを受けたすべての被験者。本集団を用いてスクリーニング状況を要約した。

- 組入れ集団：

スクリーニングで適格と判断されて本試験に組み入れられ、試験データベースにデータが存在するすべての被験者。本集団を用いて、国及び施設別並びに年齢層別に被験者数を要約した。

- 安全性解析対象集団：

治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者。本集団を安全性解析の主要解析対象集団とした。

- PK 解析対象集団：

安全性解析対象集団のうち PK 用検体が採取され、解析が行われたすべての被験者。本集団を用いて PK データの評価を行った。治験実施計画書からの逸脱による影響が考えられる PK 用検体は、治験チームが確認を行い、当該検体を PK データ解析から除外するか否かを判断することとした。

- PD 解析対象集団：

安全性解析対象集団のうち 1 回以上の PD 評価が行われたすべての被験者。治験実施計画書からの逸脱による影響が考えられる PD 用検体は、治験チームが確認を行い、当該検体を PD データ解析から除外するか否かを判断することとした。

薬物動態の解析：

総（結合型＋非結合型）／非結合型ダプロデュスタットの AUC（AUC[0-∞]、AUC[0-t]、%AUCex）、t_{1/2}、T_{max}、並びに総／非結合型の C_{max} の各パラメータについて、以下の要約統計量を算出し、コホート別に一覧表に示した。

- 無変換データ：N 数、n 数、算術平均値、算術平均値の 95%CI、SD、中央値、最小値、及び最大値
- 対数変換データ：幾何平均値、幾何平均値の 95%CI、対数変換データの SD、及び幾何 CVb

以下の PK 統計解析を、十分なデータが得られた場合のみ（被験者の適切な血漿中プロファイルが得られた場合）実施した。

計画された PK 統計解析において、データが得られた場合、主要な血漿中 PK 評価項目は、AUC(0-t)、AUC(0-∞)、C_{max}、t_{1/2} とした。ダプロデュスタット及び代謝物の対数変換した AUC(0-t)、AUC(0-∞)、C_{max}、t_{1/2} について、コホートを固定効果とした、試験デザインに応じた分散分析法（ANOVA）により別途解析した。関心のある差（肝機能低下者 vs 健康被験者）の点推定値及び 90%CI は、残差分散を用いて示された。ANOVA による統計解析の結果は、ダプロデュスタット及び代謝物の AUC(0-t)、AUC(0-∞)、C_{max}、t_{1/2} について、肝機能低下者 vs 健康被験者の幾何平均値の比及び比の 90%CI を表形式で示した。

データが可能な場合、T_{max} をマン・ホイットニーの U 検定（ウィルコクソンの順位和検定）を用いたノンパラメトリック法で解析した。肝機能低下者と健康被験者の差の中央値の点推定値及び 90%CI は、ホッジス・レーマン推定に基づき算出した。コホート間の差（肝機能低下者－健康被験者）について、差の中央値の点推定値及び 90%CI を算出した。

PK の統計解析の感度分析の評価項目は、AUC(0-t)、AUC(0-∞)、C_{max}、及び t_{1/2} とした。ダプロデュスタット及び 6 つの代謝物の対数変換後の AUC(0-t)、AUC(0-∞)、C_{max}、t_{1/2} について、コホート、性別、年齢、及び BMI を固定効果とし、試験デザインに応じた共分散分析（ANCOVA）により別途解析した。関心のある差（肝機能低下者 vs 健康被験者）の点推定値及び 90%CI は、残差分散を用いて示された。ANCOVA による統計解析の結果は、肝機能低下者と健康被験者の違いについては、幾何平均値の比を、ダプロデュスタット及び 6 つの代謝物の AUC(0-t)、AUC(0-∞)、C_{max}、t_{1/2} については比の 90%CI を表形式で示した。

薬力学の解析：

EPO は内因性物質であるが、血漿中 EPO 濃度のベースラインの内因性濃度での補正は行わなかった。薬力学の解析は、未補正（絶対 EPO 濃度）データのみを用いて実施した。

EPO の Cmax (Cmax,EPO) 、Tmax (Tmax,EPO) 、及び AUC(0-t) [AUC (0-t,EPO)] を一覽にし、データ上可能であれば、要約した。データ上可能であれば、これらの PD パラメータを血漿中絶対 EPO 濃度－時間データから算出した。

安全性の解析：

安全性データは、GSK の Integrated Data Standards Library に従い、表及び／又はグラフの形式で示し、記述的に要約した。安全性データの正式な統計解析は実施しなかった。

13. 治験対象集団の結果

13.1. 被験者の内訳及び人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者 37 例が組み入れられ、全例（100%）が試験を完了した。

被験者の内訳及び人口統計学的特性

被験者数	パート 1			パート 2		
	コホート 1 中等度の肝機能低下者 (N=8)	コホート 2 対照の健康被験者 (N=8)	計 (N=16)	コホート 3 軽度の肝機能低下者 (N=12)	コホート 4 対照の健康被験者 (N=9)	計 (N=21)
試験完了例 [n (%)]	8 (100)	8 (100)	16 (100)	12 (100)	9 (100)	21 (100)
脱落・中止例 [n (%)]	0	0	0	0	0	0
人口統計学的特性						
年齢 (歳) [平均値 (標準偏差)]	59.5 (6.00)	57.6 (7.15)	58.6 (6.45)	61.9 (7.55)	58.7 (8.03)	60.5 (7.74)
年齢範囲 (歳) [n (%)]						
成人(18 to 64)	6 (75)	7 (88)	13 (81)	9 (75)	7 (78)	16 (76)
≥ 65 to 84	2 (25)	1 (13)	3 (19)	3 (25)	2 (22)	5 (24)
≥ 85	0	0	0	0	0	0
性別 [n (%)]						
女性	1 (13)	1 (13)	2 (13)	2 (17)	2 (22)	4 (19)
男性	7 (88)	7 (88)	14 (88)	10 (83)	7 (78)	17 (81)
BMI (kg/m ²) [平均値 (標準偏差)]	32.41 (3.767)	29.88 (3.199)	31.14 (3.622)	29.77 (4.015)	28.11 (2.621)	29.06 (3.510)
身長(cm) [平均値(標準偏差)]	169.31 (6.382)	171.33 (5.999)	170.32 (6.073)	170.24 (6.387)	169.80 (9.682)	170.05 (7.745)
体重 (kg) [平均値 (標準偏差)]	92.56 (10.253)	87.64 (10.912)	90.10 (10.540)	86.76 (15.056)	80.36 (9.006)	84.01 (12.948)
民族 [n (%)]						
ヒスパニック又はラテン系	4 (50)	5 (63)	9 (56)	9 (75)	7 (78)	16 (76)
非ヒスパニック又は非ラテン系	4 (50)	3 (38)	7 (44)	3 (25)	2 (22)	5 (24)
人種 [n (%)]						
アジア人－東アジア系	0	0	0	1 (8)	0	1 (5)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	2 (25)	2 (13)	1 (8)	2 (22)	3 (14)
白人－アラブ／北アフリカ系	0	0	0	4 (33)	1 (11)	5 (24)
白人－白人／ヨーロッパ系	8 (100)	6 (75)	14 (88)	6 (50)	6 (67)	12 (57)
Child-Pugh スコア [平均値 (最小値, 最大値)]						
合計スコア	8.0 (7, 9)	NA	NA	5.8 (5, 6)	NA	NA

NA : 該当せず

パート 1 では、被験者の大部分は男性（16 例中 14 例、88%）、白人（白人／ヨーロッパ系、16 例中 14 例、88%）、ヒスパニック又はラテン系（16 例中 9 例、56%）であった。中

等度の肝機能低下者及び対照の健康被験者の平均年齢は、それぞれ 59.5 歳、57.6 歳で、全体の平均年齢は 58.6 歳であった。中等度の肝機能低下者及び対照の健康被験者の平均 BMI は、それぞれ 32.41 kg/m² 及び 29.88 kg/m² であった。中等度の肝機能低下者の Child-Pugh スコアの平均値（最小値、最大値）は 8.0（7、9）であった。

パート 2 では、被験者の大部分は男性（21 例中 17 例、81%）、白人 [アラブ／北アフリカ系（21 例中 5 例、24%）又は白人／ヨーロッパ系（21 例中 12 例、57%）]、及びヒスパニック又はラテン系（21 例中 16 例、76%）であった。軽度の肝機能低下者及び対照の健康被験者の平均年齢は、それぞれ 61.9 歳、58.7 歳で、全体の平均年齢は 60.5 歳であった。軽度の肝機能低下者及び対照の健康被験者の平均 BMI は、それぞれ 29.77 kg/m²、28.11 kg/m² であった。軽度の肝機能低下者の Child-Pugh スコアの平均値（最小値、最大値）は 5.8（5、6）であった。

14. 薬物動態の結果：

パート 1 では、中等度の肝機能低下者（コホート 1）にダプロデュスタット 6 mg を単回経口投与したとき、ダプロデュスタット投与後約 1.5 時間で T_{max} に到達したのに対し、対照の健康被験者（コホート 2）の T_{max} はこれより遅れて、投与後 2 時間（中央値）であった。その後、血漿中ダプロデュスタット濃度は多相性の減少を示し、t_{1/2} の幾何平均値はコホート 1 及び 2 でそれぞれ約 4.0 及び 4.4 時間であった。主要代謝物の GSK2391220（M2）、GSK2487818（M4）、GSK2506102（M5）、GSK2531398（M6）、及び GSK2531401

（M13）については、中等度の肝機能低下者（コホート 1）にダプロデュスタット 6 mg を単回経口投与したとき、いずれの代謝物でも、投与後約 3～4 時間（中央値）で T_{max} に到達し、対照の健康被験者（コホート 2）と同程度であった。その後、主要代謝物の血漿中濃度はそれぞれ減少し、t_{1/2} の幾何平均値は両コホートとも約 2.7～5.6 時間であった。

パート 2 では、軽度の肝機能低下者（コホート 3）及び対照の健康被験者（コホート 4）にダプロデュスタット 6 mg を単回経口投与したとき、両コホートとも、T_{max} は投与後約 1.5 時間（中央値）で、その後、血漿中ダプロデュスタット濃度はそれぞれ減少し、t_{1/2} の幾何平均値はコホート 3 及び 4 でそれぞれ約 4.5 及び 4.3 時間であった。主要代謝物の GSK2391220（M2）、GSK2506104（M3）、GSK2487818（M4）、GSK2506102（M5）、GSK2531398（M6）、及び GSK2531401（M13）については、軽度の肝機能低下者（コホート 3）にダプロデュスタット 6 mg を単回経口投与したとき、いずれの代謝物も投与後約 3～4 時間（中央値）で T_{max} に到達し、対照の健康被験者（コホート 4）と同程度であった。その後、主要代謝物の血漿中濃度はそれぞれ減少し、t_{1/2} の幾何平均値は両コホートとも約 3.0～4.8 時間であった。

ダプロデュスタットとその代謝物の血漿中総 PK パラメータ

〔幾何平均値 (%CVb)〕の要約

PK パラメータ ¹	パート 1		パート 2	
	コホート 1 中等度の肝機能 低下者 (N=8)	コホート 2 対照の健康被験者 (N=8)	コホート 3 軽度の肝機能 低下者 (N=8)	コホート 4 対照の健康被験者 (N=8)
Daprodustat				
AUC(0-t) (h•ng/mL)	296.1035 (111.2)	148.2504 (31.8)	299.5322 (39.9)	205.6322 (37.2)
AUC(0-∞) (h•ng/mL)	296.2407 (111.1)	148.3225 (31.7)	299.8773 (39.9)	205.7559 (37.2)
%AUCex (%)	0.0463 (0.03971)	0.0486 (0.03445)	0.1148 (0.26035)	0.0601 (0.06032)
Cmax (ng/mL)	139.705 (108.8)	70.607 (51.7)	113.232 (42.6)	112.142 (35.7)
Tmax (h)	1.50 (1.0, 3.0)	2.00 (1.0, 3.0)	1.50 (1.0, 3.0)	1.50 (1.0, 4.0)
t1/2 (h)	3.9867 (33.2)	4.4054 (29.8)	4.5251 (27.4)	4.2792 (38.7)
Lambda z (1/h)	0.1739 (33.2)	0.1573 (29.8)	0.1532 (27.4)	0.1620 (38.7)
GSK2391220 (M2)				
AUC(0-t) (h•ng/mL)	77.4861 (57.0)	46.9368 (31.0)	91.1105 (44.9)	46.7771 (27.9)
AUC(0-∞) (h•ng/mL)	77.6352 (56.9)	47.1340 (30.9)	91.3799 (44.7)	47.1647 (26.9)
%AUCex (%)	0.1919 (0.14164)	0.4176 (0.38893)	0.2943 (0.32698)	0.8105 (1.60084)
Cmax (ng/mL)	13.046 (46.2)	10.199 (28.7)	15.792 (40.8)	8.846 (40.0)
Tmax (h)	3.00 (3.0, 6.0)	3.50 (2.0, 4.0)	3.00 (3.0, 4.0)	3.00 (2.0, 4.0)
t1/2 (h)	4.1830 (26.9)	5.6415 (37.1)	4.8118 (21.2)	4.7439 (49.6)
Lambda-z (1/h)	0.1657 (26.9)	0.1229 (37.1)	0.1441 (21.2)	0.1461 (49.6)
GSK2506104 (M3)				
AUC(0-t) (h•ng/mL)	-	-	91.5334 (41.2)	49.7669 (29.2)
AUC(0-∞) (h•ng/mL)	-	-	91.7692 (41.0)	50.1154 (28.3)
%AUCex (%)	-	-	0.2565 (0.28382)	0.6875 (1.33005)
Cmax (ng/mL)	-	-	15.475 (38.8)	8.926 (37.9)
Tmax (h)	-	-	3.50 (3.0, 4.0)	3.00 (2.0, 6.0)
t1/2 (h)	-	-	4.6675 (20.2)	4.4967 (45.0)
Lambda z (1/h)	-	-	0.1485 (20.2)	0.1541 (45.0)
GSK2487818 (M4)				
AUC(0-t) (h•ng/mL)	47.2803 (67.7)	28.7930 (30.6)	63.4564 (40.3)	31.4750 (29.0)
AUC(0-∞) (h•ng/mL)	47.5557 (67.4)	28.9896 (30.3)	63.6211 (40.1)	31.7637 (28.4)
%AUCex (%)	0.5756 (0.89564)	0.6763 (0.61031)	0.2584 (0.30727)	0.9054 (0.89147)
Cmax (ng/mL)	10.022 (55.0)	8.025 (28.5)	13.614 (34.7)	7.723 (35.6)
Tmax (h)	3.00 (2.0, 6.0)	3.00 (1.5, 4.0)	3.00 (2.0, 4.0)	3.00 (2.0, 4.0)
t1/2 (h)	2.6559 (38.3)	3.6385 (83.8)	4.1059 (47.8)	3.0578 (88.9)
Lambda z (1/h)	0.2610 (38.3)	0.1905 (83.8)	0.1688 (47.8)	0.2267 (88.9)
GSK2506102 (M5)				
AUC(0-t) (h•ng/mL)	16.7177 (43.9)	11.0208 (30.9)	19.3023 (36.8)	11.1555 (27.1)
AUC(0-∞) (h•ng/mL)	16.8212 (43.9)	11.2658 (29.4)	19.4020 (36.6)	11.3374 (26.7)
%AUCex (%)	0.6147 (0.17403)	2.1559 (2.01781)	0.5138 (0.22859)	1.5924 (1.69300)
Cmax (ng/mL)	2.650 (34.6)	2.245 (23.0)	3.241 (35.7)	1.975 (33.4)
Tmax (h)	3.50 (3.0, 6.0)	4.00 (2.0, 4.0)	3.50 (3.0, 4.0)	3.00 (2.0, 6.0)
t1/2 (h)	3.1966 (23.4)	2.7314 (36.4)	3.4087 (30.8)	3.3108 (56.7)
Lambda z (1/h)	0.2168 (23.4)	0.2538 (36.4)	0.2033 (30.8)	0.2094 (56.7)
GSK2531398 (M6)				

PK パラメータ ¹	パート 1		パート 2	
	コホート 1 中等度の肝機能 低下者 (N=8)	コホート 2 対照の健康被験者 (N=8)	コホート 3 軽度の肝機能 低下者 (N=8)	コホート 4 対照の健康被験者 (N=8)
AUC(0-t) (h•ng/mL)	33.8516 (49.3)	20.8451 (27.8)	41.3456 (31.4)	20.8080 (24.0)
AUC(0-∞) (h•ng/mL)	33.9398 (49.2)	20.9224 (27.7)	41.4666 (31.2)	21.0066 (23.5)
%AUCex (%)	0.2598 (0.10004)	0.3689 (0.26189)	0.2915 (0.25350)	0.9412 (0.94415)
Cmax (ng/mL)	5.946 (41.7)	4.672 (24.1)	7.333 (28.2)	4.010 (31.7)
Tmax (h)	3.50 (3.0, 6.0)	3.50 (2.0, 4.0)	3.00 (3.0, 4.0)	3.00 (2.0, 6.0)
t1/2 (h)	3.1287 (26.0)	3.2641 (56.3)	3.8096 (38.4)	2.9947 (57.1)
Lambda _z (1/h)	0.2215 (26.0)	0.2124 (56.3)	0.1819 (38.4)	0.2315 (57.1)
GSK2531401 (M13)				
AUC(0-t) (h•ng/mL)	51.9052 (34.1)	39.4939 (32.3)	46.5914 (66.8)	31.8113 (41.3)
AUC(0-∞) (h•ng/mL)	52.0606 (34.0)	39.6044 (32.1)	46.7001 (66.5)	31.9797 (40.9)
%AUCex (%)	0.2983 (0.27141)	0.2787 (0.15617)	0.2327 (0.23338)	0.5256 (0.46352)
Cmax (ng/mL)	7.411 (35.0)	7.120 (28.0)	6.791 (65.5)	5.081 (43.4)
Tmax (h)	4.00 (3.0, 6.0)	4.00 (3.0, 6.0)	4.00 (3.0, 4.0)	4.00 (3.0, 6.0)
t1/2 (h)	3.9432 (22.8)	3.9414 (33.1)	4.2869 (21.2)	3.5510 (34.2)
Lambda _z (1/h)	0.1758 (22.8)	0.1759 (33.1)	0.1617 (21.2)	0.1952 (34.2)

N : コホートの被験者数 n : 評価可能な値を持つ被験者数、被験者 000027 の除外によるコホート 4 (n=7) を除いて、すべてのコホート及びパラメータについて N と同数。

SD (Ln) : standard deviation of Ln-transformed data; %CVb : $\sqrt{\exp[\text{variance for Ln transformed data}] - 1} \times 100$.

1. Tmax は中央値（最小値、最大値）で、%AUCex は算術平均値（SD）で表示。

注 : パート 1 の PK 検査用血漿検体の生体分析中に生じた基質による阻害のため、代謝物 GSK2506104 (M3) の PK パラメータは算出不能であり、代謝物 GSK2487818 (M4) の PK パラメータは、ただマトリックス効果の影響が定量不能であるという理由で、定量可能と判断された。

ダプロデュスタットは、コホート 1、2、3 及び 4 を通して、投与 3 時間後の検体において、高い血漿蛋白結合率 (>98%) を示し、非結合型分率 (fu) の算術平均値はそれぞれ 0.0034 及び 0.0028、0.0134 及び 0.0032 であった。投与 12 及び 24 時間後では、非結合型 (Free) ダプロデュスタットの PK 濃度が低かったため、血漿蛋白結合の正式な統計学的評価はできなかった。主要代謝物の血漿中蛋白結合率は約 58%~78%であり、各代謝物について、コホート 1~4 で概して同程度であった。

ダプロデュスタットの血漿中非結合型 PK パラメータの要約

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

N：コホートの被験者数 n：評価可能な被験者数、要約表からコホート4の被験者 000027 は除外された。

%CVb = $\sqrt{\exp[\text{variance for Ln transformed data}] - 1} \times 100$.

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

パート1では、中等度の肝機能低下者（コホート1）にダプロデュスタット 6 mg を単回経口投与したとき、ダプロデュスタットの曝露量 [C_{max}、AUC(0-t)、及び AUC(0-∞)] は、対照の健康被験者（コホート2）に比べて約 2.0 倍高かった。更に、すべての代謝物の結果は未変化体であるダプロデュスタットの結果を反映し、中等度の肝機能低下者（コホート1）での C_{max}、AUC(0-t)、及び AUC(0-∞)は、対照の健康被験者（コホート2）と比べて約 1.2 倍～1.7 倍高かった。ただし、GSK2531401 (M13)の C_{max} のみは例外で、コホート1と2で同程度であった。

パート2では、軽度の肝機能低下者（コホート3）にダプロデュスタット 6 mg を単回経口投与したとき、ダプロデュスタットの曝露量（C_{max}）は対照の健康被験者（コホート4）と同程度であったが、曝露量 [AUC(0-t)及び AUC(0-∞)] は対照の健康被験者（コホート4）に比べて約 1.5 倍高かった。すべての代謝物の C_{max}、AUC(0-t)、及び AUC(0-∞)は、軽度の肝機能低下者（コホート3）では対照の健康被験者（コホート4）に比べて約 1.3～2.0 倍高かった。

非結合同型ダプロデュスタット濃度は全体のダプロデュスタットの曝露量 [非結合同型 AUC(0-∞)] に反映され、対照の健康被験者に比べて、軽度及び中等度の肝機能低下者では、それぞれ 2.2 倍及び 2.3 倍の増加がみられた。

概して、T_{max} 及び t_{1/2} は、コホート1～4におけるすべての測定対象について同程度であった。共変量解析の感度分析の結果は主要な統計解析の結果を反映していたことから、性別、年齢、及び BMI は肝機能低下に関する評価に重大な影響を及ぼさなかったことが示された。

ダプロデュスタット及び代謝物の PK 統計解析

測定対象 PK パラメータ	コホート	N	n	幾何最小二乗 平均値	コホート 比較	幾何最小二乗 平均値の比	比の 90%信頼区間
Daprodustat							
AUC (0-t) (h•ng/mL)	1	8	8	296.1035	1/2	1.9973	(1.1061, 3.6066)
	2	8	8	148.2504			
	3	8	8	299.5322	3/4	1.4566	(1.0344, 2.0513)
	4	8	7	205.6322			
AUC (0-∞) (h•ng/mL)	1	8	8	296.2407	1/2	1.9973	(1.1063, 3.6057)
	2	8	8	148.3225			
	3	8	8	299.8773	3/4	1.4574	(1.0350, 2.0523)
	4	8	7	205.7559			
C _{max} (ng/mL)	1	8	8	139.705	1/2	1.9786	(1.0557, 3.7084)
	2	8	8	70.607			
	3	8	8	113.232	3/4	1.0097	(0.7122, 1.4316)
	4	8	7	112.142			
t _{1/2} (h)	1	8	8	3.9867	1/2	0.9050	(0.6900, 1.1869)
	2	8	8	4.4054			
	3	8	8	4.5251	3/4	1.0574	(0.7876, 1.4197)
	4	8	7	4.2792			
Free AUC (0-t) (h•ng/mL)	1	8	8	0.9552	1/2	2.2752	(1.0962, 4.7224)

測定対象 PK パラメータ	コホート	N	n	幾何最小二乗 平均値	コホート 比較	幾何最小二乗 平均値の比	比の 90%信頼区間
Free AUC (0-∞) (h•ng/mL)	2	8	8	0.4198	3/4	2.2302	(0.4258, 11.6806)
	3	8	7	2.6727			
	4	8	6	1.1984			
	1	8	8	0.9556	1/2	2.2751	(1.0964, 4.7213)
	2	8	8	0.4200			
	3	8	7	2.6761	3/4	2.2315	(0.4256, 11.6996)
	4	8	6	1.1992			
Free Cmax(ng/mL)	1	8	8	0.4507	1/2	2.2539	(1.0524, 4.8270)
	2	8	8	0.2000			
	3	8	7	0.9881	3/4	1.5879	(0.3137, 8.0367)
	4	8	6	0.6222			
GSK2391220 (M2)							
AUC (0-t) (h•ng/mL)	1	8	8	77.4861	1/2	1.6509	(1.1285, 2.4150)
	2	8	8	46.9368			
	3	8	8	91.1105	3/4	1.9478	(1.3935, 2.7224)
	4	8	7	46.7771			
AUC (0-∞) (h•ng/mL)	1	8	8	77.6352	1/2	1.6471	(1.1267, 2.4079)
	2	8	8	47.1340			
	3	8	8	91.3799	3/4	1.9375	(1.3919, 2.6968)
	4	8	7	47.1647			
Cmax (ng/mL)	1	8	8	13.046	1/2	1.2791	(0.9241, 1.7705)
	2	8	8	10.199			
	3	8	8	15.792	3/4	1.7852	(1.2498, 2.5498)
	4	8	7	8.846			
t1/2 (h)	1	8	8	4.1830	1/2	0.7415	(0.5617, 0.9787)
	2	8	8	5.6415			
	3	8	8	4.8118	3/4	1.0143	(0.7332, 1.4032)
	4	8	7	4.7439			
GSK2506104 (M3)							
AUC (0-t) (h•ng/mL)	3	8	8	91.5334	3/4	1.8392	(1.3350, 2.5340)
	4	8	7	49.7669			
AUC (0-∞) (h•ng/mL)	3	8	8	91.7692	3/4	1.8312	(1.3342, 2.5133)
	4	8	7	50.1154			
Cmax (ng/mL)	3	8	8	15.475	3/4	1.7337	(1.2343, 2.4353)
	4	8	7	8.926			
t1/2 (h)	3	8	8	4.6675	3/4	1.0380	(0.7695, 1.4002)
	4	8	7	4.4967			
GSK2487818 (M4)							
AUC (0-t) (h•ng/mL)	1	8	8	47.2803	1/2	1.6421	(1.0732, 2.5125)
	2	8	8	28.7930			
	3	8	8	63.4564	3/4	2.0161	(1.4711, 2.7630)
	4	8	7	31.4750			
AUC (0-∞) (h•ng/mL)	1	8	8	47.5557	1/2	1.6404	(1.0744, 2.5048)
	2	8	8	28.9896			
	3	8	8	63.6211	3/4	2.0030	(1.4654, 2.7378)
	4	8	7	31.7637			
Cmax (ng/mL)	1	8	8	10.022	1/2	1.2487	(0.8675, 1.7974)
	2	8	8	8.025			
	3	8	8	13.614	3/4	1.7628	(1.2898, 2.4092)
	4	8	7	7.723			
t1/2 (h)	1	8	8	2.6559	1/2	0.7299	(0.4387, 1.2145)
	2	8	8	3.6385			
	3	8	8	4.1059	3/4	1.3427	(0.7635, 2.3615)
	4	8	7	3.0578			
GSK2506102 (M5)							
AUC (0-t) (h•ng/mL)	1	8	8	16.7177	1/2	1.5169	(1.0994, 2.0930)
	2	8	8	11.0208			

測定対象 PK パラメータ	コホート	N	n	幾何最小二乗 平均値	コホート 比較	幾何最小二乗 平均値の比	比の 90%信頼区間
	3	8	8	19.3023	3/4	1.7303	(1.2932, 2.3151)
	4	8	7	11.1555			
AUC (0-∞) (h•ng/mL)	1	8	8	16.8212	1/2	1.4931	(1.0876, 2.0498)
	2	8	8	11.2658			
	3	8	8	19.4020	3/4	1.7113	(1.2818, 2.2847)
	4	8	7	11.3374			
Cmax (ng/mL)	1	8	8	2.650	1/2	1.1802	(0.9165, 1.5197)
	2	8	8	2.245			
	3	8	8	3.241	3/4	1.6413	(1.2055, 2.2347)
	4	8	7	1.975			
t1/2 (h)	1	8	8	3.1966	1/2	1.1703	(0.9000, 1.5219)
	2	8	8	2.7314			
	3	8	8	3.4087	3/4	1.0296	(0.6996, 1.5151)
	4	8	7	3.3108			
GSK2531398 (M6)							
AUC (0-t) (h•ng/mL)	1	8	8	33.8516	1/2	1.6240	(1.1599, 2.2736)
	2	8	8	20.8451			
	3	8	8	41.3456	3/4	1.9870	(1.5426, 2.5594)
	4	8	7	20.8080			
AUC (0-∞) (h•ng/mL)	1	8	8	33.9398	1/2	1.6222	(1.1594, 2.2696)
	2	8	8	20.9224			
	3	8	8	41.4666	3/4	1.9740	(1.5365, 2.5360)
	4	8	7	21.0066			
Cmax (ng/mL)	1	8	8	5.946	1/2	1.2726	(0.9520, 1.7012)
	2	8	8	4.672			
	3	8	8	7.333	3/4	1.8289	(1.3992, 2.3904)
	4	8	7	4.010			
t1/2 (h)	1	8	8	3.1287	1/2	0.9585	(0.6664, 1.3786)
	2	8	8	3.2641			
	3	8	8	3.8096	3/4	1.2721	(0.8409, 1.9245)
	4	8	7	2.9947			
GSK2531401 (M13)							
AUC (0-t) (h•ng/mL)	1	8	8	51.9052	1/2	1.3143	(0.9887, 1.7470)
	2	8	8	39.4939			
	3	8	8	46.5914	3/4	1.4646	(0.9086, 2.3609)
	4	8	7	31.8113			
AUC (0-∞) (h•ng/mL)	1	8	8	52.0606	1/2	1.3145	(0.9896, 1.7462)
	2	8	8	39.6044			
	3	8	8	46.7001	3/4	1.4603	(0.9081, 2.3484)
	4	8	7	31.9797			
Cmax (ng/mL)	1	8	8	7.411	1/2	1.0409	(0.7927, 1.3668)
	2	8	8	7.120			
	3	8	8	6.791	3/4	1.3367	(0.8288, 2.1557)
	4	8	7	5.081			
t1/2 (h)	1	8	8	3.9432	1/2	1.0004	(0.7833, 1.2778)
	2	8	8	3.9414			
	3	8	8	4.2869	3/4	1.2072	(0.9398, 1.5508)
	4	8	7	3.5510			

コホート 1 = 中等度の肝機能低下者

コホート 2 = 中等度の肝機能低下者に対する対照の健康被験者

コホート 3 = 軽度の肝機能低下者

コホート 4 = 軽度の肝機能低下者に対する対照の健康被験者

N : コホートの被験者数、n : 評価可能な被験者数

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

非結合型ダブロデユスタットの PK パラメータ（非結合型 Cmax、非結合型 AUC0-t、及び非結合型 AUC0-∞）は、総ダブロデユスタットの PK パラメータの値に、各被験者から得られた唯一の算出可能な非結合型分率（fu）（コホート 4 の被験者 000017 は例外で、算出可能な 2 つの fu 値の平均値を使用）を乗じて算出した。自然対数変換後のパラメータ、総／

非結合同型 AUC(0-t)、総／非結合同型 AUC(0-∞)、総／非結合同型 Cmax、及び t1/2 について、コホートを固定効果とした分散分析を実施した。

コホート 3 の被験者 000122 及びコホート 4 の被験者 000028 の非結合同型 PK パラメータは、ダプロデュスタットの非結合同型濃度がいずれも定量不能又は報告不能であったため、すべて推定不能であった。コホート 4 の被験者 000027 のデータは本要約表に示していない。

15. 薬力学の結果

中等度の肝機能低下者（コホート 1）及び対照の健康被験者（コホート 2）、又は軽度の肝機能低下者（コホート 3）及び対照の健康被験者（コホート 4）にダプロデュスタット 6 mg を単回経口投与したとき、Cmax,EPO 及び AUC(0-t,EPO)の算術平均値は、肝機能低下者では対照の健康被験者に比べて約 1.2 倍～1.8 倍高かった。ただし、唯一の例外として、コホート 3 と 4 での Cmax,EPO は同程度であった。

エリスロポエチンの薬力学パラメータの要約

パラメータ	パート 1		パート 2	
	コホート 1 中等度の肝機能 低下者 (N=8)	コホート 2 対照の健康被験者 (N=8)	コホート 3 軽度の肝機能 低下者 (N=12)	コホート 4 対照の健康被験者 (N=9)
AUC(0-t,EPO) (h・IU/L)				
n	8	8	12	9
算術平均値	1262.3724	697.7140	1258.6211	1061.7549
95% CI	(302.3302, 2222.4145)	(369.1078, 1026.3202)	(824.4549, 1692.7873)	(563.9104, 1559.5993)
標準偏差	1148.34702	393.05978	683.32848	647.67154
中央値	930.1516	659.7892	1209.4201	915.9999
最小値	454.824	293.363	475.669	431.228
最大値	4023.705	1510.263	2620.258	2614.787
Cmax,EPO (IU/L)				
n	8	8	12	9
算術平均値	48.898	28.391	43.933	45.871
95% CI	(18.092, 79.703)	(17.364, 39.419)	(31.061, 56.806)	(18.850, 72.893)
標準偏差	36.8476	13.1904	20.2602	35.1537
中央値	36.615	30.930	44.530	31.940
最小値	14.11	9.55	19.66	16.91
最大値	129.93	43.28	73.56	130.98
Tmax,EPO (h)				
n	8	8	12	9
算術平均値	10.0	9.5	12.7	9.8
95% CI	(8.7, 11.3)	(8.7, 10.3)	(5.3, 20.0)	(8.6, 11.0)
標準偏差	1.51	0.93	11.58	1.56
中央値	10.0	10.0	10.0	10.0
最小値	8	8	0	6
最大値	12	10	48	12

CI：信頼区間、EPO：erythropoietin、N：コホートの被験者数、n：評価可能な被験者数

16. 安全性の結果

16.1. 有害事象

パート1では、ダプロデュスタット 6 mg を単回経口投与したとき、合計 16 例中 3 例 (19%) に各 1 件の有害事象が発現し、コホート 1 (中等度の肝機能低下者) では 1 例 (13%)、コホート 2 (対照の健康被験者) では 2 例 (25%) であった。

有害事象 (パート 1) の要約

	パート 1		
	コホート 1 中等度の肝機能 低下者 (N=8) n (%)	コホート 2 対照の健康被験者 (N=8) n (%)	計 (N=16) n (%)
有害事象発現例数	1 (13)	2 (25)	3 (19)
胃腸障害	0	1 (13)	1 (6)
歯痛	0	1 (13)	1 (6)
感染症および寄生虫症	0	1 (13)	1 (6)
上気道感染	0	1 (13)	1 (6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (13)	0	1 (6)
皮膚擦過傷	1 (13)	0	1 (6)

MedDRA Ver. 21.0 で翻訳

注：被験者の要約の各段階で、1 件もしくはそれ以上の事象を発現した被験者も 1 例としてカウントした。

パート1で報告された有害事象は、軽度の皮膚擦過傷 (中等度の肝機能低下者 1 例)、軽度の上気道感染 (対照の健康被験者 1 例)、及び重度の歯痛 (対照の健康被験者 1 例) であった。重度の歯痛の有害事象は投与 8 日後に発現し、断続的に認められ、14 日後に消失した。なお、いずれの有害事象も、治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断され、試験終了までに消失した。

パート2において、軽度の肝機能低下者及び対照の健康被験者のいずれでも、有害事象の報告はなかった。

いずれのパートにおいても、肝関連有害事象、心血管系有害事象、及び特に注目すべき有害事象の報告はなかった。

16.2. 死亡

本試験において、死亡の報告はなかった。

16.3. 重篤な有害事象

本試験において、重篤な有害事象の報告はなかった。

16.4. 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

本試験において、治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

16.5. 臨床検査値の評価及びその他の安全性評価

本試験において、血液生化学的検査値及び血液学的検査値に、臨床的に重要なベースラインからの平均値の変動は認められず、尿検査の結果にも臨床的に重要な変動の報告はなかった。有害事象として報告された臨床検査値もみられなかった。

心電図の平均測定値は、すべての評価時点で概して同様であり、コホートによる傾向は認められなかった。治験責任医師により臨床的に意義があると判断された、又は有害事象として報告された心電図異常所見はなかった。治験責任医師により臨床的に意義があると判断された、又は有害事象として報告された臨床的に重要な可能性のある心電図測定値もなかった。いずれの群の被験者にも、投与後最大 QTcB 又は QTcF 値の 500 msec 超までの延長、又は 60 msec 超の延長は認められなかった。本試験中、バイタルサインに臨床的に重要なベースラインからの平均値の変動は報告されなかった。

17. 結論

薬物動態：

- パート 1 において、中等度の肝機能低下者（コホート 1）のダプロデュスタットの C_{max}、AUC(0-t)、及び AUC(0-∞)の幾何平均値は、対照の健康被験者（コホート 2）に比べて約 2.0 倍高かった。更に、中等度の肝機能低下者（コホート 1）のすべての代謝物の C_{max}、AUC(0-t)、及び AUC(0-∞)の幾何平均値も、対照の健康被験者（コホート 2）に比べて約 1.2 倍～1.7 倍高かった。なお、GSK2531401 (M13) の C_{max} のみは例外で、コホート 1 と 2 で同程度であった。
- パート 2 では、ダプロデュスタットの C_{max} の幾何平均値は、軽度の肝機能低下者（コホート 3）では対照の健康被験者（コホート 4）と同程度であったが、ダプロデュスタットの AUC(0-t)及び AUC(0-∞)は対照の健康被験者（コホート 4）に比べて約 1.5 倍高かった。すべての代謝物の C_{max}、AUC(0-t)、及び AUC(0-∞)の幾何平均値は、軽度の肝機能低下者（コホート 3）では対照の健康被験者（コホート 4）に比べて約 1.3 倍～2.0 倍高かった。
- 非結合型ダプロデュスタット濃度は全体のダプロデュスタットの曝露量 [非結合型 AUC(0-∞)] に反映され、対照の健康被験者に比べて、軽度及び中等度の肝機能低下者では、それぞれ約 2.2 倍及び 2.3 倍の増加がみられた。

薬力学：

- パート 1 では、C_{max,EPO} 及び AUC(0-t,EPO)の算術平均値は、中等度の肝機能低下者では対照の健康被験者に比べてそれぞれ約 1.7 倍及び 1.8 倍高かった。
- パート 2 では、軽度の肝機能低下者で、C_{max,EPO} の算術平均値は対照の健康被験者と同程度であったが、AUC(0-t,EPO)の算術平均値は対照の健康被験者と比べて約 1.2 倍高かった。

安全性：

- ダプロデュスタット 6 mg の単回経口投与は、中等度及び軽度の肝機能低下者並びにそれぞれに対応する肝機能が正常な健康被験者（対照）において、概ね良好な忍容性を示し、新たな安全性の懸念も認められなかった。

18. 報告書の日付

■ 年 ■ 月

200229試験

200229 試験

1. 治験の標題

An open label, randomized, two part study to evaluate the CYP2C8- and OATP1B1-mediated drug-drug interaction potential of GSK1278863 with pioglitazone and rosuvastatin as victims and trimethoprim as perpetrator in healthy adult volunteers

2. 報告書番号

2015N262294 00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

治驗責任医師： M.B.B.S

実施医療機関： [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], USA

4. 公表文献

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;6: 1-9.

5. 治験期間

2015年2月11日～2015年8月12日

6. 開発のフェーズ

第 I 相

7. 目的及び評価基準

目的	評価項目
主要 ・パート A : CYP2C8 (ピオグリタゾン) 及び OATP1B1 (ロスバスタチン) プローブ基質の薬物動態に及ぼす GSK1278863 経口投与の影響を評価する。 ・パート B : GSK1278863 及び 6 種類の代謝物 [GSK2391220 (M2)、GSK2506104 (M3)、GSK2487818 (M4)、GSK2506102 (M5)、GSK2531398 (M6)、GSK2531401 (M13)] の薬物動態に及ぼす弱い CYP2C8 阻害剤 (トリメトプリム) の影響を評価する。	・ピオグリタゾンを単独及び GSK1278863 を併用経口投与したときのピオグリタゾンの C_{max} 及び AUC(0-∞) ・ロスバスタチンを単独及び GSK1278863 を併用経口投与したときのロスバスタチン C_{max} 及び AUC(0-∞) ・GSK1278863 を単独及びトリメトプリムを併用投与したとき (定常状態時) の GSK1278863 並びに代謝物の C_{max} 及び AUC(0-∞)
副次 ・パート A 及び B : GSK1278863 を単独並びにピオグ	・有害事象、12 誘導心電図、バイタルサイン及び臨床

リタゾン及びロスバスタチン又はトリメトプリムを併用投与したとき（定常状態時）の GSK1278863 の安全性及び忍容性を評価する。	検査
パート A : ・GSK1278863 併用投与がピオグリタゾン及びロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を評価する。	・ピオグリタゾン及びロスバスタチンを単独又は GSK1278863 と併用投与したときのピオグリタゾン及びロスバスタチンの単回投与時の血漿中 AUC(0-t)、tmax 及び t1/2
パート B : ・トリメトプリムの併用投与（定常状態時）が GSK1278863 及び 6 種類の代謝物 [GSK2391220 (M2)、GSK2506104 (M3)、GSK2487818 (M4)、GSK2506102 (M5)、GSK2531398 (M6)、GSK2531401 (M13)] の薬物動態に及ぼす影響を評価する。	・GSK1278863 を単独又はトリメトプリムと併用投与した定常状態時の GSK1278863 並びに代謝物の血漿中 AUC(0-t)、tmax 及び t1/2

8. 治験方法

本試験は 2 パートで構成される試験であった。健康成人を対象として、パート A 及び B を別々に実施し、試験期間通して、12 誘導心電図、臨床検査、バイタルサイン測定、身体所見、有害事象報告及び薬物動態（PK）血液検体の採取を実施した。本試験のパート A 及び B は並行して実施した。本試験の一方のパートに参加した被験者は、他方のパートに参加することは認められなかった。

- パート A の目的は、CYP2C8 及び OATP1B1 の基質との臨床的に重要な薬物相互作用の可能性を判定するため、CYP2C8（ピオグリタゾン）及び OATP1B1（ロスバスタチン）プローブ基質の PK に及ぼす GSK1278863 経口投与の影響を評価することであった。
- パート B の目的は、GSK1278863 及び 6 種類の代謝物の PK に及ぼす弱い CYP2C8 阻害剤（トリメトプリム）の影響を評価することであった。

パート A :

本パートは、健康成人男性及び女性を組み入れる非盲検、ランダム化、単回投与、2 期クロスオーバーデザインであり、以下の 2 つのコホートに割り付けた。

- コホート 1 : 被験者を投与 AB 又は BA にランダム化した。
 - コホート 2 : 被験者を投与 EB 又は BE にランダム化した。
- A=ピオグリタゾン 15 mg 錠×1、ロスバスタチン 10 mg 錠×1 及び GSK1278863 25 mg 錠×1 を Day 1 に併用投与し、GSK1278863 25 mg×1 を Day 2（Day 1 の投与から 24 時間後）に単独投与した。
 - B=ピオグリタゾン 15 mg、ロスバスタチン 10 mg を Day 1 に併用投与した。
 - E=ピオグリタゾン 15 mg 錠×1、ロスバスタチン 10 mg 錠×1 及び GSK1278863 25 mg 錠×4 を Day 1 に併用投与し、GSK1278863 25 mg 錠×4 を Day 2（Day 1 の投与から 24 時間後）に単独投与した。

コホート2の試験手順は、GSK1278863の経口投与量が高用量である（100 mg）点を除いてコホート1の手順と同一であった。パートA又はパートBのコホート1に参加した被験者は、パートAのコホート2の参加対象としなかった。

パートAの被験者の治験期間は約8週間であった（スクリーニング～事後検査）。適格と判定された被験者は、投与前日（Day -1）に試験実施施設に入院した。各投与期間のDay 1に投与を受けた被験者は、各投与期間のDay 3に最終評価の完了まで、入院した。投与後48時間までPK検体を採取した。投与は約7日間の休薬期間で区切られた。被験者は、最終投与から7～10日間以内に事後検査のため試験実施施設に再来院した。

パートB：

本パートは、健康成人男性及び女性を組み入れる非盲検、ランダム化、単一投与順序のデザインであった。投与レジメンC及びDの詳細を以下に示す。

- C=Day 3からトリメトプリム 100 mg 錠×2、1日2回投与（BID）を5日間行い、トリメトプリム投与4日目（Day 6）のみにGSK1278863 25 mg 錠×1を投与
- D（基準投与）=Day 1にGSK1278863 25 mg 錠×1を投与

パートBの被験者の治験期間は約7週間であった（スクリーニング～事後検査）。適格と判定された被験者は、投与前日（Day -1）に試験実施施設に入院し、Day 8の最終評価の完了まで、入院した。

Day 6から投与後48時間（Day 8）まで、PK検体を採取した。被験者は、Day 8の最終評価の完了後に退院した。すべての被験者が最終投与から7～10日間以内に事後検査のため試験実施施設に再来院した。

9. 診断及び主要な組入れ基準

18～65歳、体重50 kg以上でBMI（body mass index）19～29.9 kg/m²の健康成人男性及び女性を本試験の対象とした。スクリーニング時のヘモグロビン値は、臨床検査の基準値の下限を上回り、男性で16.0 g/dL以下、女性で14.0 g/dL以下とした。女性被験者は、治験実施計画書に記載したとおり、妊娠しておらず（尿検査又は血清中ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査陰性により確認）、授乳中でなく、妊娠の可能性がなければ参加対象であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ及びビリルビンは基準値上限の1.5倍未満とした（ビリルビン分画において、直接ビリルビンが35%未満である場合、基準値上限の1.5倍を超える非抱合型ビリルビンは許容された）。QTcFは450 msec未満とした。以下の既往を有する被験者は除外した。喫煙者である（診断上の尿中コチニン濃度による）、薬物乱用又は依存、定期的な飲酒、慢性肝疾患、心筋梗塞、急性冠動脈症候群、肺高血圧症、正常な消化管構造を妨げるあらゆる既存の病態、重大な消化管出血、慢性炎症性関節疾患、5年以内の悪性腫瘍及び／又は増殖性血管性眼病変。また、消化性十二指腸又は食道潰瘍疾患の活動期のエビデンスを有する被験者も除外した。

パート A

パート A のコホート 1 では、24 例（およそ男性 12 例及び女性 12 例）の評価可能な被験者で投与及び厳密な評価を確実に完了するため、約 30 例の健康成人男性及び女性被験者を組み入れた。計 30 例をランダム化し、すべての評価を完了した。ランダム化した 30 例すべてについて、安全性及び PK データを収集し解析した。

パート A のコホート 2 では、16 例（およそ男性 8 例及び女性 8 例）の評価可能な被験者で投与及び厳密な評価を確実に完了するため、約 20 例の健康被験者を組み入れた（パート A のコホート 1 で認められた PK の被験者間変動が小さかったため、コホート 1 より被験者数は少ない）。計 20 例をランダム化し、このうち 19 例がすべての評価を完了し、1 例は治験を中止した。ランダム化した 20 例すべてについて、安全性及び PK データを収集し解析した。

パート B

18 例（およそ男性 9 例及び女性 9 例）の評価可能な被験者で投与及び厳密な評価を確実に完了するため、約 20 例の健康成人男性及び女性被験者を組み入れた。計 20 例をランダム化し、このうち 19 例がすべての評価を完了し、1 例は治験を中止した。ランダム化した 20 例すべてについて、安全性及び PK データを収集し解析した。

10. 治療及び投与

	治験薬			
製剤名	GSK1278863	ピオグリタゾン (アクトス)	ロスバスタチン (クレストール)	トリメトプリム
剤形/投与経路	錠剤/経口	錠剤/経口	錠剤/経口	錠剤/経口
含量/用量	パート A, コホート 1: 25 mg/25 mg パート A, コホート 2: 25 mg/100 mg パート B: 25 mg/25 mg	パート A: 15 mg/15 mg	パート A: 10 mg/10 mg	パート B: 100 mg/200 mg
投与頻度/投与期間	単回投与	単回投与	単回投与	1 日 2 回、5 日間
製造場所 (バッチ番号)	GSK (Lot # 142383616)	Takeda Pharmaceuticals America, Inc. (Lot # C19543)	AstraZeneca Pharmaceuticals LP (Lot # CT0111; Lot #FH0073)	Teva Pharmaceuticals USA Inc (Lot #35207925A)

11. 統計手法

正式な仮説は検定しなかった。各々の主要 PK 評価項目について、治験投与の幾何平均対 基準投与の幾何平均の比である μ (治験投与) / μ (基準投与) の点推定値及び 90%信頼区間 (CI) を算出した。

パート A のコホート 1 及びコホート 2 について、対数変換後、ピオグリタゾン並びにロスバスタチンの AUC(0- ∞) [AUC(0- ∞)が一貫して判定不能な場合は、デフォルトである AUC(0-t)に設定] 及び C_{max} を、投与及び投与期間を固定効果項、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて別々に解析した。A-B 並びに E-B の差の点推定値及び 90%CI を別々に算出した。その後、点推定値及び 90%CI を逆変換し、A : B 並びに E : B の比の点推定値及び 90%CI を算出した。

パート B について、対数変換後、GSK1278863 及び 6 種類の代謝物の AUC(0- ∞) [AUC(0- ∞)が一貫して判定不能な場合は、デフォルトである AUC(0-t)に設定する] 及び C_{max} を、治療を固定効果項及び被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて別々に解析した。C-D の差の点推定値及び 90%CI を算出した。その後、点推定値及び 90%CI を逆変換し、C : D の比の点推定値及び 90%CI を算出した。

可能な場合、パート A (コホート 1 及び 2) 並びにパート B について、t_{max} を Wilcoxon's Matched Pairs 検定によりノンパラメトリックに解析した。A-B、E-B 及び C-D の差に対し、差の中央値の点推定値及び 90%CI を算出した。

安全性データは、GSK の Integrated Data Standards Library (IDSL) に従い、表及び／又は図の形式で表示し、記述的に要約した。

12. 治験対象集団の結果

被験者数	パート A コホート 1	パート A コホート 2	パート B
計画時の被験者数[N]	30	20	20
ランダム化した被験者数[N]	30	20	20
全被験者（安全性の解析対象）の被験者数[n (%)]	30 (100)	20 (100)	20 (100)
薬物動態の解析対象の被験者数[n (%)]	30 (100)	20 (100)	20 (100)
完了被験者数[n (%)]	30 (100)	19 (95)	19 (5)
中止被験者数（いずれの理由でも）[n (%)]	0	1 (5)	1 (5)
重篤な有害事象による中止被験者数[n (%)]	0	0	0
有害事象による中止被験者数[n (%)]	0	0	0
中止理由[n (%)]			
追跡不能	-	-	-
有害事象	-	-	-
治験実施計画書からの逸脱	0	1	1
その他	-	-	-
人口統計学	パート A コホート 1	パート A コホート 2	パート B
年齢(歳) [平均値 (標準偏差)]	38.2 (13.05)	34.8 (13.67)	32.3 (10.68)
性別[n (%)]			
女性	14 (47)	7 (35)	8 (40)
男性	16 (53)	13 (65)	12 (60)
BMI(kg/m ²) [平均値 (標準偏差)]	25.94 (2.74)	26.08 (2.74)	25.81 (3.09)
身長(cm) [平均値 (標準偏差)]	171.20 (8.35)	172.67 (10.71)	172.12 (10.78)
体重(kg) [平均値 (標準偏差)]	75.85 (8.05)	78.37 (15.05)	76.73 (13.35)
民族[n (%)]			
ヒスパニック又はラテン系	5 (17)	2 (10)	0
非ヒスパニック又は非ラテン系	25 (83)	19 (90)	20 (100)
人種[n (%)]			
黒人－アフリカ系アメリカ人／アフリカ先住民	7 (23)	5 (25)	10 (50)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0	1 (5)	1 (5)
ハワイ先住民又はその他太平洋島民	1 (3)	1 (5)	0
白人－アラブ／北アフリカ系	0	1 (5)	0
白人－白人／ヨーロッパ系	22 (73)	12 (60)	9 (45)

13. 安全性の結果

13.1. 有害事象

すべての投与例 70 例中 24 例（34%）で有害事象が報告された。すべての有害事象は試験終了により回復又は消失した。治験薬の永続的な中止又は治験中止に至った有害事象は認められなかった。死亡、又はその他の重篤又は重大な有害事象は報告されなかった。

治験薬投与開始から事後検査までに、有害事象を収集した。試験期間中に報告されたすべての有害事象を以下の表に要約する。結果は、各投与後の事象が認められた被験者の総数（%）を示した（本試験はクロスオーバー試験であったため、被験者は複数の投与による有害事象を報告した可能性がある）。

投与後に発現したすべての有害事象の要約；パート A、コホート 1

有害事象	投与 A (N=30)	投与 B (N=30)	合計 (N=30)
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数	5 (17)	7 (23)	10 (33)
治験薬との因果関係ありの有害事象			
消化不良	1 (3)	1 (3)	1 (3)
筋炎	0	1 (3)	1 (3)
すべての有害事象			
血管穿刺部位出血	0	2 (7)	2 (7)
カテーテル留置部位腫脹	1 (3)	0	1 (3)
疲労	1 (3)	0	1 (3)
血管穿刺部位血腫	0	1 (3)	1 (3)
消化不良	2 (7)	1 (3)	2 (7)
悪心	0	1 (3)	1 (3)
上気道感染	0	1 (3)	1 (3)
クラミジア性尿道炎	1 (3)	0	1 (3)
筋骨格系胸痛	1 (3)	0	1 (3)
筋炎	0	1 (3)	1 (3)
感覚鈍麻	1 (3)	0	1 (3)

MedDRA Ver. 20.0 で翻訳

投与 A: ピオグリダゾン 15 mg 錠及びロスバスタチン 10 mg 錠＋GSK1278863 25 mg 錠

投与 B: ピオグリダゾン 15 mg 錠及びロスバスタチン 10 mg 錠

投与後に発現したすべての有害事象の要約；パート A、コホート 2

有害事象	投与 B (N=20)	投与 E (N=19)	合計 (N=20)
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数	1 (5)	2 (11)	3 (15)
上気道感染	0	2 (11)	2 (10)
頭痛	1 (5)	1 (5)	2 (10)

MedDRA Ver. 20.0 で翻訳

投与 B: ピオグリダゾン 15 mg 錠及びロスバスタチン 10 mg 錠

投与 E: ピオグリダゾン 15 mg 錠及びロスバスタチン 10 mg 錠＋GSK1278863 100 mg (25 mg×4) 錠

投与後に発現したすべての有害事象の要約；パート B

有害事象	投与 D (N=20)	投与 C (N=19)	合計 (N=20)
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数	2 (10)	9 (47)	9 (45)
治験薬との因果関係ありの有害事象			
便秘	1 (5)	1 (5)	2 (10)
悪心	0	2 (11)	2 (10)
下痢	0	1 (5)	1 (5)
舌苔	0	1 (5)	1 (5)
外陰腔真菌感染	0	2 (11)	2 (10)
すべての有害事象			
下痢	2 (10)	1 (5)	3 (15)
便秘	1 (5)	1 (5)	2 (10)
悪心	0	2 (11)	2 (10)
アフタ性潰瘍	0	1 (5)	1 (5)
舌苔	0	1 (5)	1 (5)
舌潰瘍	0	1 (5)	1 (5)
嘔吐	1 (5)	0	1 (5)
外陰腔真菌感染	0	2 (11)	2 (10)
鼻炎	0	1 (5)	1 (5)
カテーテル留置部位静脈炎	0	1 (5)	1 (5)

MedDRA Ver. 20.0 で翻訳

投与 C: 2×100 mg (200 mg) トリメトプリム錠 + GSK1278863 25 mg 錠

投与 D: GSK1278863 25 mg 錠

14. 薬物動態の結果：

ピオグリタゾンに対する GSK1278863 の影響の評価

GSK1278863 がピオグリタゾンの薬物動態に及ぼす影響について、主に GSK1278863 併用投与時及び非併用投与時の血漿中ピオグリタゾン PK の幾何最小二乗平均値の比を検証することにより評価した（それぞれ、コホート 1 及び 2 の投与 A 対 B 及び E 対 B）。

GSK1278863 による影響の評価の結果を以下に要約する。

GSK1278863 によるピオグリタゾン投与への影響の要約

比較	薬物動態パラメータ	幾何最小二乗平均値の比	比の 90%CI	% CVw
A vs. B	AUC(0-∞)	1.00	(0.95, 1.06)	11.4
	AUC(0-t)	1.01	(0.95, 1.07)	13.7
	Cmax	1.09	(0.99, 1.19)	22.1
E vs. B	AUC(0-∞)	0.98	(0.91, 1.04)	11.7
	AUC(0-t)	1.00	(0.93, 1.07)	11.9
	Cmax	1.13	(1.01, 1.25)	19.1

CVw(%): within-subject coefficient of variation

投与 A: ピオグリタゾン 15 mg 錠及びロスバスタチン 10 mg 錠+ GSK1278863 25 mg 錠

投与 B: ピオグリタゾン 15 mg 錠及びロスバスタチン 10 mg 錠

投与 E: ピオグリタゾン 15 mg 錠及びロスバスタチン 10 mg 錠+ GSK1278863 100 mg (25 mg×4) 錠

統計解析の結果から、GSK1278863 25 mg のピオグリタゾン 15 mg の併用投与はピオグリタゾンの薬物動態に影響しないことが示された。また、GSK1278863 100 mg のピオグリタゾン 15 mg の併用投与もピオグリタゾンの薬物動態に影響しないことが示された。

GSK1278863 がロスバスタチンに及ぼす影響の評価

GSK1278863 がロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響について、主に GSK1278863 併用投与時及び非併用投与時の血漿中ロスバスタチン PK の幾何最小二乗平均値の比を検証することにより評価した（それぞれ、コホート 1 及び 2 の投与 A 対 B 及び E 対 B）。

GSK1278863 による影響の評価の結果を以下に要約する。

GSK1278863 によるロスバスタチン投与への影響の要約

比較	薬物動態パラメータ	幾何最小二乗平均値の比	比の 90%CI	% CVw
A vs. B	AUC(0-∞)	0.98	(0.90, 1.05)	17.3
	AUC(0-t)	0.95	(0.88, 1.02)	17.4
	Cmax	0.98	(0.91, 1.07)	18.0
E vs. B	AUC(0-∞)	1.03	(0.91, 1.17)	20.4
	AUC(0-t)	0.96	(0.86, 1.08)	20.3
	Cmax	0.94	(0.83, 1.07)	22.7

投与 A: ピオグリタゾン 15 mg 錠及びロスバスタチン 10 mg 錠 + GSK1278863 25 mg 錠

投与 B: ピオグリタゾン 15 mg 錠及びロスバスタチン 10 mg 錠

投与 E: ピオグリタゾン 15 mg 錠及びロスバスタチン 10 mg 錠 + GSK1278863 100 mg (25 mg × 4) 錠

統計解析の結果から、GSK1278863 25 mg とロスバスタチン 10 mg の併用投与はロスバスタチンの薬物動態に影響しないことが示された。また、GSK1278863 100 mg とロスバスタチン 10 mg の併用投与もロスバスタチンの薬物動態に影響しないことが示された。

トリメトプリムが GSK1278863 及び代謝物に及ぼす影響の評価

トリメトプリムが GSK1278863 及び代謝物の薬物動態に及ぼす影響について、主にトリメトプリム併用投与時及び非併用投与時の GSK1278863 及び代謝物の血漿中 PK の幾何最小二乗平均値の比を算出し評価した（投与 C 対 D）。トリメトプリムによる影響の評価の結果を以下に要約する。

トリメトプリムによる GSK1278863 及び代謝物への影響の要約

測定対象	C vs. D の比較			
	薬物動態パラメータ	幾何最小二乗平均値の比	比の 90%CI	% CVw
GSK1278863	AUC(0-∞)	1.48	(1.39, 1.59)	12.3
	AUC(0-t)	1.48	(1.39, 1.59)	12.3
	Cmax	1.28	(1.09, 1.51)	30.2
GSK2391220	AUC(0-∞)	0.99	(0.95, 1.04)	7.7
	AUC(0-t)	0.99	(0.95, 1.04)	7.7
	Cmax	0.90	(0.85, 0.96)	11.0
GSK2531403	AUC(0-∞)	0.98	(0.94, 1.03)	8.3
	AUC(0-t)	0.98	(0.94, 1.03)	8.3
	Cmax	0.89	(0.83, 0.94)	11.1
GSK2487818	AUC(0-∞)	1.05	(1.01, 1.09)	7.2
	AUC(0-t)	1.05	(1.01, 1.09)	7.2
	Cmax	0.93	(0.86, 1.00)	13.4
GSK2506102	AUC(0-∞)	0.96	(0.91, 1.00)	8.4
	AUC(0-t)	0.96	(0.92, 1.01)	8.3
	Cmax	0.85	(0.80, 0.91)	11.4
GSK2531398	AUC(0-∞)	1.02	(0.98, 1.07)	7.9
	AUC(0-t)	1.03	(0.98, 1.07)	8.1
	Cmax	0.89	(0.84, 0.95)	10.6
GSK2531401	AUC(0-∞)	0.68	(0.63, 0.73)	14.3
	AUC(0-t)	0.68	(0.62, 0.73)	14.3
	Cmax	0.60	(0.54, 0.67)	18.5

投与 C: 2×100 mg (200 mg) トリメトプリム錠 + GSK1278863 25 mg 錠

投与 D: GSK1278863 25 mg 錠

統計解析の結果から、トリメトプリムと GSK1278863 25 mg の併用投与は、GSK1278863 の曝露量 AUC 及び Cmax をそれぞれ 48%及び 28%増加させた。GSK1278863 をトリメトプリムと併用投与した結果、代謝物 GSK2531401 の AUC 及び Cmax はそれぞれ 32%及び 40%低下した。その他の代謝物については、トリメトプリムと GSK1278863 の併用投与は AUC に概ね影響しなかったが、Cmax はわずかに低下し、平均で約 8～15%低下した。

15. 結論

本試験からは以下のことが示された。

- GSK1278863 25 mg とピオグリタゾン 15 mg の併用投与はピオグリタゾンの薬物動態に影響しなかった。
- GSK1278863 100 mg とピオグリタゾン 15 mg の併用投与はピオグリタゾンの薬物動態に影響しなかった。
- GSK1278863 25 mg とロスバスタチン 10 mg の併用投与はロスバスタチンの薬物動態に影響しなかった。
- GSK1278863 100 mg とロスバスタチン 10 mg の併用投与はロスバスタチンの薬物動態に影響しなかった。
- トリメトプリム 200 mg と GSK1278863 25 mg の併用投与は、GSK1278863 の曝露量 AUC 及び Cmax をそれぞれ 48%及び 28%増加させた。GSK1278863 をトリメトプリムと併用投与した結果、代謝物 GSK2531401 の AUC 及び Cmax はそれぞれ 32%及び 40%低下した。

低下した。その他の代謝物については、トリメトプリムと GSK1278863 の併用投与は AUC に概ね影響しなかったが、C_{max} はわずかに低下し、平均で約 8～15%低下した。

- すべての投与は、概ね良好な忍容性を示した。70 例中 24 例（34%）で有害事象が報告された。すべてのコホート及び投与でよく見られた有害事象（1 例を超える）は、下痢（3 例）、血管穿刺部位出血、消化不良、上気道感染、頭痛、便秘、悪心及び外陰膺真菌感染（各 2 例）であった。

16. 報告書の日付

■ 年 ■ 月

PHI113635試験

PHI113635 試験

1. 治験の標題

A two-part study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of a high, single oral dose of GSK1278863 (Part A), and a randomized, single-blind, placebo- and positive-controlled, four-way crossover study to assess the effect of single, oral dose of GSK1278863 on cardiac repolarization (Part B) in healthy volunteers

2. 報告書番号

2015N233454_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

治験責任医師： [REDACTED], [REDACTED]. MD, MPH, CPI

実施医療機関： [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED],
[REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], United States

4. 公表文献

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;6: 627–40.

5. 治験期間

2014 年 11 月 17 日～2015 年 3 月 10 日

6. 開発のフェーズ

第 I 相

7. 目的及び評価基準

目的	評価項目
主要 ・パート A : GSK1278863 500 mg を単回経口投与したときの GSK1278863 及びその代謝物の薬物動態 (PK)、安全性、忍容性の特性を評価する。 ・パート B : プラセボと比較して GSK1278863 75 mg 及び 500 mg の単回経口投与は心再分極に対して影響を及ぼさないことを QTcF 間隔の測定により確認する。	・GSK1278863 及びその代謝物 [GSK2391220 (M2)、GSK2506104 (M3)、GSK2487818 (M4)、GSK2506102 (M5)、GSK2531398 (M6)、GSK2531401 (M13)] の血漿中濃度及び C_{max}、t_{max}、AUC(0-∞)、AUC(0-24)、AUC(0-t)等の薬物動態パラメータ (適切な場合) ・同時刻でプラセボと比較した、GSK1278863 75 mg 及び 500 mg 投与後の各時点での QTcF 間隔 (12 誘導ホルター心電図の各時点の 3 回以上の測定値の平均) のベースラインからの変化量 ・12 誘導心電図、バイタルサイン、有害事象、臨床検査の評価に基づく GSK1278863 の安全性及び忍容性
副次 パート B ・QTcB、HR、PR、QRS、QTci/QTciL 間隔に対する GSK1278863 75 mg 及び 500 mg の単回経口投与の影響を、同時刻で分類/外れ値の解析を用いプラセボと比較して推定する。 ・QTcF、QTcB、QTci/QTciL 間隔に対するモキシフロキサシン 400 mg の単回経口投与の影響をプラセボと比較して推定する。 ・GSK1278863/モキシフロキサシンの血漿中濃度と QTcF、ΔΔQTcF、QTcB、QTci/QTciL の薬物動態学/薬力学的関係の特性を評価する。 ・GSK1278863 75 mg 及び 500 mg の単回経口投与の安全性及び忍容性を評価する。	・同時刻でプラセボと比較した GSK1278863 75 mg 及び 500 mg 投与後の各時点での QTcB、HR、PR、QRS 及び QTci/QTciL 間隔 (12 誘導ホルター心電図の各時点の 3 回以上の測定値の平均) のベースラインからの変化量 ・同時刻でプラセボと比較したモキシフロキサシン 400 mg 投与後の各時点での QTcF、QTcB 及び QTci/QTciL 間隔 (12 誘導ホルター心電図の各時点の 3 回以上の測定値の平均) のベースラインからの変化量 ・GSK1278863、その代謝物 [GSK2391220 (M2)、GSK2506104 (M3)、GSK2487818 (M4)、GSK2506102 (M5)、GSK2531398 (M6) 及び GSK2531401 (M13)]、モキシフロキサシンの血漿中濃度並びに C_{max}、t_{max}、AUC(0-∞)、AUC(0-24)及び AUC(0-t)など得られた薬物動態パラメータ ・QTcF 及び QTcB のベースラインからの最大変化量 ・他の心電気生理学的パラメータ (QT、QRS、RR、PR、心室拍動) の各時点のベースラインからの変化量 ・治療用量投与後の濃度と QTc の関係の傾き及び C_{max} 時の QTc の平均変化量 (90%CI) の予測値の評価 ・12 誘導心電図、バイタルサイン、有害事象及び臨床検査により評価された GSK1278863 の安全性及び忍容性

8. 試験方法

本試験は二つのパートで構成していた。

- パート A は GSK1278863 500 mg の薬物動態、安全性及び忍容性を評価するための非盲検、単回経口投与であった。
- パート B は単盲検、ランダム化、プラセボ対照、単回経口投与、4 期クロスオーバーデザインであった。
- パート A 及び B は健康成人被験者を対象に実施し、試験を通して 12 誘導心電図、安全性の臨床検査、バイタルサイン測定、身体所見、有害事象の報告、薬物動態用検体の採取を行った。

9. 診断及び主要な組入れ基準

同意取得時の年齢が 18 歳以上 45 歳以下で、体重 50 kg 以上、BMI (body mass index) が 19～29.9 kg/m² の健康成人男女を組み入れた。

10. 治療及び投与

被験者数：

パート A：

4 例の評価可能な被験者が本パートを完了できるように約 6 例の健康成人男女被験者を組み入れる計画とした。追加用量を評価する必要がある場合、被験者／コホートを追加で組み入れることができた。

パート B：

少なくとも 44 例（男性約 22 例、女性約 22 例）の評価可能な被験者が本パートの投与及び重要な評価を完了できるように約 56 例の健康成人被験者を組み入れる計画とした。

薬剤/含量	用量/剤形/投与経路	投与頻度/投与期間	バッチ番号
GSK1278863 25 mg 錠	75 mg/錠剤/経口	1 日 1 回/単回投与	111316038
GSK1278863 100 mg 錠	500 mg/錠剤/経口	1 日 1 回/単回投与	132376046
GSK1278863 の 25 及び 100 mg 錠のプラセボ	NA/錠剤/経口	1 日 1 回/単回投与	142380815
モキシフロキサシン 400 mg 錠 (Avelox)	400 mg/錠剤/経口	1 日 1 回/単回投与	AH003LH
モキシフロキサシン 400 mg 錠のプラセボ	NA/錠剤/経口	1 日 1 回/単回投与	142386640

パート A：

全被験者が Day 1 に GSK1278863 500 mg (GSK1278863 100 mg 錠×5 錠) の単回経口投与を受けた。用量 500 mg の安全性、忍容性、薬物動態及び／又は薬力学的所見によっては用量／コホートを追加できた。

パート B :

被験者は、Williams デザイン (ABDC、BCAD、CDBA、DACB) 後、妥当性が確認された社内のソフトウェアを用いて試験開始前に統計部門により作成されたランダム化スケジュールに基づき、4 通りの投与順序のうちの一つに割り付けられた。このとき、A = GSK1278863 75 mg、B = GSK1278863 500 mg、C = プラセボ、D = モキシフロキサシン 400 mg であった。

11. 統計手法

パート A :

本試験は GSK1278863 500 mg の単回経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性を評価することを目的とした。正式な仮説検定は実施しなかった。

パート B :

統計の枠組みは、GSK1278863 75 mg 及び 500 mg (治療用量を超える用量) の経口投与が QTcF に対し影響を及ぼさないことをプラセボと比較して示すことであった。

PD の主要な評価項目の比較は、各測定時点の QTcF のベースラインからの平均変化量に関する GSK1278863 (75 mg 及び 500 mg) の単回経口投与とプラセボの比較であった。副次的対象比較には、各測定時点の QTcF のベースラインからの平均変化量に関するモキシフロキサシン (400 mg) の単回投与とプラセボの比較が含まれた。副次評価項目には、主要評価項目と同様の方法で評価された QTcB、QT 間隔、HR、PR、QRS、個々の補正 QT (QTci/QTciL) の値が含まれた。

被験者数の仮定 :

パート A では、検出力又は被験者数に関する正式な算出は行わなかった。最低 4 例の被験者が投与及び重要な評価を完了できるように約 6 例の被験者を組み入れる計画であった。被験者数 4 例は、パート B への移行に十分な PK 及び安全性データが得られる実施可能な被験者数であると考えられた。パート B については、真の投与差を 2 msec、被験者内標準偏差を 10 msec と仮定したとき、被験者数を 44 例とすることで、合計 4 測定時点の各測定時の差が 10 msec 以上であることを検出力 90% で否定でき、QTcF 間隔に対する GSK1278863 の影響がないことを示すことができた。

薬力学の解析 :

各被験者の心電図測定を各測定時点に 3 回行い、統計解析前に平均値を算出した。主要評価項目である QTcF のベースラインからの変化量の解析は、反復測定共分散分析

(ANCOVA) モデルを用いた主要な評価の比較について行われ、試験デザインに適切な用語を当てはめた (例: 投与順序内の被験者を変量効果、投与期、時点、治療、時点と治療の交互作用を固定効果とした)。各投与期のベースライン時の QTc を共変量として含めた。副次的評価項目 (QTcB、HR、PR、QRS、QTci、QTciL のベースラインからの変化量) についても、適切なデータに合わせて同様の方法を用いて解析を行った。

薬物動態の解析：

モキシフロキサシン、GSK1278863 及び代謝物の濃度－時間データに関する薬物動態の解析は、GlaxoSmithKline 社の臨床薬理部門（Clinical Pharmacology Modeling and Simulation）が実施した。血漿中モキシフロキサシン、GSK1278863、代謝物（M2/GSK2391220、M3/GSK2506104、M4/GSK2487818、M5/GSK2506102、M6/GSK2531398、M13/GSK2531401）の濃度－時間データの解析は、WinNonlin ver. 6.3 以上を用いてノンコンパートメント法で実施した。可能な場合、血漿中濃度－時間データから、薬物動態パラメータである最高血漿中濃度（C_{max}）、C_{max} 到達時間（t_{max}）、血漿中濃度－時間曲線下面積 [AUC(0-24)、AUC(0-t)、AUC(0-∞)] 及び見かけの終末相半減期（t_{1/2}）を算出した。また、代謝物と未変化体の曝露量比（分子量で補正）を算出した。

薬物動態／薬力学の解析（パート B のみ）：

単回経口投与後の GSK1278863 及び代謝物の血漿中濃度とベースライン時のプラセボで補正された補正 QTcF 間隔の関係を図を用いて探索的に検討した。GSK1278863 の血漿中濃度が QT 間隔に影響を及ぼすかどうかを確認するため（該当する場合は代謝物を含む）、母集団 PK/PD モデルを NONMEM ソフトウェア（2 倍の精度、ver. 7.2 以上）を用いて非線形混合効果モデリングにより構築した。更に、単回経口投与後の GSK1278863 及びモキシフロキサシンの血漿中濃度並びに QTc 間隔、ベースライン時の補正 QTc 間隔（ΔQTc）及びベースライン及びプラセボで補正された QTc 間隔（ΔΔQTc）の関係を散布図及び傾向線を用いて探索的に検討した。これらの解析は QTcF 及び QTci（又は QTciL）の変数を用いて実施した。その後、本試験で得られた C_{max} 時及びその他の臨床シナリオにおける ΔΔQTc のシミュレーションを行った。

その他の解析：

パート A 及びパート B の EPO 及び VEGF の血漿中濃度を図又は表の形式で表示し、記述的に要約した。下記の解析対象集団を用いた。

薬物動態の濃度集団には、薬物動態用検体が採取され解析が行われた全被験者を含めた。

薬物動態の解析対象集団には、薬物動態の濃度集団の全被験者のうち、実際の投与に基づき薬物動態パラメータを算出するのに十分なデータが得られた被験者を含めた。

全被験者集団には、量によらず治験薬（GSK1278863、モキシフロキサシン又はプラセボ）の投与を受けた全被験者を含めた。

QTc に対する影響を評価する薬力学解析対象集団には、評価可能な心電図データがある被験者を含めた。プラセボ期間を完了し、GSK1278863 又はモキシフロキサシンを投与した実薬投与期間を少なくとも 1 期完了した被験者を薬力学の統計解析に含めた。

12. 治験対象集団の結果

被験者数	パート A	パート B
計画時の被験者数[N]	6	56
ランダム化割付けした被験者数[N]	6	55
全被験者（安全性の解析対象）の被験者数[n (%)]	6 (100)	55 (100)
薬物動態の解析対象の被験者数[n (%)]	6 (100)	55 (100)
完了被験者数[n (%)]	6 (100)	53 (96)
中止被験者数（いずれの理由でも）[n (%)]	0 (0)	2 (4)
重篤な有害事象による中止被験者数[n (%)]	0 (0)	0 (0)
有害事象による中止被験者数[n (%)]	0 (0)	0 (0)
中止理由[n (%)]		
追跡不能	0 (0)	1 (2)
有害事象	0 (0)	0 (0)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0)	0 (0)
治験実施計画書の中止基準に該当	0 (0)	1 (2)
人口統計学	パート A	パート B
年齢(歳) [平均値 (標準偏差)]	30.0 (8.2)	28.2 (7.2)
性別[n (%)]		
女性	2 (33)	26 (47)
男性	4 (67)	29 (53)
BMI (kg/m ²) [平均値 (標準偏差)]	22.4 (3.4)	25.3 (2.9)
身長(cm) [平均値 (標準偏差)]	170 (8)	170 (10)
体重(kg) [平均値 (標準偏差)]	65.6 (12.4)	74.0 (13.2)
民族[n (%)]		
ヒスパニック又はラテン系	0	5 (9)
非ヒスパニック又は非ラテン系	6 (100)	50 (91)
人種[n (%)]		
黒人－アフリカ系アメリカ人／アフリカ先住民	3 (50)	19 (35)
白人－白人／ヨーロッパ系	3 (50)	36 (65)

13. 安全性の結果

13.1. 有害事象

最も多く報告された有害事象

器官別大分類 基本語	75 mg GSK1278863 (N=53) n (%)	500 mg GSK1278863 (N=60 ¹) n (%)	プラセボ (N=54) n (%)	400 mg モキシフロ キサシン (N=54) n (%)
胃腸障害				
悪心	0	15 (25)	0	3 (6)
神経系障害				
頭痛	2 (4)	5 (8)	2 (4)	2 (4)

MedDRA Ver. 20.0 で翻訳

1. パート A の 6 例を含む

14. 薬物動態の結果

GSK1278863 投与後（パート B）の血漿中 GSK1278863 及び代謝物の 薬物動態パラメータの要約

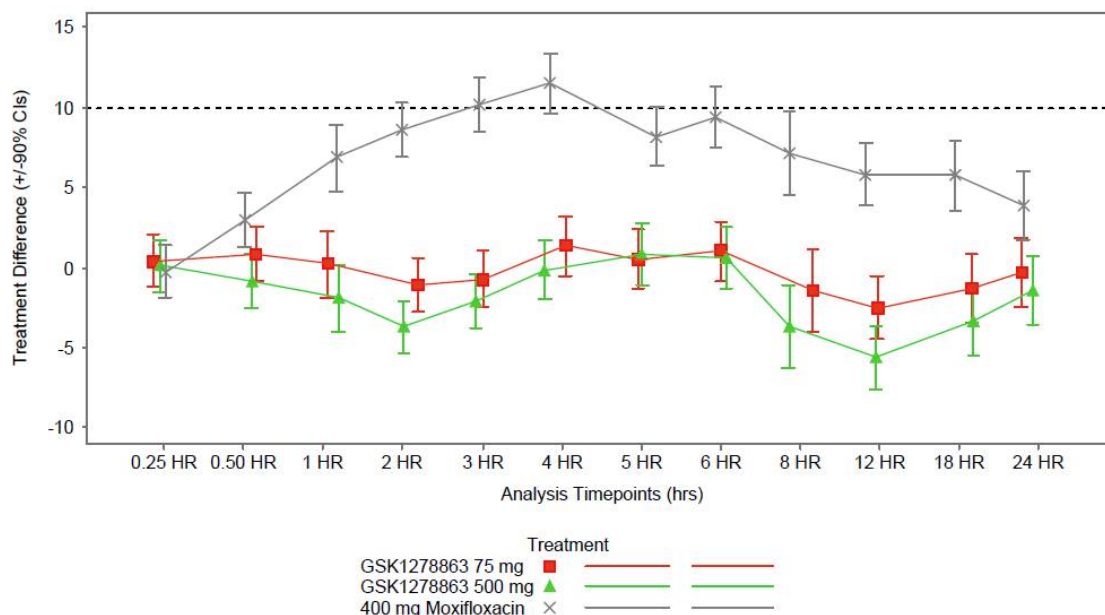
投与	測定対象	N	tmax ² (h)	Cmax ¹ (µg/L)	AUC(0-∞) ¹ (µg·h/L)	t1/2 ¹ (h)
GSK1278863 75 mg	GSK1278863	53	1.03 (0.35-5.02)	1189 (36.9)	2830 (32.4)	1.47 (20.6)
	M2 (GSK2391220)	53	3.03 (2.03-5.67)	90.5 (34.3)	440 (32.2)	2.76 (17.7)
	M3 (GSK2531403)	53	3.03 (2.03-5.67)	83.3 (32.1)	415 (30.6)	2.70 (16.8)
	M4 (GSK2487818)	53	3.03 (2.03-5.67)	75.0 (35.4)	300 (36.2)	2.06 (30.6)
	M5 (GSK2506102)	53	3.03 (2.03-5.67)	18.0 (30.4)	91.8 (28.6)	2.28 (14.0)
	M6 (GSK2531398)	53	3.03 (2.03-5.67)	39.4 (32.2)	190 (31.4)	2.22 (18.5)
	M13 (GSK2531401)	53	3.03 (2.03-5.67)	54.4 (33.1)	310 (31.5)	2.64 (13.4)
GSK1278863 500 mg	GSK1278863	54	3.03 (0.57-5.77)	6329 (34.9)	22477 (33.9)	2.40 (19.3)
	M2 (GSK2391220)	54	5.03 (3.03-8.58)	330 (27.8)	2141 (31.6)	2.80 (13.2)
	M3 (GSK2531403)	54	5.03 (3.03-8.58)	287 (27.4)	1934 (30.9)	2.90 (14.4)
	M4 (GSK2487818)	54	4.03 (2.03-5.77)	276 (29.3)	1505 (34.2)	2.66 (21.3)
	M5 (GSK2506102)	54	5.03 (3.03-8.58)	58.1 (27.6)	411 (29.1)	2.93 (12.5)
	M6 (GSK2531398)	54	5.03 (2.03-5.77)	129 (26.8)	850 (29.5)	2.74 (11.9)
	M13 (GSK2531401)	54	5.03 (3.03-8.58)	168 (35.3)	1268 (36.7)	3.02 (12.6)

1. 幾何平均値 (%CV)

2. 中央値（範囲）

15. 薬力学の結果

同時刻でのプラセボと比較した GSK1278863 の主要解析〔各時点での QTcF 間隔（12 誘導ホルター心電図の各時点の 3 回以上の測定値の平均）のベースラインからの変化量〕の結果（ΔΔQTcF）を以下の図に示す。

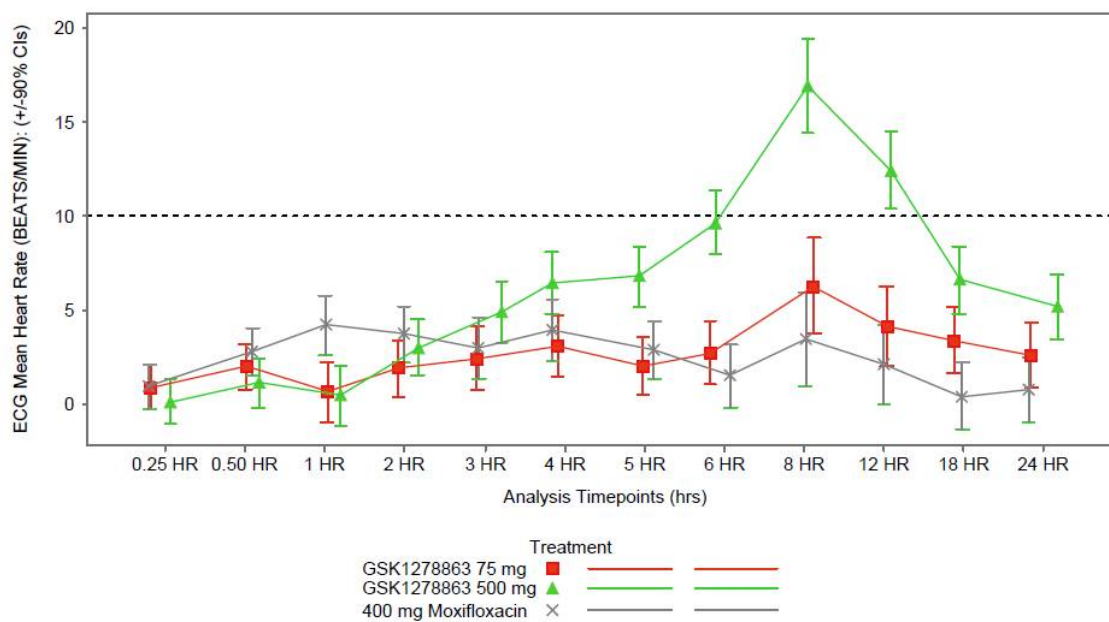


測定時点別 QTcF のベースラインからの補正平均変化量のプラセボとの差 (及び 90%信頼区間)

QTcF のベースラインからの平均変化量の測定時間で補正されたプラセボとの差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) は、GSK1278863 75 mg 及び 500 mg 投与後 2 時間にわずかな減少が認められ、2 回目の減少は投与後 12 時間に認められた。GSK1278863 75 mg 投与後の 90%信頼区間 (CI) の上限値が投与後 12 時間に 0 msec をやや下回った (平均 $\Delta\Delta\text{QTcF}$: 約-2 msec) のに対し、GSK1278863 500 mg 投与後の 90%CI の上限値は、投与後 2 時間及び 3 時間に 0 msec を下回ったことが認められ、更に投与後 8、12、18 時間も同様であった。投与後 12 時間に認められた $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の平均変化量は約-5 msec であった。

モキシフロキサシン 400 mg 投与後の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ は、投与後 0.5 時間から次第に増加し、投与後 4 時間に最大変化量 (約 12 msec) に達した後、徐々に減少し、投与後 24 時間 (平均変化量約 4 msec) にかけて復した。90%CI の上限値は、投与後 2 時間に 10 msec を超えてから投与後 6 時間まで上限値を超えたままであった。

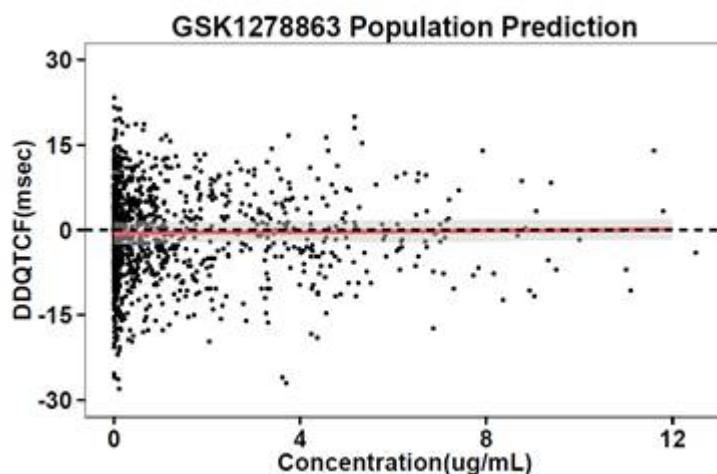
測定時間で補正された心拍数のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差の解析では、GSK1278863 75 mg 及び 500 mg で増加が認められた。最大増加の平均値は 75 mg で約 6 回/分、500 mg で約 17 回/分であり、これらの最大増加はともに投与後 8 時間に認められた。モキシフロキサシン投与では、投与後 1 時間に約 4 回/分の最大増加があり、投与後 8 時間では約 3 回/分の増加であった。測定時点別心拍数のベースラインからの補正平均変化量のプラセボとの差を以下の図に示す。



測定時点別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
(及び 90%信頼区間)

薬物動態／薬力学：

$\Delta\Delta QTcF$ に対する GSK1278863 及び代謝物 M13 の影響を示す曝露量－反応モデルを開発した。 $\Delta\Delta QTcF$ に対する GSK1278863 濃度の影響を示す傾きはわずかであり、モデルから推定した予測値は $0.052 \text{ msec}/\mu\text{g/mL}$ であったのに対し、 $\Delta\Delta QTcF$ に対する M13 濃度の影響の傾き ($8.55 \text{ msec}/\mu\text{g/mL}$) は大きかったが血漿中濃度の範囲は小さかった。両解析の最終モデルを用いたシミュレーションで推定された 75 mg を投与したときの $C_{\max}$ 時の $\Delta\Delta QTcF$ の平均値 (90%CI) は、それぞれ GSK1278863 モデルで -0.48 ($-2.16 \sim 1.13$) msec、M13 モデルで -0.51 ($-2.29 \sim 1.17$) msec であった。500 mg 投与時の $\Delta\Delta QTcF$ の平均値 (90%CI) は、GSK1278863 モデル及び M13 モデルでそれぞれ -0.16 ($-1.93 \sim 1.52$) msec 及び 0.46 ($-1.36 \sim 2.41$) msec であった。代謝物濃度が健康被験者の 6.2 倍以上に増加する慢性腎臓病／末期腎不全 (CKD/ESRD) に関連する貧血の治療薬として期待される最高用量 (75 mg) を投与した時の $\Delta\Delta QTcF$ を評価するため、シミュレーションを追加した。また、強力な CYP2C8 阻害薬で過去の試験で GSK1278863 の $C_{\max}$ が 3.9 倍増加したゲムフィブロジルの影響もシミュレーションした。これらのシミュレーションから平均 $\Delta\Delta QTcF$ の 90%CI の上限値は、3 msec 未満になると推定された。集団に予測される $\Delta\Delta QTcF$ と GSK1278863 の血漿中濃度の散布図を以下に示す。



集団に予測される $\Delta\Delta\text{QTcF}$ と GSK1278863 の血漿中濃度

赤破線はシミュレーションした集団予測値と 95%CI（灰色の領域）、黒点は個々のデータを示す。

16. 結論

- GSK1278863 500 mg 投与後の GSK1278863 及び代謝物の $C_{\max}$ は、CKD/ESRD 被験者において予期された投与後の定常状態の $C_{\max}$ と同等以上であった。
- GSK1278863 の治療用量を超える用量（500 mg）及び 75 mg までの臨床用量では、QTcF 間隔への影響がないことが示された。
- GSK1278863 又は代謝物 M13 の血漿中濃度を用いた曝露量－反応モデリング及びシミュレーションでは、起こり得る薬物相互作用を考慮した場合においても、本試験又は腎性貧血を有する CKD の治療薬として期待される最高臨床用量で、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ に臨床的に意義のある増加は認められなかった。
- GSK1278863 75 mg 又は 500 mg の投与を受けた被験者で新たな安全性の懸念は生じなかった。
- GSK1278863 500 mg は忍容性が低い用量であることが示された。
- 機序は不明であるが、GSK1278863 500 mg 投与では心拍数が増加した（17 回/分）。GSK1278863 500 mg は CKD に関連する貧血の治療薬の 1 日量の最高臨床用量よりかなり高い用量である。

17. 報告書の日付

■ 年 ■ 月

PHI116008試験

PHI116008 試験

1. 治験の標題

A randomized, placebo-controlled, study to evaluate the effects of GSK1278863A on pulmonary artery pressure in healthy volunteers

2. 報告書番号

2013N169122_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

治験責任医師名：[REDACTED], [REDACTED], MD

実施医療機関：[REDACTED], [REDACTED]

4. 公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

5. 治験期間

2012 年 5 月 15 日～2012 年 11 月 19 日

6. 開発のフェーズ

第 I 相

7. 目的

主要目的

- 健康被験者において、正常酸素状態下の肺動脈収縮期圧（PASP）に及ぼす GSK1278863 の 5 日間投与の影響を評価する。

副次目的

- 健康被験者において、投与期間中の正常酸素及び低酸素状態下の PASP に及ぼす GSK1278863 投与による影響を評価する。
- GSK1278863 の安全性及び忍容性を評価する。
- GSK1278863 及び代謝物の血漿中薬物動態と PASP の関係について評価する。

探索的目的

- 正常酸素及び低酸素状態下の右心室（RV）の大きさ及び機能に及ぼす GSK1278863 投与の影響を評価する。
- プロリル-4-ヒドロキシラーゼ（PHD）活性のバイオマーカーに及ぼす GSK1278863 投与の影響を評価する。

8. 治験方法

本試験は、健康被験者において GSK1278863 の短期間（5 日間）投与が正常酸素及び低酸素状態下の PASP に影響を及ぼすか否かを検討する単施設、ランダム化、プラセボ対照、単盲検の試験（被験者及び治験責任医師を盲検化し、GSK 社員は盲検化しない）であった。

9. 診断及び主要な組入れ基準

ベースラインで軽度から中等度の三尖弁逆流を有する健康被験者約 45 例（信頼性の高い PASP 測定が十分可能である）を本試験に組み入れ、各群（プラセボ、GSK1278863 5 mg 及び 100 mg）に評価可能な被験者を約 15 例割り当てることとした。

被験者数

対象集団

	プラセボ	GSK1278863 5 mg	GSK1278863 100 mg
被験者数			
計画時の被験者数[N]	15	15	15
ランダム化した被験者数[N]	17	16	16
完了被験者数[n (%)]	16 (94)	15 (94)	16 (100)
中止被験者数[N (%)]	1 (6)	1 (6)	0 (0)
有害事象による中止被験者数[n (%)]	0 (0)	0 (0)	0 (0)
有効性欠如による中止被験者数[n (%)]	0 (0)	0 (0)	0 (0)
その他の理由による中止被験者数[n (%)]	1 (6)	1 (6)	0 (0)

10. 治療及び投与

治験薬

製剤名	GSK1278863	プラセボ
剤形	錠剤	錠剤
製剤の含量	5 及び 100 mg	5 及び 100 mg に対応するプラセボ
本試験に必要な用量	5 及び 100 mg	5 及び 100 mg に対応するプラセボ
投与経路	経口投与	経口投与
製剤の記述	両凸円形の白色フィルムコーティング錠	両凸円形の白色フィルムコーティング錠
製造者	GlaxoSmithKline	GlaxoSmithKline

11. 評価基準

主要

- GSK1278863 を 5 日間投与したときの正常酸素状態下の PASP（経胸壁心エコーにより算出）のベースラインからのプラセボ調整変化量

副次的

- 治験薬初回投与後 8 時間における正常酸素及び低酸素状態下の PASP のベースラインからのプラセボ調整変化量

- 1 日投与したときの正常酸素及び低酸素状態下の PASP のベースラインからのプラセボ調整変化量
- 5 回目の治験薬投与後 8 時間での正常酸素及び低酸素状態下の PASP のベースラインからのプラセボ調整変化量
- GSK1278863 を 5 日間投与したときの低酸素状態下の PASP のベースラインからのプラセボ調整変化量
- 有害事象、心電図、バイタルサイン、身体所見及び血液学的パラメータを含めた臨床検査値を含む臨床的安全性及び忍容性データ
- GSK1278863 及び代謝物 (M2、M3、M4、M5、M6 及び M13) の血漿中の薬物動態 (AUC、C_{max}、t_{max}、t_{1/2} 等)

12. 統計手法

すべての臨床的安全性及び忍容性評価項目（有害事象、心電図、バイタルサイン及び血液学的パラメータ等の臨床検査値）を一覧化し要約した。

ベースラインからの変化量は、各測定時点についてそれぞれの測定値からベースライン値を除すことにより算出する。ベースライン値又は測定値のいずれかが欠損している場合、ベースラインからの変化量も同様に欠損とする。PASP のベースラインからの変化量は、共変量として投与レジメン、visit、visit 内のシミュレーション条件、投与レジメンと visit 内のシミュレーション条件の交互作用及びベースラインの PASP の項を適合させた、無構造分散 - 共分散構造を有する混合効果 ANCOVA モデルを用いて解析する。混合効果 ANCOVA モデルを用いて、対象の比較のための最小二乗平均、p 値、点推定値及び 95%信頼区間を算出する。5 mg の GSK1278863 対プラセボ、100 mg の GSK1278863 対プラセボの投与効果は、各来院時のシミュレーション条件により算出し、ベースラインからの変化量は投与レジメン及び visit 内のシミュレーション条件により算出する。5 mg の GSK1278863 対プラセボ、100 mg の GSK1278863 対プラセボ並びに 5 mg 及び 100 mg を併合した GSK1278863 対 プラセボ全体の比較を算出する。

13. 治験対象集団の結果

被験者の内訳及び人口統計学

被験者数	プラセボ	GSK1278863 5 mg	GSK1278863 100 mg	合計
計画時の被験者数[N]	15	15	15	45
ランダム化した被験者数[N]	17	16	16	49
全被験者（安全性の解析対象）の被験者数[n (%)]	17	16	16	49
薬物動態の解析対象の被験者数[n (%)]	16	16	16	49
完了被験者数[n (%)]	16 (94)	15 (94)	16 (100)	47
中止被験者数（いずれの理由でも）[n (%)]	1 (6)	1 (6)	0	2
重篤な有害事象による中止被験者数[n (%)]	0	0	0	0
有害事象による中止被験者数[n (%)]	0	0	0	0
中止理由[n (%)]				
追跡不能	1 (6)	0	0	1
責任医師の判断	0	1 (6)	0	1
有害事象	0	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0
その他	0	0	0	0
人口統計学	プラセボ	GSK1278863 5 mg	GSK1278863 100 mg	合計
年齢(歳)、平均値（標準偏差）	35.0 (10.7)	34.9 (8.8)	31.6 (9.8)	33.9 (9.8)
性別、n (%)				
女性	0	0	0	0
男性	17 (100)	16 (100)	16 (100)	49 (100)
BMI (kg/m ²), 平均値（標準偏差）	26.5 (2.9)	26.6 (3.1)	25.5 (3.2)	26.2 (3.0)
身長(cm), 平均値（標準偏差）	176.5 (6.7)	178.7 (7.5)	178.2 (5.2)	177.8 (6.5)
体重(kg), 平均値（標準偏差）	82.9 (6.7)	84.9 (11.7)	80.8 (9.3)	82.9 (11.1)
民族[n (%)]				
ヒスパニック又はラテン系	4 (24)	0	1 (6)	5 (10)
非ヒスパニック又は非ラテン系	13 (76)	16 (100)	15 (94)	44 (90)
人種[n (%)]				
黒人－アフリカ系アメリカ人／アフリカ先住民	12 (71)	14 (88)	15 (94)	41 (84)
白人－白人／ヨーロッパ系	5 (29)	2 (13)	1 (6)	8 (16)

14. 薬力学の結果

正常酸素状態下の PASP (mmHG)の ANCOVA ベースラインからの変化量の要約

投与	Visit	調整済み幾何平均値 (SE)	調整済み幾何平均値 の 95%CI	p 値
5 mg vs プラセボ	Day 1	0.91 (0.725)	(-0.55, 2.37)	0.2140
	Day 2	0.73 (1.039)	(-1.36, 2.82)	0.4875
	Day 5	1.49 (0.957)	(-0.43, 3.42)	0.1256
	Day 6	0.84 (0.834)	(-0.84, 2.52)	0.3184
100 mg vs プラセボ	Day 1	1.54 (0.725)	(0.08, 3.00)	0.0397
	Day 2	2.07 (1.035)	(-0.01, 4.16)	0.0513
	Day 5	2.13 (0.955)	(0.20, 4.06)	0.0311
	Day 6	2.15 (0.812)	(0.52, 3.79)	0.0111

低酸素状態下の PASP (mmHG) の ANCOVA ベースラインからの変化量の要約

投与	Visit	調整済み幾何平均値 (SE)	調整済み幾何平均値 の 95%CI	p 値
5 mg vs プラセボ	Day 1	-0.44 (1.313)	(-3.08, 2.20)	0.7388
	Day 2	-0.01 (1.063)	(-2.14, 2.12)	0.9941
	Day 5	0.24 (1.518)	(-2.80, 3.28)	0.8761
	Day 6	-0.57 (1.105)	(-2.80, 1.65)	0.6052
100 mg vs プラセボ	Day 1	1.04 (1.290)	(-1.55, 3.64)	0.4222
	Day 2	1.65 (1.080)	(-0.52, 3.83)	0.1332
	Day 5	2.31 (1.537)	(-0.79, 5.40)	0.1407
	Day 6	1.54 (1.104)	(-0.69, 3.76)	0.1709

15. 薬物動態の結果

血漿中 GSK1278863 の薬物動態パラメータの要約

投与	Visit	n	Cmax ¹ (ng/mL)	tmax ² (h)	AUC(0-t) ¹ (ng.h/mL)	AUC(0-∞) ¹ (ng.h/mL)	t1/2 ¹ (hr)
GSK1278863 5 mg	Day 1	16	71.8 (55.8)	1.00 (0.48-4.00)	140 (34.4)	142 (34.2)	1.97 (24.8)
	Day 5	15	56.7 (66.1)	1.03 (0.52-4.00)	133 (29.6)	134 (29.6)	2.25 (43.1)
GSK1278863 100 mg	Day 1	16	1940 (52.2)	1.00 (0.98-1.03)	3526 (30.7)	3530 (30.7)	2.88 (26.3)
	Day 5	16	2227 (22.5)	1.00 (0.52-1.03)	3663 (19.9)	3668 (19.9)	3.21 (29.5)

1. 幾何平均値 (%CV)

2. 中央値 (範囲)

GSK1278863 投与後の血漿中 GSK2391220 (M2)の薬物動態パラメータの要約

投与	Visit	n	Cmax ¹ (ng/mL)	tmax ² (h)	AUC(0-t) ¹ (ng.h/mL)	AUC(0-∞) ¹ (ng.h/mL)	AUC(0-∞) M/P ratio ³	t1/2 ¹ (hr)
GSK1278863 5 mg	Day 1	16	8.52 (35.0)	2.00 (1.98-6.02)	35.3 (26.9)	37.1 (26.1)	0.254 (0.077)	2.30 (18.7)
	Day 5	15	7.07 (21.1)	2.00 (2.00-6.03)	34.3 (30.1)	36.0 (27.5)	0.263 (0.080)	2.86 (41.7)
GSK1278863 100 mg	Day 1	16	114 (25.3)	2.00 (1.98-10.02)	586 (27.9)	589 (28.0)	0.167 (0.065)	3.21 (13.5)
	Day 5	16	124 (35.2)	2.00 (1.98-2.07)	618 (22.3)	626 (22.2)	0.166 (0.054)	3.70 (21.8)

1. 幾何平均値 (%CV)

2. 中央値 (範囲)

3. 平均値 (標準偏差)

GSK1278863 投与後の血漿中 GSK2487818 (M4)の薬物動態パラメータの要約

投与	Visit	n	Cmax ¹ (ng/mL)	tmax ² (h)	AUC(0-t) ¹ (ng.h/mL)	AUC(0-∞) ¹ (ng.h/mL)	AUC(0-∞) M/P ratio ³	t1/2 ¹ (hr)
GSK1278863 5 mg	Day 1	16	7.10 (47.2)	2.00 (1.98-4.03)	23.7 (41.1)	24.4 (40.1)	0.169 (0.061)	2.04 (32.7)
	Day 5	15	5.90 (27.0)	2.00 (2.00-6.03)	22.0 (39.2)	22.7 (37.8)	0.164 (0.055)	2.17 (29.6)
GSK1278863 100 mg	Day 1	16	93.9 (29.5)	2.00 (1.98-4.00)	378 (33.0)	379 (33.0)	0.106 (0.040)	3.20 (20.4)
	Day 5	16	99.4 (31.7)	2.00 (1.98-2.07)	381 (24.8)	384 (24.6)	0.103 (0.036)	3.69 (28.0)

1. 幾何平均値 (%CV)

2. 中央値 (範囲)

3. 平均値 (標準偏差)

GSK1278863 投与後の血漿中 GSK2506102(M5)の薬物動態パラメータの要約

投与	Visit	n	Cmax ¹ (ng/mL)	tmax ² (h)	AUC(0-t) ¹ (ng.h/mL)	AUC(0-∞) ¹ (ng.h/mL)	AUC(0-∞) M/P ratio ³	t1/2 ¹ (hr)
GSK1278863 5 mg	Day 1	16	1.84 (24.7)	2.00 (1.98-6.02)	8.26 (17.9)	8.83 (17.3)	0.062 (0.018)	2.49 (17.5)
	Day 5	15	1.52 (18.2)	2.03 (2.00-6.03)	7.59 (18.8)	8.18 ⁴ (17.2)	0.061 ⁴ (0.020)	2.56 ⁴ (21.8)
GSK1278863 100 mg	Day 1	16	21.5 (20.5)	2.00 (1.98-10.02)	128 (23.8)	129 (24.0)	0.036 (0.015)	3.24 (12.7)
	Day 5	16	25.0 (27.6)	2.00 (1.98-6.00)	144 (17.2)	146 (17.1)	0.038 (0.012)	3.71 (20.9)

Source: PH116008 試験 CSR Table 11.06

1. 幾何平均値 (%CV)

2. 中央値 (範囲)

3. 平均値 (標準偏差)

4. n = 14

GSK1278863 投与後の血漿中 GSK2531398(M6)の薬物動態パラメータの要約

投与	Visit	n	Cmax ¹ (ng/mL)	tmax ² (h)	AUC(0-t) ¹ (ng.h/mL)	AUC(0-∞) ¹ (ng.h/mL)	AUC(0-∞) M/P ratio ³	t1/2 ¹ (hr)
GSK1278863 5 mg	Day 1	16	3.88 (38.7)	2.00 (1.98-6.02)	16.0 (27.9)	16.7 (26.9)	0.114 (0.036)	2.25 (23.4)
	Day 5	15	3.16 (24.2)	2.02 (2.00-6.03)	14.9 (30.6)	16.0 ⁴ (28.2)	0.115 ⁴ (0.033)	2.31 ⁴ (21.1)
GSK1278863 100 mg	Day 1	16	45.2 (21.8)	2.00 (1.98-10.02)	237 (23.9)	239 (23.6)	0.066 (0.025)	3.01 (15.3)
	Day 5	16	50.2 (26.5)	2.00 (1.98-4.02)	254 (16.2)	257 (16.0)	0.066 (0.019)	3.39 (21.3)

Source: PH116008 試験 CSR Table 11.07

1. 幾何平均値 (%CV)
2. 中央値 (範囲)
3. 平均値 (標準偏差)
4. n = 14

GSK1278863 投与後の血漿中 GSK2531401(M13)薬物動態パラメータの要約

投与	Visit	n	Cmax ¹ (ng/mL)	tmax ² (h)	AUC(0-t) ¹ (ng.h/mL)	AUC(0-∞) ¹ (ng.h/mL)	AUC(0-∞) M/P ratio ³	t1/2 ¹ (hr)
GSK1278863 5 mg	Day 1	16	4.59 (32.2)	2.00 (1.98-6.02)	23.3 (31.8)	25.2 (31.8)	0.170 (0.063)	2.64 (14.1)
	Day 5	15	4.13 (39.1)	3.98 (2.00-6.03)	23.3 (34.9)	25.4 (29.5)	0.183 (0.076)	2.89 (39.6)
GSK1278863 100 mg	Day 1	16	61.0 (25.1)	2.01 (1.98-10.02)	407 (27.5)	411 (27.8)	0.113 (0.046)	3.11 (6.9)
	Day 5	16	86.0 (44.6)	2.02 (2.00-6.00)	542 (36.9)	547 (36.9)	0.144 (0.055)	3.26 (14.0)

1. 幾何平均値 (%CV)
2. 中央値 (範囲)
3. 平均値 (標準偏差)

GSK1278863 投与後の血漿中 GSK2531403(M3)の薬物動態パラメータの要約

投与	Visit	n	Cmax ¹ (ng/mL)	tmax ² (h)	AUC(0-t) ¹ (ng.h/mL)	AUC(0-∞) ¹ (ng.h/mL)	AUC(0-∞) M/P ratio ³	t1/2 ¹ (hr)
GSK1278863 5 mg	Day 1	16	7.82 (33.9)	2.00 (1.98-6.02)	33.8 (24.4)	35.6 (23.9)	0.246 (0.078)	2.41 (15.8)
	Day 5	15	6.45 (18.9)	2.02 (2.00-6.03)	32.1 (28.6)	34.5 (24.2)	0.250 (0.077)	2.67 (47.9)
GSK1278863 100 mg	Day 1	16	96.3 (22.3)	2.00 (1.98-10.02)	531 (25.8)	535 (26.0)	0.153 (0.062)	3.18 (10.2)
	Day 5	16	107 (33.1)	2.00 (1.98-4.03)	571 (20.2)	578 (20.1)	0.153 (0.051)	3.64 (20.4)

1. 幾何平均値 (%CV)
2. 中央値 (範囲)
3. 平均値 (標準偏差)

16. 安全性の結果

プラセボ群及び併合した被験薬投与群でそれぞれ 7 例（41%）及び 6 例（19%）の有害事象が認められた。プラセボ群で認められた 6 例（35%）の有害事象は治験薬投与との因果関係があると判断され、これに対し併合した被験薬投与群では 4 例（13%）であった。本試験では重篤な有害事象は報告されなかった。

17. 結論

- すべての投与及び検査は良好な忍容性を示した。
- 低酸素状態は一律に PASP を上昇させた。
- いずれの用量でも GSK1278863 は正常酸素状態下の PASP を上昇させず、正常酸素及び低酸素状態下の PASP 間のプラセボ調整変化量の増加はなかった。
- PASP で認められた統計学的に有意な変化は臨床的に重要ではなかった。
- いずれの用量においても低酸素誘導性因子（HIF）標的捕捉が確認された。
- 単回及び反復投与後のいずれにおいても、GSK1278863 は速やかに吸収され、いずれの用量においても投与後 1 時間で最高濃度（中央値）に達した。
- GSK1278863 は全身循環血中から速やかに消失し、終末相の半減期はいずれの用量、いずれの投与日においても 2～3 時間であった。
- 用量を 20 倍増加させた結果、単回及び反復投与のいずれにおいても、100 mg 投与時の血漿中 GSK1278863 曝露量は 5 mg 投与時の 20 倍を上回って増加し、曝露量は用量に比例した増加を上回って増加することが示唆された。
- すべての代謝物における血漿中代謝物 - 未変化体の曝露量比は、投与 1 日目と 5 日目とで同様であり、代謝が時間依存的ではないことが示唆された。しかし、すべての代謝物における代謝物 - 未変化体の曝露量比は高用量群（100 mg）と比べて低用量群（5 mg）で高かった。

18. 報告書の日付

■■■ 年 ■■ 月

PHI116099試験

PHI116099 試験

1. 治験の標題

慢性腎臓病に伴う貧血を有する日本人血液透析施行患者を対象に GSK1278863 の安全性、有効性及び薬物動態を評価する 4 週間、第 II 相、ランダム化、二重盲検、用量設定、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験

2. 報告書番号

2014N196178_00

3. 治験責任医師

本試験は、治験責任医師 21 名が参加した多施設共同試験であった。

4. 実施医療機関

国内計 21 医療機関

5. 公表文献

Akizawa T, Tsubakihara Y, Nangaku M, et al. Effects of Daprodustat, a Novel Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor on Anemia Management in Japanese Hemodialysis Subjects. Am J Nephrol. 2017;45(2):127-35.

6. 治験期間

2013 年 11 月 5 日～2014 年 8 月 6 日

7. 開発のフェーズ

第 II 相

8. 目的

主要目的：

- 血液透析（HD）患者における、GSK1278863（以下、ダプロデュスタット）用量とヘモグロビン（Hgb）反応との関係を推定する

副次目的：

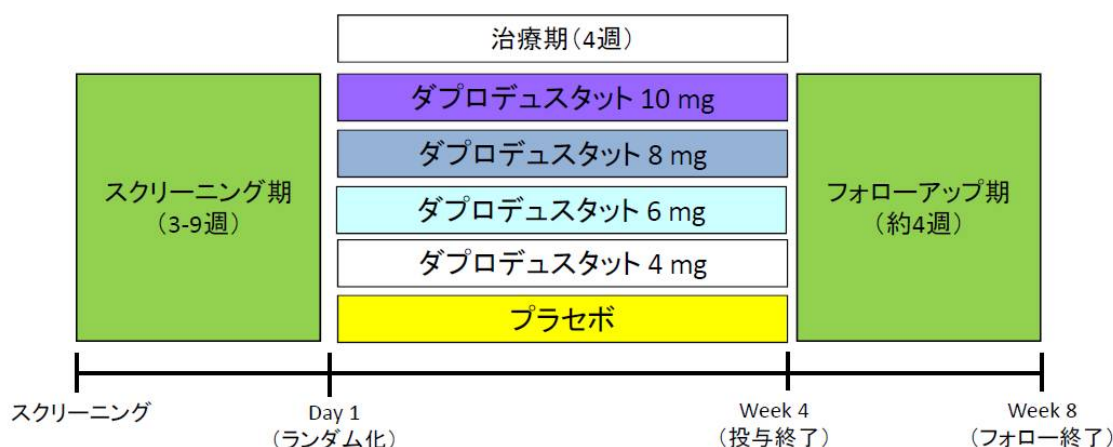
- ダプロデュスタットの鉄代謝及び利用、エリスロポエチン（EPO）、血管内皮増殖因子（VEGF）に対する影響を明らかにする
- ダプロデュスタット及び関連代謝物の定常状態の薬物動態（PK）を明らかにする
- ダプロデュスタットの 1 日 1 回 4 週間投与時の安全性及び忍容性を評価する

探索目的：

- ダプロデュスタットと薬力学（PD）間の曝露量－反応関係を評価する
- ダプロデュスタットの高感度 C-反応性蛋白（hsCRP）、脂質パラメータ、血圧、血糖コントロールに対する影響を明らかにする

9. 試験方法**<試験デザイン>**

本試験は、慢性腎臓病（CKD）に伴う貧血を有する約 95 例の日本人 HD 患者を対象に、ダプロデュスタットの用量反応性を評価する、4 週間、第 II 相、ランダム化、用量設定、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験であった。赤血球造血刺激因子製剤（ESA 注射剤）により治療されており ESA の休薬に同意した被験者を組入れ可能とした。本試験は、3～9 週間のスクリーニング期、4 週間の治療期、治療期後の約 4 週間のフォローアップ期で構成された（図 1）。被験者の試験完了は、フォローアップ期を含めた全試験期間の完了と定義された。

**図 1 試験デザイン**

適格となるためにはスクリーニング期の 1 週間の Hgb 値が 9.5～12.0 g/dL の範囲であり（スクリーニング 1、その 1 週間後のスクリーニング 2 来院時）、その後 2～8 週間 ESA を休薬することを必須とした。ランダム化するには、ESA 休薬後に Hgb が 0.5 g/dL 以上低下し、かつ 8.5～10.5 g/dL の範囲にあることを必須とした。

適格となった被験者は、ベースライン（投与 1 日目）の Hgb 値により層別化され（<9.5 g/dL, ≥9.5 g/dL）、二重盲検下でダプロデュスタット 4 mg、6 mg、8 mg、10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 4 週間投与するいずれかの群に 1：1：1：1：1 の比率でランダム化された。被験者は治療期にランダム化日を投与 1 日目として第 1、2、3、4 週時に来院し、治療期終了の約 4 週間後（8 週時）にフォローアップ来院をした。フォローアップ期中はダプロデュスタット又はプラセボの投与を中止し、8 週時のフォローアップ来院時まで ESA の再投与は行わなかった。しかし治験責任（分担）医師の判断により、4～8 週時の間に ESA 再開の

やむを得ない臨床上的理由がある場合には（例：Hgb 値の急激な低下等）、ESA 治療を再開することができることとした。

<PK/PD>

本試験ではスパース採血法で、得られたデータはより頻回の採血法で PK/PD サンプルが得られている第 IIa 相試験や第 I 相試験のデータと併合することとした。投与後の複数回採血は PK が定常状態である投与 2 週時及び投与 4 週時に行った。投与 2 週時及び投与 4 週時の来院時の PK/PD サンプル収集のタイミングは、曝露量－反応モデルを補足するため PK [未変化体の最高血漿中濃度到達時間 (Tmax) : 1 時間、代謝物の Tmax : 2～8 時間] 及び PD (EPO/VEGF Tmax : 8～10 時間) のピーク時の反応を明らかにすることを目的とした。

10. 診断及び主要な組入れ基準

10.1. ヘモグロビン基準

スクリーニング期の第 1 回目の Hgb 値が 9.5～12.0 g/dL にあり第 1 回目と第 2 回目の Hgb 値の平均が 9.5～12.0 g/dL でかつその差が<1.3 g/dL であり、更にその後、ESA を休薬して 2 週間後の Hgb 値が 0.5 g/dL 以上低下しかつ 8.5～10.5 g/dL の範囲である被験者をランダム化した。なお、被験者がランダム化の Hgb 基準を満たさなかった場合は更に 1 週間後に Hgb の再評価を行うことを可能とした。Hgb の再評価は被験者がランダム化の Hgb 基準に合致するまで週単位で延長することが可能であったが、ESA 休薬期間は最長 8 週間とした。本基準は、Hgb 簡易測定器（ヘモキュー）で得られた Hgb 値により各医療機関にて確認した。

10.2. 選択基準

主な選択基準を以下に示す。

- 年齢：20 歳以上の日本人
- 透析頻度：スクリーニング 2 の 8 週間前から投与 1 日目までの間、週 3 回の血液透析を実施している患者
- 透析量：スクリーニング 2 の過去 1 ヶ月に得られた既存値に基づく Single-pool Kt/Vurea が 1.2 以上である患者
- 安定した ESA 用量：スクリーニング 2 の 4 週間前から同一の ESA（エポエチン又はバイオシミラー、又はダルベポエチン）を使用しており、週あたりの総投与量が 50%以下の変動である患者
- 鉄補充療法：安定維持用量の経口又は静注（静注鉄の場合 100 mg/week 以下）による鉄補充療法を受けることができる。経口又は静注による鉄補充療法を受ける場合、スクリーニング 2 前の 4 週間、スクリーニング 2 から治療期終了まで一定の投与量を継続できること
- Hgb 値：10.1.項に記載
- 補正 QT 間隔 (QTc) : Bazett の補正 QT 間隔 (QTcB) <470 msec、又は脚ブロックの患者の場合 QTcB<480 msec

10.3. 除外基準

主な除外基準を以下に示す。

- 透析モダリティ：試験期間中に血液透析から腹膜透析への変更を予定している患者
- 腎移植：試験期間中に腎移植を予定している患者
- 高用量 ESA：スクリーニング 2 の 8 週間前からスクリーニング 2 までの ESA 投与量がエポエチン静注で 360 IU/kg/week 以上又はダルベポエチン静注で 1.8 µg/kg/week 以上の患者
- エポエチンベータペゴル：スクリーニング 2 の 8 週間前からスクリーニング 2 までにエポエチンベータペゴルを使用した患者
- 鉄パラメータ：フェリチン<100 ng/mL (<100 µg/L)、かつトランスフェリン飽和度 (TSAT) <20%
- 心筋梗塞又は急性冠症候群：スクリーニング 2 の 8 週間前から投与 1 日目までの既往
- 脳卒中又は一過性脳虚血発作：スクリーニング 2 の 8 週間前から投与 1 日目までの既往
- 心不全：スクリーニング 2 の前から投与 1 日目までに、ニューヨーク心臓協会 (NYHA) の心機能分類でクラス III/IV 心不全、あるいは、症候性右心不全と診断されている患者
- 血栓症：スクリーニング 2 の 8 週間前から投与 1 日目までに、血栓症の既往がある患者、ただし、バスキュラーアクセスの閉塞は除く
- 眼：スクリーニング 2 の過去 12 ヶ月以内の治療を要する活動性増殖性網膜症又は黄斑浮腫の既往がある患者
- 炎症性疾患：スクリーニング 2 の前から投与 1 日目までに、赤血球生成に影響を及ぼす可能性のある活動性慢性炎症性疾患と診断された患者
- 血液疾患：スクリーニング 2 の前から投与 1 日目までに、血小板、白血球又は赤血球に影響を及ぼす血液疾患、凝固障害、又は腎疾患以外の理由での貧血を含む血液疾患を有する患者
- 肝疾患：治験実施計画書作成の時点で、肝臓又は胆のう異常（ジルベール症候群又は無症候性胆石を除く）を合併、又はスクリーニング時の肝機能検査で異常を認めた患者（アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準範囲上限の 2 倍超、又は総ビリルビンが基準範囲上限の 1.5 倍超）、又は試験の参加に不適切だと治験責任（分担）医師が判断した肝機能異常を有する患者
- 大手術：スクリーニング 2 の 8 週間前から投与 1 日目までに外科手術（バスキュラーアクセス作製術を除く）を受けた患者、又は、試験期間中に受ける予定がある患者
- 輸血：スクリーニング 2 の 8 週間前から投与 1 日目までに、輸血を受けた又は試験期間中に輸血の必要があると予測される患者
- 消化管出血：スクリーニング 2 の 8 週間前から投与 1 日目までに、活動性出血を認める消化管、十二指腸あるいは食道潰瘍疾患、又は臨床的に重大な消化管出血の臨床所見を有する患者

- 悪性腫瘍：過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある患者、癌治療を受けている患者又は癌の強い家族歴がある患者（例：家族性癌疾患）

10.4. 中止基準

中止基準には以下の Hgb 中止基準を含めた（表 1）。Hgb 中止基準に該当した場合は治験薬投与及び本試験を中止し、中止理由を記録することとした。

表 1 Hgb 中止基準

来院時の Hgb (g/dL)	Hgb 値の変化	手順
<7.5	規定なし	1 回目の測定で Hgb 中止基準に該当した場合、同一来院時（同一検体）に再測定を行い、2 回の Hgb 値を平均する。平均値が再度、Hgb 中止基準に該当する場合、治験薬の投与を中止する。
7.5 ≤ Hgb < 13.0	2 weeks で 2 g/dL 超	
≥ 13.0	規定なし	

11. 治療及び投与

治験薬の詳細を表 2 に示す。被験薬は、1 錠中にダプロデュスタットを 1 mg、2 mg 又は 5 mg 含有する経口投与用のフィルムコーティング錠であった。ダプロデュスタット錠には 2 種類の大きさがあり、各サイズに対応するプラセボ錠があった。被験者はランダム化された日に治験薬の入った 3 つのボトルを受け取った。3 つの錠剤の組み合わせにより、適切なダプロデュスタット（又はプラセボ）の用量となる。被験者は、各ボトルから 1 錠ずつの治験薬（合計 3 錠）を、1 日 1 回、コップ一杯の水とともに（食事の有無にかかわらず）4 週間服用した。ただし、投与 1 日目、投与 2 週目及び投与 4 週目の来院日については PK/PD 採血のため例外とした。透析日には透析よりも前に服用することとした。

表 2 治験薬の詳細

錠剤のサイズ	用量	詳細	バッチ番号	有効期限
7.5 mm	1 mg	直径 7.5 mm 円形、両凸面、白色フィルムコーティング錠	111290292 121350438 132375953	2014 年 5 月 2014 年 5 月 2015 年 5 月
	2 mg		111315838 111290297	2014 年 5 月 2015 年 5 月
	マッチングプラセボ		111314878	2014 年 5 月 2015 年 5 月
10 mm	5 mg	直径 10.0 mm 円形、両凸面、白色フィルムコーティング錠	111290308 121354978 132376001	2014 年 5 月 2014 年 5 月 2015 年 5 月
	マッチングプラセボ		111314898	2014 年 5 月 2015 年 5 月

12. 評価基準

有効性

<主要評価項目>

投与 4 週時におけるベースラインからの Hgb 変化量

<副次評価項目>

- ベースラインからの Hgb 値の経時的変化
- Hgb 値が上昇した被験者数及び割合
- 事前に規定した Hgb 中止基準に該当した被験者数
- 鉄代謝及び鉄利用パラメータの変化
- ダプロデュスタット及び関連代謝物の母集団薬物動態
- EPO、VEGF、ヘプシジンの経時的変動

<探索的評価項目>

- ヘマトクリット、赤血球数、網状赤血球数
- 脂質パラメータ
- hsCRP
- 糖尿病コントロールのパラメータ

安全性

- 有害事象（特に関心のある有害事象を含む）
- 血液学的検査
- 生化学的検査
- バイタルサイン
- 心電図

13. 統計手法**13.1. 目標症例数の設定根拠**

本試験の症例数は、投与 4 週時のダプロデュスタットと Hgb の用量反応関係を目標用量 (TD) において、 ± 0.7 g/dL 以下の精度で推定するように設定した。PHI16582 試験の結果を含む既存データに基づき、投与 4 週時における Hgb 変化量の標準偏差 (SD) を 0.9 g/dL と仮定した。

E_0 (プラセボ反応) = -1.2 g/dL、 E_{max} (最大反応) = 5.5 g/dL、 ED_{50} (中間の反応を達成する用量) = 16 mg、 $\gamma = 1.2$ の 4 パラメータ E_{max} モデルを仮定し、TD において事前に計画した精度で推定するには、4 週間の投与を受ける症例数は計 75 例が必要であると算出された。

ランダム化から投与 4 週時の脱落率を最大 20%と仮定して、4 週間の投与を完了する例数が 75 例になるよう約 95 例をランダム化することとした。

13.2. 中間解析

本試験で正式な中間解析は計画しなかった。

本試験の実施に関与する GlaxoSmithKline (GSK) 社員を含む社内安全性レビューチーム (SRT) は、定期的に本試験の安全性データを盲検下で監視した。

独立データモニタリング委員会（IDMC）は、適格な社外委員で構成され、本試験から得られる盲検化されていない安全性データを定期的にレビューした。

13.3. 解析対象集団

All Randomized : All Randomized 集団は治験薬の服用の有無にかかわらずランダム化された全ての被験者で構成された。

Intent-to-Treat (ITT) 集団 : ITT 集団は治験薬を少なくとも 1 回投与され、ベースライン及び治験薬投与中に少なくとも 1 時点の評価がある全てのランダム化された被験者で構成された。本集団を有効性の主要解析対象集団とした。ランダム化された治療群に従って解析した。

Per-Protocol (PP) 集団 : PP 集団は、ITT 集団のうち選択／除外基準、治験薬の服薬遵守、併用薬の指示に関する重大な治験実施計画書からの逸脱に該当しない被験者で構成された。PP 集団が ITT 集団の 80%以上で構成される場合、PP 集団での解析は行わないこととした。

4 週間投与 Completer 集団 : ITT 集団のうち、治験薬投与を早期に中止することなく 4 週間の投与を完了した全ての被験者で構成された。

Safety 集団 : Safety 集団は、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた全ての被験者で構成された。本集団は、安全性と忍容性についての全ての評価に用いられる。実際に服用した治験薬の用量に従って解析した。

PK 集団 : PK 検体を採取し、分析が行われた全ての被験者集団。

13.3.1. 解析データセット

特に記載のない限り、有効性の推定は、治験薬投与の中止や治験中止までに収集された全ての非欠測データで構成される観察例データセットを用いて、ITT 集団に基づいて行った。

用量反応データセットは投与 4 週時までに収集された全ての非欠測データで構成される観察例データセットを用い、ITT 集団に基づくこととした。また、ベースラインの Hgb 値及びベースライン後に 1 つ以上の Hgb 測定値を有するが投与 4 週時の Hgb 測定値が欠測した被験者は、反復測定混合効果モデルで補完した。

13.4. 有効性の解析

Hgb は中央測定による値を用いた。特に記載がない限り、週の第一透析日以外の透析実施日の Hgb データを用いて要約・解析を行った。週の第一透析日の Hgb データについても要約し、記述的に比較した。中央測定での Hgb 値が欠測した場合、該当する評価時点のヘモキューでの Hgb 値が存在する場合は、ヘモキューでの Hgb 値を全ての要約及び解析に用いることとした。

13.4.1. 有効性の主要解析 - 用量反応モデル

主要評価項目は投与 4 週時におけるベースラインからの Hgb 変化量とした。4 パラメータ Emax モデルを用いて用量反応関係をモデル化した。Emax モデルは現在までに完了してい

る予備的な用量反応モデリング及び生物学に基づき、適切なモデルであると仮定されており、以下の式で表わされる。

$$\Delta Hgb = E0 + \frac{(Emax - E0)}{1 + (ED50/dose)^{Gamma}} + \epsilon$$

- ΔHgb は 4 週時点のベースラインからの Hgb 変化量である。
- $E0$ はプラセボ反応である。
- $Emax$ は最大反応である。
- ガンマは傾きパラメータである。
- $ED50$ は中間の反応を達成する用量である。すなわち反応が $(E0+Emax) / 2$ となる用量である。
- ϵ は、平均ゼロ、分散 σ^2 の正規分布に従うランダム誤差である。

投与 4 週時に観察されたベースラインからの Hgb 変化量を Emax モデルの応答変数として用いた。

事前分布

各モデルパラメータの事前分布は、文献からの既存データと現在までに行われた用量反応モデリングを用いて設定した（表 3）。これらの事前分布は中程度の情報を有し、情報の多いデータが得られたとき事前分布から予期されない範囲に事後分布が入る可能性があるが、情報の少ないデータが得られたときはそのようにならない。従って、事前分布は予測よりも広い分布とした。

表 3 事前分布

Emax Model Parameters	Bayesian Priors
E0	~Normal (-1.2, (0.45) ²)
Emax	~Normal (5.5, (1.5) ²)
Gamma	~ Normal (1.2, (0.56) ²)
ED50	~Uniform (5, 50)
Tau (= 1/ σ^2)	~ gamma (1,1)

事後推定値

最終的にあてはめた用量反応モデルから、各モデルのパラメータ（E0、Emax、ED50、ガンマ）の事後分布を決定した。各パラメータの推定値には、平均値、SD、中央値、モンテカルロ標準誤差（MCSE）／SD、及び 95%等裾確率信用区間を含めた。一連の用量に対する推測値が検討され、各用量における中央値及び 95%信用区間を求めた。Hgb の用量反応曲線は、この中央値と 95%信用区間を通る線としてデータの散布図に重ねて示した。推定で求めた用量反応曲線は、各用量で複合的に最もあてはまりが良く、それ自体は Emax 曲線にならない。

用量反応モデルは用量反応関係を説明するために、以下の有効性の主要な推定に用いられた。

- 4週間でプラセボ補正後の値で+0.5 g/dLの変化を達成する最小用量と定義する最小有効用量 (MED) の推定
- 4週間でプラセボ補正後の値で 1.0 g/dL の変化を達成する TD の推定
- 4週間でプラセボ補正後の値で 2.0 g/dL の変化を達成する最小用量と定義する最大許容用量 (MAD) の推定

主要な有効性の解析結果の頑健性を評価するため、3 パラメータ Emax モデル及び線形モデルを用いて追加解析を行った。

13.4.1.1. 共変量調整済み用量反応モデル

Hgb 値及びベースラインの Hgb 値に関連があることがわかっていたため、共変量を含めた用量反応解析を実施した。ベースラインの Hgb 値を共変量に追加した用量反応モデルを 13.4.1.1.と同じ方法で検討することとした。

13.4.1.2. 感度分析

主要な有効性の解析の結果の頑健性を評価するために、以下の感度分析の手法を用いて用量反応解析を繰り返し実施することとした。

- 4週間の投与を完了しなかった被験者を除外する
- Emax モデルのパラメータに別の事前分布を適用する
- PP 集団を用いて解析を実施する
- 外れ値を除外する
- 頻度論に基づく Emax モデルをあてはめる

13.4.2. 有効性の副次解析

副次評価項目である Hgb 値のベースラインからの経時的変化量、鉄代謝及び鉄利用能マーカーの変化量、並びに EPO、VEGF 及びヘプシジンの経時的変化量は、治療群別及び各来院日別に要約した。

13.5. 安全性の解析

有害事象及びベースラインからの臨床検査値並びにバイタルサインのパラメータの変化量は治療群別に提示した。基準範囲外及び臨床的に重要となる可能性のある範囲にある値は治療群別に示した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA_Ver.17.0) を用いてコード化し治療群別に要約した。治験責任 (分担) 医師は、有害事象と治験薬との因果関係について「あり」又は「なし」で判定した。特に関心のある有害事象として以下について評価した。

- 赤血球生成過多 (赤血球増加症) による血栓症及び組織虚血
- 死亡、心筋梗塞、脳卒中、うっ血性心不全、静脈血栓塞栓症、バスキュラーアクセスの血栓症
- 心筋症
- 肺動脈性肺高血圧症

- 癌関連の死亡、腫瘍進行及び再発の増加
- 食道及び胃粘膜びらんの徴候（例：上部消化管出血、重度の腹痛、上部消化管穿孔）
- 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

13.6. 臨床薬理データの解析

血漿中ダプロデュスタット及びその代謝物について一覧表を作成した。用量別の血漿中濃度（平均値・中央値）の経時的変化も図示した。

混合効果モデルを用いた PK 解析及び PK/PD 解析の解析計画書は別途作成し、結果は別途報告することとした。

14. 治験対象集団の結果

14.1. 被験者の内訳

本試験では合計 97 例がランダム化され、このうち 86 例（89%）が本試験を完了した。中止の主な理由は、治験実施計画書で規定された中止基準に合致（4%）及び有害事象（3%）であった（表 4）。

表 4 被験者の内訳 (All Randomized)

Status	Placebo (N=19)	4 mg (N=19)	6 mg (N=20)	8 mg (N=19)	10 mg (N=20)	Total (N=97)
Planned	19	19	19	19	19	95
Randomized, n (%)	19 (100)	19 (100)	20 (100)	19 (100)	20 (100)	97 (100)
Completed, n (%)	13 (68)	18 (95)	20 (100)	17 (89)	18 (90)	86 (89)
Premature Withdrawn, n (%)	6 (32)	1 (5)	0	2 (11)	2 (10)	11 (11)
Adverse event	1 (5)	0	0	1 (5)	1 (5)	3 (3)
Protocol deviation	1 (5)	1 (5)	0	0	0	2 (2)
Subject reached protocol-defined stopping criteria	2 (11)	0	0	1 (5)	1 (5)	4 (4)
Physician decision	2 (11)	0	0	0	0	2 (2)

Data Source: PHII16099 CSR Table 6.1, Table 6.3

14.2. 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 5 に示す。プラセボ群の 1 例はベースライン後の Hgb 評価データが無い場合、ITT 集団から除外した。

表 5 解析対象集団

	Placebo (N=19) n (%)	4 mg (N=19) n (%)	6 mg (N=20) n (%)	8 mg (N=19) n (%)	10 mg (N=20) n (%)	Total (N=97) n (%)
Randomized Population	19 (100)	19 (100)	20 (100)	19 (100)	20 (100)	97 (100)
Intent-To-Treat Population	18 (95)	19 (100)	20 (100)	19 (100)	20 (100)	96 (99)
Per-Protocol Population	17 (89)	17 (89)	20 (100)	18 (95)	19 (95)	91 (94)
Week 4 Completers Population	13 (68)	18 (95)	20 (100)	18 (95)	18 (90)	87 (90)
Safety Population	19 (100)	19 (100)	20 (100)	19 (100)	20 (100)	97 (100)
PK Population	0 (0)	19 (100)	20 (100)	19 (100)	20 (100)	78 (100) ¹

Data Source: PH1116099 CSR Table 6.1

1. The percentage was calculated based on the number of subjects excluding the placebo group.

14.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及び他の基準値の特性はそれぞれ表 6 及び表 7 に示した。

ベースラインの平均年齢、身長、体重、及び body mass index (BMI) に治療群間でわずかな差がみられ、それぞれ 58.9～66.0 歳、157.8～164.3 cm、52.91～59.79 kg、及び 20.257～22.888 kg/m² の範囲であった。男性被験者の割合の範囲は 37～63%であった。被験者は全て日本人であった。

ベースラインの Hgb 値、EPO 値、フェリチン及び前治療の ESA 用量について、治療群間でわずかな差がみられた。糖尿病を有する被験者の割合は治療群間で差がみられた。ベースライン Hgb は各治療群における大半の被験者で高値 (9.5 g/dL 以上) であった (プラセボ群 : 79%、4 mg 群 : 74%、6 mg 群 : 90%、8 mg 群 : 68%、10 mg 群 : 65%)。

表 6 人口統計学的特性 (Safety 集団)

Status		Placebo (N=19)	4 mg (N=19)	6 mg (N=20)	8 mg (N=19)	10 mg (N=20)	Total (N=97)
Age (yrs)	Mean	63.4	61.6	58.9	66.0	62.2	62.4
	SD	8.98	8.49	9.90	9.23	11.13	9.70
	Median	63.0	64.0	60.0	67.0	64.0	63.0
	Min - Max	4■ - 7■	4■ - 7■	4■ - 7■	4■ - 8■	4■ - 8■	4■ - 8■
Gender, n (%)	Female	7 (37)	11 (58)	8 (40)	12 (63)	9 (45)	47 (48)
	Male	12 (63)	8 (42)	12 (60)	7 (37)	11 (55)	50 (52)
Height (cm)	Mean	161.6	160.3	164.3	157.8	160.9	161.0
	SD	9.85	7.55	9.74	9.18	10.56	9.48
	Min - Max	148 - 177	148 - 178	145 - 183	142 - 178	142 - 176	142 - 183
Weight (kg)	Mean	53.34	56.61	58.57	52.91	59.79	56.30
	SD	10.808	13.202	13.635	9.953	14.147	12.538
	Median	50.20	52.20	56.05	49.00	61.15	53.90
	Min - Max	37.5 - 73.5	39.3 - 87.9	37.5 - 100.2	41.1 - 79.7	33.4 - 83.9	33.4 - 100.2
BMI (kg/m ²)	Mean	20.257	21.859	21.497	21.094	22.888	21.533
	SD	2.6981	3.8017	3.2171	2.1108	4.1032	3.3249
	Min - Max	16.69 - 26.67	17.38 - 27.74	17.19 - 30.25	17.98 - 25.15	16.56 - 31.19	16.56 - 31.19
Race, ITT Population, n (%)		18	19	20	19	20	96
Japanese Heritage		18 (100)	19 (100)	20 (100)	19 (100)	20 (100)	96 (100)

Data Source: PH1116099 CSR Table 6.6, Table 6.11

表 7 他の基準値の特性 (Safety 集団)

		Placebo (N=19)	4 mg (N=19)	6 mg (N=20)	8 mg (N=19)	10 mg (N=20)	Total (N=97)
Baseline Hgb (g/dL)	Mean	9.95	9.84	9.87	9.68	9.69	9.80
	SD	0.686	0.497	0.443	0.490	0.484	0.525
	Median	10.10	9.90	9.85	9.80	9.75	9.90
	Min - Max	8.6 - 10.9	9.0 - 10.9	8.9 - 10.6	8.7 - 10.7	8.9 - 10.5	8.6 - 10.9
	<9.5, n (%)	4 (21)	5 (26)	2 (10)	6 (32)	7 (35)	24 (25)
	≥9.5, n (%)	15 (79)	14 (74)	18 (90)	13 (68)	13 (65)	73 (75)
Baseline EPO (IU/L)	Mean	7.102	7.897	7.476	7.706	13.493	8.771
	SD	5.5132	6.2820	5.7915	2.7393	20.8553	10.6371
	Median	6.260	4.720	7.090	7.150	6.775	6.560
	Min - Max	2.50 - 25.92	2.50 - 22.27	2.50 - 26.86	2.50 - 13.95	2.56 - 95.76	2.50 - 95.76
Baseline Ferritin (µg/L)	Mean	223.4	148.0	216.9	266.9	212.2	213.5
	SD	134.94	87.86	319.29	288.37	168.29	218.34
	Median	190.0	117.0	136.5	220.0	161.5	161.0
	Min - Max	23 - 604	53 - 394	38 - 1530	18 - 1284	10 - 643	10 - 1530
Diabetic, n (%)	Yes	6 (32)	9 (47)	5 (25)	2 (11)	9 (45)	31 (32)
	No	13 (68)	10 (53)	15 (75)	17 (89)	11 (55)	66 (68)
Prior ESA Dose ¹ (IU/kg/Week)	Mean	75.22	61.60	68.88	65.47	58.84	65.96
	SD	51.040	25.718	41.657	32.783	23.048	35.996
	Median	58.91	64.62	65.89	66.56	61.29	61.44
	Min - Max	21.7 - 221.1	11.4 - 123.7	13.7 - 147.6	15.5 - 124.7	10.1 - 95.8	10.1 - 221.1
Stratification Level ² , n (%)	Low	4 (21)	5 (26)	2 (10)	6 (32)	7 (35)	24 (25)
	High	15 (79)	14 (74)	18 (90)	13 (68)	13 (65)	73 (75)

Data Source: PH1116099 CSR Table 6.6

1. ESA dose is standardized in terms of epoetin IV (IU/kg/week).

2. Low: Baseline Hgb (<9.5 g/dL); High: Baseline Hgb (≥9.5 g/dL)

全ての治療群において大半の被験者 (95%) が心血管系リスク因子を少なくとも 1 つ以上を有しており、最も多かったのは高血圧であった。心血管系リスク因子の家族歴を有する被験者はほとんどいなかった。大半の被験者は喫煙歴がなくアルコールを常用していなかった (表 8)。

表 8 心血管系リスク因子及び嗜好性 (Safety 集団)

	Placebo (N=19) n (%)	4 mg (N=19) n (%)	6 mg (N=20) n (%)	8 mg (N=19) n (%)	10 mg (N=20) n (%)	Total (N=97) n (%)
Cardiovascular risk factors						
Any condition	17 (89)	17 (89)	20 (100)	18 (95)	20 (100)	92 (95)
Hypertension	17 (89)	17 (89)	20 (100)	18 (95)	20 (100)	92 (95)
Hyperlipidemia	3 (16)	8 (42)	5 (25)	5 (26)	5 (25)	26 (27)
Diabetes	5 (26)	7 (37)	4 (20)	2 (11)	7 (35)	25 (26)
Angina pectoris	2 (11)	0	2 (10)	0	3 (15)	7 (7)
Family history of cardiovascular risk						
Biological Brother	0	0	0	1 (5)	1 (5)	2 (2)
Biological Father	0	1 (5)	0	0	0	1 (1)
Biological Mother	1 (5)	0	0	0	0	1 (1)
Smoking History						
Never	14 (74)	12 (63)	12 (60)	15 (79)	13 (65)	66 (68)
Current	2 (11)	3 (16)	4 (20)	1 (5)	1 (5)	11 (11)
Former	3 (16)	4 (21)	4 (20)	3 (16)	6 (30)	20 (21)
Alcohol Consumption						
Yes	3 (16)	3 (16)	6 (30)	4 (21)	3 (15)	19 (20)
No	16 (84)	16 (84)	14 (70)	15 (79)	17 (85)	78 (80)

Data Source: PH1116099 CSR Table 6.16, Table 6.17, Table 6.18

透析の種類別は、大半の被験者（87%）が血液透析であった。全ての被験者は週 3 回の透析を受けていた。大半の被験者（90%）の血管アクセスは自己血管使用皮下動静脈瘻であった（表 9）。

表 9 血液透析及び血管アクセス（Safety 集団）

	Placebo (N=19) n (%)	4 mg (N=19) n (%)	6 mg (N=20) n (%)	8 mg (N=19) n (%)	10 mg (N=20) n (%)	Total (N=97) n (%)
Hemodialysis						
Mode of Dialysis						
Haemodiafiltration	4 (21)	0	2 (10)	2 (11)	4 (20)	12 (12)
Haemodialysis	15 (79)	19 (100)	18 (90)	17 (89)	15 (75)	84 (87)
Haemofiltration	0	0	0	0	1 (5)	1 (1)
Times per week						
3 times	19 (100)	19 (100)	20 (100)	19 (100)	20 (100)	97 (100)
Vascular Access						
Arteriovenous fistula creation	17 (89)	16 (84)	17 (85)	18 (95)	19 (95)	87 (90)
Arteriovenous graft	0	1 (5)	1 (5)	1 (5)	0	3 (3)
Central venous catheter insertion	0	2 (11)	0	1 (5)	0	3 (3)

Data Source: PH1116099 CSR Table 6.19, Table 6.20

14.4. 既往歴及び合併症

既往歴を有する被験者の割合は、4 mg 群 [68%（19 例中 13 例）] 及び 8 mg 群 [79%（19 例中 15 例）] に比べてプラセボ群 [58%（19 例中 11 例）]、6 mg 群 [45%（20 例中 9 例）] 及び 10 mg 群 [60%（20 例中 12 例）] で低かった。主な既往歴は心血管系障害 [21%（97 例中 20 例）]、腎及び尿路障害 [33%（97 例中 32 例）] 及び心血管系リスク因子 [20%（97 例中 19 例）] であった。

合併症を有する被験者の割合は治療群間で同程度であった。主な合併症は高血圧 [95%（97 例中 92 例）]：プラセボ群 89%、ダプロデュスタット各用量群 89～100%、良性、悪性及び詳細不明の新生物 [45%（97 例中 44 例）]、消化管逆流性疾患 [33%（97 例中 32 例）]、糸球体腎炎 [28%（97 例中 27 例）] 及び高脂血症 [27%（97 例中 26 例）] であった。

14.5. 前治療及び併用療法

Safety 集団の全ての被験者が併用薬を使用していた。使用割合が高かった併用薬はヘパリンナトリウム、炭酸カルシウム、エポエチンベータ、炭酸ランタン、セベラマー塩酸塩及びマキサカルシトールであった。5 例（5%）が鉄の経口投与を、19 例（20%）が鉄の静注投与を受けた。

14.6. 治療の遵守状況

服薬状況は各来院時に確認した治験薬の錠数をもとに評価した。大半の被験者 [98%（95/97 例）] は治験薬服用を遵守しており、服薬状況は 80%～120%であった。

15. 有効性の結果

15.1. Hgb 値

15.1.1. ベースラインからの Hgb 変化量

ベースライン Hgb 平均値は 9.68～9.92 g/dL の範囲にあり、プラセボ群、4 mg 群及び 6 mg 群で高い傾向がみられた。4 週間の治療期を通して、ダプロデュスタット群では用量依存的な Hgb 値のベースラインからの上昇が認められた。プラセボ群及び 4 mg 群では 4 週間の治療期を通して Hgb が低下し、プラセボ群で最大の低下を示した。6 mg 群では Hgb 平均値は一定に維持され、8 mg 群及び 10 mg 群では Hgb 平均値のベースラインからの上昇が認められた（表 10、図 2）。

表 10 ベースラインからの来院時別の Hgb (g/dL) 変化量の要約 (ITT 集団)

		Placebo (N=18)	4 mg (N=19)	6 mg (N=20)	8 mg (N=19)	10 mg (N=20)
Baseline Hgb	n	18	19	20	19	20
	Mean	9.92	9.84	9.87	9.68	9.69
	SD	0.687	0.497	0.443	0.490	0.484
	Median	10.10	9.90	9.85	9.80	9.75
	Min	8.6	9.0	8.9	8.7	8.9
	Max	10.9	10.9	10.6	10.7	10.5
Week 1 Change from baseline	n	18	19	20	19	20
	Mean	-0.51	-0.27	-0.32	0.00	0.21
	SD	0.575	0.494	0.558	0.509	0.402
	Median	-0.55	-0.20	-0.35	0.00	0.25
	Min	-2.0	-1.1	-1.7	-0.6	-0.6
	Max	0.4	0.8	0.8	1.4	1.0
Week 2 Change from baseline	n	17	19	20	19	20
	Mean	-0.86	-0.16	-0.05	0.28	0.45
	SD	0.524	0.319	0.774	0.721	0.564
	Median	-0.90	0.00	-0.05	0.30	0.45
	Min	-2.2	-0.8	-1.7	-0.9	-0.5
	Max	-0.1	0.4	1.5	1.4	1.3
Week 3 Change from baseline	n	17	18	20	18	19
	Mean	-1.19	-0.41	-0.09	0.43	0.65
	SD	0.721	0.664	0.756	0.846	0.697
	Median	-1.20	-0.40	-0.20	0.40	0.60
	Min	-2.8	-1.6	-1.5	-0.9	-0.9
	Max	0.1	1.2	1.3	1.9	1.9
Week 4 Change from baseline	n	15	18	20	18	19
	Mean	-1.41	-0.28	-0.01	0.54	0.97
	SD	0.667	0.785	1.001	0.887	0.750
	Median	-1.40	0.00	0.15	0.60	0.80
	Min	-2.3	-1.8	-2.0	-0.7	-0.1
	Max	-0.1	1.1	1.6	1.9	2.7
Week 8 Follow-up Change from baseline	n	5	10	13	13	13
	Mean	-1.06	-0.95	-0.16	-0.12	-0.12
	SD	0.902	0.814	0.783	1.058	0.759
	Median	-1.00	-0.85	-0.10	0.30	0.00
	Min	-2.0	-2.6	-1.2	-2.9	-1.6
	Max	0.1	0.1	1.5	0.8	0.8

Data Source: PHI116099 CSR Table 7.1, Table 7.2

Note: If the QUEST Hgb is missing and a corresponding valid Hemocue Hgb is available, this Hemocue Hgb is used.

Note: Subjects who start rhEPO or other 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: Baseline is the value of Day 1.

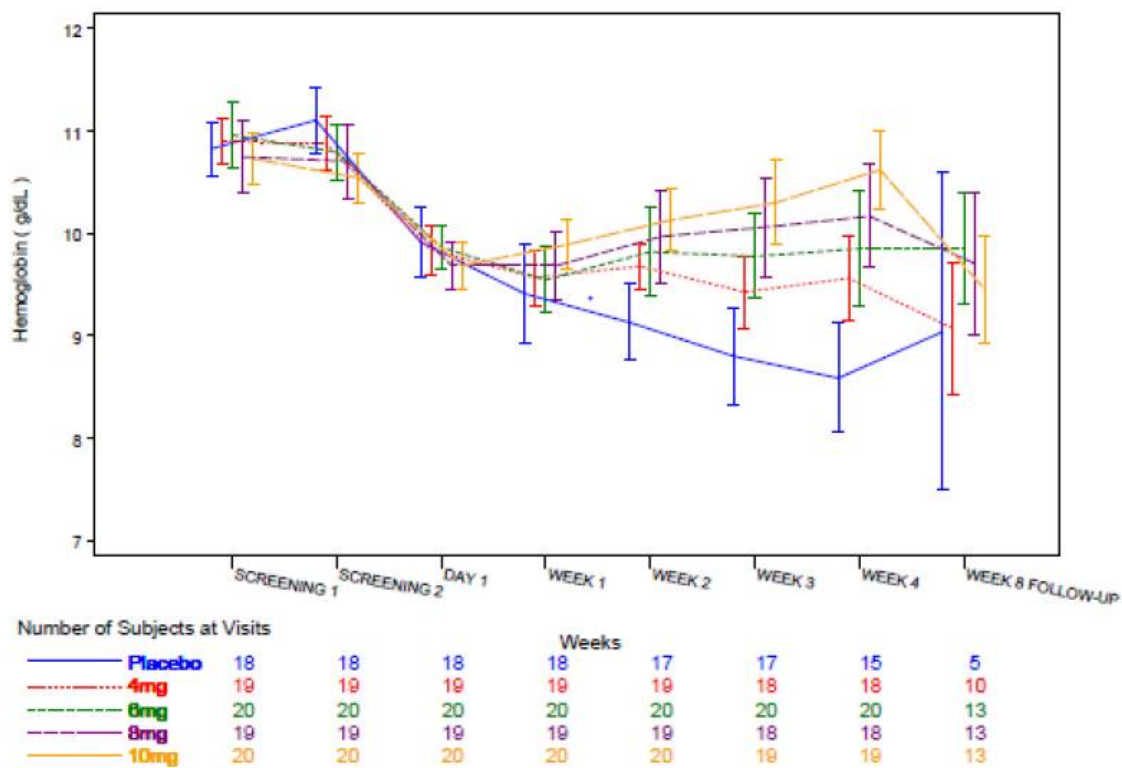


図 2 Hgb 平均値及び 95%信頼区間の治療群別の推移 (ITT 集団)

Data Source: PH116099 CSR Figure 7.1
Note: Subjects who start rhEPO or other ESAs, or have transfusion, or take additional iron during Week 4 and Week 8 are not included for the Week 8 Follow up summary.

各被験者の投与 4 週時におけるベースラインからの Hgb 変化量の平均値及び 95%信頼区間のプロットを図 3 に示した。

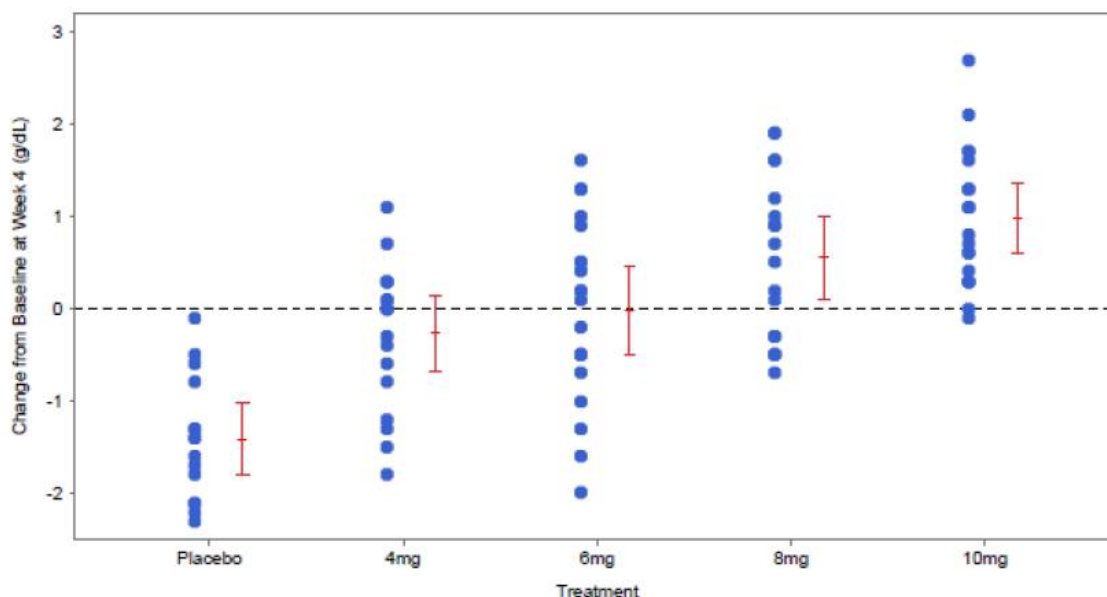


図 3 各被験者の投与 4 週時におけるベースラインからの Hgb 変化量の平均値及び 95% 信頼区間 (ITT 集団)

Data Source: PHI116099 CSR Figure 7.5

Note: Each circle represents change from baseline in Hgb at Week 4 for each subject.

Note: Red lines represent mean and 95% Confidence Intervals.

モデル調整済みのベースラインからの Hgb 変化量を表 11 に示した。4 週間の治療期を通して、ダプロデュスタット群では用量依存的に Hgb 値がベースラインから上昇した。投与 4 週時におけるモデル調整済みのベースラインからの Hgb 変化量は、4 mg 群、6 mg 群、8 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群で、それぞれ -0.29 g/dL、-0.02 g/dL、0.60 g/dL、0.92 g/dL 及び -1.52 g/dL であった。これらの値は、投与 4 週時の Hgb 欠測値を補完して算出した。

表 11 投与 4 週時のモデル調整済み Hgb (g/dL) 変化量の要約 (ITT 集団)

		Placebo (N=18)	4 mg (N=19)	6 mg (N=20)	8 mg (N=19)	10 mg (N=20)
Modeled Hgb Change from Baseline at Week 4 ¹	n	15	18	20	18	19
	Mean	-1.52	-0.29	-0.02	0.60	0.92
	SE	0.212	0.200	0.193	0.202	0.196
	95% CI ²	-1.95, -1.10	-0.68, 0.11	-0.40, 0.37	0.20, 1.00	0.53, 1.31
Modeled Hgb difference from Placebo at Week 4 ¹	N	15	18	20	18	19
	Mean	-	1.24	1.51	2.13	2.44
	SE	-	0.291	0.286	0.295	0.292
	95% CI ²	-	0.66, 1.82	0.94, 2.08	1.54, 2.71	1.87, 3.02
	p-value	-	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001

Data Source: PHI116099 CSR Table 7.5

SE=Standard Error

1. If the QUEST Hgb is missing and a corresponding valid Hemocue Hgb is available, this Hemocue Hgb is used. Estimates are based on mixed model for repeated measure: Change from Baseline = Baseline Treatment Week Baseline*Week Treatment*Week.

2. CI=Confidence Interval

15.1.2. ベイズ流の用量反応解析

4 パラメータ Emax 事後モデルに基づいた主要な推定の平均値は、MED が 1.98 mg（95% 信用区間：0.75, 3.41）、TD が 3.90 mg（95%信用区間：2.20, 5.63）、MAD が 8.65 mg（95% 信用区間：6.51, 11.44）であった。

Emax 用量反応事後曲線及び 95%信用区間を、各被験者における Hgb 変化量の測定値に重ねて示した（図 4）。本試験に含めた各用量では、投与 4 週時の Hgb 変化量は想定される用量反応関係において反応が低い位置にあり、反応が高い位置にあるデータは得られなかった。従って、ベイズ流接近法に基づく本モデルの Emax 及び ED50 の推定値は、主に事前分布をもとに算出された。

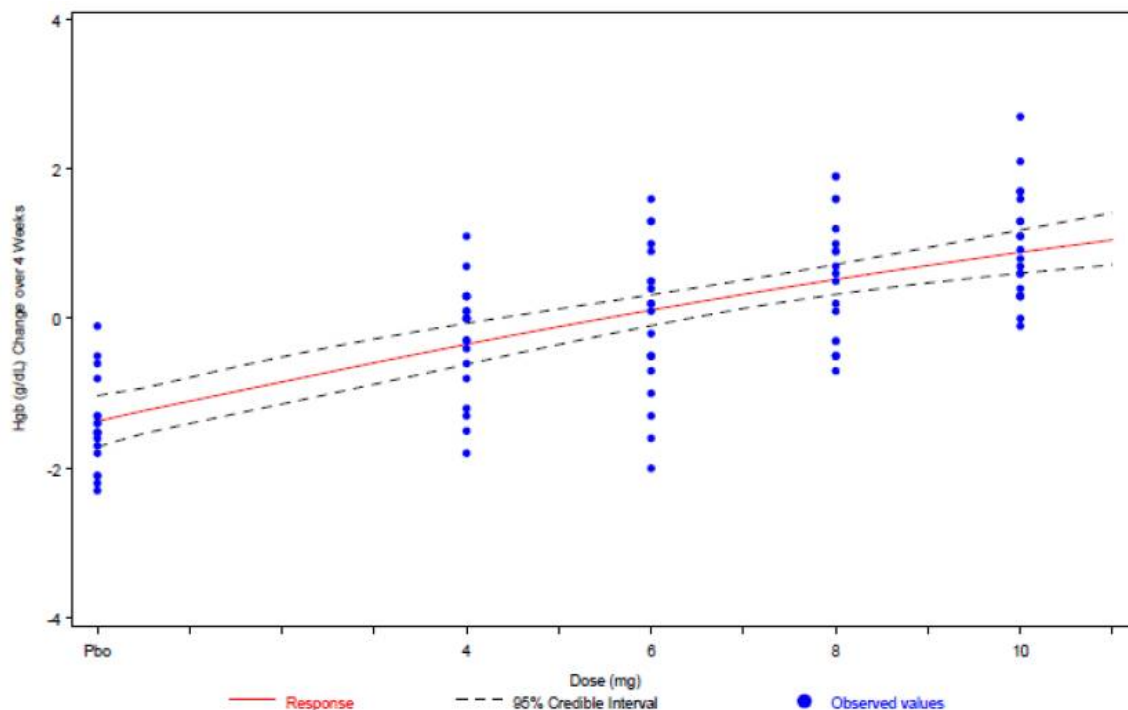


図 4 投与 4 週時の Hgb 変化量の事後 4 パラメータ Emax 用量反応曲線（ITT 集団）

Data Source: PHI116099 CSR Figure 7.9

主要な有効性の解析の結果の頑健性を示すために、異なる用量反応モデルを用いて感度分析を行った。事前に規定した PP 集団を用いた解析及び外れ値を除外した解析は規定の条件を満たさなかったため実施しなかった。最適化アルゴリズムが収束しなかったため頻度論的接近法による 4 パラメータ Emax モデルの推定は行わなかった。異なる事前分布を仮定した 4 パラメータ Emax モデル、4 週間投与完了例を対象にした 4 パラメータ Emax モデル、共変量を含む 4 パラメータ Emax モデル、3 パラメータ Emax モデル（ベイズ流接近法及び頻度論的接近法）、及び線形モデル（ベイズ流接近法及び頻度論的接近法）による解析結果には一貫性が認められた。MED、TD、及び MAD は低用量の範囲にあり、その範囲において用量反応は線形であった。

15.1.3. Hgb 値が上昇した被験者数及び割合

投与 4 週時の Hgb 変化量が -0.5 ~ +0.5 g/dL の範囲に維持された被験者の割合は、4 mg 群で 56%、6 mg 群で 40% であった。投与 4 週時の Hgb 変化量が 1.0 g/dL 以上の被験者は 6 mg 群、8 mg 群、10 mg 群でそれぞれ 20%、33%、47% であった（表 12）。

表 12 投与 4 週時の Hgb 変化量の要約（ITT 集団）

		Placebo (N=18)	4 mg (N=19)	6 mg (N=20)	8 mg (N=19)	10 mg (N=20)
Hgb Response (g/dL)						
Number of Subjects		15	18	20	18	19
Subjects achieving:						
<-1.0	n (%)	11 (73)	4 (22)	3 (15)	0	0
-1.0 to <-0.5	n (%)	2 (13)	2 (11)	2 (10)	1 (6)	0
-0.5 to <0.5	n (%)	2 (13)	10 (56)	8 (40)	7 (39)	6 (32)
0.5 to <1.0	n (%)	0	1 (6)	3 (15)	4 (22)	4 (21)
≥1.0	n (%)	0	1 (6)	4 (20)	6 (33)	9 (47)

Data Source: PHI116099 CSR Table 7.6

Note: Subjects who start rhEPO or other ESAs, or have transfusion, or take additional iron during Week 4 and Week 8 are not included for the Week 8 Follow up summary.

15.1.4. Hgb 中止基準に該当した被験者数

ヘモキューで測定した Hgb 値に基づき、5 例の被験者が治験実施計画書で規定した Hgb 中止基準に合致した。このうち、4 週間の治療中に Hgb 中止基準（来院時の Hgb が 7.5 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満かつ 2 週間で 2 g/dL 超の変動）に合致した被験者はダプロデュスタット群では 3 例であった（8 mg 群：2 例、10 mg 群：1 例）。

15.2. エリスロポエチン（EPO）

ベースラインからの EPO ピーク値（投与 2 週時から投与 4 週時の期間中に観察された EPO 最大値）の変化量の解析結果を表 13 に示した。ベースラインの EPO 値は 10 mg 群で高かったことを除き治療群間で同程度であった。EPO ピーク値の変化量の解析では EPO 値の用量依存的なベースラインからの上昇が認められ、上昇量は 10 mg 群で最大であった（表 13）。

表 13 ベースラインからの EPO ピーク値 (IU/L) の変化量の解析結果 (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
	Mean	6.057	7.897	7.476	7.706	13.493
	SD	3.1931	6.2820	5.7915	2.7393	20.8553
	Median	5.590	4.720	7.090	7.150	6.775
	Min	2.50	2.50	2.50	2.50	2.56
	Max	12.53	22.27	26.86	13.95	95.76
Peak ¹ EPO	n ²	17	18	20	19	20
	Mean	12.539	43.148	101.994	158.718	186.938
	SD	6.6112	30.7750	120.7510	151.1926	225.8886
	Median	11.660	33.335	67.985	88.620	82.355
	Min	3.42	8.23	12.21	34.27	13.06
	Max	23.23	111.05	513.89	554.68	838.14
Peak ¹ EPO Change From Baseline	n ²	17	18	20	19	20
	Mean	6.658	34.951	94.518	151.012	173.446
	SD	4.5414	28.2718	122.4985	151.2964	226.7241
	Median	6.400	26.445	53.440	78.310	73.015
	Min	0.66	2.87	8.34	20.32	-18.46
	Max	13.93	101.72	511.39	547.22	810.04

Data Source: PHI116099 CSR Table 7.23, Table 7.25

Note: Subjects who start rhEPO or other ESAs, or have transfusion, or take additional iron during Week 4 and Week 8 are not included for the Week8 Follow up summary.

Note: Baseline is the value of Day 1.

1. It is possible this did not represent the true peak EPO response for all subjects.

2. Number of subjects with a value at baseline and a maximum observed change.

15.3. 血管内皮増殖因子 (VEGF)

VEGF ピーク値（投与 2 週時から投与 4 週時に観察された VEGF 最大値）の変化量の解析結果を表 14 に示した。

ベースラインの VEGF 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。透析施行中の投与後採血時に、全ての治療群で VEGF 値の一貫した低下が認められた。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 14 VEGF ピーク値 (ng/L) の変化量の解析結果 (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
	95% CI ²	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
Peak ³ VEGF	n ⁴	17	18	20	19	20
	Geometric Mean ¹	180.15	184.65	197.43	188.32	207.08
	95% CI ²	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
Peak ³ 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: PH1116099 CSR Table 7.26, Table 7.28

CI=Confidence Interval

Note: Baseline is the value of Day 1.

Note: Subjects who start rhEPO or other ESAs, or have transfusion, or take additional iron during Week 4 and Week 8 are not included for the Week 8 Follow up summary.

1. Geometric Mean: exp (mean on log scale)

2. 95% CI for Geometric Mean: [exp (lower limit on log scale), exp (upper limit on log scale)]

3. It is possible this did not represent the true peak EPO response for all subjects.

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)]

15.4. 鉄代謝及び鉄利用パラメータ

15.4.1. フェリチン

ベースラインのフェリチンの平均値は 4 mg 群 (148.0 µg/L) で低く 8 mg 群 (266.9 µg/L) で高かった。フェリチンの平均値は投与 2 週時及び投与 4 週時にベースラインから用量依存的に低下した (図 5)。

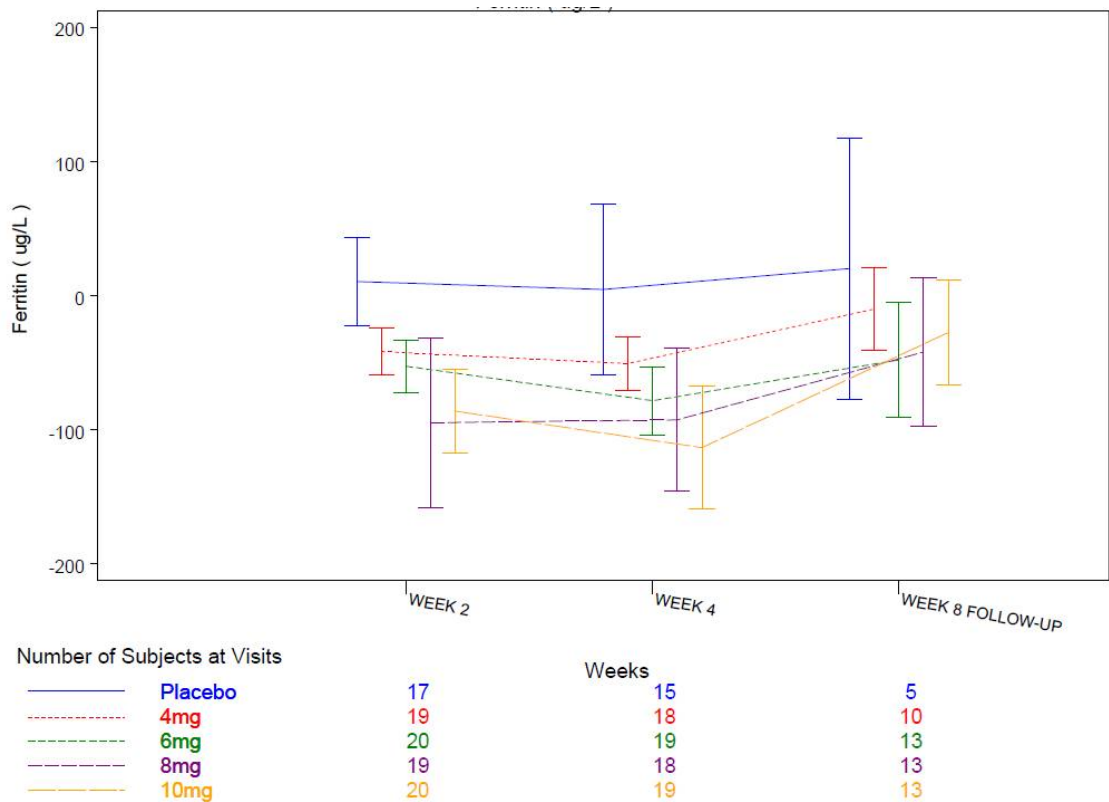


図 5 ベースラインからのフェリチンの平均変化量及び 95%信頼区間の経時的推移 (ITT 集団)

Data Source: PH116099 CSR Figure 7.30
Note: Subjects who start rhEPO or other 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: Baseline is the value of Day 1.

15.4.2. 総鉄結合能 (TIBC)

ベースラインの TIBC の平均値は治療群間で同程度であった (範囲 : 40.3~43.9 $\mu\text{mol/L}$) 。
投与 2 週時及び投与 4 週時に TIBC はベースラインから用量依存的に上昇した (図 6) 。

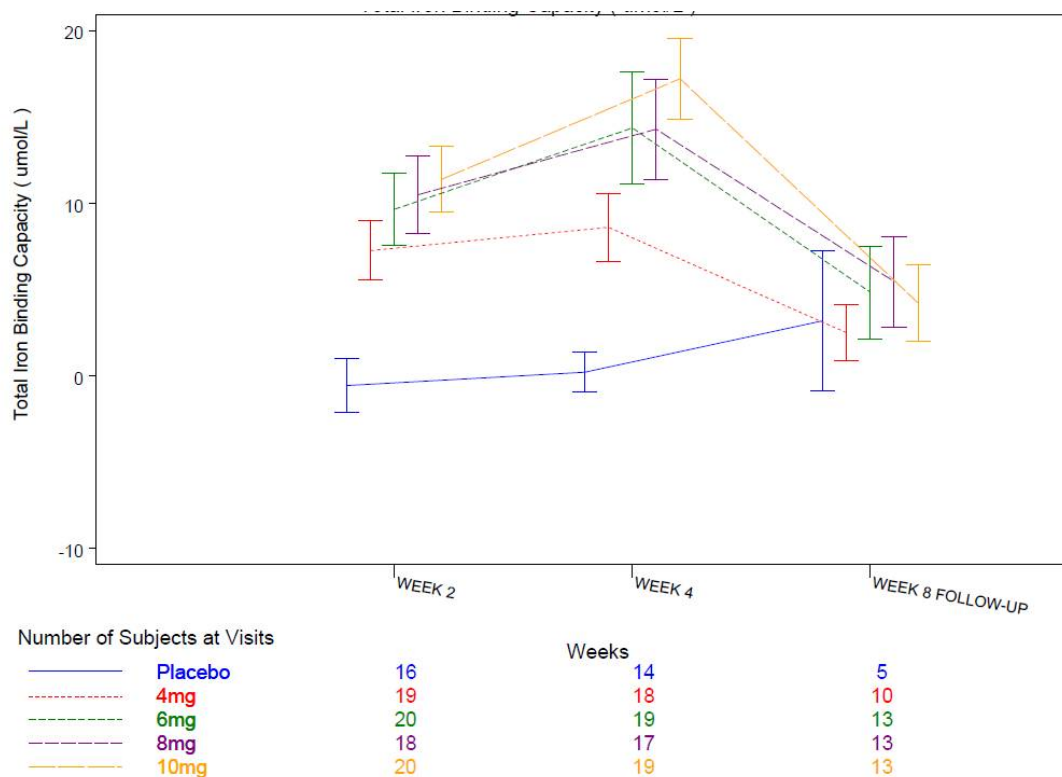


図 6 ベースラインからの TIBC の平均変化量及び 95%信頼区間の経時的推移 (ITT 集団)

Data Source: PH116099 CSR Figure 7.30

Note: Subjects who start rhEPO or other 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: Baseline is the value of Day 1.

15.4.3. 不飽和鉄結合能

ベースラインの不飽和鉄結合能の平均値は治療群間で同程度であった (範囲: 23.6～26.3 $\mu\text{mol/L}$)。4 週間の治療期を通して、不飽和鉄結合能はダプロデュスタット群でベースラインから上昇した (図 7)。

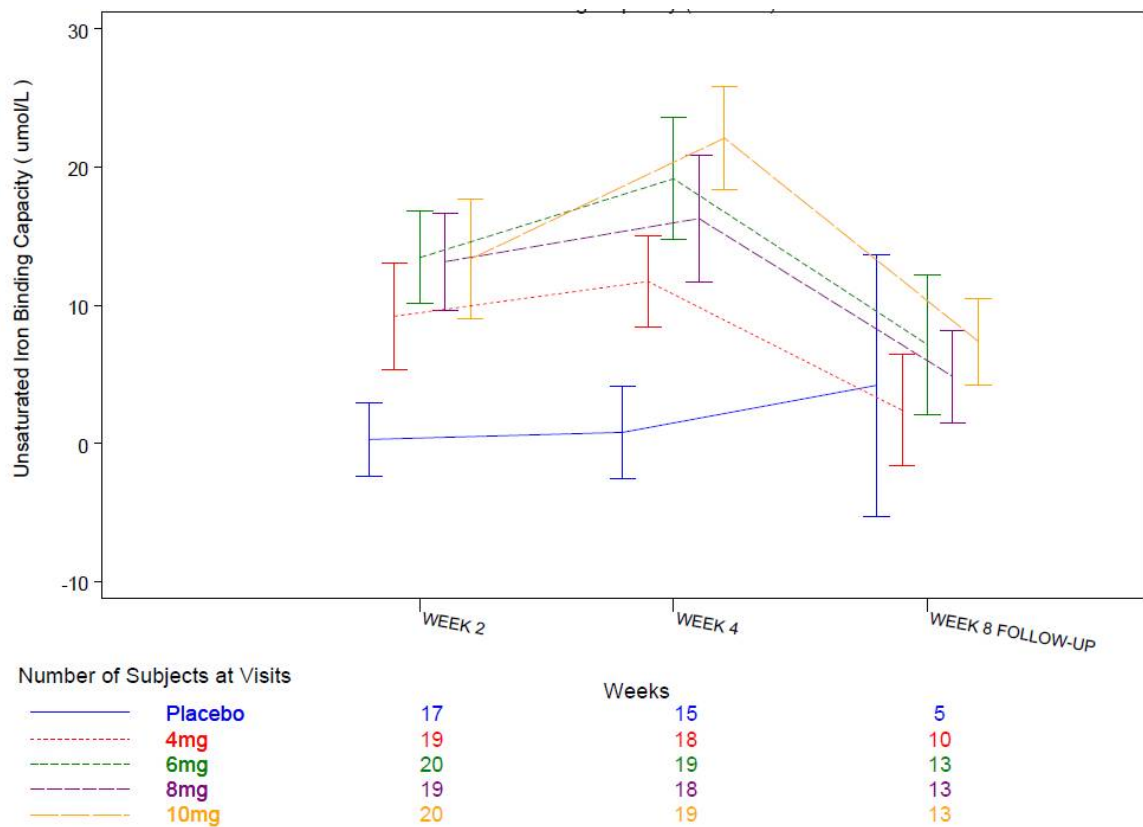


図 7 ベースラインからの不飽和鉄結合能の平均変化量及び 95%信頼区間の経時的推移 (ITT 集団)

Data Source: PHI116099 CSR Figure 7.30
Note: Subjects who start rhEPO or other 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: Baseline is the value of Day 1.

15.4.4. 血清鉄

ベースラインの血清鉄の平均値は治療群間で同程度であった（範囲：16.5～19.2 $\mu\text{mol/L}$ ）。4 週間の治療期を通して、全てのダプロデュスタット群で血清鉄のベースラインからの低下が認められた（図 8）。

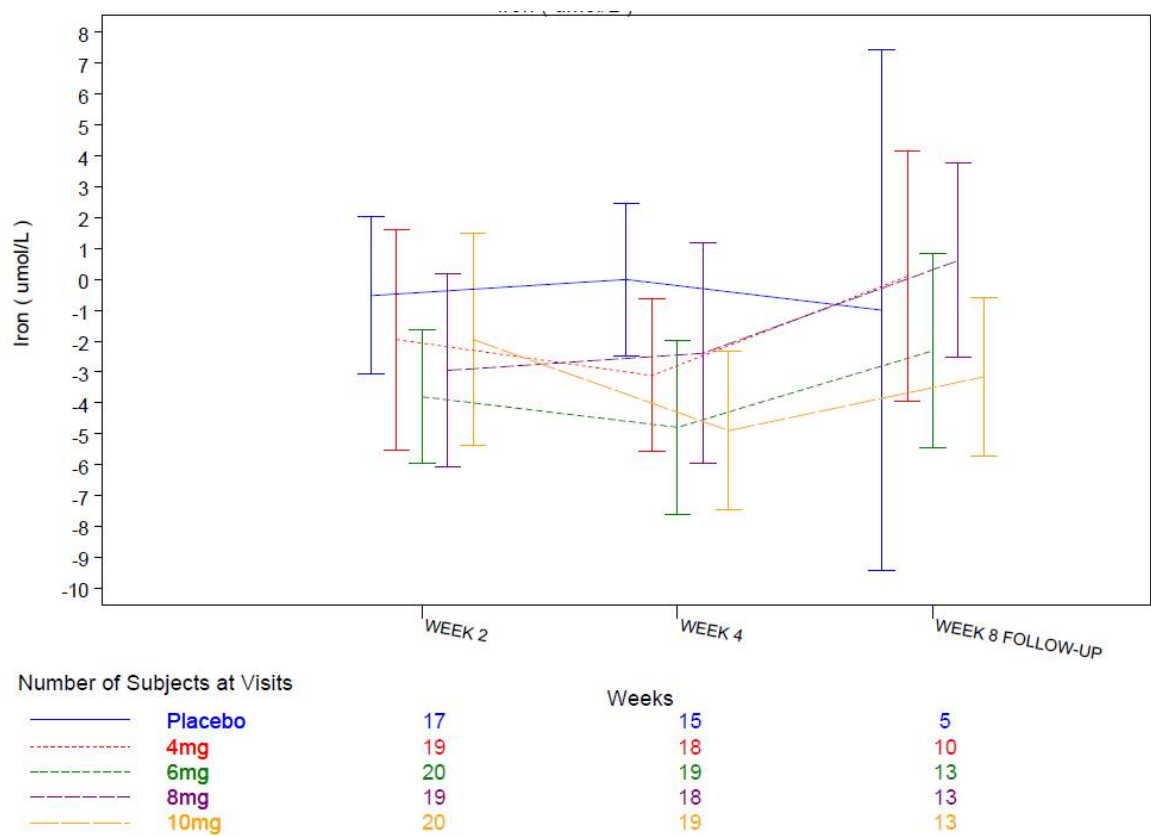


図 8 ベースラインからの血清鉄の平均変化量及び 95%信頼区間の経時的推移（ITT 集団）

Data Source: PH116099 CSR Figure 7.30
Note: Subjects who start rhEPO or other 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: Baseline is the value of Day 1.

15.4.5. トランスフェリン

ベースラインのトランスフェリンの平均値は治療群間で同程度であった（範囲：1.515～1.755 g/L）。投与 4 週時にトランスフェリンのベースラインからの用量依存的な上昇が認められた（図 9）。

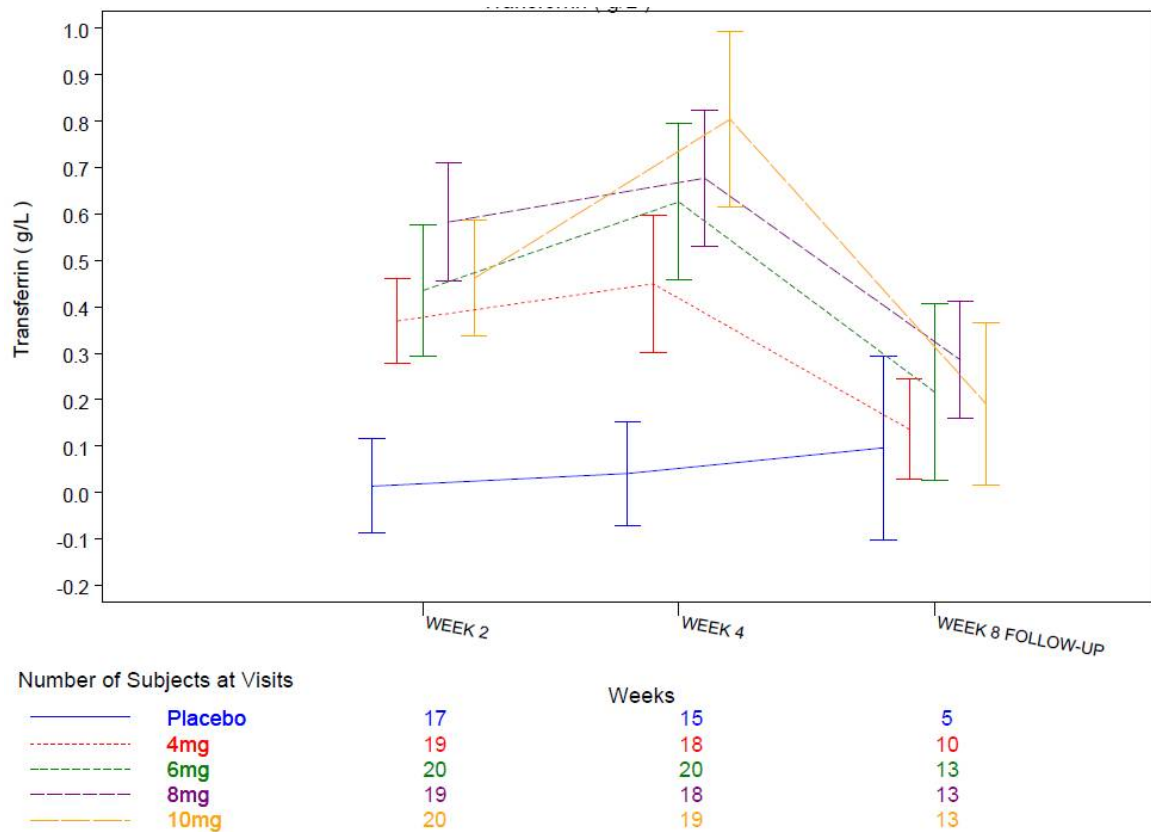


図 9 ベースラインからのトランスフェリンの平均変化量及び 95%信頼区間の経時的推移 (ITT 集団)

Data Source: PHI116099 CSR Figure 7.30
Note: Subjects who start rhEPO or other 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: Baseline is the value of Day 1.

15.4.6. ヘプシジン

ベースラインのヘプシジンの幾何平均値は治療群間で同程度であった（範囲：285.18～321.86 ug/L）。4 週間の治療期を通して、ヘプシジンはベースラインから用量依存的に低下した（図 10）。

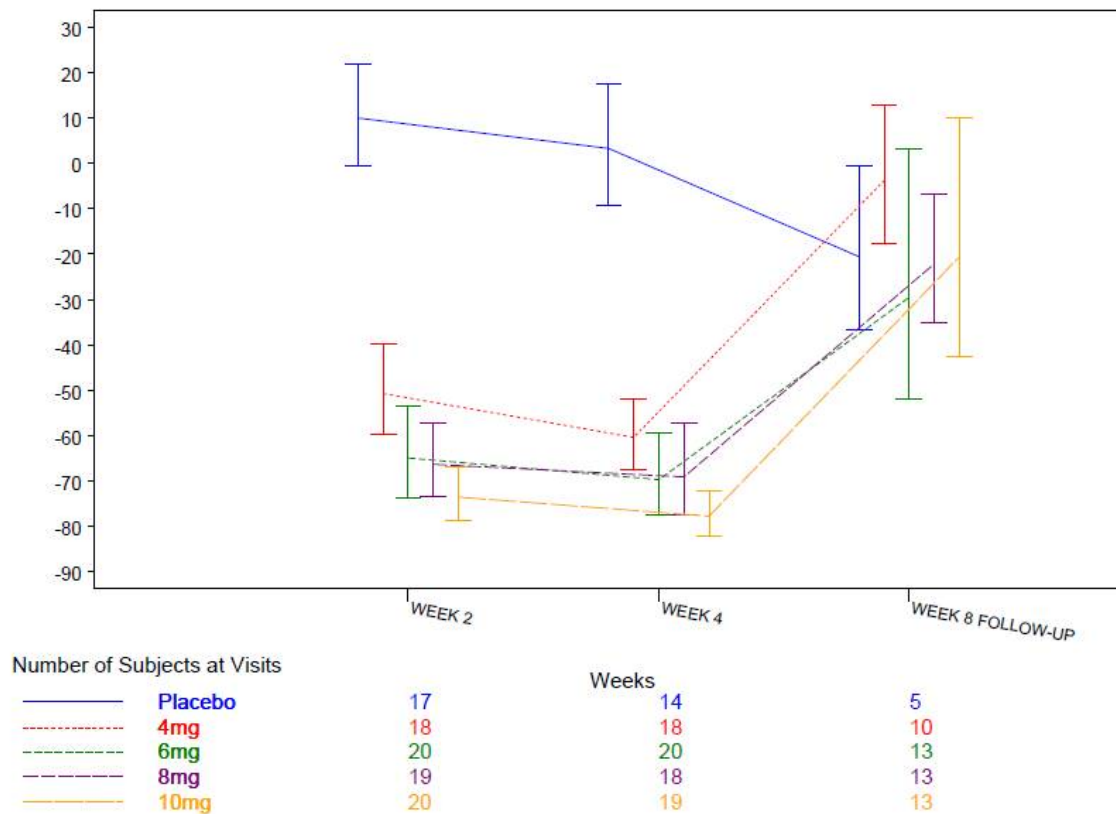


図 10 ベースラインからのヘプシジンの変化率 (%) および 95%信頼区間の経時的推移 (ITT 集団)

Data Source: PH1116099 CSR Figure 7.31

Note: Subjects who start rhEPO or other 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: Baseline is the value of Day 1.

15.4.7. トランスフェリン飽和度 (TSAT)

ベースラインの TSAT の幾何平均値は 6 mg 群 (43.5%) で高かったことを除き、治療群間で同程度であった (37.4~41.8%)。4 週間の治療期を通して、ダプロデュスタット群の TSAT はベースラインから低下した (図 11)。

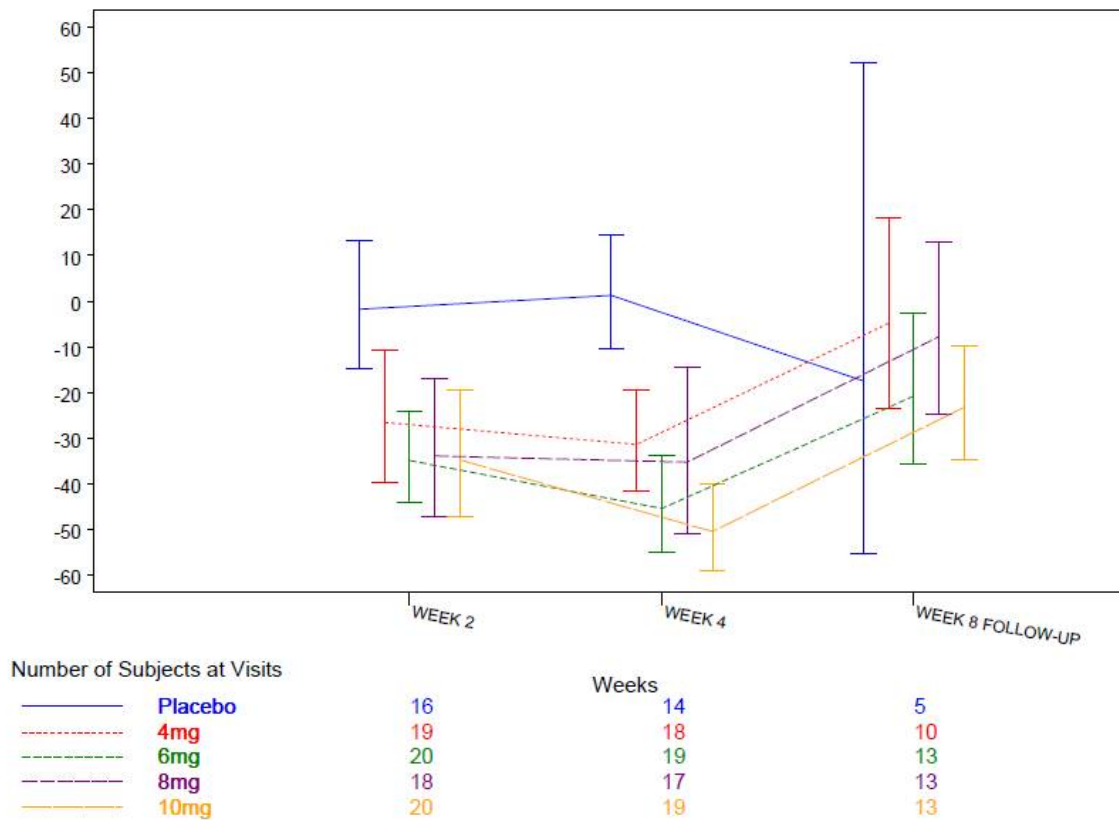


図 11 ベースラインからの TSAT の変化率 (%) および 95%信頼区間の経時的推移 (ITT 集団)

Data Source: PH116099 CSR Figure 7.31

Note: Subjects who start rhEPO or other 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: Baseline is the value of Day 1.

15.5. その他の PD パラメータ

15.5.1. ヘマトクリット

ベースラインのヘマトクリット平均値は治療群間で同程度であった（範囲：0.2923～0.3001 fraction of 1）。4 週間の治療期を通して、ヘマトクリット値はベースラインから用量依存的に上昇した（図 12）。

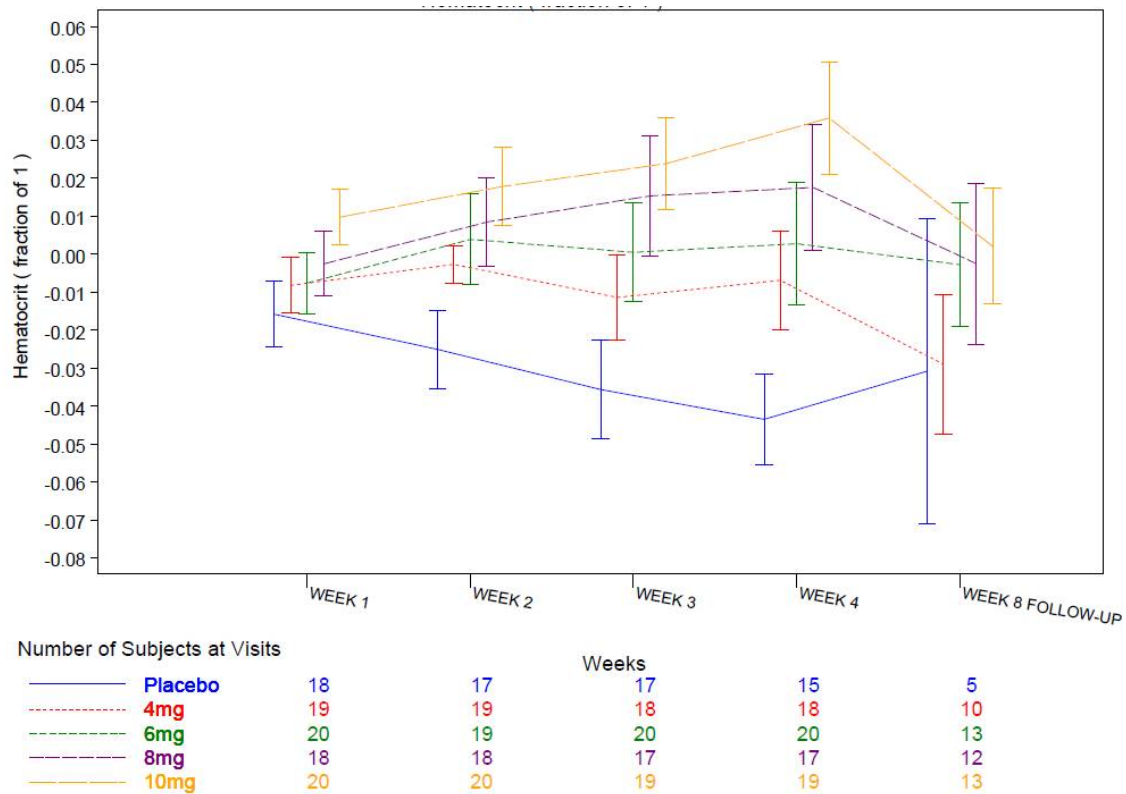


図 12 ベースラインからのヘマトクリットの平均変化量及び 95%信頼区間の経時的推移 (ITT 集団)

Data Source: PHI116099 CSR Figure 7.30

Note: Subjects who start rhEPO or other ESAs, or have transfusion, or take additional iron during Week 4 and Week8 are not included for the Week8 Follow up summary.

Note: Baseline is the value of Day 1.

15.5.2. 赤血球数

ベースラインの赤血球数の平均値は治療群間で同程度であった（範囲： $3.00 \sim 3.14 \times 10^{12}/L$ ）。4 週間の治療期を通して、赤血球数のベースラインからの用量依存的な増加が認められた（図 13）。

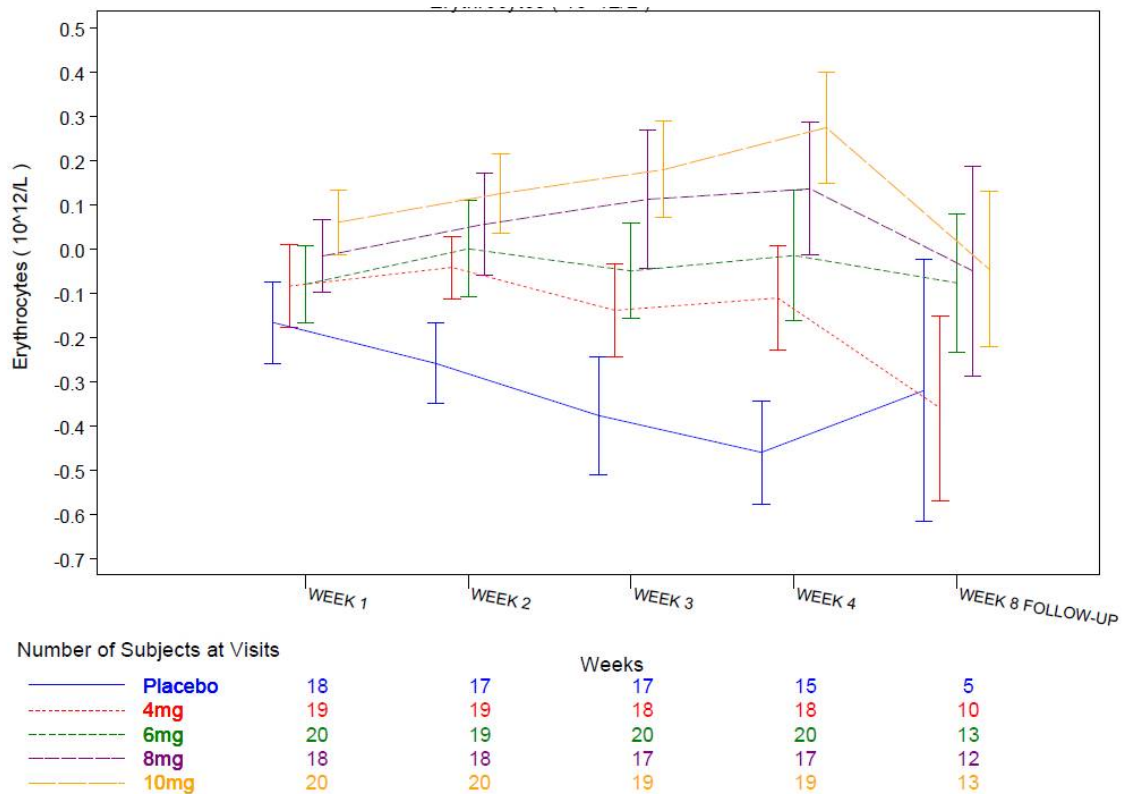


図 13 ベースラインからの赤血球数 ($10^{12}/L$) の平均変化量及び 95%信頼区間の経時的推移 (ITT 集団)

Data Source: PHI116099 CSR Figure 7.30

Note: Subjects who start rhEPO or other 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: Baseline is the value of Day 1.

15.5.3. 網状赤血球数

ベースラインの網状赤血球数の平均値はダプロデュスタット群 (範囲: $0.02146 \sim 0.02521 \times 10^{12}/L$) に比べてプラセボ群で低かった ($0.01973 \times 10^{12}/L$)。4 週間の治療期を通して、網状赤血球数のベースラインからの用量依存的な増加が認められた (図 14)。

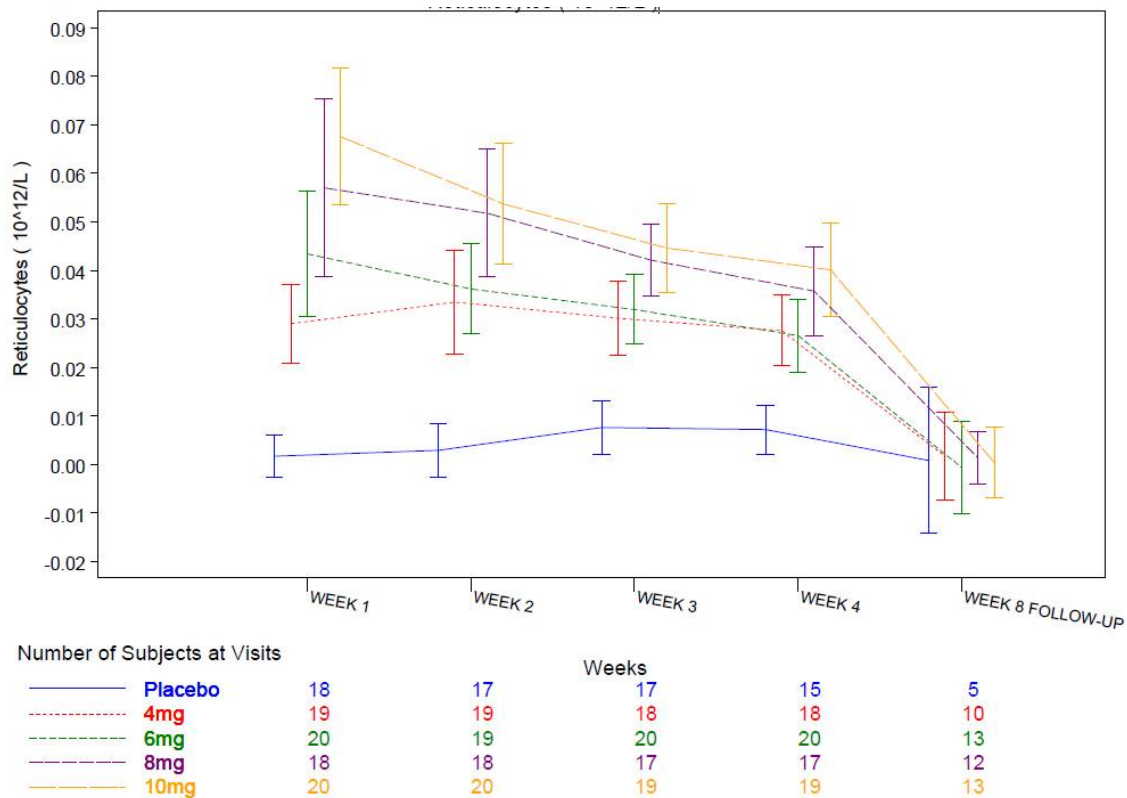


図 14 ベースラインからの網状赤血球数の平均変化量及び 95%信頼区間の経時的推移 (ITT 集団)

Data Source: PH116099 CSR Figure 7.30

Note: Subjects who start rhEPO or other 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: Baseline is the value of Day 1.

15.6. 脂質パラメータ

15.6.1. 総コレステロール

ベースラインの総コレステロールの平均値は全ての治療群間で同程度であった（範囲：3.707～4.038 mmol/L）。ダプロデュスタット群の総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が、フォローアップ期の 8 週時にベースラインレベルに戻った。

15.6.2. 低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール

脂質パラメータの解析には非空腹時血液サンプルを用いたため、LDL コレステロールは直接法で測定した。ベースラインの LDL コレステロールの平均値は全ての治療群間で同程度であった（範囲：1.932～2.159 mmol/L）。ダプロデュスタット群の 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が、フォローアップ期の 8 週時にベースラインレベルに戻った。

15.6.3. 高比重リポ蛋白 (HDL) コレステロール

ベースラインの HDL コレステロールの平均値は全ての治療群間で同程度であった（範囲：1.315～1.488 mmol/L）。ダプロデュスタット群の HDL 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が、フォローアップ期の 8 週時にベースラインレベルに戻った。

15.6.4. LDL コレステロール/HDL コレステロール比

ベースラインの LDL コレステロール/HDL コレステロール比の平均値は全ての治療群間で同程度であった（範囲：1.402～1.754）。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。

15.6.5. 超低比重リポ蛋白 (VLDL) コレステロール

非空腹時採血サンプルを用いたため VLDL コレステロールに対する影響の解釈は不明確である。ベースラインの VLDL コレステロールの平均値は治療群間で同程度であった（範囲：0.342～0.519 mmol/L）。

15.6.6. トリグリセリド

非空腹時採血サンプルを用いたためトリグリセリドに対する影響の解釈は不明確である。ベースラインのトリグリセリドの平均値は治療群間で同程度であった（範囲：0.827～1.131 mmol/L）。

15.6.7. アポリポ蛋白 A1

ベースラインのアポリポ蛋白 A1 の平均値は治療群間で同程度であった（範囲：1.397～1.456 g/L）。ダプロデュスタット群のアポリポ蛋白 A1 は投与 4 週時にベースラインから低下したが、フォローアップ期の 8 週時にベースラインレベルに戻った。

15.6.8. アポリポ蛋白 B

ベースラインのアポリポ蛋白 B の平均値は治療群間で同程度であった（範囲：0.647～0.692 g/L）。ダプロデュスタット群のアポリポ蛋白 B は投与 4 週時にベースラインから低下したが、フォローアップ期の 8 週時にベースラインレベルに戻った。

15.7. 高感度 C-反応性蛋白 (hsCRP)

ベースラインの hsCRP の平均値は治療群間で同程度であった（範囲：0.69～0.74 mg/L）。プラセボ群と比べ、ベースラインからの hsCRP の変化量に一貫性のある傾向はみられなかった。

15.8. サブグループ解析

投与 4 週時の Hgb 変化量のモデル調整済み治療群間差を部分集団別に示した結果、体重及び BMI が Hgb に対する（ダプロデュスタットの）反応性に影響を及ぼす可能性のあるこ

とが示唆された。症例数が少なかったため臨床的解釈には限界がある。詳細は PK/PD 解析の報告書で別途報告することとした。

16. 安全性の結果

16.1. 治験薬の曝露

曝露期間は治療群間で同程度であった。累積用量には、各治療群の用量に対応した差がみられた（表 15）。

表 15 治験薬の曝露状況（Safety 集団）

		Placebo (N=19)	4 mg (N=19)	6 mg (N=20)	8 mg (N=19)	10 mg (N=20)	Total (N=97)
Cumulative Dose (mg)	Mean	0.0	113.1	174.9	224.8	283.0	160.6
	SD	0.00	13.97	2.94	28.08	34.04	99.74
	Median	0.0	116.0	174.0	232.0	290.0	174.0
	Min - Max	0 - 0	56 - 124	174 - 186	112 - 248	140 - 310	0 - 310
Duration (Days)	Mean	26.7	28.3	29.2	28.1	28.3	28.1
	SD	5.63	3.49	0.49	3.51	3.40	3.68
	Median	29.0	29.0	29.0	29.0	29.0	29.0
	Min - Max	10 - 31	14 - 31	29 - 31	14 - 31	14 - 31	10 - 31

Data Source: PHI116099 CSR Table 8.1

16.2. 有害事象

治療期にみられた有害事象を表 16 に示す。

表 16 治療期に発現した有害事象の概略（Safety 集団）

Number of subjects	Placebo (N=19) n (%)	4 mg (N=19) n (%)	6 mg (N=20) n (%)	8 mg (N=19) n (%)	10 mg (N=20) n (%)	Total (N=97) n (%)
All AEs	5 (26)	6 (32)	8 (40)	7 (37)	5 (25)	31 (32)
Drug-related AEs	1 (5)	0	1 (5)	0	1 (5)	3 (3)
Deaths	0	0	0	0	0	0
Non-Fatal SAE	1 (5)	0	0	0	0	1 (1)
Withdrawal due to AEs	1 (5)	0	0	0	0	1 (1)
AEs of Special Interest	1 (5)	0	3 (15)	0	1 (5)	5 (5)

Data Source: PHI116099 CSR Table 8.2, Table 8.10, Table 8.11, Table 8.14, Table 8.15, Listing 8.20

AE=Adverse event

Note: One AE (pyoderma gangrenosum, subject ID [REDACTED], 10 mg daprodustat group) was not included in the table. This event was treated as on-therapy AE.

Note: Subjects reporting one or more events of the same AE are counted once for the reported AE.

Note: AEs of special interest are manually-selected at patient-level (ie. following case-by-case review) and not at preferred term level.

16.2.1. 比較的良好にみられた有害事象

治療期に発現した有害事象は、10 mg 群の 1 例に発現した壊疽性膿皮症を含め計 32 例に発現した。4 mg 群の 1 例、8 mg の 2 例及び 10 mg の 2 例に報告された鼻咽頭炎を除き、各治療群で 2 例以上に報告された有害事象はなかった（表 17）。いずれも軽度又は中等度と判断され、重度の有害事象はなかった。

表 17 治療期に発現した有害事象（Safety 集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=19) n (%)	4 mg (N=19) n (%)	6 mg (N=20) n (%)	8 mg (N=19) n (%)	10 mg (N=20) n (%)	Total (N=97) n (%)
有害事象発現例数	5 (26)	6 (32)	8 (40)	7 (37)	5 (25)	31 (32)
感染症および寄生虫症	0	2 (11)	1 (5)	2 (11)	3 (15)	8 (8)
鼻咽頭炎	0	1 (5)	0	2 (11)	2 (10)	5 (5)
咽頭炎	0	0	0	0	1 (5)	1 (1)
細菌性咽頭炎	0	0	1 (5)	0	0	1 (1)
上気道感染	0	1 (5)	0	0	0	1 (1)
皮膚および皮下組織障害	2 (11)	2 (11)	2 (10)	1 (5)	0	7 (7)
皮膚炎	1 (5)	1 (5)	0	1 (5)	0	3 (3)
水疱破裂	0	0	1 (5)	0	0	1 (1)
薬疹	0	0	1 (5)	0	0	1 (1)
皮下出血	0	1 (5)	0	0	0	1 (1)
発疹	1 (5)	0	0	0	0	1 (1)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (5)	3 (15)	1 (5)	0	5 (5)
動静脈血栓症	0	0	1 (5)	0	0	1 (1)
第2度熱傷	0	0	1 (5)	0	0	1 (1)
損傷	0	0	0	1 (5)	0	1 (1)
処置による低血圧	0	1 (5)	0	0	0	1 (1)
シャント狭窄	0	0	1 (5)	0	0	1 (1)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (5)	1 (5)	1 (5)	1 (5)	4 (4)
背部痛	0	0	1 (5)	1 (5)	0	2 (2)
関節痛	0	0	0	0	1 (5)	1 (1)
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (5)	0	0	0	1 (1)
胃腸障害	0	1 (5)	1 (5)	1 (5)	0	3 (3)
萎縮性胃炎	0	0	1 (5)	0	0	1 (1)
口内炎	0	0	0	1 (5)	0	1 (1)
嘔吐	0	1 (5)	0	0	0	1 (1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5)	0	0	0	2 (10)	3 (3)
発熱	1 (5)	0	0	0	1 (5)	2 (2)
末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (5)	1 (1)
代謝および栄養障害	1 (5)	0	1 (5)	0	0	2 (2)
食欲減退	1 (5)	0	1 (5)	0	0	2 (2)
血管障害	0	0	1 (5)	0	1 (5)	2 (2)
高血圧	0	0	1 (5)	0	1 (5)	2 (2)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (5)	0	1 (1)
耳不快感	0	0	0	1 (5)	0	1 (1)
免疫系障害	0	0	0	1 (5)	0	1 (1)
季節性アレルギー	0	0	0	1 (5)	0	1 (1)
神経系障害	1 (5)	0	0	0	0	1 (1)
脳出血	1 (5)	0	0	0	0	1 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5)	0	0	0	0	1 (1)
呼吸困難	1 (5)	0	0	0	0	1 (1)

Data Source: PH116099 CSR Table 8.2

MedDRA Ver. 17.0/MedDRA J Ver. 17.0

Note: In the table, an on-therapy AE/SAE was defined as an AE/SAE with onset on or after the start date of study medication but not later than one day after the last date of study medication. One AE (pyoderma gangrenosum, subject ID [REDACTED], 10 mg daprodustat group), to be treated as on-therapy AE in this report, was not included in the on-therapy AE displays (e.g. 表 17) and was instead included in the post-therapy AE displays.

Note: Subjects reporting one or more events of the same AE are counted once for the reported AE.

16.2.2. 治験薬と因果関係がある有害事象

治療期に発現し治験責任医師が治験薬と因果関係ありと判断した有害事象は、プラセボ群、6 mg 群、及び 10 mg 群で各 1 例（5%）に報告された。プラセボ群の 1 例は脳出血、6 mg 群及び 10 mg 群の各 1 例は高血圧であった（表 18）。

表 18 治療期に発現した治験薬と因果関係がある有害事象（Safety 集団）

Preferred Term	Placebo (N=19) n (%)	4 mg (N=19) n (%)	6 mg (N=20) n (%)	8 mg (N=19) n (%)	10 mg (N=20) n (%)	Total (N=97) n (%)
有害事象発現例数	1 (5)	0	1 (5)	0	1 (5)	3 (3)
高血圧	0	0	1 (5)	0	1 (5)	2 (2)
脳出血	1 (5)	0	0	0	0	1 (1)

Data Source: PHI116099 CSR Table 8.10

MedDRA Ver. 17.0/ MedDRA J Ver. 17.0

Note: Subjects reporting one or more events of the same AE are counted once for the reported AE.

16.3. 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

16.3.1. 死亡

本試験では死亡例は報告されなかった（表 19）。

16.3.2. その他の重篤な有害事象

治療開始後にみられた重篤な有害事象の一覧を表 19 に示した。治療期に 2 件の重篤な有害事象が 2 例に報告された。その内訳は、脳出血（プラセボ群の 1 例）及び壊疽性膿皮症（10 mg 群の 1 例）であった。脳出血は治験薬と因果関係があると判断された。治療期後に 5 件の重篤な有害事象が 5 例に報告された。その内訳は、狭心症（プラセボ群及び 10 mg 群の各 1 例）、うっ血性心不全（6 mg 群の 1 例）、脳血管発作（8 mg 群の 1 例）、及び慢性心不全（10 mg 群の 1 例）であった。

表 19 治療開始後にみられた重篤な有害事象（Safety 集団）

Subject Number	Age (y) / Sex / Race	Preferred Term	Outcome	Action Taken	Causality
Placebo					
██████	67/M/Asian	狭心症	Recovered/Resolved	Not Applicable	No
██████	71/M/Asian	脳出血	Recovering/Resolving	Drug Withdrawn	Yes
6 mg					
██████	41/M/Asian	うっ血性心不全	Recovered/Resolved	Not Applicable	No
8 mg					
██████	81/F/Asian	脳血管発作	Recovered/Resolved with Sequelae	Not Applicable	No
10 mg					
██████	61/F/Asian	狭心症	Recovered/Resolved	Not Applicable	No
██████	61/M/Asian	壊疽性膿皮症	Recovering/Resolving	Drug Withdrawn	No
██████		慢性心不全	Recovering/Resolving	Not Applicable	No

Data Source: PHI116099 CSR Listing 8.3, Listing 8.6

MedDRA Ver. 17.0/ MedDRA J Ver. 17.0

Note: Subjects reporting one or more events of the same AE are counted once for the reported AE.

Note: Pyoderma gangrenosum (subject ID ██████, 10 mg daprodustat group) was treated as on-therapy AE.

16.3.3. 試験中止又は試験薬投与中止に至った有害事象

治療期に2例が重篤な有害事象により試験を中止した。プラセボ群の1例は、試験薬投与開始から6日目に脳出血を発現し試験を中止した。この重篤な有害事象の転帰は軽快であり、試験責任医師により試験薬と関連ありと判断された。10 mg 群の1例は試験薬投与開始から14日目に壊疽性膿皮症を発現し試験を中止した。この重篤な有害事象の転帰は軽快であり、試験責任医師により試験薬との関連なしと判断された。

16.3.4. 特に関心のある有害事象

特に関心のある有害事象は、プログラムによる基本語（PT）検索ではなく、社内安全性レビューチームの手作業より各被験者レベルで選択された。治療期に発現した特に関心のある有害事象は5例に報告された。内訳は、脳出血（プラセボ群の1例）、動静脈瘻血栓症（6 mg 群の1例）、シャント狭窄（6 mg 群の1例）、萎縮性胃炎（6 mg 群の1例）、及び関節痛（10 mg 群の1例）であった（表 20）。これらの事象は、プラセボ群で発現した脳出血を除き、試験薬と関連なしと評価された。

表 20 治療期に発現した特に関心のある有害事象（Safety 集団）

Adverse Event of Special Interest Preferred Term	Placebo (N=19) n (%)	4 mg (N=19) n (%)	6 mg (N=20) n (%)	8 mg (N=19) n (%)	10 mg (N=20) n (%)	Total (N=97) n (%)
有害事象発現例数	1 (5)	0	3 (15)	0	1 (5)	5 (5)
死亡、心筋梗塞、脳卒中、うっ血性心不全、静脈血栓塞栓症、バスキュラーアクセスの血栓症	1 (5)	0	2 (10)	0	0	3 (3)
動静脈瘻血栓症	0	0	1 (5)	0	0	1 (1)
脳出血	1 (5)	0	0	0	0	1 (1)
シャント狭窄	0	0	1 (5)	0	0	1 (1)
食道及び胃粘膜びらんの徴候（例：上部消化管出血、重度の腹痛、上部消化管穿孔）	0	0	1 (5)	0	0	1 (1)
萎縮性胃炎	0	0	1 (5)	0	0	1 (1)
関節リウマチの増悪	0	0	0	0	1 (5)	1 (1)
関節痛	0	0	0	0	1 (5)	1 (1)

Data Source: PH116099 CSR Table 8.15
MedDRA Ver. 17.0/ MedDRA J Ver. 17.0

16.4. 臨床検査値の評価

試験期間中、臨床的に重要となる可能性のある基準に合致した検査項目は少なく、被験者の割合はリン酸塩を除きプラセボ群及びダプロデュスタット群で同程度であった。試験期間中にリン酸塩増加の基準に合致した被験者数は、プラセボ群では減少しダプロデュスタット群では増加した。

血液学的検査に関していくつかの項目で基準範囲外の値を示した被験者がみられた。

臨床検査値の評価では臨床的に重要と考えられる所見は認められなかった。

16.5. その他の安全性評価

16.5.1. バイタルサイン

臨床的に重要となる可能性のあるバイタルサイン（心拍数及び血圧）の測定値は、ほとんどみられなかった。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。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。

16.5.2. 心電図

心電図パラメータに臨床的に重要な変化は認められず、又 QTc 延長もみられなかった。

16.5.3. 妊娠

本試験で妊娠は報告されなかった。

17. 薬物動態、薬力学

母集団薬物動態解析及び PK/PD 解析の結果は別途報告することとした。

18. 結論

本試験では、HD 患者にダプロデュスタット 4 mg、6 mg、8 mg 及び 10 mg を投与した結果、Hgb 値は用量依存的な上昇が安全なレベルでみられ、また良好な忍容性が示された。

- ダプロデュスタットの投与により HD 被験者で Hgb 値の用量依存的なベースラインからの上昇が示された。
- 投与 4 週時の Hgb 上昇値（プラセボ補正值）が 0.5 g/dL、1.0 g/dL、及び 2.0 g/dL となるダプロデュスタット投与用量の推定値は、それぞれ 2.0 mg（95%信用区間：0.75, 3.41）、3.9 mg（95%信用区間：2.20, 5.63）、及び 8.7 mg（95%信用区間：6.51, 11.44）であった。
- EPO 値は用量依存的に上昇した。
- ダプロデュスタット投与期間中に VEGF 値の上昇傾向は認められなかった。
- HD 患者において、赤血球産生増加と一貫性のある、ダプロデュスタット投与の鉄利用能マーカーに対する影響が認められた。これは、ヘプシジン、フェリチン、TSAT の用量依存的な低下、及びトランスフェリン並びに TIBC の上昇により示された。
- HD 患者の LDL コレステロール、HDL コレステロール、アポリポ蛋白 A1 及びアポリポ蛋白 B はダプロデュスタットの投与により低下し、ダプロデュスタットの投与中止後 4 週時までにはベースラインレベルに戻った。
- ダプロデュスタット 4～10 mg を 1 日 1 回 4 週間投与した時の忍容性は概ね良好であった。ダプロデュスタット群に発現した有害事象はプラセボ群に発現した事象と概ね同様であり、ダプロデュスタットの用量増加に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

本試験では、全体として HD 患者におけるダプロデュスタットの貧血改善効果が支持され、この患者集団に対する用量選択につながるデータが得られた。

19. 報告書の日付

■ 年 ■ 月

表PHI116099-1 投与中止に至った有害事象の一覧

Treatment : Placebo

Site ID/ Country	Unique Subject ID	Age (y)/ Sex/ Race	Preferred Term	Time Since 1st Dose	Duration	Relation to Study Drug	Intensity	Serious	Action Taken	Outcome
██████/ JAPAN	██████	71/ Male/ ASIAN	Cerebral haemorrhage 脳出血	7 d	-	Yes	MODERATE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING

表PHI116099-1 投与中止に至った有害事象の一覧

Treatment : 8mg

Site ID/ Country	Unique Subject ID	Age (y)/ Sex/ Race	Preferred Term	Time Since 1st Dose	Duration	Relation to Study Drug	Intensity	Serious	Action Taken	Outcome
██████/ JAPAN	██████	81/ Female/ ASIAN	Cerebrovascular accident 脳血管発作	40 d	61 d	No	MODERATE	Yes	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE

表PHI116099-1 投与中止に至った有害事象の一覧

Treatment : 10mg

Site ID/ Country	Unique Subject ID	Age (y)/ Sex/ Race	Preferred Term	Time Since 1st Dose	Duration	Relation to Study Drug	Intensity	Serious	Action Taken	Outcome
██████/ JAPAN	██████	61/ Male/ ASIAN	Pyoderma gangrenosum 壊疽性膿皮症	15 d	-	No	MILD	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING

表PHI116099-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=19)	4 mg (N=19)	6 mg (N=20)	8 mg (N=19)	10 mg (N=20)	Placebo (N=19)	4 mg (N=19)	6 mg (N=20)	8 mg (N=19)	10 mg (N=20)
有害事象発現例数 ANY EVENT	5 (26.3%)	6 (31.6%)	8 (40.0%)	7 (36.8%)	5 (25.0%)	1 (5.3%)	0	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	0	2 (10.5%)	1 (5.0%)	2 (10.5%)	3 (15.0%)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	0	1 (5.3%)	0	2 (10.5%)	2 (10.0%)	0	0	0	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	0	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
細菌性咽頭炎 Pharyngitis bacterial	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染 Upper respiratory tract infection	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (10.5%)	2 (10.5%)	2 (10.0%)	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0
皮膚炎 Dermatitis	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0
水疱破裂 Blister rupture	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	0	0
薬疹 Drug eruption	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	0	0
皮下出血 Haemorrhage subcutaneous	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: PHI116099 CSR Table 8.2, Table 8.10
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi116099_table_ae.sas 1.865.145.300

表PHI116099-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=19)	4 mg (N=19)	6 mg (N=20)	8 mg (N=19)	10 mg (N=20)	Placebo (N=19)	4 mg (N=19)	6 mg (N=20)	8 mg (N=19)	10 mg (N=20)
発疹 Rash	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (5.3%)	3 (15.0%)	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0
動静脈瘻血栓症 Arteriovenous fistula thrombosis	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	0	0
第2度熱傷 Burns second degree	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	0	0
損傷 Injury	0	0	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0
処置による低血圧 Procedural hypotension	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
シャント狭窄 Shunt stenosis	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (5.3%)	1 (5.0%)	1 (5.3%)	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
背部痛 Back pain	0	0	1 (5.0%)	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0
関節痛 Arthralgia	0	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症 Lumbar spinal stenosis	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)

Data Source: PHI116099 CSR Table 8.2, Table 8.10

MedDRA ver.17.0/J 17.0

Population: Safety

phi116099_table_ae.sas 1.865.145.300

表PHI116099-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=19)	4 mg (N=19)	6 mg (N=20)	8 mg (N=19)	10 mg (N=20)	Placebo (N=19)	4 mg (N=19)	6 mg (N=20)	8 mg (N=19)	10 mg (N=20)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	0	1 (5.3%)	1 (5.0%)	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0
萎縮性胃炎 Gastritis atrophic	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	0	0
口内炎 Stomatitis	0	0	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0
嘔吐 Vomiting	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	1 (5.3%)	0	0	0	2 (10.0%)	0	0	0	0	0
発熱 Pyrexia	1 (5.3%)	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	0	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	1 (5.3%)	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退 Decreased appetite	1 (5.3%)	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	0	0	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)	0	0	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
高血圧 Hypertension	0	0	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)	0	0	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)

n (%)

Data Source: PHI116099 CSR Table 8.2, Table 8.10

MedDRA ver.17.0/J 17.0

Population: Safety

phi116099_table_ae.sas 1.865.145.300

表PHI116099-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events					Drug-related Adverse Events				
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=19)	4 mg (N=19)	6 mg (N=20)	8 mg (N=19)	10 mg (N=20)	Placebo (N=19)	4 mg (N=19)	6 mg (N=20)	8 mg (N=19)	10 mg (N=20)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	0	0	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0
耳不快感 Ear discomfort	0	0	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	0	0	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー Seasonal allergy	0	0	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	0	0	0	0
脳出血 Cerebral haemorrhage	1 (5.3%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難 Dyspnoea	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: PHI116099 CSR Table 8.2, Table 8.10
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi116099_table_ae.sas 1.865.145.300

PHI113747試験

PHI113747 試験

1. 治験の標題

A 24-week, Phase 2B, randomized, controlled, parallel-group, multi-center study to evaluate the safety and efficacy of GSK1278863 in subjects with anemia associated with chronic kidney disease who are not on dialysis.

2. 報告書番号

総括報告書（全体集団）：2014N219818_00

総括報告書補遺（日本人サブグループ）：2017N329344_00

3. 実施医療機関

本試験は、以下の 15 カ国計 84 施設が参加した多施設共同試験であった。

米国 17 施設、日本 10 施設、スペイン 8 施設、ロシア 8 施設、カナダ 6 施設、チェコ共和国 6 施設、英国 5 施設、オーストラリア 4 施設、ドイツ 4 施設、韓国 3 施設、スウェーデン 3 施設、ハンガリー 3 施設、フランス 3 施設、ポーランド 2 施設、デンマーク 2 施設

4. 公表文献

Holdstock L, Cizman B, Meadowcroft AM, et al. Daprodustat for anemia: a 24-week, open-label, randomized controlled trial in participants with chronic kidney disease. Clin Kidney J. 2019 Feb;12(1):129-138.

5. 治験期間

最初の被験者の最初の来院日：2013 年 12 月 17 日

最後の被験者の最後の来院日：2015 年 6 月 19 日

6. 開発のフェーズ

第 IIb 相

7. 目的及び評価項目

各目的は、Group 1 [赤血球造血刺激製剤 (ESA) 非使用者] 及び Group 2 (ESA 使用者) の 2 つの Group において別々に評価した。

	目的	評価項目
主要	・ダプロデュスタット (GSK1278863) が平均ヘモグロビン (Hgb) 値を目標範囲内に到達させることができるかを明らかにする	・投与 24 週時における Hgb 値
副次	・ダプロデュスタットが Hgb 値を目標範囲内に到達させることができるかを明らかにする	・投与 24 週時において Hgb 値が目標範囲内であった被験者の割合 (%) ・投与 12～24 週時において Hgb 値が目標範囲内、目標範囲より低値又は高値であった期間の割合 ・事前に規定した Hgb の中止基準に合致した被験者の割合 (%)
	・ダプロデュスタットの鉄代謝及び利用の指標、赤血球生成の指標、エリスロポエチン (EPO) 及び血管内皮増殖因子 (VEGF) に対する効果を明らかにする	・投与 24 週時におけるヘプシジン、フェリチン、トランスフェリン、トランスフェリン飽和度 (TSAT)、血清鉄、総鉄結合能 (TIBC)、及び網状赤血球 Hgb 含有量 (CHr) のベースラインからの変化量 ・投与 24 週時におけるヘマトクリット、赤血球数及び網状赤血球数のベースラインからの変化量 ・EPO 値のベースラインからの最大変化量 ・VEGF 値のベースラインからの最大変化量
	・ダプロデュスタット及び代謝物の定常状態における母集団薬物動態 (PK) の特徴を明らかにする	・血漿中ダプロデュスタット及び代謝物の母集団 PK パラメータ
	・ダプロデュスタットの用量調節方法を検討する	・用量調節の回数、頻度及び時期 ・累積及び最終投与量 ・Hgb 変動、Hgb サイクル及び用量サイクルの数 ・Hgb 変動が少なくとも 1 回認められた被験者の割合 (%) ・Hgb サイクルが少なくとも 1 回認められた被験者の割合 (%) ・用量サイクルが少なくとも 1 回認められた被験者の割合 (%) ・Hgb 値が上限を超えた (Hgb $\geq$ 13 g/dL) ために投与を一時中断した期間 ・輸血、静注鉄又は ESA を投与された被験者の割合 (%)
探索	・ダプロデュスタットと Hgb 及び他の薬力学 (PD) 評価項目との曝露量－反応関係を検討する	・用量調節方法、ベースラインの被験者背景等の反応の共変量及び耐性作用の可能性を検討するためのダプロデュスタット曝露量 (PK 又は用量)－Hgb 及び他の PD 評価項目の反応関係を適宜説明する Longitudinal モデル

	目的	評価項目
探索	・ダプロデュスタットの高感度 C-反応性蛋白 (hsCRP)、線維芽細胞増殖因子-23(FGF-23)及び高感度インターロイキン-6 (hsIL-6) に対する影響を明らかにする	・投与 24 週時における hsCRP のベースラインからの変化率 ・投与 24 週時における FGF-23 のベースラインからの変化率 ・投与 24 週時における hsIL-6 のベースラインからの変化率
	・ダプロデュスタットの脂質パラメータに対する影響を明らかにする	・脂質パラメータ [総コレステロール、直接法による低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C)、高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C)、超低比重リポ蛋白コレステロール (VLDL-C)、トリグリセリド、アポリポ蛋白 A1、アポリポ蛋白 B、アポリポ蛋白 B100] のベースラインからの変化率 ・脂質比 (直接法による LDL-C : HDL-C、アポリポ蛋白 B100 : アポリポ蛋白 A1) のベースラインからの変化量 ・粒子濃度 (LDL 粒子濃度、HDL 粒子濃度、VLDL / カイロミクロン粒子濃度) 及び粒子サイズ (LDL 粒子サイズ、HDL 粒子サイズ、VLDL 粒子サイズ) のベースラインからの変化 ・各種コレステロールパラメータに対する粒子サイズの分布
	・ダプロデュスタットの血圧に対する影響を明らかにする	・収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量
	・ダプロデュスタットの腎障害、腎機能及び腎疾患の進行に対する影響を明らかにする	・糸球体濾過量 (eGFR) 及びシスタチン C のベースラインからの変化量
	・ダプロデュスタットの血糖コントロールに対する影響を明らかにする	・糖化アルブミンのベースラインからの変化量
	・ダプロデュスタットの健康関連 QOL (HRQOL) 下位尺度に対する影響を明らかにする	・投与 4 週時及び 24 週時における SF-36 及び FACT-AN 質問票の HRQOL 下位尺度のベースラインからの変化量
安全性	・1 日 1 回 24 週間投与後のダプロデュスタットの安全性及び忍容性を評価する	・有害事象及び重篤な有害事象の発現割合及び重症度 ・治験薬の中止理由 ・安全性関連の理由による中止、例：事前に規定した中止基準又は有害事象等 ・臨床検査パラメータ、収縮期肺動脈圧 (sPAP)、左室駆出率 (LVEF)、眼科検査及びバイタルサインの絶対値及びベースラインからの変化量 ・主要心血管イベント (MACE) 及び他の心血管系事象の予備的評価

8. 治験方法

本試験は慢性腎臓病 (CKD) に伴う貧血を有する透析を受けていない約 228 例の被験者を対象とした 24 週間、第 IIb 相、ランダム化、比較対照、並行群間、多施設共同試験であった。米国以外の施設でより高い Hgb 値を有する被験者の組入れを可能にするために、2014 年 5 月 8 日に治験実施計画書が改訂された。本試験には 2 つの Group の被験者を組み入れた。

Hgb 組入れ基準改訂前：

- Group 1：ESA 非使用、かつ、Hgb 値が 8.0～10.0 g/dL で安定した被験者
- Group 2：ESA 使用（エポエチンベータペゴルを除く）、かつ、Hgb 値が 9.0～10.5 g/dL で安定した被験者

Hgb 組入れ基準改訂後：

- Group 1：ESA 非使用、かつ、Hgb 値が 8.0～11.0 g/dL で安定している被験者（米国のみ 8.0～10.0 g/dL）
- Group 2：ESA 使用（エポエチンベータペゴルを除く）、かつ、Hgb 値が 9.0～11.5 g/dL で安定している被験者（米国のみ 9.0～10.5 g/dL）

本試験は、4 週間のスクリーニング期、24 週間の治療期及び投与終了の約 4 週間後に実施するフォローアップ期から構成された。試験デザインを図 1 に示した。

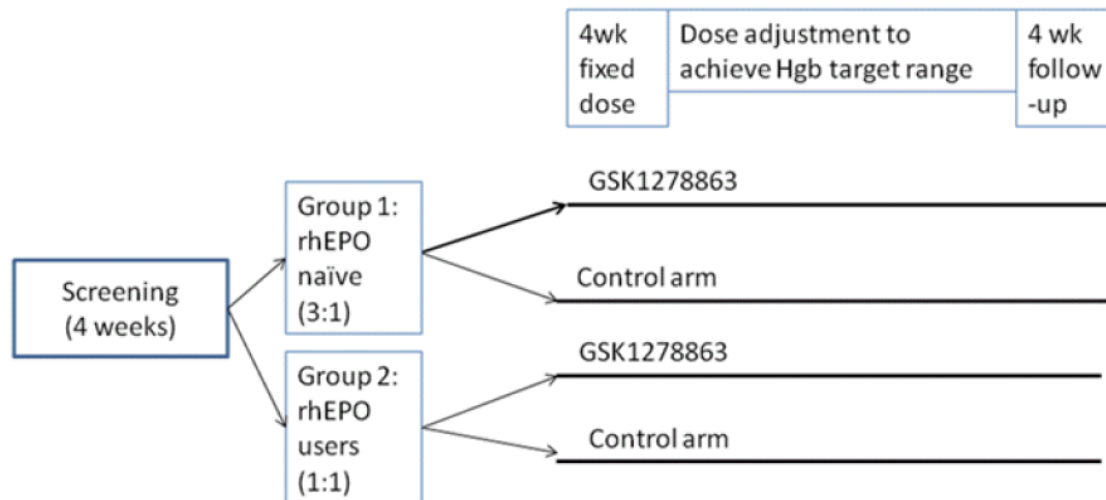


図 1 試験デザイン

適格例は地域（日本、日本以外）及びベースライン Hgb 値に基づき層別された（表 1）。ESA 非使用者は、ダプロデュスタットの 1 日 1 回投与群又は対照群のいずれかに 3 : 1 の比でランダム化された。ESA 使用者は、ダプロデュスタットの 1 日 1 回投与群又は対照群のいずれかに 1 : 1 の比でランダム化された。

ダプロデュスタット群では、投与量に関して盲検下でダプロデュスタットを投与した。ダプロデュスタットの開始用量は、これまでの試験データ、用量反応モデル及び被験者のベースライン Hgb 値に基づき決定し、投与 4 週時まで用量固定でダプロデュスタットを投与した。投与 4～24 週時では、事前に規定した Hgb 値の増減をコントロールするための用量調節アルゴリズム（表 3）を用いて、Hgb 値が目標範囲に達成維持されるよう投与した。

なお、Hgb の目標値は改訂前の Hgb 組入れ基準で組み入れた被験者では 9.0～10.5 g/dL とし、改訂後の Hgb 組み入れ基準で組み入れた被験者では 10.0～11.5 g/dL（米国のみ：9.0～10.5 g/dL）とした。

ダプロデュスタット群の開始用量は表 1 の通り、ESA 非使用者（Group 1）では層別因子としたベースラインの Hgb 値により 1、2、4 mg のいずれかとし、ESA 使用者（Group 2）では一律 2 mg とした。

表 1 層別因子及びダプロデュスタットの開始用量

Group	Hgb 値	ダプロデュスタット群にランダム化された場合の開始用量
Group 1：日本／日本以外（ESA 非使用者）	8.00-8.49 g/dL	ダプロデュスタット 4 mg
	8.50-9.49 g/dL	ダプロデュスタット 2 mg
	9.50-11.00 g/dL	ダプロデュスタット 1 mg
Group 2：日本／日本以外（ESA 使用者）	9.00-9.49 g/dL	ダプロデュスタット 2 mg*
	9.50-11.50 g/dL	ダプロデュスタット 2 mg*

*ダプロデュスタット群にランダム化された Group 2 の被験者の開始用量は一律 2 mg である。Group 2 では部分集団間でベースライン Hgb 値に偏りが生じないよう層別した。

対照群では、必要に応じて標準治療の ESA（エポエチン又はそのバイオシミラー、もしくはダルベポエチン）を非盲検下で投与した。治験責任（分担）医師の臨床的判断に基づき、過去の ESA の用量や現在の Hgb 値を考慮し ESA の使用を必要とするかどうか判断され、必要な場合、ESA の種類、目標範囲の Hgb 値を達成維持するための ESA 用量が決定された。

治験期間中に被験者の鉄充足状態を維持するため、治験実施計画書に規定した鉄プロトコルの基準に従い鉄充足状態をモニタリングし、調節した。

本治験の実施に関与する GlaxoSmithKline（GSK）社員を含む社内安全性レビューチーム（SRT）は、定期的に本治験の安全性データを盲検下で監視した。独立データモニタリング委員会は、適格な社外委員で構成され、本治験から得られる盲検化されていない安全性データを定期的にレビューした。

なお、日本の実施医療機関についてのみ、投与 2 週時にヘモキュー及び中央測定による Hgb 値を評価した。懸念される値については、適切な措置を決定するため、メディカルモニターと話し合うこととした。

9. 診断及び主要な組入れ基準

選択基準

主要な選択基準は以下の通りであった。18 歳以上の男性又は女性。CKD Epidemiology Collaboration 式による eGFR にて定義される Kidney Disease Outcomes Quality Initiative CKD ステージ 3/4/5 の透析を受けていない患者〔例外として、日本の実施医療機関から組み入れる（又は日本の実施医療機関で募集する）日本人被験者に対しては Japanese Society of Nephrology-Chronic kidney Disease Initiatives 式を用いて eGFR を評価〕。Bazett の補正 QT 間隔（QTcB）<470 msec の患者又は脚ブロックの患者の場合 QTcB <480 msec の患者。ビタミン B12 が基準範囲下限を上回る患者。葉酸が ≥ 2.0 ng/mL の患者。フェリチン ≥ 40 ng/mL の患者。TSAT が基準範囲下限以上の患者。経口鉄剤を使用している場合はスクリーニングの 4 週間前から投与 4 週時までの間に用量を変更しないこと。Group 1（ESA 非使用者）については、スクリーニング時とランダム化時の 2 時点にヘモキューで測定した 2 回の Hgb 値の

平均値が 8.0～11.0 g/dL（米国のみ：Hgb 値が 8.0～10.0 g/dL）で安定しておりスクリーニング時とランダム化時の 2 時点で得られた測定値の絶対差が 1.3 g/dL 未満である患者。ランダム化の 8 週間前より ESA（エポエチン又はそのバイオシミラー、ダルベポエチン、エポエチンベータペゴル又はそのバイオシミラー）を非使用の患者。Group 2（既 ESA 使用者）については、スクリーニング時とランダム化時にヘモキューで測定した 2 回の Hgb 値の平均値が 9.0～11.5 g/dL（米国のみ：ベースライン Hgb 値 9.0～10.5 g/dL）で安定しており、2 時点で得られた測定値の絶対差が 1.3 g/dL 未満である患者。同一の ESA（エポエチン又はそのバイオシミラー、もしくはダルベポエチン）を使用し、スクリーニング期間中（4 週間）の週当たりの総投与量が 50%以下の変動である患者。

除外基準

主な除外基準は以下の通りであった。透析を受けている又は透析を開始する予定がある患者。腎移植を受けた又は腎移植を予定している患者。ランダム化前 8 週間以内に高用量 ESA [エポエチンの用量が 360 IU/kg/week（静注）以上又は 250 IU/kg/week（皮下注）以上又はダルベポエチンの用量が 1.8 µg/kg/week（静注又は皮下注）以上] の投与を受けた患者又はエポエチンベータペゴルを使用した患者。スクリーニング前 4 週間及びスクリーニング期間中に静注鉄を使用した患者。重大な循環器疾患、血液疾患、肝疾患、慢性炎症性疾患を有する患者又は眼科検査で治験実施計画書にて眼科検査に関する除外基準として規定した異常所見が認められた患者。スクリーニング前 8 週間以内に大手術を受けた又は大手術が予定されている患者、スクリーニング前 8 週間以内に輸血を受けた患者又は治験中に輸血の必要があると予測される患者。スクリーニング前 8 週間からランダム化日までに潰瘍又は消化管出血を認めた患者。スクリーニング前 8 週間からランダム化日までに抗生剤静脈内投与による治療を必要とする急性感染症の既往がある患者。過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある患者、癌治療を受けている患者又は癌の家族歴がある患者（ただし、皮膚の扁平上皮癌又は基底細胞癌による治療を除く）。治験薬に対する重度のアレルギーのある患者。併用禁止薬や栄養補助食品を使用した患者。スクリーニング前 30 日以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた患者。妊娠中の女性、授乳中である女性、患者に許容できないリスクが生じうると治験責任（分担）医師が考えるその他の健康状態のある患者。

中止基準

主な中止基準は以下の通りであった。Hgb 値が 7.5 g/dL 未満であることが確認された場合。輸血又は腎移植を受ける場合。活動性消化管出血、消化性又は十二指腸潰瘍と新たに診断された場合。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）。心血管系虚血事象又は血栓性事象（ただし血管アクセスに伴う事象を除く）が発現した場合。心エコー検査で治験実施計画書に規定した左室機能障害又は収縮期肺動脈圧の上昇が確認された場合。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。治験実施計画書で規定した眼科所見が認められた場合。非外傷性関節炎が新規発症又は悪化した場合。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がみられた、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。治験

実施計画書に規定した QTc (QTcB >500 msec、補正前 QT >600 msec、ベースラインからの延長が >60 msec。もしくは脚ブロックの患者でベースラインの QTcB が <470 msec の場合は QTcB が >500 msec、ベースラインの QTcB が 470~480 msec の場合は QTcB が >530 msec) が確認された場合。治験実施計画書に規定した肝機能検査値異常に該当した場合。

これらの中止基準のいずれかに該当した場合、ダプロデュスタットにランダム化された被験者は治験薬を永続的に中止し、対照群にランダム化された被験者は早期中止とした。被験者は治験実施計画書に規定した定期的なフォローアップを継続した。

10. 治療及び投与

10.1. 治験薬及び対照薬

ダプロデュスタットは、0.5 mg、1 mg、2 mg 又は 5 mg のダプロデュスタットを含有する経口投与用のフィルムコーティング錠を使用した（表 2）。ダプロデュスタット錠のサイズは 2 種類あり、各サイズに対応するプラセボを使用した。

表 2 治験薬の詳細

用量（バッチ番号）	性状
0.5 mg（バッチ番号：132375766、111290290）	直径 7.5 mm の円形で、標準的な両凸形の白色フィルムコーティング錠
1.0 mg（バッチ番号：132375953、111290292、132379063、142380788）	
2.0 mg（バッチ番号：111315838、132376000、111290297、132379117）	
マッチングプラセボ（バッチ番号：111314898、111290287、142379750）	
5 mg（バッチ番号：132376001、111316019、132379118）	直径 10.0 mm の円形で、標準的な両凸形の白色フィルムコーティング錠
マッチングプラセボ（バッチ番号：111314878、111290288、142379753、142380815）	

すべての適格基準を満たした被験者をダプロデュスタット又は対照薬のいずれかにランダム化した。

ダプロデュスタット群における盲検性を維持するため、ダプロデュスタットにランダム化された被験者にはランダム化来院時に治験薬の入った 3 種類のボトルを提供し、3 つの錠剤の組み合わせによって適切なダプロデュスタット（又はプラセボ）の用量となるようにした。

被験者は、各ボトルから 1 錠ずつ治験薬を取り出し、コップ 1 杯の水と共に毎日服用した。投与 8 週時、12 週時、16 週時、20 週時の治験来院日では、被験者は医療機関内で治験薬を服用した。

治験薬は食事に関係なく服用することができた。hsCRP、トランスフェリン、鉄及び TIBC 測定のための採血時の脂肪血を避けるため、すべての治験来院日を通して、来院前の胃にもたれる食事を避けるよう被験者に指導した。

10.2. 開始用量及び用量調節

ダプロデュスタットの開始用量（網掛け）及び事前に規定した用量範囲を図 2 に示す。

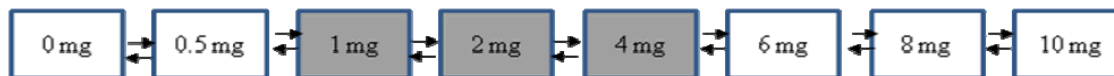


図 2 ダプロデュスタットの開始用量及び用量調節方法

ダプロデュスタットの用量調節は実施医療機関内でヘモキューを用いて測定した Hgb 値に基づき、あらかじめ規定した用量調節アルゴリズムに従う自動音声/ウェブ応答システム (IVWRS) を使って自動的に割り当てられた。

ダプロデュスタットにランダム化された被験者では、Hgb 値が目標範囲内に維持されるよう、用量調節アルゴリズムに基づきダプロデュスタットの用量が調節された。被験者の安全を確保するため、被験者の Hgb 値がアルゴリズムで規定された安全性の閾値に該当した場合は投与を中断するか、用量を調節した。

対照群にランダム化された被験者では、Hgb 値が目標範囲内に維持されるように、治験責任（分担）医師の臨床的判断に基づき、過去の ESA 用量や現在の Hgb 値を考慮し ESA（エポエチン又はそのバイオシミラー、もしくはダルベポエチン）の使用を必要とするかどうか判断され、必要な場合、ESA の種類、目標範囲の Hgb 値を達成維持させるための ESA 用量が決定された。対照群において、ヘモキューの Hgb 値が 7.5 g/dL 未満の場合には、同じ検体を用いて再度ヘモキューにより Hgb 値を測定し、2 回の測定値の平均値を確認したが、7.5 g/dL 未満の場合には中止し、被験者が治験薬の永続的中止基準又は治験の早期中止基準に該当した場合の来院スケジュールに従いフォローアップを行った。

用量調節アルゴリズムは、Hgb 目標範囲の差異を考慮し、米国と米国以外の施設で異なっており、それぞれに適用した用量調節アルゴリズムを表 3 及び表 4 に示した。

表 3 IVWRS によるダプロデュスタットの用量調節アルゴリズム
(米国では治験実施期間を通して適用、米国以外では治験実施計画書 3 改訂前に適用)

4 週時	• Hgb <7.5 g/dL であった場合、治験薬を永続的に中止 • Hgb $\geq$13.0 g/dL であった場合、Hgb < 10.0 g/dL となるまで治験薬を休薬 (0 mg に減量) • 2 週間の Hgb 値の上昇量が 1.0 g/dL 超 (直近 4 週における Hgb 値の上昇量が 2.0 g/dL) であった場合、1 段階減量 • Hgb >10.5 g/dL かつ <13.0 g/dL であった場合、1 段階減量 定常状態の予測値を基に追加の選択が行われた。 • 定常状態時の予測 Hgb 値 (4 週時の Hgb 変化量 $\times$ 3 + 前回の Hgb 値と定) が以下の値であった場合 : • Hgb >10.5 g/dL : 1 段階減量 • Hgb <9.0 g/dL : 1 段階増量 • Hgb 9.0~10.5 g/dL : 用量を維持
8、12、16、20 週時	• Hgb <7.5 g/dL であった場合、治験薬を永続的に中止 • Hgb $\geq$13.0 g/dL であった場合、Hgb < 10.0 g/dL となるまで治験薬を休薬 (0 mg に減量) • 2 週間の Hgb 値の上昇量が 1.0 g/dL 超 (直近 4 週における Hgb 値の上昇量が 2.0 g/dL) であった場合、1 段階減量 • 前回来院時に休薬し投与量が 0 mg であり、治験薬交付のための次の来院日で Hgb 値が 10.0 g/dL 未満の場合には、0 mg にする前の用量よりも 1 段階低い用量で投与を再開する • 前回の来院日に用量調節を行っていなかった場合 : • Hgb >10.5 g/dL : 1 段階減量 • Hgb <9.0 g/dL : 1 段階増量 • Hgb 9.0~10.5 g/dL : 用量を維持 • 前回の来院日に用量調節を行った場合 : • Hgb < 9.0 g/dL かつ治験薬を交付した前回来院日より Hgb 値が低い : 1 段階増量 • Hgb $\geq$ 9.0 g/dL 又は治験薬を交付した前回来院日より Hgb 値が低くない場合 : 用量調節は認めない

表 4 IVWRS によるダプロデュスタットの用量調節アルゴリズム
(米国以外では治験実施計画書 3 改訂後に適用)

4 週時	• Hgb <7.5 g/dL であった場合、治験薬を永続的に中止 • Hgb ≥13.0 g/dL であった場合、Hgb < 11.0 g/dL となるまで治験薬を休薬 (0 mg に減量) • 2 週間の Hgb 値の上昇量が 1.0 g/dL 超 (直近 4 週における Hgb 値の上昇量が 2.0 g/dL) であった場合、1 段階減量 • Hgb >11.5 g/dL かつ <13.0 g/dL であった場合、1 段階減量 定常状態の予測値を基に追加の選択が行われた。 • 定常状態時の予測 Hgb 値 (4 週時の Hgb 変化量×3 + 前回の Hgb 値と定義) が以下の値であった場合： • Hgb >11.5 g/dL : 1 段階減量 • Hgb <10.0 g/dL : 1 段階増量 • Hgb 10.0~11.5 g/dL : 用量を維持
8、12、16、20 週時	• Hgb <7.5 g/dL であった場合、治験薬を永続的に中止 • Hgb ≥13.0 g/dL であった場合、Hgb < 11.0 g/dL となるまで治験薬を休薬 (0 mg に減量) • 2 週間で Hgb 値の上昇量が 1.0 g/dL 超 (直近 4 週における Hgb 値の上昇量が 2.0 g/dL) であった場合、1 段階減量 • 前回来院時に休薬し、投与量が 0 mg であり、治験薬交付のための次の来院日で Hgb が 11.0 g/dL 未満の場合に、0 mg にする前の用量よりも 1 段階低い用量で投与を再開する • 前回の来院日に用量調節を行っていなかった場合： • Hgb >11.5 g/dL : 1 段階減量 • Hgb <10.0 g/dL : 1 段階増量 • Hgb 10.0~11.5 g/dL : 用量を維持 • 前回の来院日に用量調節を行っていた場合： • Hgb <10.0 g/dL かつ治験薬を交付した前回来院日より Hgb 値が低い : 1 段階増量 • Hgb ≥10.0 g/dL 又は治験薬を交付した前回来院日より Hgb 値が低くない場合 : 用量調節は認めない

11. 統計手法

11.1. 目標症例数及び症例数の設定根拠

本試験の目標症例数は、ダプロデュスタット投与例として約 100 例を評価可能例 (投与 24 週時にデータを有する被験者) として確保できるように設定した。Group 1 及び Group 2 の被験者の組入れ率に応じ、かつ 24 週間での脱落率を 30% と仮定し、約 228 例の被験者を

ランダム化することとした。日本からは 24 例（治験対象集団全体の約 10%）以上を組み入れることとした。

各 Group 内では、ダプロデュスタット群の投与 24 週時におけるベースラインからの Hgb 変化量の平均値を妥当な精度で推定できるように評価可能例の最低目標例数を計画した。妥当な精度とは、標準偏差（SD）を 1 g/dL と仮定した場合の 95%対称信頼区間の半幅値が 0.25 g/dL（Group 1）及び 0.64 g/dL（Group 2）を超えないことをいう。

11.1.1. ESA 非使用者の最小症例数

Group 1（ESA 非使用者）において計画された精度で主要評価項目を推定するためには、ランダム化比を 3:1 とすると、必要な最小症例数は評価可能例としてダプロデュスタット群 63 例、ESA 群 21 例であった。合計 84 例の評価可能例を確保するためには、約 120 例の被験者をランダム化する必要があると算出された。

11.1.2. ESA 使用者の最小症例数

Group 2（ESA 使用者）において計画された精度で主要評価項目を推定するためには、ランダム化比を 1:1 とすると、必要な最小症例数は評価可能例としてダプロデュスタット群及び ESA 群の各群で 12 例であった。合計 24 例の評価可能例を確保するためには、約 35 例の被験者をランダム化する必要があると算出された。

11.2. 解析対象集団

- All Randomized 集団：治験薬の服用の有無にかかわらずランダム化されたすべての被験者。
Intent-to-Treat（ITT）集団：ダプロデュスタット群では All Randomized 集団のうち治験薬を少なくとも 1 回投与され、ベースライン評価を有し、かつ治療期間中に少なくとも 1 回の Hgb 評価を受けた被験者。対照群では All Randomized 集団のうち、ベースライン評価を有し、かつ治療期間中に少なくとも 1 回の Hgb 評価を受けた被験者。
- Completer 集団：ITT 集団のうち、治験薬を早期中止することなく試験を完全に終了（投与 24 週時の来院を完了）した被験者。
- Completer Per-Protocol（PP）集団：Completer 集団のうち、適格基準、治験薬の服薬遵守又は併用薬剤の規定に関する重要な治験実施計画書違反が確認されなかった被験者。本集団が Completer 集団の 80%超で構成される場合は本集団での解析は実施しないこととした。
- Safety 集団：ダプロデュスタット群では少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての被験者。対照群ではランダム化されたすべての被験者。被験者は実際に使用した治験薬別に要約された。
- PK 集団：PK 検体が採取され分析が行われたすべての被験者。

11.3. 中間解析

本試験で中間解析は計画されなかった。

11.4. 有効性の解析方法

特に記載のない限り Hgb 値は中央測定値を用いた。中央測定での Hgb 値が欠測した場合、該当する評価時点のヘモキューでの Hgb 値が存在する場合は、ヘモキューでの Hgb 値をすべての要約及び解析に用いることとした。

統計解析は推定に基づいており、ダプロデュスタット群及び対照群の対比較は記述的に行った。Group 1 (ESA 非使用者) 及び Group 2 (ESA 使用者) の解析及び要約は別々に行った。

有効性の主要評価項目及び副次評価項目の要約及び解析は、ITT 集団の observed case に基づいて行うこととした。

11.4.1. 主要評価項目

投与 24 週時の Hgb 平均値は、各 Group 別及び Hgb 組入れ基準改定の前後別に要約統計量を用いて要約した。

投与 24 週時の Hgb 平均値についてダプロデュスタット群及び対照群の差を記述するために投与 12～24 週時の規定来院日の Hgb 値を含んだ多変量線形混合効果モデルを用いて探索的な解析を用いた。本モデルに基づき、各 Group 別に投与 24 週時でのダプロデュスタット群及び対照群の差の点推定値及び 95%信頼区間が算出された。

11.4.2. 副次評価項目

副次評価項目として Hgb 値が治療期間中に目標範囲内であった期間（日数）を算出した。この日数を用いて、投与 12～24 週時に Hgb 値が目標範囲内、目標範囲より低値又は高値であった期間の割合、及び投与 24 週時の Hgb 値が目標範囲内であった被験者数及びその割合を算出した。投与 12～24 週時に Hgb 値が目標範囲内、目標範囲より低値又は高値であった期間の割合について Completer PP 集団を用いた解析も行った。治験薬投与を中止した後、ダプロデュスタット群の被験者では Hgb 値が目標範囲を下回っていたとし、対照群の被験者では当該被験者の Hgb 値を使用し、この値が欠測の場合は Hgb 値が目標範囲内にあると仮定した ITT 集団に基づく解析も実施した。

投与 24 週時におけるヘプシジン、フェリチン、トランスフェリン、TSAT、血清鉄、TIBC、CHr のベースラインからの実測変化量及び投与 24 週時におけるヘマトクリット、赤血球数及び網状赤血球数のベースラインからの変化量を要約した。同様に、EPO 値及び VEGF 値（変化率）のベースラインからの変化量及び最大変化量を要約した。

用量調節方法の評価については、用量調節の回数、頻度及び時期を投与群別に集計した。累積用量及び最終用量について平均、中央値、最頻値、標準偏差、四分位値、最小値、最大値を求めた。投与 12～24 週時の用量調節についても同様に集計した。又、評価時点別の投与量のヒストグラムを作成した。Hgb 変動、Hgb サイクル、用量サイクルについて、投与 12～24 週時にみられたそれぞれの数、1 回以上認められた被験者数及びその割合を投与群毎に集計した。Hgb サイクル、用量サイクルの定義は以下の通りとした。

- Hgb 変動：下降又は上昇傾向を示す一連の Hgb 値の変化幅が 1.5 g/dL 以上である状態
- Hgb サイクル：それぞれ別の方向に向かう Hgb 変動が 2 回連続で認められる状態
- 用量サイクル：方向が 3 回変わる一連の用量変更（つまり、増量、減量、増量又は減量、増量、減量）

Hgb 値が 13 g/dL を超えたために休薬した時間について要約した。

ダプロデュスタット群の被験者について、投与開始日から投与 24 週時までに輸血、静注鉄又は ESA の投与を受けた被験者数及びその割合を算出した。

11.4.2.1. サブグループ解析

投与 24 週時に Hgb 値が目標範囲内であった被験者の割合に対する、事前に規定した主なベースラインの被験者特性及び臨床的に重要な共変量の影響について要約した。

11.4.3. 探索的評価項目

hsCRP 及び FGF-23 はベースラインからの変化率を評価時点別に要約し、hsIL-6 はベースラインからの変化量を評価時点別に要約した。各評価時点での幾何平均値（hsCRP 及び FGF-23）及び平均値（hsIL-6）を 95%信頼区間と共にプロットし推移を示した。

脂質パラメータの経時的推移及びベースラインからの変化率は評価時点別に要約した。

eGFR のベースラインからの変化量及びシスタチン C のベースラインからの変化率を評価時点別及び投与群毎に要約した。eGFR の平均値及びベースラインからの変化量（シスタチン C については幾何平均値及び変化率）を 95%信頼区間と共にプロットし評価時点別及び投与群毎に推移を示した。

糖化アルブミンの値及びベースラインからの変化量を評価時点別及び投与群毎に要約した。平均値及びベースラインからの変化量は 95%信頼区間と共に評価時点別及び投与群毎にプロットし推移を示した。

11.5. 安全性の解析方法

安全性解析は Safety 集団を対象に行い記述的に評価した。すべての解析は各 Group 別に要約した。

有害事象のコーディングには ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 17.1 を使用した。ランダム化日（投与 1 日目）から投与終了日の翌日までに発現した有害事象をダプロデュスタット治療期の有害事象として集計した。有害事象と治験薬との因果関係は、治験責任（分担）医師が 2 段階（治験薬との合理的な関連性がある／ない）で判定した。有害事象の重症度は 3 段階（軽度、中等度、重度）で判定され、同一被験者で複数回発現した有害事象は最も重い重症度で集計された。

以下の事象を、特に関心のある有害事象として集計した。特に関心のある有害事象は SRT が個々の症例の詳細を盲検下で評価し決定した。

- 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
- 肺動脈性肺高血圧症
- 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（上部消化管出血、重度の腹痛、上部消化管穿孔等）
- 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

すべての死因による死亡、非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中を MACE とした。また、MACE に合致する事象又は心不全による入院を複合エンドポイントとして MACE+[1]とした。これら MACE に合致した事象に関して投与群別に要約し、MACE 及び MACE+[1]を最初に発現するまでの時間について Kaplan-Meier プロットを作成した。

臨床検査値、バイタルサイン、心エコーパラメータは、ベースラインからの変化量、臨床的に重要な可能性のある異常変動について投与群毎に要約した。収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量については反復測定分析を行った。また、治療期間中に高血圧の悪化が認められた被験者の割合を集計した。

眼科検査は、眼圧のベースラインからの変化量、臨床的に重要な可能性のある眼圧の異常変動について投与群毎に要約した。

心電図測定値の一覧表を作成した。心電図データは中央測定ではなく各医療機関で測定されたため、投与群毎の要約はしなかった。

11.6. 薬物動態／薬力学の解析方法

PK 解析として、血漿中ダプロデュスタット濃度及び代謝物濃度を要約した。母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析は別途計画し報告することとした。

12. 全体集団の結果

12.1. 治験対象集団の結果

12.1.1. 被験者の内訳

本試験を完了した被験者の割合は全体で 88%であった（表 5）。ランダム化された被験者の大半が ESA 非使用者であり、そのほとんどがダプロデュスタット群にランダム化された。

本試験を完了しなかった被験者の割合は対照群（8%）に比べてダプロデュスタット群（14%）で高かった。治験中止の主な理由はダプロデュスタット群では有害事象（5%）及び同意撤回（4%）であり、対照群では同意撤回（3%）であった。

表 5 被験者の内訳（Randomized 集団：全体集団）

Status	ESA Naive		ESA User		Total		
	Daprodustat (N=136) n (%)	Control (N=44) n (%)	Daprodustat (N=36) n (%)	Control (N=36) n (%)	Daprodustat (N=172) n (%)	Control (N=80) n (%)	Overall (N=252) n (%)
Randomized	136 (100)	44 (100)	36 (100)	36 (100)	172 (100)	80 (100)	252 (100)
Completed	116 (85)	41 (93)	32 (89)	33 (92)	148 (86)	74 (93)	222 (88)
Premature Withdrawal ^a	20 (15)	3 (7)	4 (11)	3 (8)	24 (14)	6 (8)	30 (12)
Adverse Event	7 (5)	0	2 (6)	1 (3)	9 (5)	1 (1)	10 (4)
Lost To Follow-Up	1 (<1)	0	0	1 (3)	1 (<1)	1 (1)	2 (<1)
Physician Decision	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Protocol Deviation	3 (2)	1 (2)	0	0	3 (2)	1 (1)	4 (2)
Subject Reached Protocol-Defined Stopping Criteria	2 (1)	1 (2)	1 (3)	0	3 (2)	1 (1)	4 (2)
Withdrawal By Subject	6 (4)	1 (2)	1 (3)	1 (3)	7 (4)	2 (3)	9 (4)

Data Source: PHI113747 CSR Table 6.01, Table 6.03

a. Subjects may have only one primary reason for withdrawal.

12.1.2. 解析対象集団

本試験における解析対象集団を表 6 に示した。

表 6 解析対象集団（Enrolled 集団：全体集団）

Population	ESA Naive		ESA User		Total		
	Daprodustat (N=136) n (%)	Control (N=44) n (%)	Daprodustat (N=36) n (%)	Control (N=36) n (%)	Daprodustat (N=172) n (%)	Control (N=80) n (%)	Overall (N=252) n (%)
Randomized	136 (100)	44 (100)	36 (100)	36 (100)	172 (100)	80 (100)	252 (100)
Intent-to-Treat	123 (90)	43 (98)	33 (92)	36 (100)	156 (91)	79 (99)	235 (93)
Completers	106 (78)	36 (82)	30 (83)	30 (83)	136 (79)	66 (83)	202 (80)
Completers (PP)	94 (69)	36 (82)	27 (75)	29 (81)	121 (70)	65 (81)	186 (74)
Safety ^a	134 (100)	45 (100)	36 (100)	35 (100)	170 (100)	80 (100)	250 (>99)
PK	134 (99)	8 (18)	35 (97)	4 (11)	169 (98)	12 (15)	181 (72)

Data Source: PHI113747 CSR Table 6.01

a. Numbers and percentages based on the actual stratification and treatment.

12.1.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

Safety 集団の人口統計学的及び他の基準値の特性は、ESA 非使用者及び ESA 使用者のいずれにおいてもダプロデュスタット群及び対照群で概ね同様であった（表 7）。ITT 集団においても同様であった。

ESA 非使用者では、Hgb 組入れ基準の改訂前に組み入れた被験者の割合は改訂後に組み入れた被験者の割合に比べて低かった。ESA 使用の被験者では、Hgb 組入れ基準の改訂前に組み入れた被験者の割合は改訂後に組み入れた被験者の割合に比べて高かった。

全体として被験者の多くが女性、白人であり、Body mass index（BMI）の平均値は 27.7 kg/m² であった。平均年齢は 66.2 歳であり、年齢カテゴリ別にみると、65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上の被験者の分布は同様であった。

被験者の地域別割合は、日本が 17%、北米が 23%、ロシアが 15%、その他の地域が 45% であった。

表 7 人口統計学的及び他の基準特性（Safety 集団：全体集団）

		ESA Naive		ESA User		Total		
		Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Overall (N=250)
Hgb Criteria, n (%)	n	134	45	36	35	170	80	250
	Original ^a	57 (43)	18 (40)	22 (61)	17 (49)	79 (46)	35 (44)	114 (46)
	Amended ^b	77 (57)	27 (60)	14 (39)	18 (51)	91 (54)	45 (56)	136 (54)
Age (yrs)	n	134	45	36	35	170	80	250
	Mean (SD)	67.7 (12.45)	64.1 (14.19)	61.9 (14.65)	67.3 (12.62)	66.5 (13.13)	65.5 (13.53)	66.2 (13.24)
	Median	71.0	66.0	64.0	70.0	69.5	69.0	69.0
	Min - Max	3■ - 9■	3■ - 8■	2■ - 8■	2■ - 8■	2■ - 9■	2■ - 8■	2■ - 9■
	<65, n (%)	43 (32)	21 (47)	19 (53)	9 (26)	62 (36)	30 (38)	92 (37)
	≥65 to <75, n (%)	49 (37)	10 (22)	11 (31)	12 (34)	60 (35)	22 (28)	82 (33)
	≥75, n (%)	42 (31)	14 (31)	6 (17)	14 (40)	48 (28)	28 (35)	76 (30)
Gender, n (%)	n	134	45	36	35	170	80	250
	Male	54 (40)	21 (47)	17 (47)	12 (34)	71 (42)	33 (41)	104 (42)
	Female	80 (60)	24 (53)	19 (53)	23 (66)	99 (58)	47 (59)	146 (58)
Ethnicity, n (%)	n	134	45	36	35	170	80	250
	Hispanic or Latino	5 (4)	1 (2)	1 (3)	1 (3)	6 (4)	2 (3)	8 (3)
	Not Hispanic or Latino	129 (96)	44 (98)	35 (97)	34 (97)	164 (96)	78 (98)	242 (97)
Race, n (%)	n	134	45	36	35	170	80	250
	White	88 (66)	31 (69)	25 (69)	18 (51)	113 (66)	49 (61)	162 (65)
	African American	14 (10)	2 (4)	2 (6)	4 (11)	16 (9)	6 (8)	22 (9)
	Asian	32 (24)	12 (27)	9 (25)	13 (37)	41 (24)	25 (31)	66 (26)
Region, n (%)	n	134	45	36	35	170	80	250
	Japan	18 (13)	6 (13)	9 (25)	9 (26)	27 (16)	15 (19)	42 (17)
	North America	38 (28)	6 (13)	7 (19)	7 (20)	45 (26)	13 (16)	58 (23)
	Russia	17 (13)	10 (22)	9 (25)	2 (6)	26 (15)	12 (15)	38 (15)
	RoW	61 (46)	23 (51)	11 (31)	17 (49)	72 (42)	40 (50)	112 (45)
	n	134	45	36	35	170	80	250
Region (Stratification factor), n (%)	Japan	18 (13)	6 (13)	9 (25)	9 (26)	27 (16)	15 (19)	42 (17)
	Non-Japan	116 (87)	39 (87)	27 (75)	26 (74)	143 (84)	65 (81)	208 (83)

		ESA Naive		ESA User		Total		
		Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Overall (N=250)
Diabetes, n (%)	n	134	45	36	35	170	80	250
	Yes	58 (43)	19 (42)	14 (39)	15 (43)	72 (42)	34 (43)	106 (42)
	No	76 (57)	26 (58)	22 (61)	20 (57)	98 (58)	46 (58)	144 (58)
Weight (kg)	n	134	45	36	35	170	80	250
	Mean (SD)	73.0 (19.31)	77.0 (16.32)	76.6 (23.62)	71.0 (18.39)	73.7 (20.28)	74.4 (17.41)	73.9 (19.37)
	Median	69.7	77.2	73.7	67.6	70.7	74.0	72.2
	Min - Max	40 - 138	46 - 136	44 - 154	39 - 110	40 - 154	39 - 136	39 - 154
	≤72.3, n (%)	73 (54)	19 (42)	15 (42)	19 (54)	88 (52)	38 (48)	126 (50)
	>72.3, n (%)	61 (46)	26 (58)	21 (58)	16 (46)	82 (48)	42 (53)	124 (50)
Height (cm)	n	134	45	36	35	170	80	250
	Mean (SD)	162.3 (10.41)	165.0 (10.88)	164.5 (9.20)	161.4 (9.72)	162.8 (10.18)	163.4 (10.48)	163.0 (10.26)
	Median	161.0	167.0	165.0	163.0	161.0	163.0	162.5
	Min - Max	132 - 191	142 - 192	135 - 182	144 - 183	132 - 191	142 - 192	132 - 192
BMI (kg/m ²)	n	134	45	36	35	170	80	250
	Mean (SD)	27.6 (6.72)	28.3 (5.35)	28.0 (6.99)	27.2 (6.49)	27.7 (6.76)	27.8 (5.87)	27.7 (6.48)
	Median	26.2	28.2	28.2	27.0	26.3	27.5	26.6
	Min - Max	16 - 52	19 - 48	16 - 48	17 - 38	16 - 52	17 - 48	16 - 52
	<27, n (%)	76 (57)	19 (42)	17 (47)	17 (49)	93 (55)	36 (45)	129 (52)
	27 to <30, n (%)	23 (17)	11 (24)	7 (19)	6 (17)	30 (18)	17 (21)	47 (19)
	≥30, n (%)	35 (26)	15 (33)	12 (33)	12 (34)	47 (28)	27 (34)	74 (30)

Data Source: PHII13747 CSR Table 6.06

a. Original Hgb entry criteria - Group 1: ESA naive subjects with a stable baseline Hgb of 8.0-10.0 g/dL and Group 2: ESA users with a stable baseline Hgb of 9.0-10.5 g/dL; Hgb target range - 9.0 to 10.5 g/dL.

b. Amended Hgb Entry Criteria - Group 1: ESA naive subjects with a stable baseline Hgb of 8.0-11.0 g/dL and Group 2: ESA users with a stable baseline Hgb of 9.0-11.5 g/dL; Hgb target range - 10.0 to 11.5 g/dL.

ベースラインの平均 Hgb 値、網状赤血球数の絶対値及び eGFR は、ESA 非使用者及び ESA 使用者のいずれにおいてもダプロデュスタット群及び対照群の間で概ね同程度であった (表 8)。ベースラインのフェリチンは ESA 非使用者に比べて ESA 使用者で高かった。

ベースラインにおけるアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬又はビタミン D を使用していた被験者、糖尿病を有する被験者の割合はダプロデュスタット群及び対照群で同程度であった。リン吸着薬の使用割合はダプロデュスタット群に比べて対照群で高かった。

表 8 他の基準値の特性 (Safety 集団 : 全体集団)

		ESA Naive		ESA User		Total		
		Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Overall (N=250)
Type of ESA, n (%)	n	0	0	36	35	36	35	71
	Epoetin SC	0	0	15 (42)	5 (14)	15 (42)	5 (14)	20 (28)
	Darbepoetin	0	0	21 (58)	30 (86)	21 (58)	30 (86)	51 (72)
Standardized Prior ESA Dose (IU/kg/Week)	n	0	0	36	35	36	35	71
	Mean (SD)	-	-	132.7 (486.29) ^a	52.4 (30.92)	132.7 (486.29) ^a	52.4 (30.92)	93.1 (346.90) ^a
	Median	-	-	45.1	47.3	45.1	47.3	46.0
	Min - Max	-	-	12 - 2963 ^a	5 - 181	12 - 2963 ^a	5 - 181	5 - 2963 ^a
	≤35.78, n (%)	0	0	14 (39)	10 (29)	14 (39)	10 (29)	24 (34)
	>35.78	0	0	8 (22)	15 (43)	8 (22)	15 (43)	23 (32)

		ESA Naive		ESA User		Total		
		Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Overall (N=250)
	and<56.18, n (%)							
	≥56.18, n (%)	0	0	14 (39)	10 (29)	14 (39)	10 (29)	24 (34)
Baseline Hgb (g/dL)	n	134	44	0	0	134	44	178
	8.00-8.49	10 (7)	3 (7)	0	0	10 (7)	3 (7)	13 (7)
	8.50-9.49	38 (28)	13 (30)	0	0	38 (28)	13 (30)	51 (29)
	9.50-10.00	86 (64)	28 (64)	0	0	86 (64)	28 (64)	114 (64)
Factor Group 1: ESA Naive, n (%)	n	0	1	36	35	36	36	72
	9.00-9.49	0	0	4 (11)	3 (9)	4 (11)	3 (8)	7 (10)
	9.50-10.50	0	1 (100)	32 (89)	32 (91)	32 (89)	33 (92)	65 (90)
Group 2: ESA User ^b , n (%)	n	0	1	36	35	36	36	72
	9.00-9.49	0	0	4 (11)	3 (9)	4 (11)	3 (8)	7 (10)
	9.50-10.50	0	1 (100)	32 (89)	32 (91)	32 (89)	33 (92)	65 (90)
	n	134	-	36	-	170	-	170
	ESA Naive: 1 mg	85 (63)	-	0	-	85 (50)	-	85 (50)
Daprodustat Starting Dose, n (%)	ESA Naive: 2 mg	39 (29)	-	0	-	39 (23)	-	39 (23)
	ESA Naive: 4 mg	10 (7)	-	0	-	10 (6)	-	10 (6)
	ESA User: 2 mg	0	-	36 (100)	-	36 (21)	-	36 (21)
Baseline Hgb (g/dL)	n	134	45	36	35	170	80	250
	Mean (SD)	9.9 (0.83)	9.9 (0.75)	10.2 (0.63)	10.2 (0.57)	9.9 (0.80)	10.1 (0.68)	10.0 (0.76)
	Median	9.8	10.0	10.1	10.2	9.9	10.1	10.0
	Min - Max	8 - 13	9 - 12	9 - 12	9 - 11	8 - 13	9 - 12	8 - 13
	<8.5, n (%)	7 (5)	0	0	0	7 (4)	0	7 (3)
	≥8.5 to <9.5, n (%)	31 (23)	13 (29)	5 (14)	5 (14)	36 (21)	18 (23)	54 (22)
	≥9.5, n (%)	96 (72)	32 (71)	31 (86)	30 (86)	127 (75)	62 (78)	189 (76)
Baseline Ferritin (µg/L)	n	134	45	36	35	170	80	250
	Mean (SD)	205.5 (197.81)	177.5 (123.80)	320.7 (318.60)	258.2 (248.32)	229.9 (232.47)	212.8 (191.57)	224.4 (219.97)
	Median	156.0	146.0	206.5	194.0	161.0	167.5	163.0
	Min - Max	26 - 1497	25 - 528	32 - 1661	18 - 1157	26 - 1661	18 - 1157	18 - 1661
Baseline Absolute Reticulocyte Count (TI/L), n (%)	n	134	45	36	35	170	80	250
	≤0.05285	65 (49)	24 (53)	18 (50)	19 (54)	83 (49)	43 (54)	126 (50)
	>0.05285	69 (51)	21 (47)	18 (50)	16 (46)	87 (51)	37 (46)	124 (50)
Baseline Pre-dose Serum Erythropoietin (IU/L)	n	134	44	35	35	169	79	248
	Mean (SD)	13.7 (9.53)	12.4 (6.48)	17.0 (20.12)	16.5 (15.24)	14.4 (12.48)	14.2 (11.34)	14.3 (12.10)
	Median	10.5	11.3	11.6	11.4	10.8	11.4	11.0
	Min - Max	3 - 63	3 - 31	6 - 100	3 - 62	3 - 100	3 - 62	3 - 100
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	n	134	45	36	35	170	80	250
	Mean (SD)	21.2 (11.22)	19.5 (10.65)	18.3 (9.26)	18.8 (12.15)	20.6 (10.88)	19.2 (11.26)	20.1 (11.00)
	Median	19.0	18.0	16.0	16.0	18.0	18.0	18.0
	Min - Max	5 - 61	4 - 50	6 - 51	5 - 62	5 - 61	4 - 62	4 - 62
Stage of CKD, n (%)	Stage 2	1 (<1)	0	0	1 (3)	1 (<1)	1 (1)	2 (<1)
	Stage 3a	4 (3)	1 (2)	1 (3)	1 (3)	5 (3)	2 (3)	7 (3)
	Stage 3b	24 (18)	6 (13)	4 (11)	3 (9)	28 (16)	9 (11)	37 (15)
	Stage 4	62 (46)	19 (42)	18 (50)	14 (40)	80 (47)	33 (41)	113 (45)
	Stage 5	43 (32)	19 (42)	13 (36)	16 (46)	56 (33)	35 (44)	91 (36)
ACEIs or ARBs Use at Baseline, n (%)	n	134	45	36	35	170	80	250
	Yes	91 (68)	31 (69)	25 (69)	25 (71)	116 (68)	56 (70)	172 (69)
	No	43 (32)	14 (31)	11 (31)	10 (29)	54 (32)	24 (30)	78 (31)
Phosphate Binders Use at Baseline, n	n	134	45	36	35	170	80	250
	Yes	27 (20)	8 (18)	6 (17)	14 (40)	33 (19)	22 (28)	55 (22)

		ESA Naive		ESA User		Total		
		Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Overall (N=250)
(%)	No	107 (80)	37 (82)	30 (83)	21 (60)	137 (81)	58 (73)	195 (78)
Vitamin D Use at Baseline, n (%)	n	134	45	36	35	170	80	250
	Yes	58 (43)	18 (40)	16 (44)	19 (54)	74 (44)	37 (46)	111 (44)
	No	76 (57)	27 (60)	20 (56)	16 (46)	96 (56)	43 (54)	139 (56)
Current Medical Conditions, n (%)								
Hypertension		128 (96)	44 (98)	33 (92)	35 (100)	161 (95)	79 (99)	240 (96)

Data Source: PHII13747 CSR Table 6.06, Table 6.14

ACEIs = Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ARBs = Angiotensin Receptor Blockers.

a. A value for prior ESA frequency was incorrectly entered as once daily. This data entry error resulted in incorrect/outlier values for the annotated mean, max ranges and SD. The median value should therefore be used to evaluate the prior ESA dose.

b. Stratification- An actual ESA Naive subject was randomized to ESA User in the Control group.

Note: Overall percentage for subgroups may add up to greater than 100% due to rounding.

12.1.4. 前治療及び併用療法

Safety 集団のすべての被験者が試験期間中に 1 種類以上の併用薬を使用していた。使用割合が高かった併用薬はフロセミド（ダプロデュスタット群 44%、対照群 48%）及び硫酸鉄（ダプロデュスタット群 47%、対照群 41%）であった。

ダプロデュスタット群及び対照群のほとんどすべての被験者がベースライン時に降圧薬を使用していた。ダプロデュスタット群の 55%及び対照群の 61%が高脂血症治療薬を使用しており、スタチンを使用していた被験者の割合はそれぞれ 48%及び 59%であった。試験期間中の降圧薬及びスタチンを含む高脂血症治療薬の使用割合はベースラインと同程度であった。

試験期間中、ダプロデュスタット群の 21%及び対照群の 16%が降圧薬の使用を中止した。スタチンを含む高脂血症治療薬の使用を中止した被験者はいずれの群においてもほとんどみられなかった。

12.1.5. 治療の遵守状況

服薬状況は治療薬ボトル内の残薬を数えて評価した。対照薬である非盲検下の ESA 投与に関しては治療の遵守の確認は行わなかった。ダプロデュスタット群では、治療の遵守状況が良好（服薬率が 80~120%）であった来院日の割合の平均値は 96.0%であった（表 9）。

表 9 治療の遵守状況（Safety 集団：全体集団）

% of visits at which subject is compliant ^a	ESA Naive	ESA User	Total
	Daprodustat (N=134)	Daprodustat (N=36)	Daprodustat (N=170)
n	134	36	170
Mean (SD)	95.2 (14.71)	98.6 (6.14)	96.0 (13.41)
Median	100.0	100.0	100.0
Min - Max	0 - 100	67 - 100	0 - 100

Data Source: PHII13747 CSR Table 6.26

a. Compliant visits are those at which subjects are ≥80% compliant and ≤120% compliant. Compliance is calculated for each of the three bottles.

Note: Individual bottle compliance (%): (Tables taken/Number of days on treatment between two visits)*100

Compliance for a subject at a particular visit will be categorized as follows: >0% and <80%, if compliance for at least one bottle is <80%, 80% to 120%, if compliance for all three bottles is between 80% and 120%, and >120%, otherwise.

Note: Compliance calculated for Daprodustat subjects only.

12.2. 有効性の結果

12.2.1. ヘモグロビン (Hgb)

12.2.1.1. 投与 24 週時の Hgb 平均値

ESA 非使用者

Hgb 組入れ基準の改訂前に組み入れられた被験者ではベースラインの平均 Hgb 値はダプロデュスタット群 (9.56 g/dL) 及び対照群 (9.60 g/dL) で同程度であった。投与 24 週時の平均 Hgb 値はダプロデュスタット群では目標範囲内 (9.0~10.5 g/dL) の 10.20 g/dL に上昇したが、対照群では目標範囲を上回る 10.64 g/dL まで上昇した。対照群の平均 Hgb 値は投与 4 週時以降 24 週時まで継続して目標範囲を上った (図 3)。

Hgb 組入れ基準の改訂後に組み入れられた被験者では、ベースラインの平均 Hgb 値はダプロデュスタット群 (10.14 g/dL) 及び対照群 (10.19 g/dL) で同程度であった。投与 24 週時の平均 Hgb 値はダプロデュスタット群で 10.96 g/dL、対照群で 11.05 g/dL といずれも上昇し、いずれも目標範囲 (10.0~11.5 g/dL) の範囲内であった (図 3)。

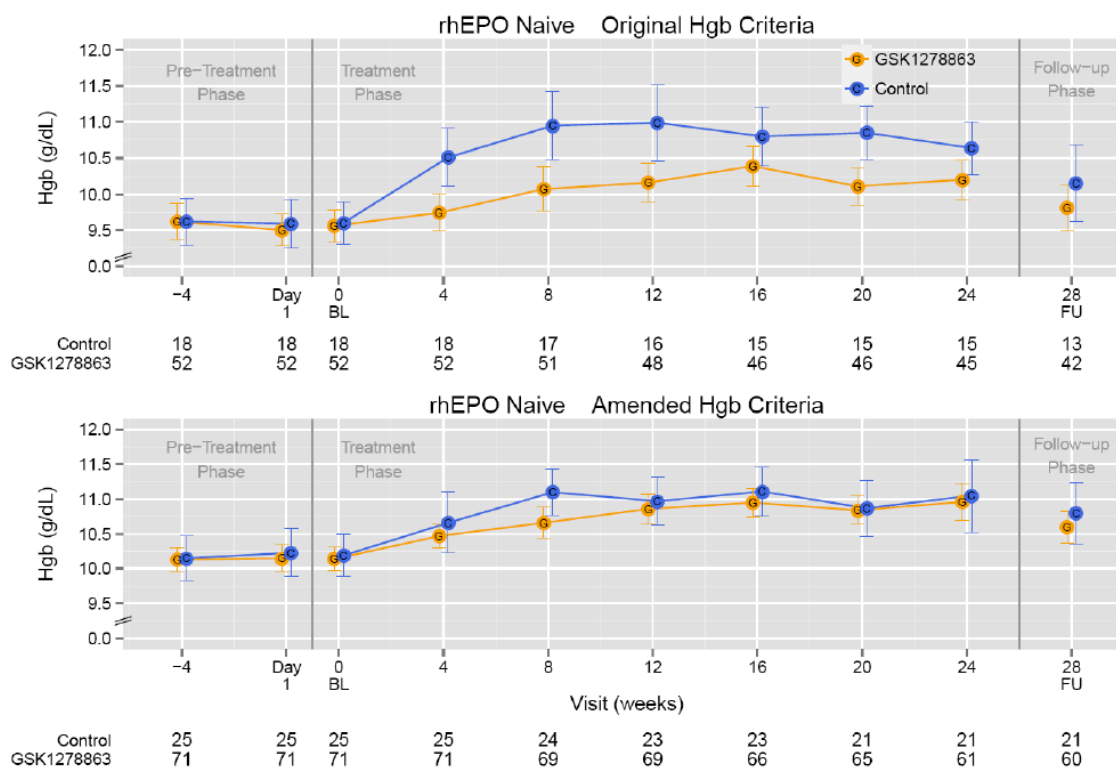


図 3 ESA 非使用者における Hgb 値の経時的変動 (平均値及び 95%信頼区間) :
Hgb 基準改訂前及び改訂後別 (ITT 集団 : 全体集団)

Data Source: PHI113747 CSR Figure 7.001

ESA 使用者

Hgb 組入れ基準の改訂前に組み入れられた被験者では、ベースラインの平均 Hgb 値はダプロデュスタット群 (10.00 g/dL) 及び対照群 (9.96 g/dL) で同程度であった。投与 24 週時のダプロデュスタット群の平均 Hgb 値はベースラインと同程度であり目標範囲内 (9.0~

10.5 g/dL) であった。対照群の平均 Hgb 値は徐々に上昇し、投与 20 週時及び投与 24 週時には目標範囲を上回る 10.66 g/dL であった (図 4)。

Hgb 組入れ基準の改訂後に組み入れられた被験者では、ベースラインの平均 Hgb 値はダプロデュスタット群 (10.49 g/dL) 及び対照群 (10.45 g/dL) で同程度であった。ダプロデュスタット群の平均 Hgb 値は投与 8 週時にベースラインから上昇し、それ以降は徐々に低下し、投与 24 週時にはベースラインと同程度であった (図 4)。対照群の平均 Hgb 値は上昇し、投与 24 週時には 10.86 g/dL であった。平均 Hgb 値は両群とも試験期間中、目標範囲内 (10.0~11.5 g/dL) にあった。

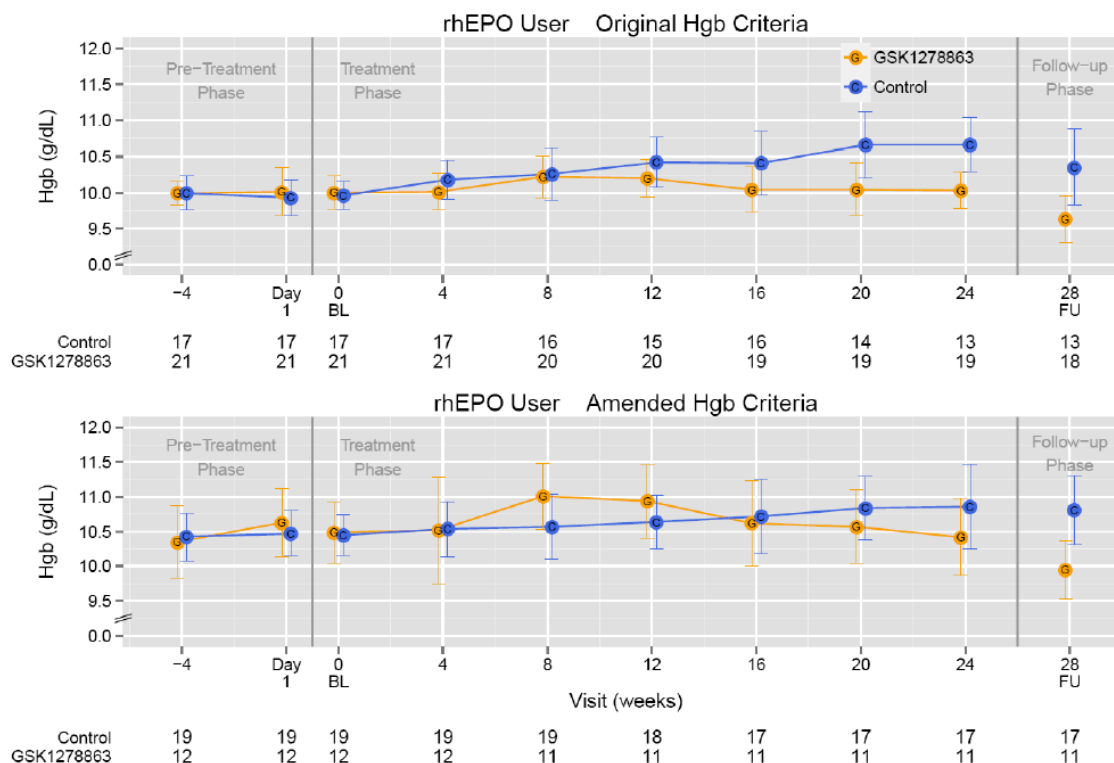


図 4 ESA 使用者における Hgb 値の経時的変動 (平均値及び 95%信頼区間) :
Hgb 基準改定前及び改定後別 (ITT 集団 : 全体集団)

Data Source: PH113747 CSR Figure 7.001

12.2.1.2. 評価時点別のベースラインからの Hgb 変化量

ESA 非使用者

Hgb 組入れ基準の改訂前に組み入れられた被験者では、投与 24 週時におけるベースラインからの平均 Hgb 変化量はダプロデュスタット群で 0.65 g/dL、対照群で 0.96 g/dL であった。28 週のフォローアップ時にも平均 Hgb 値は両群ともベースラインを上回る値に維持されていたが、ベースラインからの平均 Hgb 変化量はダプロデュスタット群で 0.19 g/dL、対照群で 0.42 g/dL であった。

Hgb 組入れ基準の改訂後に組み入れられた被験者では、投与 24 週時におけるベースラインからの平均 Hgb 変化量はダプロデュスタット群で 0.80 g/dL、対照群で 0.93 g/dL であった。28 週のフォローアップ時の平均 Hgb 値は両群ともベースラインを上回る値で維持され、ベースラインからの変化量はダプロデュスタット群で 0.46 g/dL、対照群で 0.68 g/dL であった。

ESA 使用者

Hgb 組入れ基準の改訂前に組み入れられた被験者では、ダプロデュスタット群では投与 24 週時に平均 Hgb 値のベースラインからの変化は認められず 0.01 g/dL の上昇であり、28 週のフォローアップ時にはベースラインから低下した (-0.39 g/dL)。対照群では平均 Hgb 値は投与 24 週時にベースラインから 0.68 g/dL 上昇し、28 週のフォローアップ時にもベースラインを上回る値に維持された (0.38 g/dL)。

Hgb 組入れ基準の改訂後に組み入れられた被験者では、ダプロデュスタット群では平均 Hgb 値は投与 24 週時にベースラインから低下し (-0.20 g/dL)、28 週のフォローアップ時にはさらに低下した (-0.67 g/dL)。対照群では平均 Hgb 値は投与 24 週時にベースラインから 0.43 g/dL 上昇し、28 週のフォローアップ時にもベースラインを上回る値に維持された (0.38 g/dL)。

投与 24 週時におけるベースラインからの Hgb 平均変化量の解析

ESA 非使用者及び ESA 使用者について、投与 24 週時の Hgb 値のベースラインからの平均変化量の群間差を多変量線形混合効果モデルにより評価した。投与 24 週時におけるダプロデュスタット群と対照群の群間差は、ESA 非使用者では -0.25 g/dL (95%信頼区間: -0.60, 0.09) であり、ESA 使用者では -0.54 g/dL (95%信頼区間: -1.00, -0.08) であった。

12.2.1.3. Hgb 値が目標範囲内であった被験者

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 Hgb 値が目標範囲内であった被験者の割合は対照群に比べてダプロデュスタット群で高かった (表 10)。

表 10 投与 24 週時において Hgb 値が目標範囲内であった被験者の数 (ITT 集団 : 全体集団)

Week 24	ESA Naive		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=123) n (%)	Control (N=43) n (%)	Daprodustat (N=33) n (%)	Control (N=36) n (%)	Daprodustat (N=156) n (%)	Control (N=79) n (%)
Within Hgb Target Range ^{a,b}	78 (74)	20 (56)	22 (73)	19 (63)	100 (74)	39 (59)

Data Source: PH113747 CSR Table 7.009

a. Target range is defined as: Original Hgb Criteria of 9.0 to 10.5 g/dL, and Amended Hgb Criteria of 10.0 to 11.5 g/dL. Sites in the USA use 9.0 to 10.5 g/dL.

b. Percentages are based on number of subjects at each visit.

投与 24 週時に Hgb 値が目標範囲内であった被験者の割合をサブグループ別に要約した。

12.2.1.4. Hgb 値が目標範囲内にあった時間

投与 12～24 週時に Hgb 値が目標範囲内にあった時間の割合の平均値は、ESA 非使用者及び ESA 使用者のいずれにおいても対照群に比べてダプロデュスタット群で高かった（表 11）。Hgb 値が目標範囲内であった時間の割合の中央値は ESA 非使用者ではダプロデュスタット群 80.99%、対照群 47.48%であり、ESA 使用者ではダプロデュスタット群 93.53%、対照群 88.46%であった。Hgb 値が目標範囲を上回った時間の割合の平均値はダプロデュスタット群に比べて対照群で高かった。

Completer PP 集団を対象に行った感度分析の結果では、ESA 非使用者及び ESA 使用者のいずれにおいても ITT 集団と同様の結果であった。

**表 11 投与 12～24 週時に Hgb 値が目標範囲内にあった時間の割合
(ITT 集団：全体集団)**

Percent of Time:		ESA Naive		ESA User		Total	
		Daprodustat (N=123)	Control (N=43)	Daprodustat (N=33)	Control (N=36)	Daprodustat (N=156)	Control (N=79)
Within Target Range ^a	n	112	38	30	32	142	70
	Mean	68.99	51.01	75.06	61.29	70.28	55.71
	(SD)	(34.612)	(41.403)	(32.485)	(43.352)	(34.152)	(42.311)
	P25	45.91	11.11	59.72	5.84	46.89	6.92
	Median	80.99	47.48	93.53	88.46	81.61	66.25
	P75	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
	Min - Max	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0
Above Target Range	n	112	38	30	32	142	70
	Mean	22.84	45.10	17.96	31.10	21.81	38.70
	(SD)	(33.825)	(42.579)	(28.809)	(41.683)	(32.793)	(42.451)
	P25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Median	0.00	33.09	0.00	5.13	0.00	17.50
	P75	40.38	88.89	32.47	76.67	38.52	86.67
	Min - Max	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0
Below Target Range	n	112	38	30	32	142	70
	Mean	8.17	3.89	6.98	7.61	7.92	5.59
	(SD)	(20.301)	(16.175)	(21.118)	(25.113)	(20.406)	(20.667)
	P25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	P75	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Min - Max	0.0 - 100.0	0.0 - 84.6	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0

Data Source: PHI113747 CSR Table 7.008

a. Target range is defined as: Original Hgb Criteria of 9.0 to 10.5 g/dL, and Amended Hgb Criteria of 10.0 to 11.5 g/dL. Sites in the USA use 9.0 to 10.5 g/dL.

12.2.1.5. Hgb の中止基準に合致した被験者

3 例が事前に規定した Hgb 中止基準に接触したため治験薬の投与を中止した。いずれもダプロデュスタット群の被験者であり、2 例が ESA 非使用者、1 例が ESA 使用者であった。

12.2.2. 鉄代謝及び鉄利用パラメータ

12.2.2.1. ヘプシジン

ESA 非使用者

ベースラインのヘプシジンの幾何平均値はダプロデュスタット群及び対照群で同程度であり、それぞれ 236.75 µg/L 及び 215.93 µg/L であった。試験期間中、ヘプシジンの幾何平均値はいずれの群においても投与 4 週時で最も低く、ダプロデュスタット群で 164.59 µg/L、対照群で 157.11 µg/L であった。ダプロデュスタット群では、ヘプシジンは試験期間を通してベースライン値を下回り投与 24 週時には 188.84 µg/L であったが、28 週のフォローアップ時にはベースライン値近くまで上昇した。対照群では、ヘプシジンは試験期間中にベースライン値付近まで上昇し、投与 24 週時の幾何平均値は 239.30 µg/L、28 週のフォローアップ時の幾何平均値はベースラインと同程度であった（図 5）。

ESA 使用者

ベースラインのヘプシジンの幾何平均値はダプロデュスタット群（298.21 µg/L）及び対照群（264.44 µg/L）で同程度であった。ヘプシジンの幾何平均値はいずれの群においても試験期間を通してベースライン値を下回り、投与 24 週時にはダプロデュスタット群で 255.93 µg/L、対照群で 197.34 µg/L であった。28 週のフォローアップ時にはダプロデュスタット群のヘプシジンはベースライン値付近まで上昇し、対照群のヘプシジンはさらに低下しベースラインを下回った（図 6）。

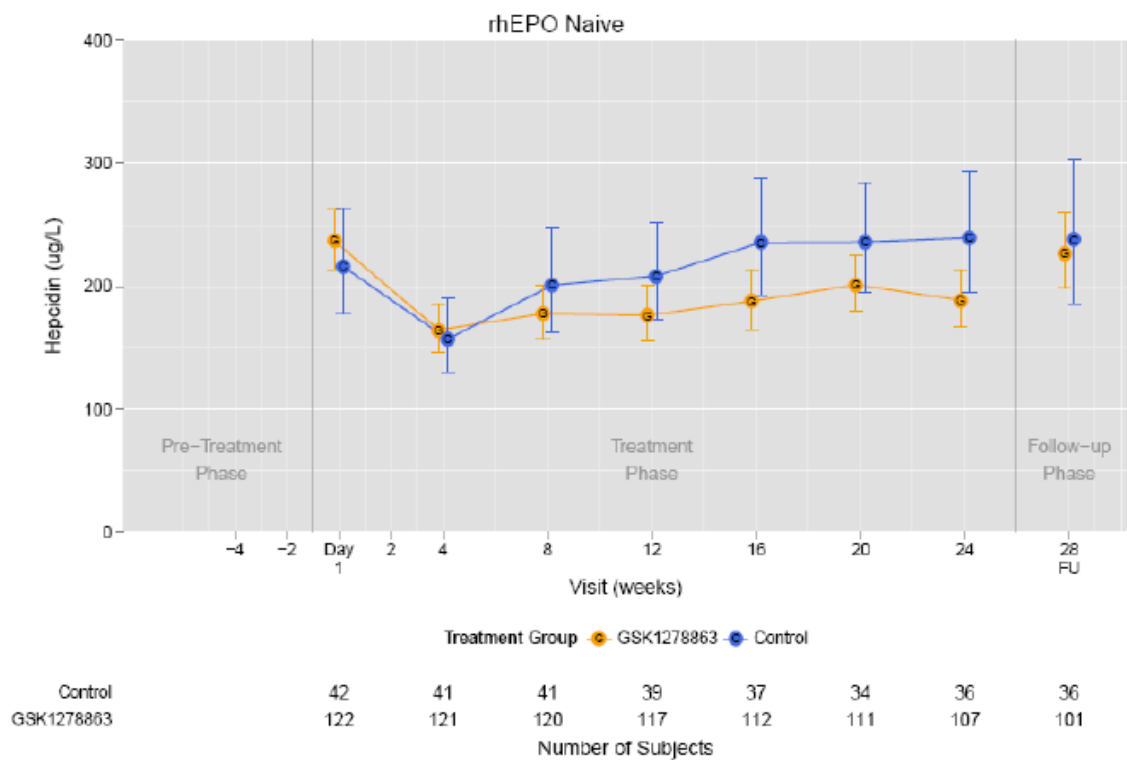


図 5 ESA 非使用者における評価時点別のヘプシジンの幾何平均値及び 95%信頼区間 (ITT 集団：全体集団)

Data Source: PH113747 CSR Figure 7.016

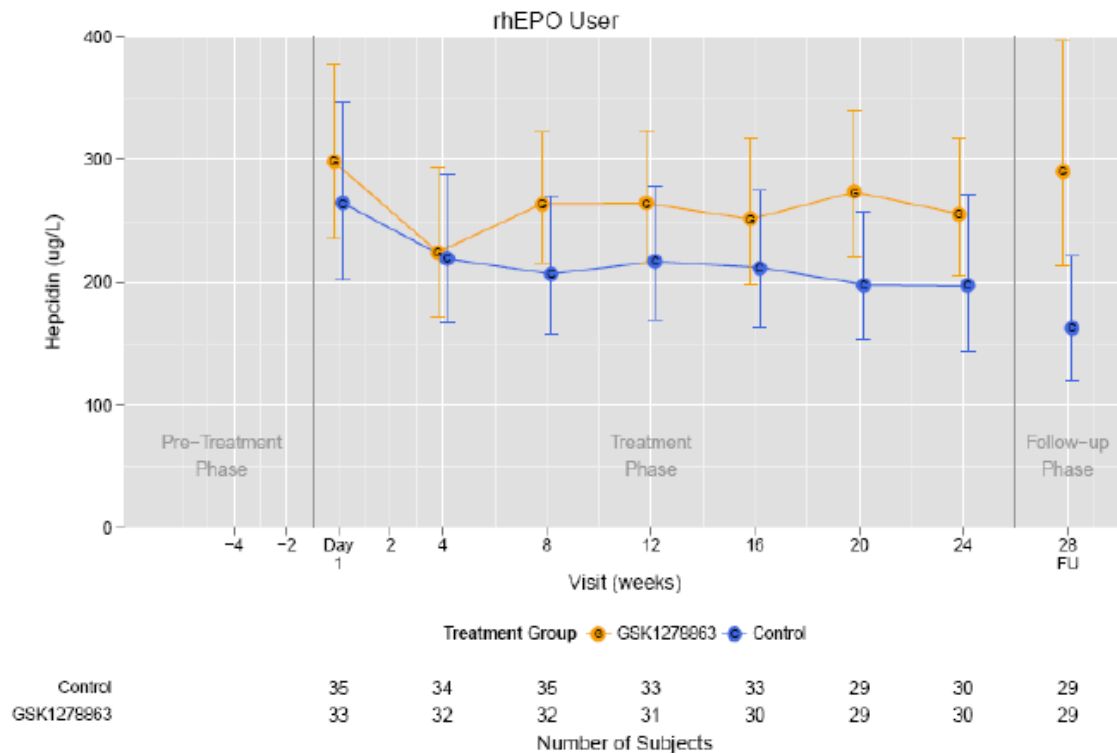


図 6 ESA 使用者における各評価時点でのヘプシジンの幾何平均値及び 95%信頼区間 (ITT 集団：全体集団)

Data Source: PHI113747 CSR Figure 7.016

12.2.2.2. フェリチン

ESA 非使用者

ベースラインのフェリチンの平均値はダプロデュスタット群 (211.8 µg/L) 及び対照群 (180.6 µg/L) で同程度であった。フェリチンの平均値は試験期間中いずれの群においても投与 4 週時で最も低く、ダプロデュスタット群で 173.6 µg/L、対照群で 139.7 µg/L であった。ダプロデュスタット群では、フェリチンは試験期間を通してベースライン値を下回り投与 24 週時の平均値は 185.8 µg/L であった。対照群ではフェリチンは試験期間中にベースライン値付近まで上昇し、投与 24 週時の平均値は 180.9 µg/L であった。28 週のフォローアップ時にフェリチンはいずれの群においてもベースライン値付近までさらに上昇した (図 7)。

ESA 使用者

ベースラインのフェリチンの平均値は対照群 (251.9 µg/L) に比べてダプロデュスタット群 (326.1 µg/L) で高かった。フェリチンは試験期間中いずれの群においてもベースライン値を下回り、投与 24 週時の平均値は対照群で 162.1 µg/L、ダプロデュスタット群で 254.8 µg/L であった。28 週のフォローアップ時にフェリチンはダプロデュスタット群ではベースライン値付近まで上昇し、対照群でも上昇したがベースライン値を下回っていた (図 8)。

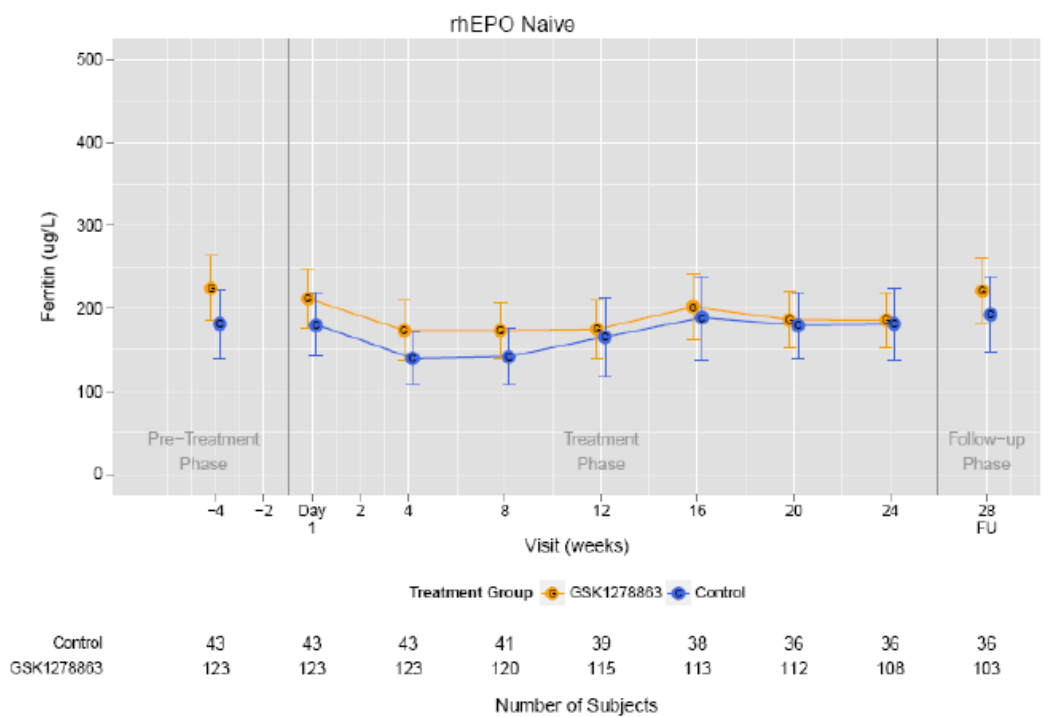


図 7 ESA 非使用者における評価時点別のフェリチンの平均値及び 95%信頼区間 (ITT 集団：全体集団)

Data Source: PHII13747 CSR Figure 7.019

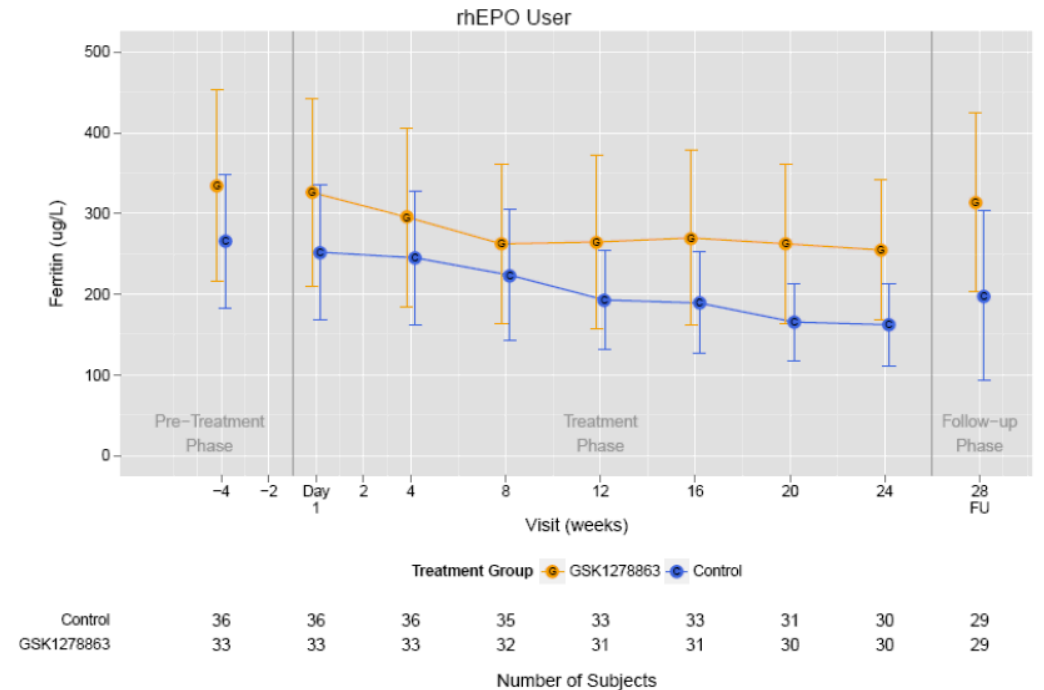


図 8 ESA 使用者における評価時点別のフェリチンの平均値及び 95%信頼区間 (ITT 集団：全体集団)

Data Source: PHII13747 CSR Figure 7.019

12.2.2.3. トランスフェリン

ESA 非使用者

ベースラインのトランスフェリンの平均値はダプロデュスタット群 (2.045 g/L) 及び対照群 (1.970 g/L) で同程度であった。ダプロデュスタット群ではトランスフェリンの平均値は投与 4 週時に 2.234 g/L まで上昇した後試験期間中徐々に低下し、投与 24 週時には 2.142 g/L であった。28 週のフォローアップ時にはトランスフェリンはベースライン値を下回った。対照群ではトランスフェリンの平均値は投与 4 週時に 2.072 g/L まで上昇した後徐々に低下し、投与 16 週時にベースライン値を下回ったが投与 24 週時にはベースライン値付近まで回復し 1.973 g/L であった。28 週のフォローアップ時にトランスフェリンはベースライン値付近に維持されていた (図 9)。

ESA 使用者

ベースラインのトランスフェリンの平均値はダプロデュスタット群 (1.888 g/L) 及び対照群 (1.983 g/L) で同程度であった。ダプロデュスタット群ではトランスフェリンの平均値は投与 4 週時に 2.156 g/L まで上昇した後試験期間中徐々に低下し、投与 24 週時には 2.062 g/L であった。28 週のフォローアップ時にはトランスフェリンはベースライン値を下回った。対照群ではトランスフェリンの平均値は投与 4 週時に 2.085 g/L まで上昇した後、投与 24 週時にはベースライン値付近まで低下し 2.022 g/L であった。28 週のフォローアップ時にトランスフェリンはベースライン値付近に維持された (図 10)。

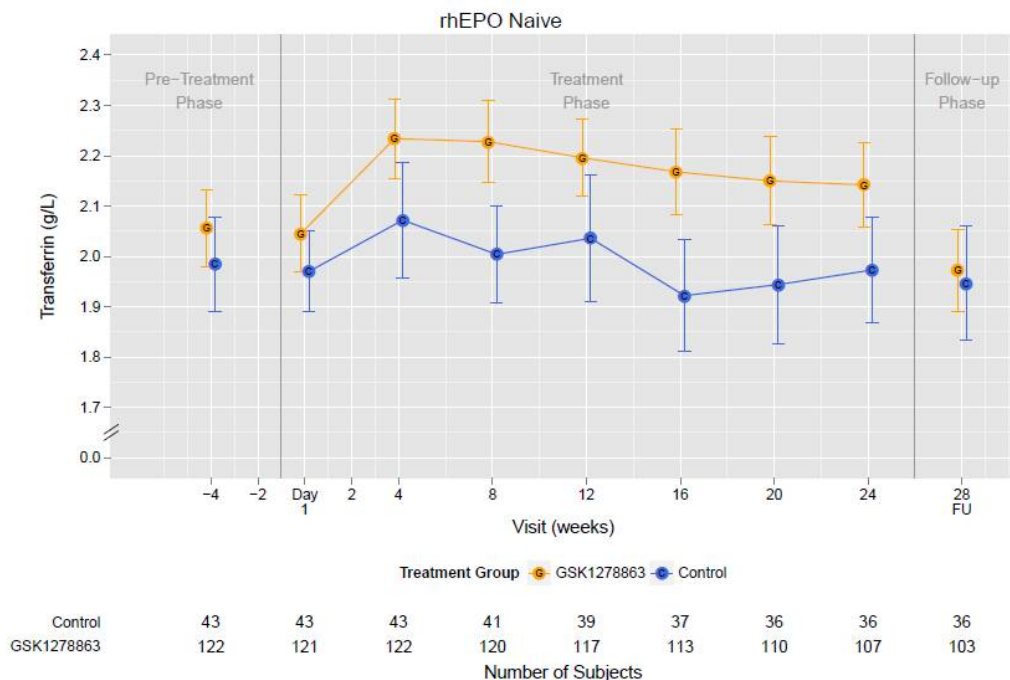


図 9 ESA 非使用者における評価時点別のトランスフェリンの平均値及び 95%信頼区間 (ITT 集団 : 全体集団)

Data Source: PH113747 CSR Figure 7.021

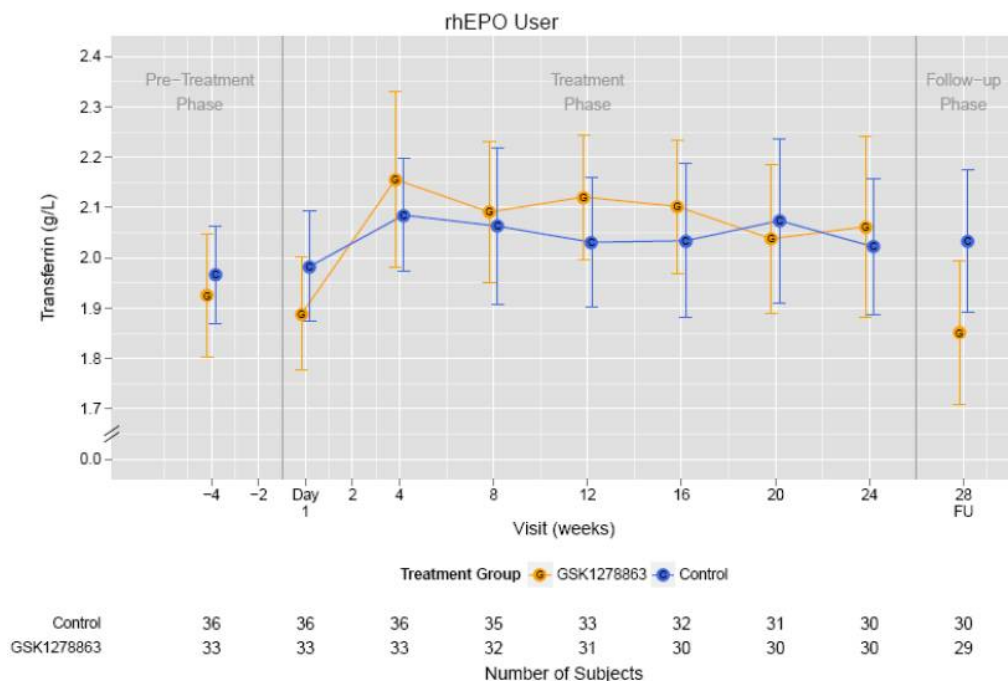


図 10 ESA 使用者における評価時点別のトランスフェリンの平均値及び 95%信頼区間
(ITT 集団：全体集団)

Data Source: PH113747 CSR Figure 7.021

12.2.2.4. トランスフェリン飽和度 (TSAT)

ESA 非使用者

ベースラインの TSAT の幾何平均値はダプロデュスタット群 (24.8%) 及び対照群 (26.0%) で同程度であった。ダプロデュスタット群では TSAT の幾何平均値は投与 4 週時に 22.8%まで若干低下した後に徐々にベースライン値付近まで上昇し、投与 24 週時には 24.4%であった。28 週のフォローアップ時にはベースライン値を上回った。対照群では TSAT の幾何平均値は投与 4 週時に 21.6%まで低下し、その後徐々に上昇してベースライン値を上回り、投与 24 週時には 29.0%であった。28 週のフォローアップ時に TSAT はベースライン値付近まで低下した (図 11)。

ESA 使用者

ベースラインの TSAT の幾何平均値は対照群 (25.8%) に比べてダプロデュスタット群 (31.9%) で高かった。ダプロデュスタット群では TSAT の幾何平均値は投与 4 週時に 26.5%まで低下し、試験期間中はベースライン値未満に維持され、投与 24 週時には 27.9%であった。28 週のフォローアップ時に TSAT はベースライン値付近まで上昇した。対照群では TSAT の幾何平均値は投与 4 週時に 26.2%まで若干上昇し、その後徐々にベースライン値付近に戻ったが、投与 24 週時には 28.2%であった。28 週のフォローアップ時に TSAT はベースライン値を下回った (図 12)。

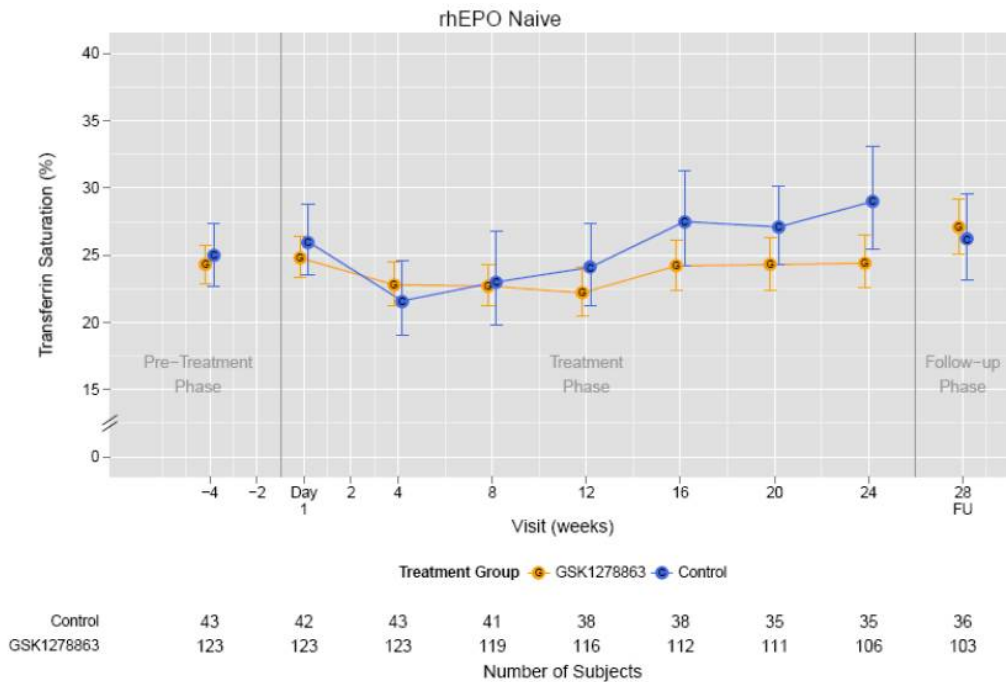


図 11 ESA 非使用者における評価時点別の TSAT の幾何平均値及び 95%信頼区間
(ITT 集団：全体集団)

Data Source: PHII13747 CSR Figure 7.023

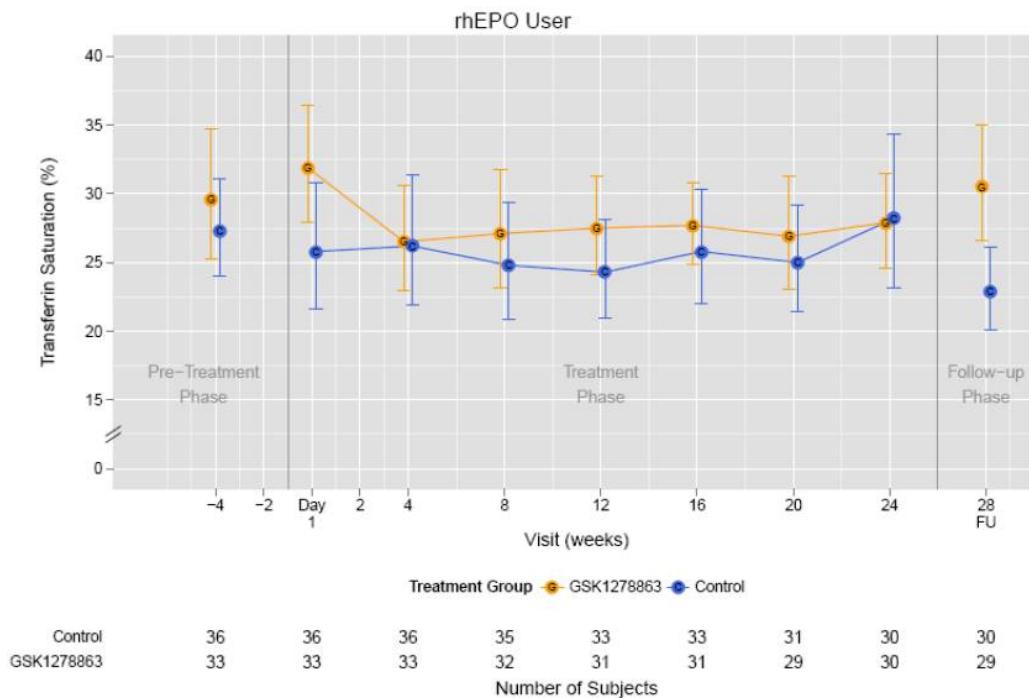


図 12 ESA 使用者における評価時点別の TSAT の幾何平均値及び 95%信頼区間
(ITT 集団：全体集団)

Data Source: PHII13747 CSR Figure 7.023

12.2.2.5. 総鉄結合能（TIBC）

ESA 非使用者

ベースラインの TIBC の平均値はダプロデュスタット群（50.0 $\mu\text{mol/L}$ ）及び対照群（48.5 $\mu\text{mol/L}$ ）で同程度であった。ダプロデュスタット群では、TIBC は投与 24 週時までの試験期間を通して上昇したが、28 週のフォローアップ時にはベースライン値と同程度であった。対照群では TIBC は試験期間を通してベースライン値と同程度であった（図 13）。

ESA 使用者

ベースラインの TIBC の平均値はダプロデュスタット群（47.3 $\mu\text{mol/L}$ ）及び対照群（49.9 $\mu\text{mol/L}$ ）で同程度であった。ダプロデュスタット群では、TIBC は投与 24 週時までの試験期間を通して上昇したが、28 週のフォローアップ時にはベースライン値を下回った。対照群では TIBC は試験期間を通してベースライン値と同程度であった（図 14）。

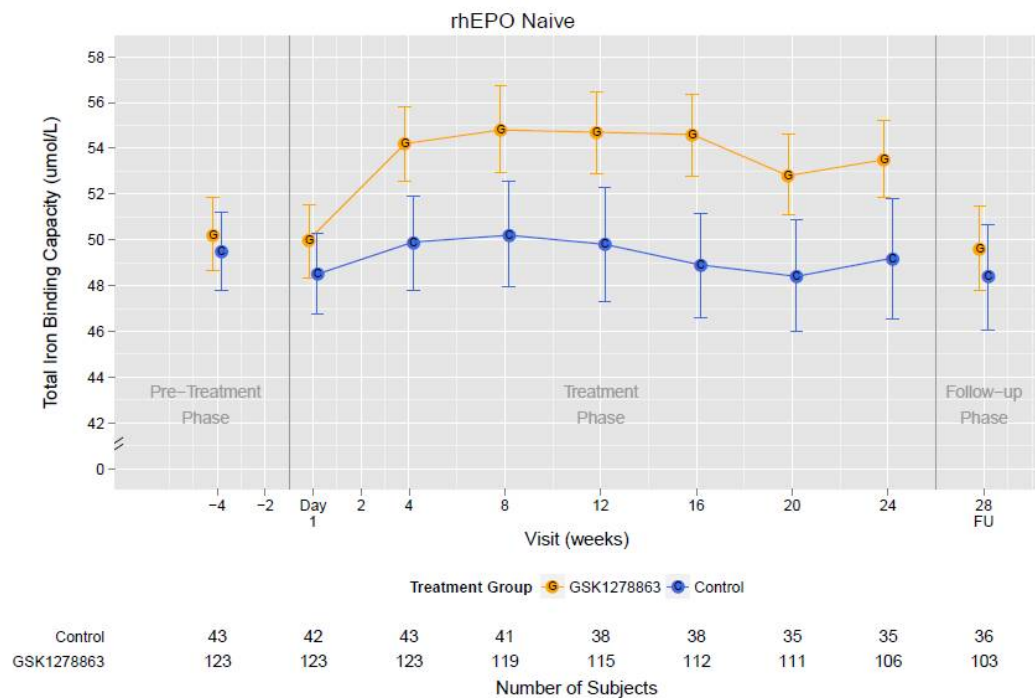


図 13 ESA 非使用者における評価時点別の TIBC の平均値及び 95%信頼区間 (ITT 集団：全体集団)

Data Source: PHI113747 CSR Figure 7.029

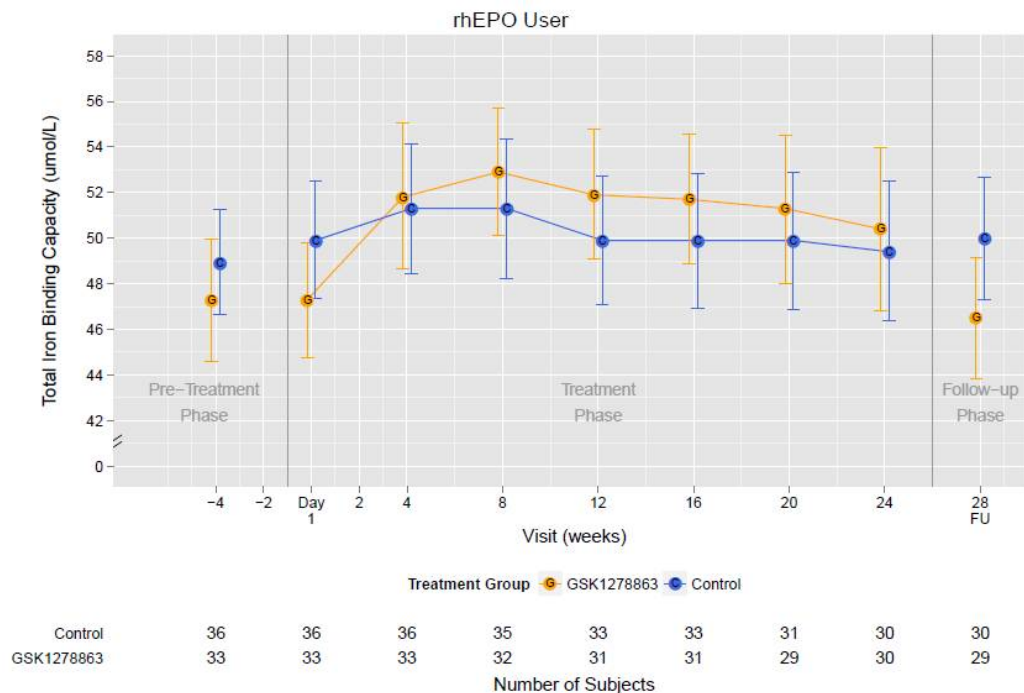


図 14 ESA 使用者における評価時点別の TIBC の平均値及び 95%信頼区間
(ITT 集団：全体集団)

Data Source: PH113747 CSR Figure 7.029

12.2.2.6. 血清鉄

ESA 非使用者

ベースラインの血清鉄の平均値はダプロデュスタット群 ($12.9 \mu\text{mol/L}$) 及び対照群 ($13.1 \mu\text{mol/L}$) で同程度であった。ダプロデュスタット群では血清鉄は試験期間を通して若干上昇した。対照群では血清鉄は投与 24 週時までの期間は上昇したが、28 週のフォローアップ時にはベースライン値と同程度であった (図 15)。

ESA 使用者

ベースラインの血清鉄の平均値はダプロデュスタット群 ($15.8 \mu\text{mol/L}$) 及び対照群 ($14.4 \mu\text{mol/L}$) で同程度であった。ダプロデュスタット群では血清鉄は試験期間を通してベースライン値と同程度であった。対照群では血清鉄は投与 20 週時まで低下し、投与 24 週時にはベースラインと同程度であったが、28 週のフォローアップ時にはベースライン値を下回った (図 16)。

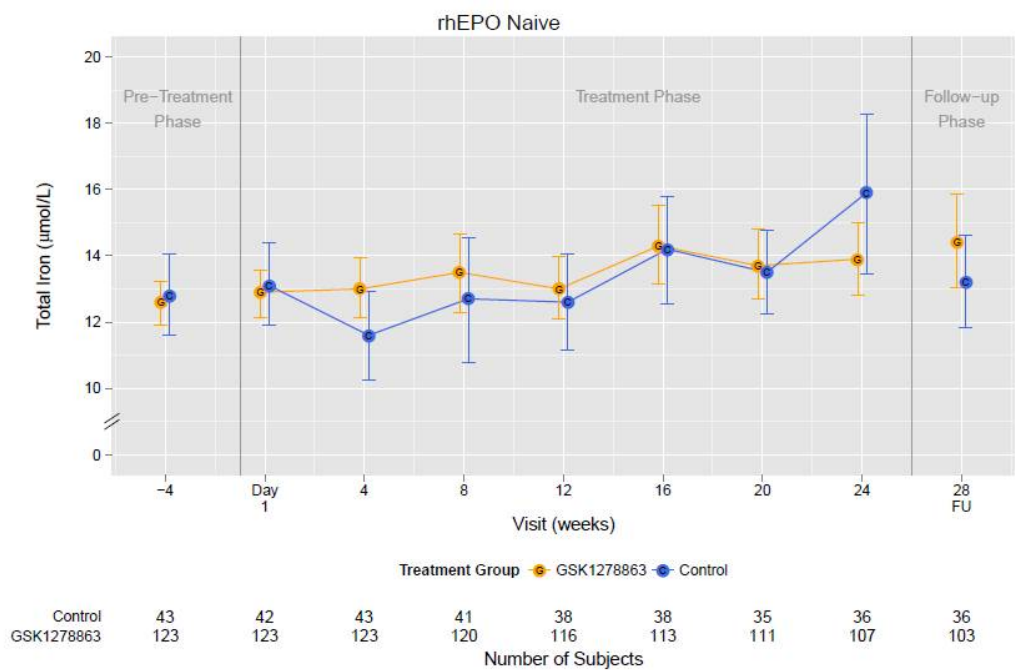


図 15 ESA 非使用者における評価時点別の血清鉄の平均値及び 95%信頼区間 (ITT 集団：全体集団)

Data Source: PHI113747 CSR Figure 7.025

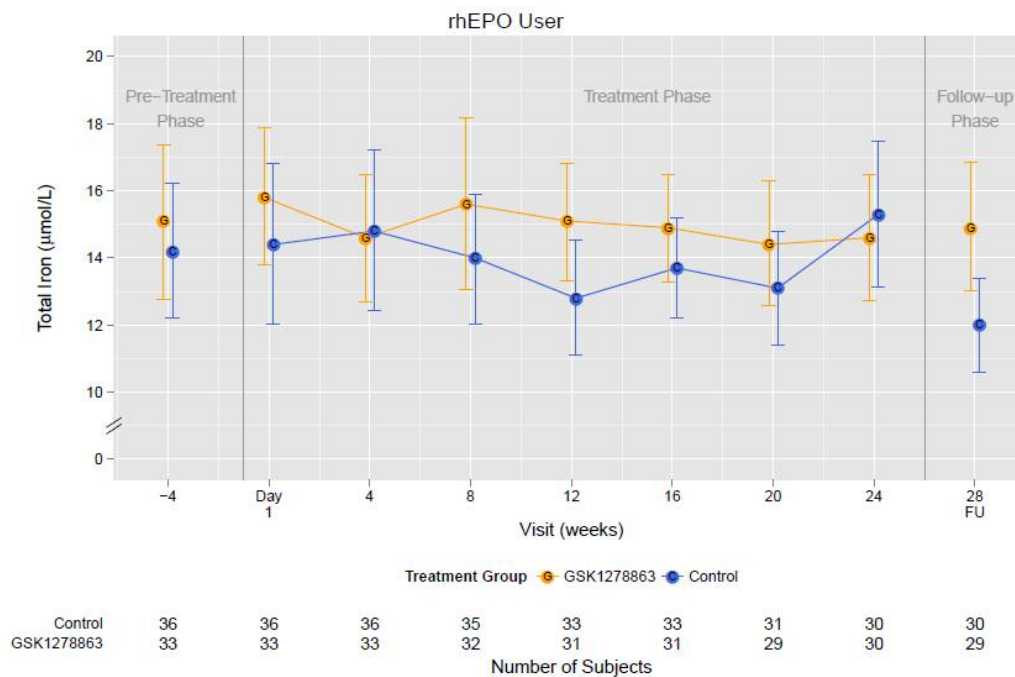


図 16 ESA 使用者における評価時点別の血清鉄の平均値及び 95%信頼区間 (ITT 集団：全体集団)

Data Source: PHI113747 CSR Figure 7.025

12.2.2.7. 網状赤血球ヘモグロビン含量 (CHr)

ベースラインの CHr の平均値は、ESA 非使用者及び ESA 使用者のいずれにおいてもダブロデュスタット群及び対照群の両群で同程度であった。両群の CHr 値は、試験期間を通して ESA 非使用者及び ESA 使用者のいずれにおいてもベースライン値と同程度であった (図 17、図 18)。

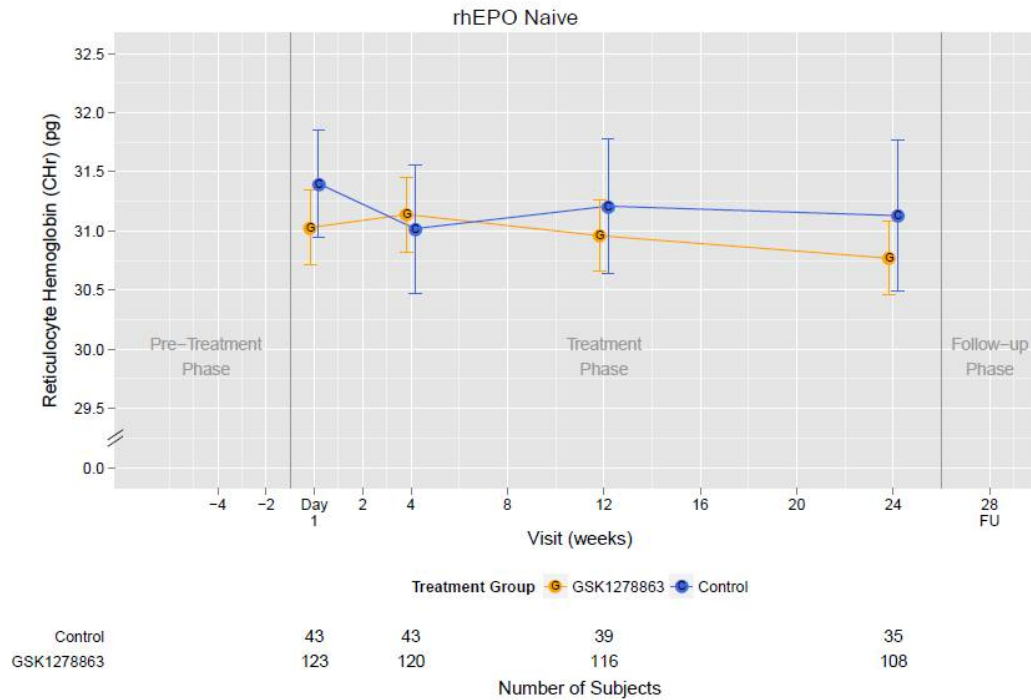


**図 17 ESA 非使用者における評価時点別の CHr の平均値及び 95%信頼区間
(ITT 集団 : 全体集団)**

Data Source: PHI113747 CSR Figure 7.031

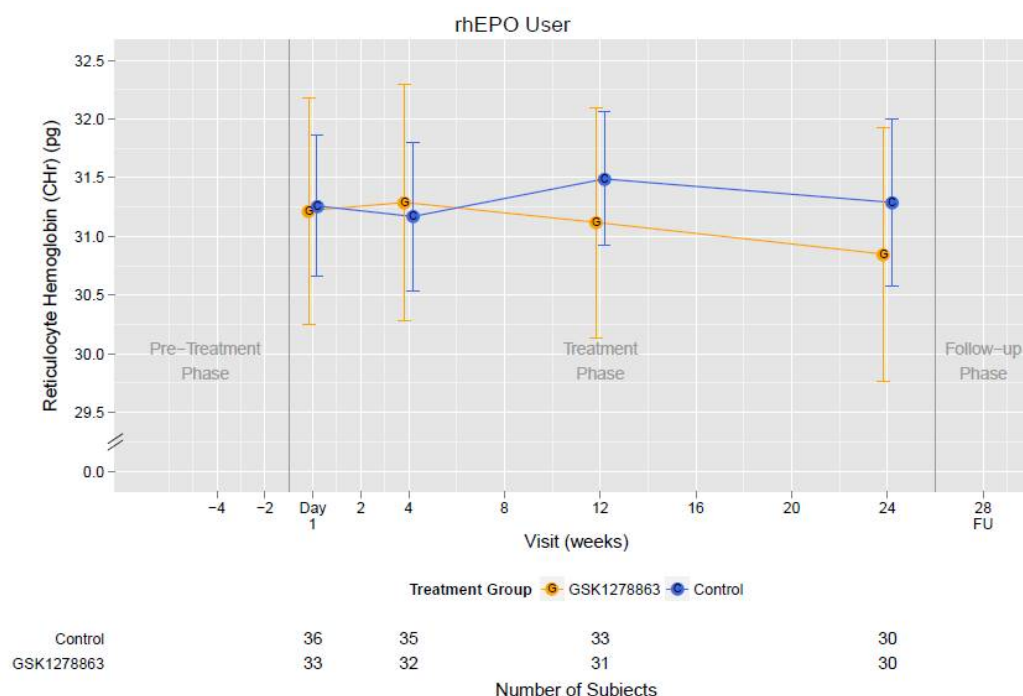


図 18 ESA 使用者における評価時点別の CHr の平均値及び 95%信頼区間
(ITT 集団：全体集団)

Data Source: PH113747 CSR Figure 7.031

12.2.3. 造血指標

12.2.3.1. ヘマトクリット

ESA 非使用者において、ベースラインのヘマトクリットの平均値はダプロデュスタット群 (30.35%) 及び対照群 (30.75%) で同程度であった。投与 4 週時にヘマトクリットはいずれの群においても上昇し、その後治療期を通して維持されたが、28 週のフォローアップ時には低下した (図 19)。

ESA 使用者において、ベースラインのヘマトクリットの平均値はダプロデュスタット群 (31.88%) 及び対照群 (31.52%) で同程度であった。ダプロデュスタット群では、ヘマトクリットは試験期間中ベースライン付近を推移し、投与 24 週時にベースラインからわずかに低下し、28 週のフォローアップ時にはさらに低下した。対照群ではヘマトクリットは投与 24 週時までの試験期間を通して上昇し、28 週のフォローアップ時にもベースラインを上回っていた (図 20)。

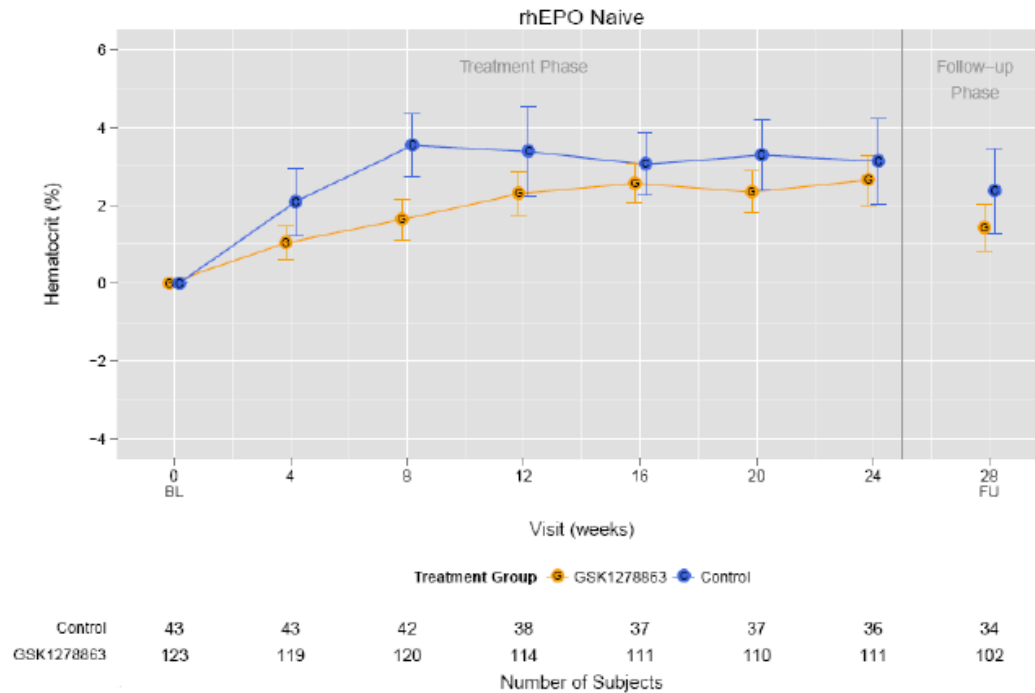


図 19 ESA 非使用者における評価時点別のベースラインからのヘマトクリットの変化量（平均値及び 95%信頼区間）（ITT 集団：全体集団）

Data Source: PHII13747 CSR Figure 7.034

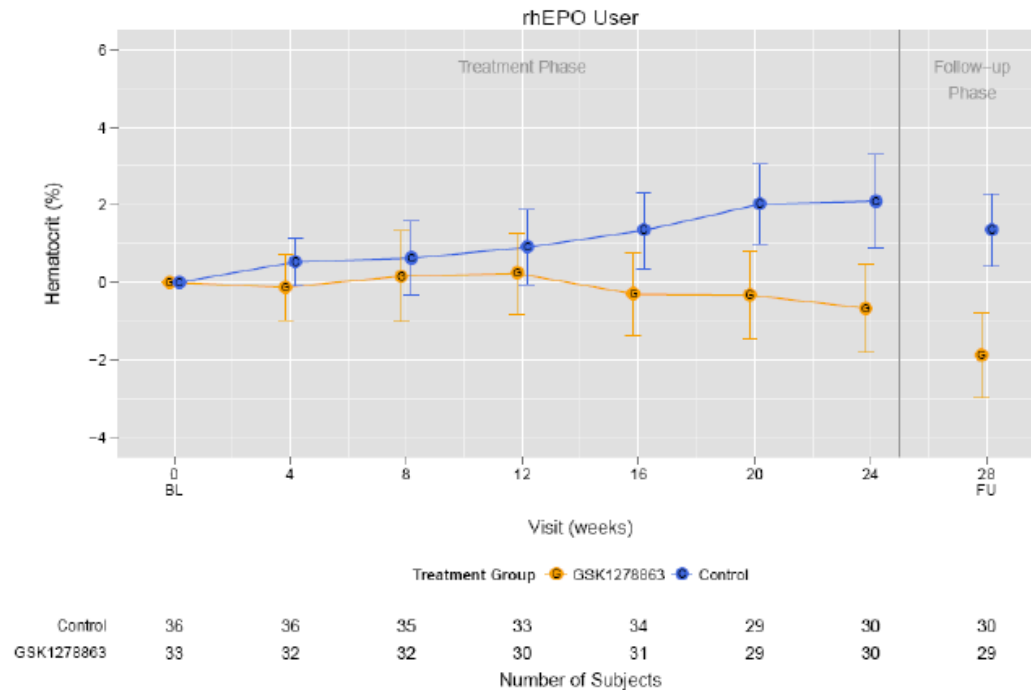


図 20 ESA 使用者における評価時点別のベースラインからのヘマトクリットの変化量（平均値及び 95%信頼区間）（ITT 集団：全体集団）

Data Source: PHII13747 CSR Figure 7.034

12.2.3.2. 赤血球数

ESA 非使用者において、ベースラインの赤血球数の平均値はダプロデュスタット群 ($3.28 \times 10^{12}/L$) 及び対照群 ($3.29 \times 10^{12}/L$) で同程度であった。投与 4 週時には赤血球数はいずれの群においても増加し、治療期を通して維持されたが、28 週のフォローアップ時には減少した (図 21)。

ESA 使用者において、ベースラインの赤血球数の平均値はダプロデュスタット群 ($3.46 \times 10^{12}/L$) 及び対照群 ($3.41 \times 10^{12}/L$) で同程度であった。ダプロデュスタット群では投与 24 週時にベースラインから若干減少し、28 週のフォローアップ時にはさらに減少したものの、試験期間中はベースライン付近に維持された。対照群では投与 24 週時までの試験期間を通して増加し、28 週のフォローアップ時にもベースラインを上回っていた (図 22)。

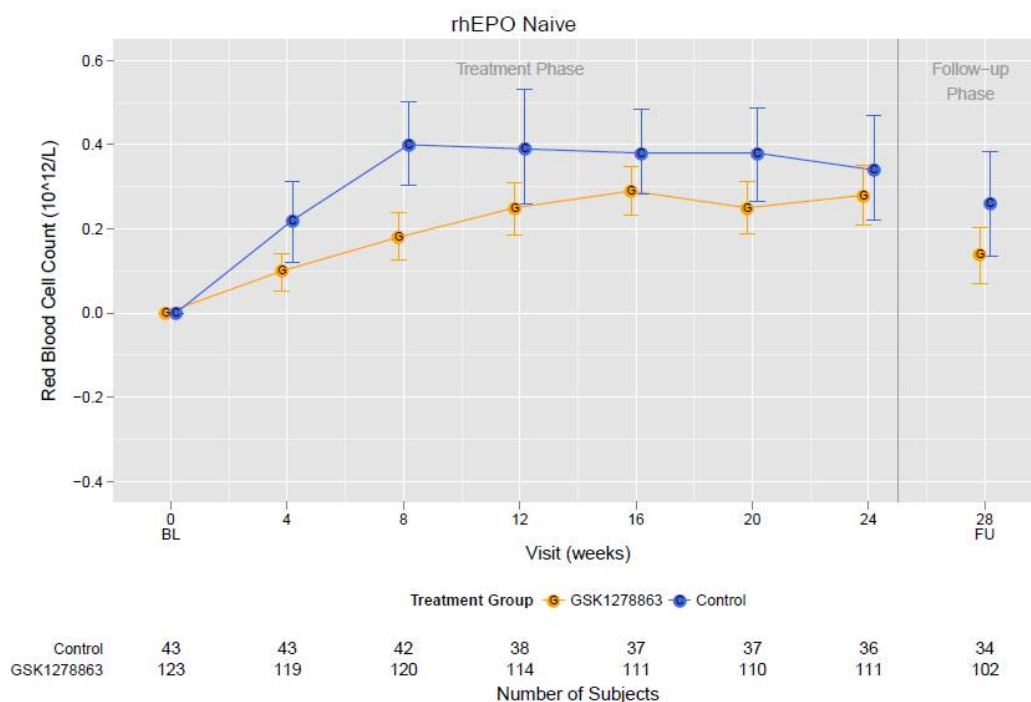


図 21 ESA 非使用者における評価時点別のベースラインからの赤血球数の変化量
(平均値及び 95%信頼区間) (ITT 集団: 全体集団)

Data Source: PHII13747 CSR Figure 7.036

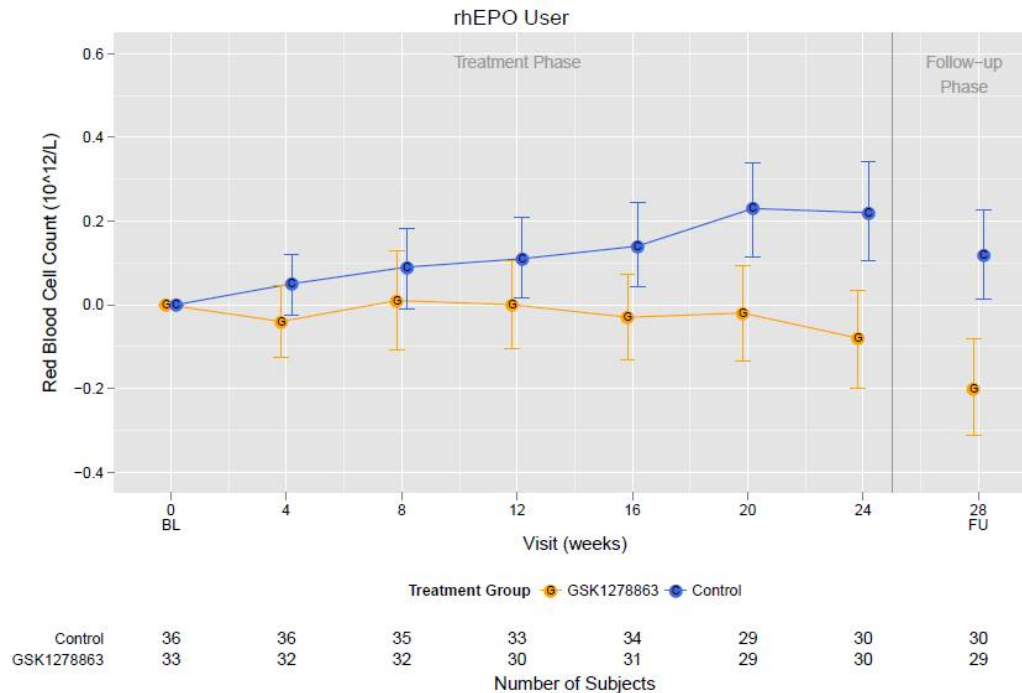


図 22 ESA 使用者における評価時点別のベースラインからの赤血球数の変化量
(平均値及び 95%信頼区間) (ITT 集団：全体集団)

Data Source: PH113747 CSR Figure 7.036

12.2.3.3. 網状赤血球数

ESA 非使用者において、ベースラインの網状赤血球数（比率）の平均値はダプロデュスタット群（1.68%）及び対照群（1.71%）で同程度であった。ダプロデュスタット群では、網状赤血球数は投与 24 週時まで試験期間を通してベースラインと同程度であった。28 週のフォローアップ時における網状赤血球数（比率）の平均値はベースライン値を下回っていた。対照群では投与 8 週時にベースラインから低下し、投与 16 週時まで維持した後、投与 20 週から投与 24 週時まで徐々に上昇した。投与 24 週時及び投与 28 週のフォローアップ時ではベースライン値を下回っていた（図 23）。

ESA 使用者において、ベースラインの網状赤血球数（比率）の平均値はダプロデュスタット群（1.56%）及び対照群（1.53%）で同程度であった。ダプロデュスタット群では、網状赤血球数は投与 24 週時までの試験期間を通して上昇し、28 週のフォローアップ時にはベースライン値を上回った。対照群では試験期間を通してベースラインと同程度であったが、投与 24 週時にベースラインからわずかに低下した。28 週のフォローアップ時はベースラインと同程度であった（図 24）。

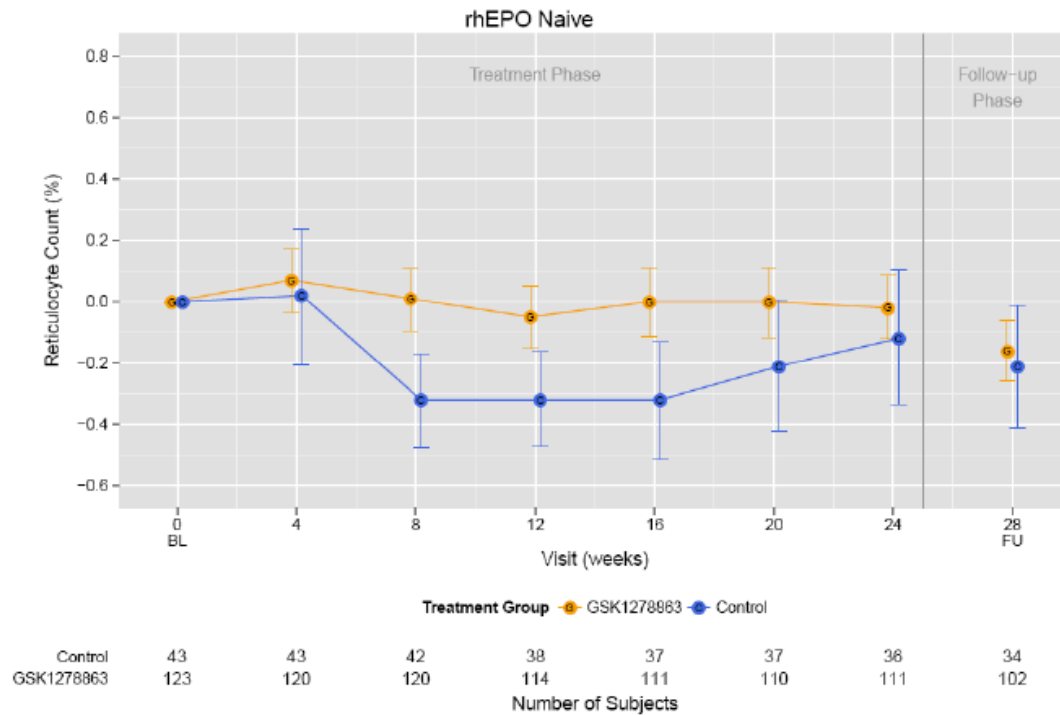


図 23 ESA 非使用者における評価時点別のベースラインからの網状赤血球数（比率）の変化量（平均値及び 95%信頼区間）（ITT 集団：全体集団）

Data Source: PH1113747 CSR Figure 7.038

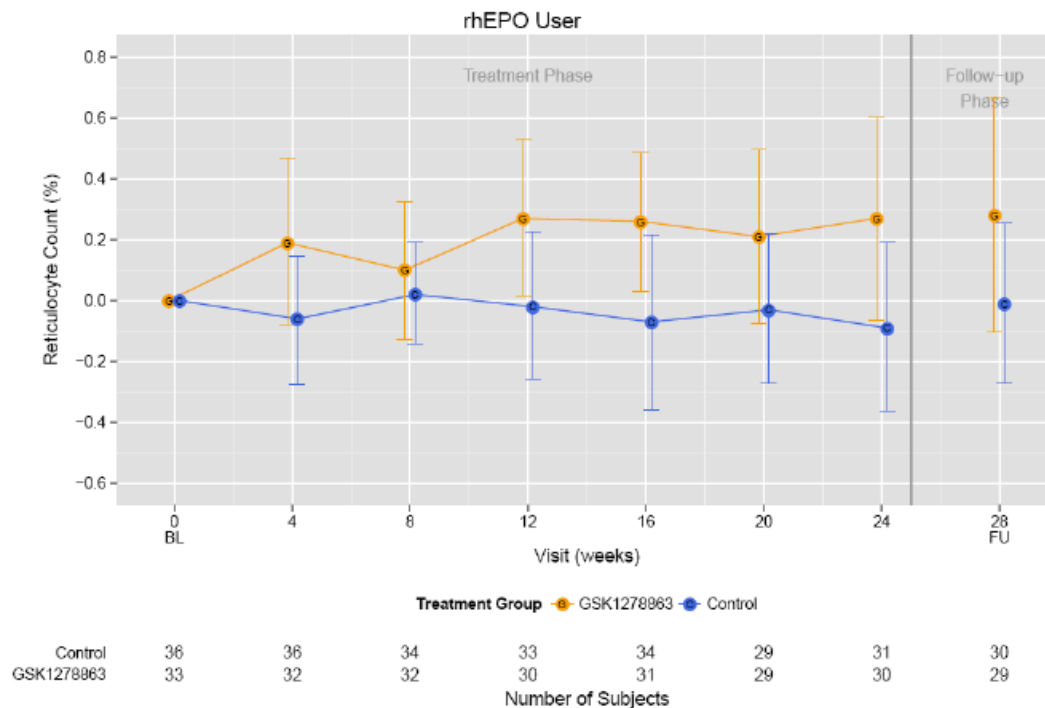


図 24 ESA 使用者における評価時点別ベースラインからの網状赤血球数（比率）の変化量（平均値及び 95%信頼区間）（ITT 集団：全体集団）

Data Source: PH1113747 CSR Figure 7.038

12.2.3.4. 平均赤血球容積（MCV）

ESA 非使用者及び ESA 使用者において、MCV のベースラインの平均値はダプロデュスタット群及び対照群で同程度であった。24 週間を通して、いずれの投与群でもほとんど又は全く変化がみられなかった（図 25）。28 週のフォローアップ時においてダプロデュスタット群ではベースライン値と同程度であったが対照群ではベースライン値から上昇した（図 25）。

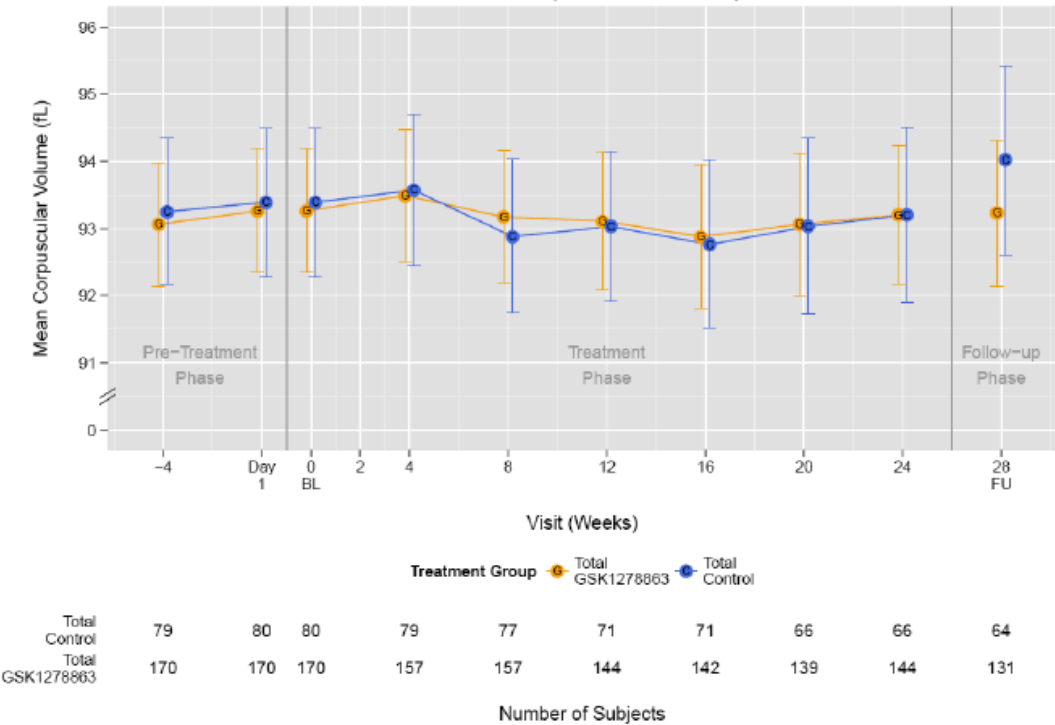


図 25 ESA 非使用者及び ESA 使用者における評価時点別の MCV
（平均値及び 95%信頼区間）（Safety 集団：全体集団）

Data Source: PHI113747 CSR Figure 8.09

12.2.3.5. 平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）

MCH のベースラインの平均値はダプロデュスタット群及び対照群で同程度であった。試験期間中、いずれの投与群でもほとんど又は全く変化がみられなかった（図 26）。

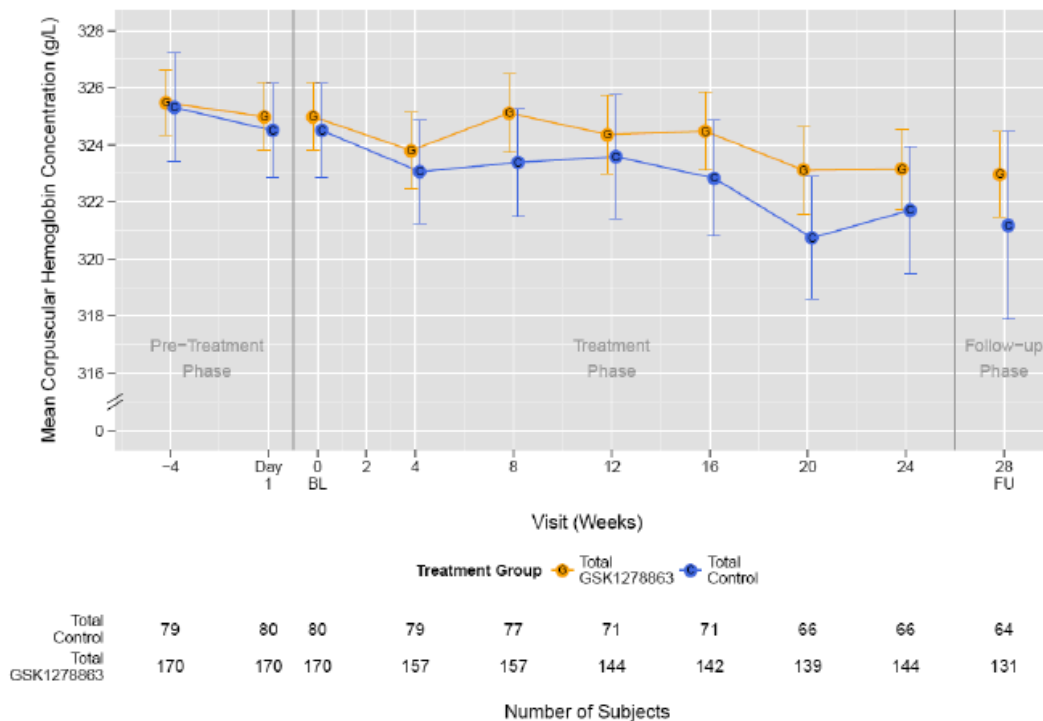


図 26 ESA 非使用者及び ESA 使用者における評価時点別の MCH
(平均値及び 95%信頼区間) (Safety 集団 : 全体集団)

Data Source: PHI113747 CSR Figure 8.11

12.2.4. 薬力学マーカー

12.2.4.1. エリスロポエチン (EPO)

ベースラインの平均 EPO 値はダプロデュスタット群及び対照群で同程度であった (表 12)。投与 24 週時までの試験期間を通して、ダプロデュスタット群の EPO 値 (ダプロデュスタット投与前値) はベースラインに近い値もしくはベースライン値を下回っており、ダプロデュスタット 1 日 1 回投与による EPO 蓄積はないことが示された。ダプロデュスタット投与後 (投与 3~15 時間の間に採血) の EPO の変化量 (中央値) は小さく、試験期間を通して概ね対照群よりも低かった。ただし、対照群では各来院時の EPO 採血は前回の ESA 投与からの経過時間にかかわらず行われたため、群間比較に関して明確な結論を述べることはできない。ESA 非使用者では、対照群の EPO 値 (投与前値) の平均濃度は投与 20 週時に約 20 IU/L 上昇したが、投与 24 週時にはベースライン値に戻った。

表 12 EPO (IU/L) のベースラインからの最大変化量 (ITT 集団 : 全体集団)

		ESA Naive		ESA User		Total	
Visit		Daprodustat (N=123)	Control (N=43)	Daprodustat (N=33)	Control (N=36)	Daprodustat (N=156)	Control (N=79)
Baseline ^a	n ^b	123	42	33	36	156	78
	Mean	13.64	12.73	17.15	16.21	14.38	14.34
	(SD)	(9.785)	(6.490)	(20.712)	(15.135)	(12.884)	(11.384)
	Median	10.39	11.57	11.60	11.08	10.53	11.39
	Min - Max	2.5 - 63.0	2.5 - 31.4	6.0 - 100.3	2.5 - 61.5	2.5 - 100.3	2.5 - 61.5
Maximum Observed EPO	Mean	20.91	39.78	20.84	42.06	20.90	40.83
	(SD)	(16.723)	(94.501)	(12.351)	(45.014)	(15.862)	(75.349)
	Median	15.44	18.34	17.76	28.10	16.06	19.24
	Min - Max	4.2 - 109.3	4.9 - 620.6	8.0 - 52.7	5.2 - 238.9	4.2 - 109.3	4.9 - 620.6
Maximum Observed CFB in EPO	Mean	7.27	27.05	3.69	25.85	6.52	26.49
	(SD)	(12.744)	(94.999)	(20.554)	(38.890)	(14.738)	(74.116)
	Median	4.47	5.65	5.72	10.36	4.71	6.89
	Min - Max	-17.0 - 82.3	-19.5 - 610.9	-78.0 - 42.2	-24.9 - 187.6	-78.0 - 82.3	-24.9 - 610.9

Data Source: PHI113747 CSR Table 7.042

CFB = Change from baseline

a. Baseline is the last pre-dose value.

b. Number of subjects with baseline measurement and at least one post-baseline measurement.

12.2.4.2. 血管内皮増殖因子 (VEGF)

のベースラインの平均 VEGF 値は ESA 非使用者及び ESA 使用者のいずれにおいても投与群間で同程度であった (図 27、図 28)。VEGF 値はばらつきが大きく、24 週間の試験期間中、いずれの投与群においてもベースラインからの最大変化量の評価を含めて一貫した変化はみられなかった。PK/PD モデルを用いた VEGF の解析結果については別途報告する。

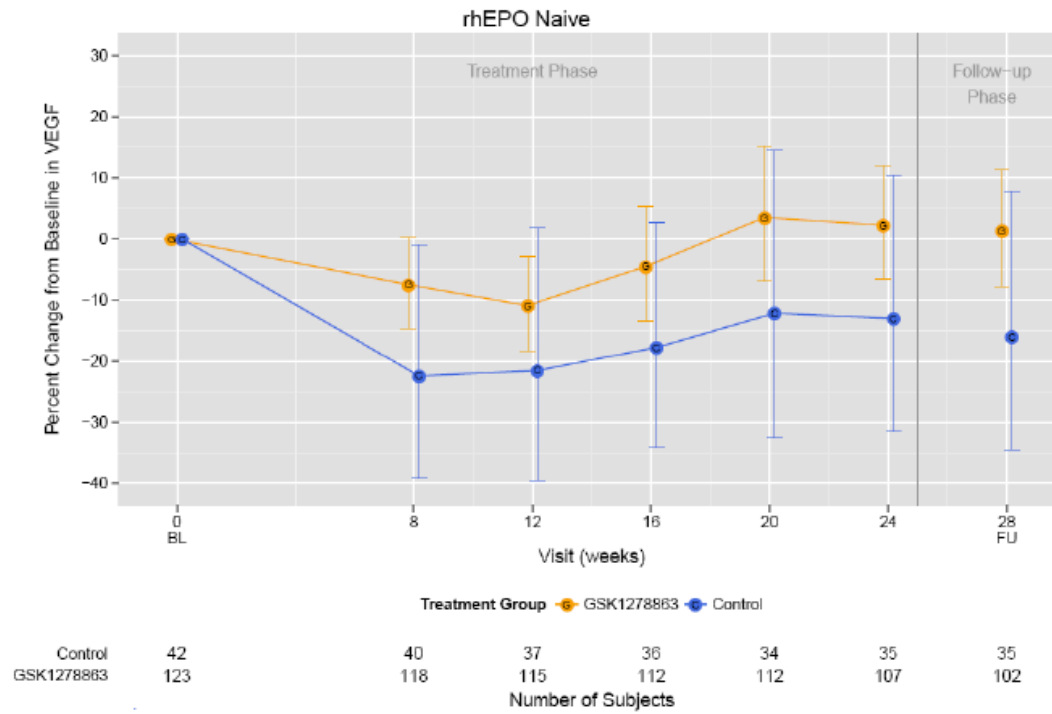


図 27 ESA 非使用者における VEGF (ng/L) (投与前値) のベースラインからの変化率 (平均値、95%信頼区間) (ITT 集団 : 全体集団)

Data Source: PHI113747 CSR Figure 7.044

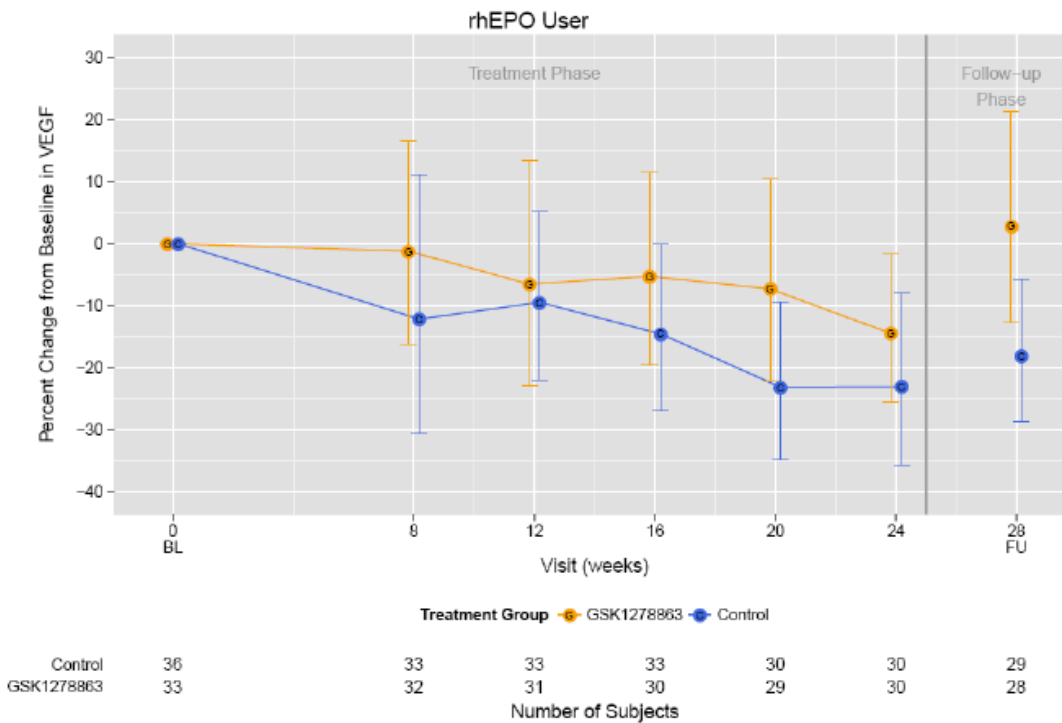


図 28 ESA 使用者における VEGF (ng/L) (投与前値) のベースラインからの変化率 (平均値、95%信頼区間) (ITT 集団 : 全体集団)

Data Source: PHI113747 CSR Figure 7.044

12.2.5. 用量調節

試験期間中のダプロデュスタットの用量の範囲は 0.5～8 mg であり、10 mg（最高用量）を投与された被験者はいなかった。ダプロデュスタットの処方用量うち 73%が 1～4 mg、33%が 1 mg、30%が 2 mg、10%が 4 mg であった。用量が最も低く、プラセボが最も多く使用されたのは ESA 非使用者でダプロデュスタットの開始用量が 1 mg のグループであった。ESA 非使用者で開始用量が 1 mg の被験者は 79 例であった。このうち投与 20 週時に治験を継続していたのは 71 例であり、そのうち投与 20 週時にプラセボを投与された（投与量 0 mg）被験者は 19 例（27%）であった。

ダプロデュスタット群では、ESA 非使用者及び ESA 使用者のいずれにおいても、用量調節回数（中央値）は試験期間中で 2 回（表 13）、投与 12～24 週時で 1 回であった。用量調節の多くは投与 4 週時に行われた。ESA 非使用者の 17%及び ESA 使用者の 6%は、試験期間中に Hgb 値が 13.0 g/dL 以上となったために用量調節アルゴリズムに従いダプロデュスタットを休薬した（投与量が 0 mg となった）。投与 20 週時の最終用量（中央値）は ESA 非使用者で 1 mg、ESA 使用者で 2 mg であった。

ESA 非使用者では、以下の共変量のカテゴリ別に解析した結果最終投与量に対する有意な影響が認められた（図 29）。

- ベースライン Hgb ($p<0.001$) : ベースライン Hgb 値が 8.5 g/dL 未満の被験者の最終投与量は 8.5 g/dL 以上 9.5 g/dL 未満の被験者に比べて高かった。ベースライン Hgb 値が 8.5 g/dL 以上 9.5 g/dL 未満の被験者の最終投与量は 9.5 g/dL 以上の被験者に比べて高かった。
- ベースライン hsCRP ($p=0.012$) : ベースライン hsCRP が 1.9 mg/L 以下の被験者の最終投与量は 1.9 mg/L 超の被験者に比べて低かった。

表 13 用量調節の要約 (ITT 集団 : 全体集団)

		ESA Naive	ESA User	Total
		Daprodustat (N=123)	Daprodustat (N=33)	Daprodustat (N=156)
Subjects with Dose Adjustments	N (%)	102 (83)	26 (79)	128 (82)
Number of Dose Adjustments	n	184	45	229
	Mean	1.8	1.7	1.8
	(SD)	(0.82)	(0.72)	(0.80)
	Median	2.0	2.0	2.0
	Mode	2	1	2
	Min - Max	1 - 5	1 - 3	1 - 5
Dose Adjustments Frequency, n (%)	One	39 (32)	11 (33)	50 (32)
	Two	50 (41)	11 (33)	61 (39)
	Three	8 (7)	4 (12)	12 (8)
	Four	4 (3)	0	4 (3)
	Five or more	1 (<1)	0	1 (<1)
Timing of Dose Adjustments, n (%)	Week 4	78 (63)	21 (64)	99 (63)
	Week 8	24 (20)	6 (18)	30 (19)
	Week 12	30 (24)	7 (21)	37 (24)
	Week 16	30 (24)	6 (18)	36 (23)
	Week 20	22 (18)	5 (15)	27 (17)
Starting Dose	n	123	33	156
	Mean	1.50	2.00	1.61
	(SD)	(0.833)	(0.000)	(0.767)
	Median	1.00	2.00	1.00
	Mode	1.00	2.00	1.00
	Min - Max	1.0 - 4.0	2.0 - 2.0	1.0 - 4.0
Final Dose	n	123	33	156
	Mean	1.75	1.86	1.77
	(SD)	(1.809)	(1.692)	(1.780)
	Median	1.00	2.00	1.00
	Mode	1.00	2.00	1.00
	Min - Max	0.0 - 8.0	0.0 - 8.0	0.0 - 8.0
Cumulative Dose	n	123	33	156
	Mean	249.75	320.42	264.70
	(SD)	(186.921)	(214.865)	(194.603)
	Median	195.00	236.50	199.00
	Min - Max	34.0 - 850.0	56.0 - 982.0	34.0 - 982.0
Number of Subjects with Dose Withheld, n (%)	-	21 (17)	2 (6)	23 (15)
Number of Weeks Dose Withheld, n (%)	0	102 (83)	30 (91)	132 (85)
	>0-4	4 (3)	2 (6)	6 (4)
	>4-8	8 (7)	0	8 (5)
	>8-12	8 (7)	0	8 (5)
	>12	1 (<1)	0	1 (<1)

Data Source: PHI113747 CSR Table 7.050

Note: Daprodustat Dose is in mg/day. Output is applicable to Daprodustat subjects only.

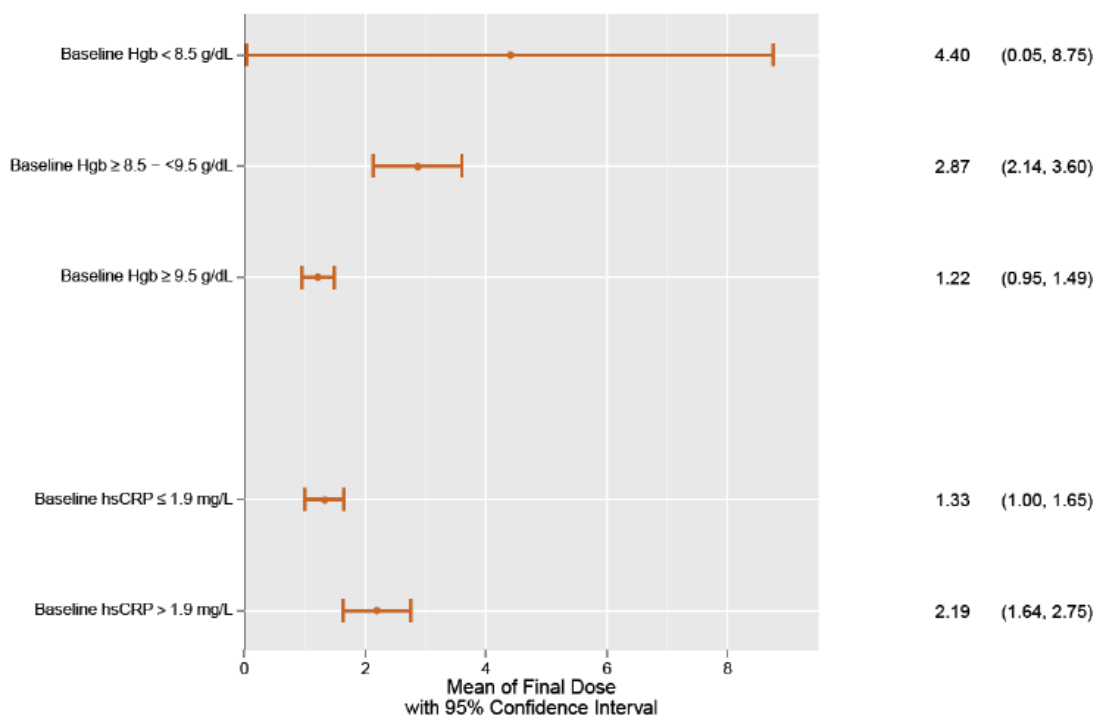


図 29 ESA 非使用者におけるカテゴリ共変量別のダプロデュスタットの平均最終投与量のフォレストプロット（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団：全体集団）

Data Source: PHII13747 CSR Figure 7.095

12.2.5.1. 静注鉄の投与

鉄剤の静脈内投与を受けた被験者の割合は、ESA 非使用者では対照群（3 例、7%）に比べてダプロデュスタット群（20 例、16%）で高かったが、ESA 使用者ではダプロデュスタット群（3 例、9%）及び対照群（4 例、11%）で同程度であった。

12.2.6. 探索的評価項目

12.2.6.1. 高感度 C-反応性蛋白（hsCRP）

ESA 非使用者において、ベースラインの hsCRP の幾何平均値は対照群（1.94 mg/L）に比べてダプロデュスタット群（2.39 mg/L）で高かった。hsCRP の幾何平均値は両群において投与 24 週時に上昇したが、各評価時点でのばらつきが大きかった。

ESA 使用者において、ベースラインの hsCRP の幾何平均値はダプロデュスタット群（2.10 mg/L）及び対照群（1.96 mg/L）で同程度であった。ダプロデュスタット群の hsCRP の幾何平均値は投与 24 週時にベースラインと同程度であったが、各評価時点でのばらつきが大きかった。対照群では hsCRP の幾何平均値は投与 24 週時にベースラインから上昇した。

12.2.6.2. 高感度インターロイキン-6 (hsIL-6)

ESA 非使用者ではベースラインの hsIL-6 の平均値は対照群 (3.87 ng/L) に比べてダプロデュスタット群 (5.96 ng/L) で高かった。hsIL-6 は両群において投与 24 週時にベースラインからわずかに低下したが、各評価時点でのばらつきが大きかった。

ESA 使用者ではベースラインの hsIL-6 の平均値はダプロデュスタット群 (5.17 ng/L) 及び対照群 (5.15 ng/L) で同程度であった。ダプロデュスタット群では投与 24 週時にベースラインから上昇したが、各評価時点でのばらつきは大きかった。対照群では投与 24 週時にベースラインから低下した。

12.2.6.3. 線維芽細胞増殖因子 (FGF-23)

ESA 非使用者及び ESA 使用者のいずれにおいてもベースラインの FGF-23 の幾何平均値はダプロデュスタット群に比べて対照群で高かった。両群において FGF-23 は投与 24 週時にベースラインから上昇したが各評価時点でのばらつきは大きかった。

12.2.6.4. 脂質パラメータ

ESA 非使用者では投与 24 週時にいずれの群においてもアポリポ蛋白 A1、アポリポ蛋白 B、総コレステロール、直接法による HDL-C 及び LDL-C はベースラインと同程度であり、アポリポ蛋白 B100 はベースラインから上昇した。アポリポ蛋白 B100 の上昇は両群で同程度であった。

ESA 使用者では投与 24 週時にいずれの群においてもアポリポ蛋白 A1、アポリポ蛋白 B、アポリポ蛋白 B100、総コレステロール、直接法による HDL-C 及び LDL-C はベースラインと同程度であった。

ESA 非使用者及び ESA 使用者のいずれにおいても、投与 24 週時には直接法による LDL-C/HDL-C 比及びアポリポ蛋白 B100/アポリポ蛋白 A1 比はベースラインからほとんど又は全く変化しなかった。

LDL-C、HDL-C 及び VLDL-C の粒子濃度及び粒子サイズへの影響を lipid lipoprofile 解析で評価した。24 週時のベースラインからの変化は、これらのパラメータの粒子濃度及び粒子サイズにほとんど又は全く変化がみられなかったことを示していた。粒子濃度の分布から ESA 使用者における小粒子 LDL-C の低下がダプロデュスタット群では 82 nmol/L、対照群では 1.38 nmol/L であった。

12.2.6.5. eGFR、シスタチン C、尿蛋白/クレアチニン比

eGFR (糸球体濾過量)

ESA 非使用者において、ベースラインの eGFR の平均値はダプロデュスタット群 (21.3 mL/min/1.73m²) 及び対照群 (19.4 mL/min/1.73m²) で同程度であった。投与 24 週時に eGFR はダプロデュスタット群ではベースラインと同程度であり、対照群ではベースラインからわずかに低下した。28 週のフォローアップ時にはダプロデュスタット群ではベースラインと同程度であり、対照群ではベースラインをわずかに下回っていた。

ESA 使用者において、ベースラインの eGFR の平均値はダプロデュスタット群 (17.9 mL/min/1.73m²) 及び対照群 (18.8 mL/min/1.73m²) で同程度であった。投与 24 週時には両群でベースラインからわずかに低下し、低下の幅は各評価時点において一貫して対照群に比べてダプロデュスタット群では小さかった。28 週のフォローアップ時には両群においてベースラインをわずかに下回っていた。

シスタチン C

ESA 非使用者においてベースラインのシスタチン C の幾何平均値はダプロデュスタット群 (2.44 mg/L) 及び対照群 (2.52 mg/L) で同程度であった。投与 24 週時にはベースラインからの上昇は対照群で大きかったものの両群で上昇した。しかし各評価時点でのばらつきは大きかった。

ESA 使用者においてベースラインのシスタチン C の幾何平均値はダプロデュスタット群 (2.73 mg/L) 及び対照群 (2.72 mg/L) で同程度であった。投与 24 週時には両群でベースラインから上昇したが、各評価時点でのばらつきは大きかった。

尿蛋白／クレアチニン比

ESA 非使用者においてベースラインの尿蛋白／クレアチニン比の平均値は、ダプロデュスタット群 (1.24 g/g creat) に比べて対照群 (2.08 g/g creat) で高かった。投与 24 週時には両群ともベースラインと同程度であった。

ESA 使用者においてベースラインの尿蛋白／クレアチニン比の平均値は対照群 (1.71 g/g creat) に比べてダプロデュスタット群 (2.12 g/g creat) で高かった。投与 24 週時には両群においてベースラインと同程度であった。

12.2.6.6. 糖化アルブミン

糖化アルブミンのベースラインの平均値はダプロデュスタット群及び対照群で同程度であった。ダプロデュスタット群、対照群共に投与 24 週時に糖化アルブミンはベースラインと同程度であったが、各評価時点でのばらつきは大きかった。

12.2.6.7. 健康関連 QOL

ベースラインの SF-36 のすべての下位尺度のスコアは ESA 非使用者及び ESA 使用者のいずれにおいてもダプロデュスタット群及び対照群で同程度であった。ダプロデュスタット群では投与 4 週時のスコアはわずかに変化したけどほとんど変化は認められなかった。ESA 非使用者及び ESA 使用者をあわせたダプロデュスタット群及び対照群の下位尺度の各スコアに関して、投与 24 週時にベースラインからほとんど又は全く変化がみられなかった。

12.3. 安全性の結果

12.3.1. 治験薬の曝露

ダプロデュスタットの曝露期間は ESA 非使用者及び ESA 使用者で同程度であり、ダプロデュスタット群全体では平均値が 146.6 日 (20.9 週間)、中央値が 168.0 日 (24.0 週間) であった (表 14)。

表 14 治験薬の曝露状況 (Safety 集団 : 全体集団)

		ESA Naive		ESA User		Total	
		Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
Average Dose ^a	n	134	45	36	35	170	80
	Mean (SD)	1.569 (1.0932)	4.675 (4.1103)	1.997 (1.1226)	9.569 (6.6011)	1.659 (1.1100)	6.816 (5.8422)
	Median	1.246	4.294	1.934	7.437	1.340	5.236
	Min - Max	0.23 - 5.05	0.00 - 20.16	0.82 - 5.58	1.30 - 31.94	0.23 - 5.58	0.00 - 31.94
Cumulative dose ^b	n	134	45	36	35	170	80
	Mean (SD)	230.66 (190.193)	715.06 (675.655)	296.06 (221.316)	1521.02 (1136.468)	244.51 (198.317)	1067.67 (985.899)
	Median	172.00	614.23	209.50	1064.32	189.50	809.75
	Min - Max	1.0 - 850.0	0.0 - 3387.7	4.0 - 982.0	131.0 - 5366.4	1.0 - 982.0	0.0 - 5366.4
Days on study drug	n	134	41	36	35	170	76
	Mean (SD)	146.7 (48.70)	110.3 (57.43)	145.9 (52.40)	135.2 (41.13)	146.6 (49.35)	121.8 (51.79)
	Median	167.0	115.0	168.0	148.0	168.0	142.0
	Min - Max	1 - 183	1 - 175	2 - 176	28 - 178	1 - 183	1 - 178
Days on study ^c	n	134	45	36	35	170	80
	Mean (SD)	147.8 (48.78)	152.3 (40.61)	147.9 (52.92)	157.9 (28.92)	147.8 (49.52)	154.7 (35.87)
	Median	168.0	168.0	169.0	168.0	168.0	168.0
	Min - Max	1 - 182	29 - 188	2 - 179	53 - 177	1 - 182	29 - 188

Data Source: PHII13747 CSR Table 8.01

a. Daprodustat in mg/day and ESA is standardized in terms of Epoetin IV dose and reported in IU/kg/day.

b. Control arms are in IU/kg and Daprodustat arms are in mg.

c. Study treatment phase derived as randomization to end of treatment (EoT=Week 24 visit date or EW(IP) date minus 1 day).

Note: Days on study treatment is greater than days on study for a subject, due to data discrepancy in study medication records.

12.3.2. 有害事象

有害事象の概略を表 15 に示す。

表 15 有害事象の概略 (Safety 集団 : 全体集団)

	ESA Naive		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=134) n (%)	Control (N=45) n (%)	Daprodustat (N=36) n (%)	Control (N=35) n (%)	Daprodustat (N=170) n (%)	Control (N=80) n (%)
All On-therapy AE	89 (66)	32 (71)	30 (83)	22 (63)	119 (70)	54 (68)
Post-therapy Adverse Events	23 (17)	4 (9)	10 (28)	10 (29)	33 (19)	14 (18)
On-therapy treatment related Event	13 (10)	0	3 (8)	0	16 (9)	0
Deaths	2 (1)	0	2 (6)	1 (3)	4 (2)	1 (1)
On-therapy SAEs	20 (15)	6 (13)	6 (17)	7 (20)	26 (15)	13 (16)
On-therapy Treatment-related SAEs	2 (1)	0	0	0	2 (1)	0
Withdrawals due to On-Therapy AEs	16 (12)	1 (2)	2 (6)	1 (3)	18 (11)	2 (3)
AEs of Special Interest	14 (10)	4 (9)	0	2 (6)	14 (8)	6 (8)
Any MACE	3 (2)	0	2 (6)	1 (3)	5 (3)	1 (1)
Any MACE+ [1]	5 (4)	2 (4)	2 (6)	2 (6)	7 (4)	4 (5)

Data Source: PHII13747 CSR Table 8.05, Table 8.06, Table 8.11, Table 8.13, Table 8.14, Table 8.15, Table 8.16, Table 8.17, Table 8.18, Listing 8.05

12.3.2.1. 比較的良好にみられた有害事象

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及び対照群で同程度であった（表 16）。ダプロデュスタット群でよくみられた（5%以上に発現した）有害事象は鼻咽頭炎、下痢、及び悪心であった。

表 16 治療期に発現した有害事象
（いずれかの投与群で 5%以上に発現）（Safety 集団：全体集団）

System Organ Class Preferred Term	ESA Naive		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=134) n (%)	Control (N=45) n (%)	Daprodustat (N=36) n (%)	Control (N=35) n (%)	Daprodustat (N=170) n (%)	Control (N=80) n (%)
有害事象発現例数	89 (66)	32 (71)	30 (83)	22 (63)	119 (70)	54 (68)
感染症および寄生虫症	32 (24)	15 (33)	14 (39)	8 (23)	46 (27)	23 (29)
鼻咽頭炎	15 (11)	2 (4)	5 (14)	1 (3)	20 (12)	3 (4)
結膜炎	1 (<1)	0	2 (6)	0	3 (2)	0
気管支炎	2 (1)	1 (2)	0	2 (6)	2 (1)	3 (4)
胃腸障害	29 (22)	11 (24)	5 (14)	9 (26)	34 (20)	20 (25)
下痢	10 (7)	0	0	6 (17)	10 (6)	6 (8)
悪心	7 (5)	1 (2)	1 (3)	0	8 (5)	1 (1)
便秘	4 (3)	1 (2)	1 (3)	2 (6)	5 (3)	3 (4)
直腸出血	0	0	0	2 (6)	0	2 (3)
筋骨格系および結合組織障害	18 (13)	8 (18)	3 (8)	5 (14)	21 (12)	13 (16)
関節痛	2 (1)	2 (4)	1 (3)	2 (6)	3 (2)	4 (5)
背部痛	1 (<1)	1 (2)	1 (3)	2 (6)	2 (1)	3 (4)
代謝および栄養障害	17 (13)	6 (13)	4 (11)	3 (9)	21 (12)	9 (11)
高カリウム血症	2 (1)	0	2 (6)	1 (3)	4 (2)	1 (1)
痛風	2 (1)	0	1 (3)	2 (6)	3 (2)	2 (3)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (7)	5 (11)	5 (14)	6 (17)	14 (8)	11 (14)
末梢性浮腫	5 (4)	0	2 (6)	2 (6)	7 (4)	2 (3)
疲労	2 (1)	1 (2)	1 (3)	2 (6)	3 (2)	3 (4)
臨床検査	11 (8)	4 (9)	5 (14)	3 (9)	16 (9)	7 (9)
血圧上昇	1 (<1)	0	1 (3)	2 (6)	2 (1)	2 (3)
血管障害	12 (9)	1 (2)	4 (11)	1 (3)	16 (9)	2 (3)
高血圧	3 (2)	1 (2)	3 (8)	1 (3)	6 (4)	2 (3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (7)	5 (11)	1 (3)	2 (6)	10 (6)	7 (9)
鼻出血	2 (1)	0	1 (3)	2 (6)	3 (2)	2 (3)
皮膚および皮下組織障害	8 (6)	6 (13)	2 (6)	1 (3)	10 (6)	7 (9)
そう痒症	0	4 (9)	0	0	0	4 (5)

Data Source: PHII13747 CSR Table 8.07

MedDRA Ver. 17.1/ MedDRA J Ver. 17.1

Note: Subjects reporting one or more events of the same AE are counted once.

12.3.2.2. 治験薬と因果関係のある有害事象

治験薬と因果関係があると判断された治療期間中の有害事象の発現例数は、ダプロデュスタット群で 16 例（9%）であったが対照群では 0 例であった（表 17）。ダプロデュスタット群で 1%以上の被験者に発現した事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加、消化不良、及び黄斑浮腫であった。3 例以上の被験者に発現した事象はなかった。

表 17 治験薬と因果関係のある有害事象の発現割合（Safety 集団：全体集団）

Preferred Term	ESA Naive		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=134) n (%)	Control (N=45) n (%)	Daprodustat (N=36) n (%)	Control (N=35) n (%)	Daprodustat (N=170) n (%)	Control (N=80) n (%)
有害事象発現例数	13 (10)	0	3 (8)	0	16 (9)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1)	0	0	0	2 (1)	0
消化不良	2 (1)	0	0	0	2 (1)	0
黄斑浮腫	2 (1)	0	0	0	2 (1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
便秘	0	0	1 (3)	0	1 (<1)	0
下痢	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
湿疹	0	0	1 (3)	0	1 (<1)	0
駆出率減少	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
好酸球増加症	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
胃潰瘍	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
低カリウム血症	0	0	1 (3)	0	1 (<1)	0
注射部位血腫	0	0	1 (3)	0	1 (<1)	0
間欠性跛行	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
悪心	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
腎機能障害	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
血清フェリチン減少	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
傾眠	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
トランスフェリン飽和度低下	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0

Data Source: PHI13747 CSR Table 8.11

MedDRA Ver. 17.1/ MedDRA J Ver. 17.1

Note: Subjects reporting one or more events of the same AE are counted once.

12.3.2.3. 重症度別の有害事象

すべての投与群において、治療期間中に発現した有害事象の多くは、重症度が軽度又は中等度と報告された。重度と報告された有害事象は、ダプロデュスタット群で 17 例（10%）、対照群で 8 例（10%）であった。重症度が重度の有害事象のうち、いずれの投与群においても 2 例以上で報告された事象はなかった。

12.3.3. 死亡

ダプロデュスタット群では 4 例（2%）、対照群では 1 例（1%）の被験者が死亡した。その内訳はダプロデュスタット群でうっ血性心不全が 2 例、心筋虚血が 1 例、胆嚢腺癌が 1 例であり、対照群ではうっ血性心不全 1 例であった。治験薬と因果関係があると判断された事象はなかった。

12.3.4. 重篤な有害事象

被験者全体において、治療期間中に発現した重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）の発現割合は 24 週間の試験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った（表 18）。両群でよくみられた（2%以上に発現した）有害事象は慢性腎不全であった。

表 18 治療期に発現した重篤な有害事象の発現割合 (Safety 集団 : 全体集団)

Preferred Term	ESA Naive		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=134) n (%)	Control (N=45) n (%)	Daprodustat (N=36) n (%)	Control (N=35) n (%)	Daprodustat (N=170) n (%)	Control (N=80) n (%)
有害事象発現例数	20 (15)	6 (13)	6 (17)	7 (20)	26 (15)	13 (16)
慢性腎不全	2 (1)	2 (4)	1 (3)	1 (3)	3 (2)	3 (4)
肺炎	1 (<1)	1 (2)	1 (3)	0	2 (1)	1 (1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
狭心症	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
完全房室ブロック	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
うっ血性心不全	1 (<1)	0	0	1 (3)	1 (<1)	1 (1)
手根管症候群	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
脳微血管症	0	0	1 (3)	0	1 (<1)	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (<1)	0	0	1 (3)	1 (<1)	1 (1)
慢性閉塞性肺疾患	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
錯乱状態	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
糖尿病性血管障害	0	0	1 (3)	0	1 (<1)	0
検査結果偽陽性	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
水分過負荷	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
胃潰瘍	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
慢性糸球体腎炎	0	0	1 (3)	0	1 (<1)	0
肝癌	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
高血圧	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
低カリウム血症	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
精神状態変化	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
心筋虚血	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
起立性低血圧	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
慢性腎盂腎炎	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
小腸閉塞	0	0	1 (3)	0	1 (<1)	0
虫垂炎	0	1 (2)	0	0	0	1 (1)
心不全	0	1 (2)	0	0	0	1 (1)
蜂巣炎	0	1 (2)	0	0	0	1 (1)
胸痛	0	0	0	1 (3)	0	1 (1)
糖尿病性腎症	0	1 (2)	0	0	0	1 (1)
低血糖症	0	1 (2)	0	0	0	1 (1)
神経痛	0	0	0	1 (3)	0	1 (1)
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	1 (3)	0	1 (1)
直腸出血	0	0	0	1 (3)	0	1 (1)
腎不全	0	0	0	1 (3)	0	1 (1)
腎機能障害	0	0	0	1 (3)	0	1 (1)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.13

MedDRA Ver. 17.1/ MedDRA J Ver. 17.1

Note: Subjects reporting one or more events of the same AE are counted once.

治験薬と因果関係があると判断された重篤な有害事象は治療期間中に 2 例発現し、その内訳はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例、胃潰瘍が 1 例であった。いずれもダプロデュスタット群の被験者であった。

12.3.5. 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

被験者全体において治験薬の投与中止に至った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で対照群よりも高かった（表 19）。ダプロデュスタット群で多くみられた（1%以上に発現した）事象は慢性腎不全であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、ダプロデュスタット群で2例以上に発現した事象はなかった。

表 19 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合
(Safety 集団：全体集団)

Preferred Term	ESA Naive		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=134) n (%)	Control (N=45) n (%)	Daprodustat (N=36) n (%)	Control (N=35) n (%)	Daprodustat (N=170) n (%)	Control (N=80) n (%)
有害事象発現例数	16 (12)	1 (2)	2 (6)	1 (3)	18 (11)	2 (3)
慢性腎不全	2 (1) ^a	0	0	0	2 (1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1) ^{a,b}	0	0	0	1 (<1)	0
完全房室ブロック	1 (<1) ^a	0	0	0	1 (<1)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (<1) ^b	0	0	0	1 (<1)	0
うっ血性心不全	1 (<1) ^a	0	0	0	1 (<1)	0
心室血栓症	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
脳微小血管症	0	0	1 (3) ^a	0	1 (<1)	0
駆出率減少	1 (<1) ^b	0	0	0	1 (<1)	0
胃潰瘍	1 (<1) ^{a,b}	0	0	0	1 (<1)	0
びらん性胃炎	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
肝臓	1 (<1) ^a	0	0	0	1 (<1)	0
肝酵素上昇	0	0	1 (3)	0	1 (<1)	0
椎間板突出	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
精神状態変化	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
心筋虚血	1 (<1) ^a	0	0	0	1 (<1)	0
悪心	1 (<1) ^b	0	0	0	1 (<1)	0
肺炎	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
直腸出血	0	0	0	1 (3) ^a	0	1 (1)
腎機能障害	0	1 (2)	0	0	0	1 (1)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.16

MedDRA Ver. 17.1/ MedDRA J Ver. 17.1

Note: Subjects reporting one or more events of the same AE are counted once.

a. SAE (Data Source: PHI113747 CSR Table 8.13)

b. Assessed as treatment related by investigator (Data Source: PHI113747 CSR Table 8.11)

12.3.6. 特に関心のある有害事象

被験者全体について、特に関心のあ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（8%）及び対照群（8%）で同程度であった（表 20）。肺動脈性肺高血圧症及び関節リウマチの増悪はみられなかった。

表 20 特に関心のある有害事象の発現割合 (Safety 集団 : 全体集団)

AESI Preferred Term	ESA Naive		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=134) n (%)	Control (N=45) n (%)	Daprodustat (N=36) n (%)	Control (N=35) n (%)	Daprodustat (N=170) n (%)	Control (N=80) n (%)
有害事象発現例数	14 (10)	4 (9)	0	2 (6)	14 (8)	6 (8)
過度の赤血球生成に続発する血栓症及び／又は組織虚血	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
心室血栓症	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
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	5 (4)	1 (2)	0	2 (6)	5 (3)	3 (4)
心不全	1 (<1)	1 (2)	0	0	1 (<1)	1 (1)
うっ血性心不全	2 (1)	0	0	1 (3)	2 (1)	1 (1)
呼吸困難	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
左室不全	0	0	0	1 (3)	0	1 (1)
心筋虚血	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
心筋症	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
駆出率減少	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
肝癌	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
食道及び胃粘膜びらんの発現	2 (1)	2 (4)	0	0	2 (1)	2 (3)
びらん性十二指腸炎	0	1 (2)	0	0	0	1 (1)
胃潰瘍	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
胃炎	0	1 (2)	0	0	0	1 (1)
びらん性胃炎	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
増殖性網膜症、黄斑浮腫、脈絡膜血管新生	4 (3)	1 (2)	0	0	4 (2)	1 (1)
糖尿病網膜症	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
黄斑浮腫	3 (2)	1 (2)	0	0	3 (2)	1 (1)

Data Source: PH113747 CSR Table 8.17

MedDRA Ver. 17.1/ MedDRA J Ver. 17.1

Note: Subjects reporting one or more events of the same AE are counted once for the reported AE. AEs of special interest are manually-selected at the patient-level (i.e. following case-by-case blinded review).

12.3.6.1. 主要心血管イベント (MACE)

MACE は、被験者全体においてダプロデュスタット群で 5 例 [3%、4 例 (2%) の死亡を含む] に発現し、対照群で 1 例 (1%、死亡例) に発現した (表 21)。また、MACE+ [1] はダプロデュスタット群の 7 例 (4%)、対照群の 4 例 (5%) で発現した。試験期間中、脳卒中 (致死性、非致死性にかかわらず) の報告はなかった。MACE+ [1] を発現した被験者において用量及び時間との関連性は認められなかった (図 30)。

表 21 MACE の発現割合 (Safety 集団 : 全体集団)

	ESA Naive		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=134) n (%)	Control (N=45) n (%)	Daprodustat (N=36) n (%)	Control (N=35) n (%)	Daprodustat (N=170) n (%)	Control (N=80) n (%)
Any MACE Event	3 (2)	0	2 (6)	1 (3)	5 (3)	1 (1)
Any MACE + [1] Event	5 (4)	2 (4)	2 (6)	2 (6)	7 (4)	4 (5)
All Cause Mortality	2 (1)	0	2 (6)	1 (3)	4 (2)	1 (1)
CV Death	2 (1)	0	0	1 (3)	2 (1)	1 (1)
MI (fatal or non-fatal)	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
Stroke (fatal or non-fatal)	0	0	0	0	0	0
Heart Failure (CV Death and Hospitalization due to heart failure)	4 (3)	2 (4)	1 (3)	2 (6)	5 (3)	4 (5)

Data Source: PH113747 CSR Table 8.18

Note: A composite MACE is defined as all cause mortality, a non-fatal MI or a non-fatal stroke. MACE+[1] is defined as a MACE defined event or hospitalization for heart failure. No subjects experienced a stroke (fatal or non-fatal).

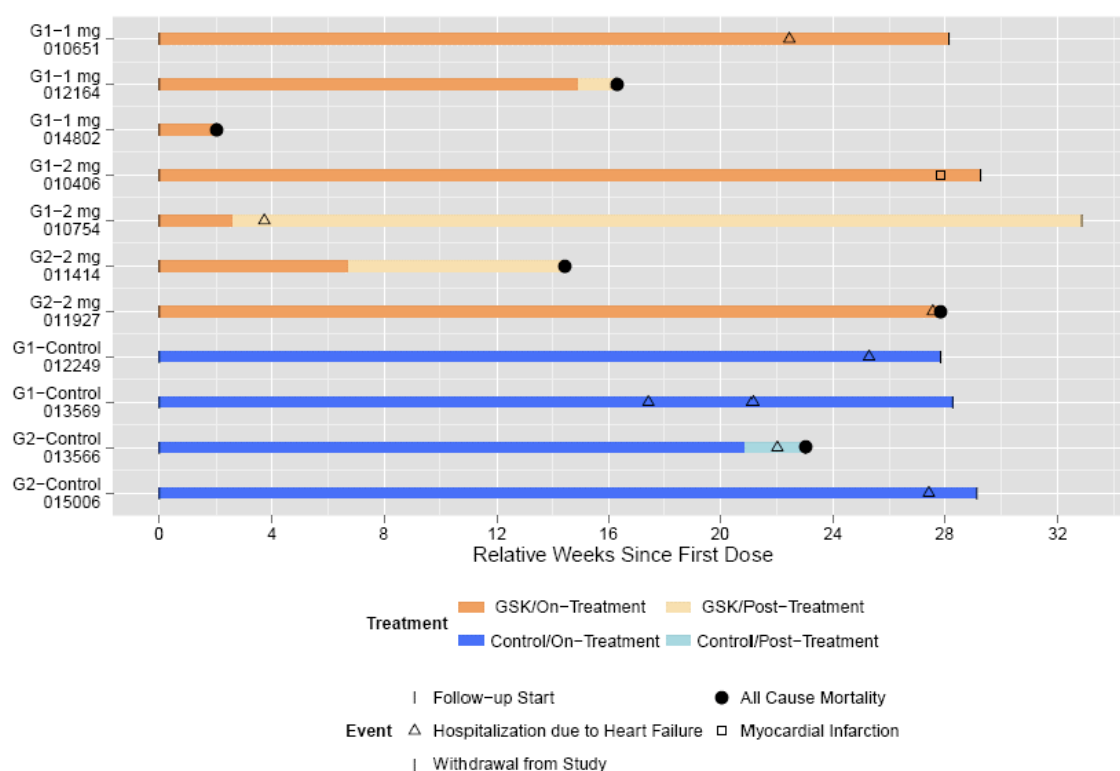


図 30 MACE+ [1]がみられた被験者における投与量及び発現までの時間 (Safety 集団 : 全体集団)

Data Source: PH113747 CSR Figure 68.04702

GSK = Daprodustat

entifiers in the left column represent "G1" for Group 1 (ESA Naive), "G2" for Group 2 (ESA User), and starting dose for Daprodustat

Note: CV death occurred for Daprodustat Subjects [REDACTED] and [REDACTED], and Control Subject [REDACTED]

12.3.7. 臨床検査値の評価

臨床検査値において臨床的に重要な可能性のある基準に合致した値はほとんどみられず、その割合は ESA 非使用者及び ESA 使用者のいずれにおいてもダプロデュスタット群及び対照群で同程度であった (表 22)。

表 22 治療期間中のいずれかの時点で、臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した血液学的検査値及び生化学的検査値（Safety 集団：全体集団）

		ESA Naive		ESA User		Total	
Lab Test	Category	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
Hematology							
Leukocytes (10 ⁹ /L)	n	122	44	33	35	155	79
	High	0	0	0	0	0	0
	Low	18 (15)	0	1 (3)	5 (14)	19 (12)	5 (6)
Neutrophils (10 ⁹ /L) ^a	n	122	44	33	35	155	79
	Low	3 (2)	1 (2)	0	0	3 (2)	1 (1)
Lymphocytes (10 ⁹ /L)	n	122	44	33	35	155	79
	Low	0	0	0	1 (3)	0	1 (1)
Platelets (10 ⁹ /L)	n	122	44	33	35	155	79
	High	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
	Low	0	0	0	0	0	0
Chemistry							
Sodium (mmol/L)	n	122	44	33	35	155	79
	High	0	0	0	0	0	0
	Low	3 (2)	0	1 (3)	1 (3)	4 (3)	1 (1)
Potassium (mmol/L)	n	122	44	33	35	155	79
	High	5 (4)	0	2 (6)	0	7 (5)	0
	Low	1 (<1)	1 (2)	0	0	1 (<1)	1 (1)
Glucose (mmol/L)	n	122	44	33	35	155	79
	High	1 (<1)	0	1 (3)	1 (3)	2 (1)	1 (1)
	Low	13 (11)	3 (7)	3 (9)	6 (17)	16 (10)	9 (11)
Albumin (g/L)	n	121	44	33	35	154	79
	High	0	0	0	0	0	0
	Low	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
Protein (g/L)	n	122	44	33	35	155	79
	High	0	0	0	0	0	0
	Low	0	0	0	0	0	0
Calcium Corrected (mmol/L)	n	121	44	33	35	154	79
	High	0	0	0	0	0	0
	Low	3 (2)	1 (2)	1 (3)	0	4 (3)	1 (1)
Calcium Corrected (mg/dL)	n	121	44	33	35	154	79
	High	0	0	0	0	0	0
	Low	3 (2)	1 (2)	2 (6)	0	5 (3)	1 (1)
Phosphate (mmol/L)	n	122	44	33	35	155	79
	High	26 (21)	11 (25)	11 (33)	10 (29)	37 (24)	21 (27)
	Low	0	0	0	0	0	0
Phosphate (mg/dL)	n	122	44	33	35	155	79
	High	26 (21)	11 (25)	12 (36)	10 (29)	38 (25)	21 (27)
	Low	0	0	0	0	0	0
Magnesium (mmol/L)	n	122	44	33	35	155	79
	High	2 (2)	1 (2)	1 (3)	0	3 (2)	1 (1)
	Low	1 (<1)	4 (9)	2 (6)	1 (3)	3 (2)	5 (6)
Alanine Aminotransferase (IU/L)	n	122	44	33	35	155	79
	High	0	0	0	0	0	0
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	n	122	44	33	35	155	79
	High	0	0	0	0	0	0
Bilirubin (μmol/L)	n	122	44	33	35	155	79
	High	0	0	0	0	0	0
Alkaline Phosphatase (IU/L) ^b	n	122	44	33	35	155	79
	High	0	0	1 (3)	0	1 (<1)	0
Creatine Kinase (IU/L)	n	122	44	33	35	155	79
	High	0	0	0	0	0	0

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.22

a. Low neutrophil counts of potential clinical importance (PCI) were not predefined

b. High alkaline phosphatase values of PCI were not predefined

12.3.8. その他の安全性評価

12.3.8.1. バイタルサイン

血圧変化

試験期間中、収縮期血圧及び拡張期血圧は ESA 非使用者及び ESA 使用者のいずれにおいても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。

ESA 非使用者において投与 24 週時におけるベースラインからの変化量は、収縮期血圧はダプロデュスタット群で -0.65 mmHg 及び対照群で -1.59 mmHg であり（表 23）、拡張期血圧はダプロデュスタット群で 0.74 mmHg 及び対照群で -0.24 mmHg であった（表 24）。

ESA 使用者において投与 24 週時におけるベースラインからの変化量は、収縮期血圧はダプロデュスタット群で 0.43 mmHg 及び対照群で 1.86 mmHg であり、拡張期血圧はダプロデュスタット群で 1.07 mmHg 及び対照群で -0.37 mmHg であった。

表 23 投与 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（Safety 集団：全体集団）

Systolic Blood Pressure (mmHg)		ESA Naive		ESA User		Total	
		Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
Number of Subjects ^a	N	119	41	31	33	150	74
Baseline ^b	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 - 75.3	100.3 - 165.3	89.3 - 186.0	100.3 - 165.3
CFB 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 CFB at Week 24 ^c	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 ^c	Treatment Difference	-	-	-	-	0.61	-
	95% CI	-	-	-	-	-3.68, 4.89	-

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.29

a. Subjects with a value at baseline and at least one other visit between Week 12 and 24

b. Baseline is the last pre-dose value

c. Change from Baseline (CFB) 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 24 投与 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 (Safety 集団 : 全体集団)

Diastolic Blood Pressure (mmHg)		ESA Naive		ESA User		Total	
		Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
Number of Subjects ^a	N	119	41	31	33	150	74
Baseline ^b	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
CFB 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 CFB at Week 24 ^c	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 ^c	Treatment Difference	-	-	-	-	1.18	-
	95% CI	-	-	-	-	-1.44,3.79	-

Data Source: PHII13747 CSR Table 8.29

a. Subjects with a value at baseline and at least one other visit between Week 12 and 24

b. Baseline is the last pre-dose value

c. Change from Baseline (CFB) 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.

高血圧の悪化

ESA 非使用者において「高血圧の悪化」に該当する事象の発現割合は、ダプロデュスタット群及び対照群で同程度であった。ダプロデュスタット群では収縮期血圧が上昇した被験者の割合が対照群よりも高かったが、降圧薬の使用数が増加した被験者の割合は対照群でダプロデュスタット群よりも高かった。

ESA 使用者において「高血圧の悪化」に該当する事象の発現割合は、対照群に比べてダプロデュスタット群で高かった。これは試験期間中に降圧薬の使用数が増加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ことに起因する。

12.3.8.2. 心エコー検査

ベースラインの心エコーパラメータは ESA 非使用者及び ESA 使用者のいずれにおいてもダプロデュスタット群及び対照群の投与群間で同程度であった。また、ESA 非使用者及び ESA 使用者のいずれにおいても報告された 4 つの心エコーパラメータ (LVEF、sPAP、右心房圧、三尖弁最大逆流速度) の試験期間中におけるベースラインからの平均変化量の各評価時点での絶対値について投与群間で同程度であった。

12.3.8.3. 眼科検査

被験者全体において最良矯正視力（BCVA）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概ね安定していた。試験期間中、臨床的に重要な可能性のある眼圧測定値は認められなかった。ESA 非使用者では黄斑浮腫が 4 例に報告され、内訳はダプロデュスタット群が 3 例、対照群が 1 例であった。ESA 非使用者でダプロデュスタット群の 1 例で糖尿病網膜症が報告された。報告された黄斑浮腫のうち 2 例は治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判断された。

12.3.9. 妊娠

本試験で対照群に割り付けられダプロデュスタットの投与を受けなかった 1 例で妊娠が報告された。

12.4. 薬物動態及び薬力学の結果

ダプロデュスタット及びその代謝物の母集団 PK 解析及び PK/PD 解析の結果は、別途報告することとした。

12.5. 結論

ダプロデュスタット投与により ESA 非使用者において Hgb 値が上昇し、安定用量の ESA 治療から切り替えた被験者では Hgb 値が維持されることが明らかになった。ダプロデュスタットの Hgb に対する効果は、EPO への最小限の影響で達成され、VEGF には影響が認められなかった。本試験で検討した用量でダプロデュスタットは概ね忍容性が良好であった。ダプロデュスタットの安全性プロファイルは、対照群で使用可能とした ESA の安全性プロファイルと一致した。MACE の発現割合は想定よりも低く、今後の臨床試験の実施を妨げるような懸念は確認されなかった。

13. 日本人サブグループの結果

13.1. 治験対象集団の結果

13.1.1. 被験者の内訳

全体集団の被験者 252 例がランダム化され、そのうち 42 例 [全体集団の 17% (日本人サブグループ)] が日本人であった。日本人被験者のうち、41 例が治験薬投与の有無にかかわらず 24 週時の来院を完了した (表 25)。

表 25 被験者の内訳 (Enrolled 集団、Randomized 集団 : 日本人サブグループ)

Status	ESA Naive		ESA User		Total		
	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Overall (N=42)
Randomized, n (%)	18 (100)	6 (100)	9 (100)	9 (100)	27 (100)	15 (100)	42 (100)
Completed, n (%)	17 (94)	6 (100)	9 (100)	9 (100)	26 (96)	15 (100)	41 (98)

Data Source: PHII13747 Supplementary CSR Table 6.01, Table 6.02

日本人サブグループでは、ESA 非使用者の 3 例が治験薬投与を中止した (ダプロデュスタット群 1 例及び対照群 2 例)。治験薬投与を中止した主な理由は、有害事象及び治験責任医師の判断であった。

13.1.2. 解析対象集団

日本人サブグループの解析対象集団を表 26 に示す。

表 26 解析対象集団 (Enrolled 集団 : 日本人サブグループ)

Number of Subjects in Population, n (%)	ESA Naive		ESA User		Total		
	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Overall (N=42)
Randomized	18 (100)	6 (100)	9 (100)	9 (100)	27 (100)	15 (100)	42 (100)
ITT	17 (94)	6 (100)	9 (100)	9 (100)	26 (96)	15 (100)	41 (98)
Completers ^a	17 (94)	4 (67)	9 (100)	9 (100)	26 (96)	13 (87)	39 (93)
Completers (PP) ^b	14 (78)	4 (67)	8 (89)	9 (100)	22 (81)	13 (87)	35 (83)
Safety ^c	18 (100)	6 (100)	9 (100)	9 (100)	27 (100)	15 (100)	42 (100)
PK	18 (100)	0	9 (100)	0	27 (100)	0	27 (64)

Data Source: PHII13747 Supplementary CSR Table 6.01

a. The Completers population consists of all ITT subjects who fully complete the study without prematurely discontinuing study drug (i.e., complete the Week 24 visit).

b. The Completer PP population consists of all Completers subjects who are not major protocol violators with regards to inclusion/exclusion criteria, investigational product compliance and concomitant medication instructions.

c. Numbers and percentages based on the actual stratification and treatment.

13.1.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

日本人サブグループでは ESA 非使用者の両群及び ESA 使用者の対照群において、Hgb 組入れ基準改訂前に組み入れられた被験者数は、改訂後の Hgb 基準で組み入れられた被験者数と同程度であった。ESA 使用者のダプロデュスタット群では、改訂前の Hgb 基準で組み入れられた被験者数は、改訂後の Hgb 基準で組み入れられた被験者数よりも多かった。

日本人サブグループの Safety 集団における被験者の約半数は女性 (48%) であり、平均年齢は 63.8 歳、平均 BMI は 23.1 kg/m² であった (表 27)。ESA 非使用者及び ESA 使用者の

いずれにおいても、ベースラインの Hgb 平均値はダプロデュスタット群及び対照群で同程度であった。ベースラインのフェリチン及び eGFR の平均値は、ESA 非使用者の対照群でフェリチンがわずかに高かったのを除き、ESA 非使用者及び ESA 使用者のいずれにおいても投与群間で概ね同程度であった。ベースラインの網状赤血球数の絶対値が 0.05285 TI/L（全体集団の中央値）を上回っていた被験者の割合は、ESA 非使用者の対照群でその他の投与群より高かったが、ダプロデュスタット群合計及び対照群の割合は同程度であった。

表 27 人口統計学及び他の基準値の特性（Safety 集団：日本人サブグループ）

		ESA Naive		ESA User		Total		Overall (N=42)
		Daprodustat at (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat at (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat at (N=27)	Control (N=15)	
Hgb Criteria, n (%)	n	18	6	9	9	27	15	42
	Original ^a	8 (44)	3 (50)	7 (78)	4 (44)	15 (56)	7 (47)	22 (52)
	Amended ^b	10 (56)	3 (50)	2 (22)	5 (56)	12 (44)	8 (53)	20 (48)
Age (yrs)	n	18	6	9	9	27	15	42
	Mean (SD)	62.0 (12.73)	68.3 (10.56)	67.1 (12.17)	60.9 (13.06)	63.7 (12.55)	63.9 (12.31)	63.8 (12.31)
	Median	66.0	72.0	70.0	65.0	68.0	66.0	67.5
	Min - Max	3 - 7	5 - 7	3 - 8	4 - 7	3 - 8	4 - 7	3 - 8
	<65, n (%)	8 (44)	2 (33)	3 (33)	4 (44)	11 (41)	6 (40)	17 (40)
	≥65 to <75, n (%)	9 (50)	1 (17)	4 (44)	3 (33)	13 (48)	4 (27)	17 (40)
	≥75, n (%)	1 (6)	3 (50)	2 (22)	2 (22)	3 (11)	5 (33)	8 (19)
Gender, n (%)	n	18	6	9	9	27	15	42
	Male	10 (56)	4 (67)	5 (56)	3 (33)	15 (56)	7 (47)	22 (52)
	Female	8 (44)	2 (33)	4 (44)	6 (67)	12 (44)	8 (53)	20 (48)
Ethnicity, n (%)	n	18	6	9	9	27	15	42
	Not Hispanic or Latino	18 (100)	6 (100)	9 (100)	9 (100)	27 (100)	15 (100)	42 (100)
Race, n (%)	n	18	6	9	9	27	15	42
	Asian	18 (100)	6 (100)	9 (100)	9 (100)	27 (100)	15 (100)	42 (100)
Region, n (%)	n	18	6	9	9	27	15	42
	Japan	18 (100)	6 (100)	9 (100)	9 (100)	27 (100)	15 (100)	42 (100)
Diabetes, n (%)	n	18	6	9	9	27	15	42
	Yes	6 (33)	2 (33)	0	4 (44)	6 (22)	6 (40)	12 (29)
	No	12 (67)	4 (67)	9 (100)	5 (56)	21 (78)	9 (60)	30 (71)
Weight (kg)	n	18	6	9	9	27	15	42
	Mean (SD)	58.1 (11.31)	70.3 (14.51)	57.5 (6.96)	57.5 (16.23)	57.9 (9.93)	62.6 (16.38)	59.6 (12.63)
	Median	56.8	65.6	55.1	57.1	56.2	60.6	57.3
	Min - Max	42 - 82	54 - 90	50 - 73	39 - 85	42 - 82	39 - 90	39 - 90
	≤72.3, n (%)	16 (89)	4 (67)	8 (89)	7 (78)	24 (89)	11 (73)	35 (83)
	>72.3, n (%)	2 (11)	2 (33)	1 (11)	2 (22)	3 (11)	4 (27)	7 (17)
Height (cm)	n	18	6	9	9	27	15	42
	Mean (SD)	159.1 (8.00)	164.8 (10.74)	160.9 (6.90)	159.6 (10.19)	159.7 (7.56)	161.7 (10.38)	160.4 (8.60)
	Median	161.0	171.0	160.0	162.0	161.0	163.0	161.0
	Min - Max	145 - 171	151 - 173	148 - 170	144 - 173	145 - 171	144 - 173	144 - 173

		ESA Naive		ESA User		Total		
		Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Overall (N=42)
BMI (kg/m ²)	n	18	6	9	9	27	15	42
	Mean (SD)	22.9 (3.92)	25.7 (3.44)	22.3 (3.34)	22.4 (5.31)	22.7 (3.68)	23.7 (4.81)	23.1 (4.09)
	Median	22.4	25.2	20.8	20.2	22.4	23.5	22.5
	Min - Max	16 - 31	21 - 30	19 - 29	17 - 31	16 - 31	17 - 31	16 - 31
	<27, n (%)	14 (78)	4 (67)	8 (89)	7 (78)	22 (81)	11 (73)	33 (79)
	27 to <30, n (%)	3 (17)	2 (33)	1 (11)	0	4 (15)	2 (13)	6 (14)
	≥30, n (%)	1 (6)	0	0	2 (22)	1 (4)	2 (13)	3 (7)
Type of ESA, n (%)	n	0	0	9	9	9	9	18
	Darbepoetin	0	0	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	18 (100)
Standardized Prior ESA Dose (IU/kg/Week)	n	0	0	9	9	9	9	18
	Mean (SD)	-	-	358.0 (976.97) ^c	70.6 (46.23)	358.0 (976.97) ^c	70.6 (46.23)	214.3 (687.04) ^c
	Median	-	-	28.7	55.4	28.7	55.4	51.8
	Min - Max	-	-	12 - 2963 ^c	24 - 181	12 - 2963 ^c	24 - 181	12 - 2963 ^c
	≤35.78, n (%)	0	0	6 (67)	2 (22)	6 (67)	2 (22)	8 (44)
	>35.78 and <56.18, n (%)	0	0	1 (11)	3 (33)	1 (11)	3 (33)	4 (22)
	≥56.18, n (%)	0	0	2 (22)	4 (44)	2 (22)	4 (44)	6 (33)
Baseline Hgb (g/dL)	n	18	6	0	0	18	6	24
	8.00 - 8.49	0	0	0	0	0	0	0
	Stratification Factor, n (%)	6 (33)	2 (33)	0	0	6 (33)	2 (33)	8 (33)
	9.50 - 10.00	12 (67)	4 (67)	0	0	12 (67)	4 (67)	16 (67)
Group 1: ESA Naive								
Group 2: ESA User ^d	n	0	0	9	9	9	9	18
	9.00 - 9.49	0	0	1 (11)	1 (11)	1 (11)	1 (11)	2 (11)
	9.50 - 10.50	0	0	8 (89)	8 (89)	8 (89)	8 (89)	16 (89)
Daprodustat Starting Dose, n (%)	n	18	-	9	-	27	-	27
	ESA Naive: 1 mg	11 (61)	-	0	-	11 (41)	-	11 (41)
	ESA Naive: 2 mg	7 (39)	-	0	-	7 (26)	-	7 (26)
	ESA Naive: 4 mg	0	-	0	-	0	-	0
	ESA User: 2 mg	0	-	9 (100)	-	9 (33)	-	9 (33)
Baseline Hgb (g/dL)	n	18	6	9	9	27	15	42
	Mean (SD)	9.8 (0.59)	9.9 (0.50)	10.0 (0.52)	10.1 (0.70)	9.9 (0.57)	10.0 (0.63)	9.9 (0.58)
	Median	9.7	10.0	10.0	10.3	9.8	10.1	10.0
	Min - Max	9 - 11	9 - 11	9 - 11	9 - 11	9 - 11	9 - 11	9 - 11
	<8.5, n (%)	0	0	0	0	0	0	0
	≥8.5 to <9.5, n (%)	5 (28)	2 (33)	1 (11)	3 (33)	6 (22)	5 (33)	11 (26)
	≥9.5, n (%)	13 (72)	4 (67)	8 (89)	6 (67)	21 (78)	10 (67)	31 (74)
Baseline Ferritin (μg/L)	n	18	6	9	9	27	15	42
	Mean (SD)	156.4 (126.10)	210.5 (155.04)	169.8 (126.76)	138.4 (89.74)	160.9 (124.03)	167.3 (120.51)	163.1 (121.34)
	Median	120.5	173.0	120.0	126.0	120.0	156.0	126.5
	Min - Max	43 - 612	72 - 485	33 - 428	18 - 298	33 - 612	18 - 485	18 - 612
Baseline Absolute Reticulocyte Count (TI/L), n (%)	n	18	6	9	9	27	15	42
	≤0.05285	12 (67)	1 (17)	8 (89)	9 (100)	20 (74)	10 (67)	30 (71)
	>0.05285	6 (33)	5 (83)	1 (11)	0	7 (26)	5 (33)	12 (29)

		ESA Naive		ESA User		Total		
		Daprodust at (N=18)	Control (N=6)	Daprodust at (N=9)	Control (N=9)	Daprodust at (N=27)	Control (N=15)	Overall (N=42)
Baseline Pre-dose Serum Erythropoietin (IU/L)	n	18	6	9	9	27	15	42
	Mean (SD)	10.0 (3.69)	10.3 (4.58)	10.2 (4.35)	7.1 (3.82)	10.0 (3.84)	8.4 (4.32)	9.4 (4.04)
	Median	10.0	9.0	8.3	8.1	9.1	8.1	8.6
	Min - Max	5 - 19	6 - 17	6 - 20	3 - 14	5 - 20	3 - 17	3 - 20
Baseline eGFR (mL/min/1.73m ²)	n	18	6	9	9	27	15	42
	Mean (SD)	13.3 (5.88)	12.4 (9.67)	16.1 (6.91)	14.6 (6.46)	14.3 (6.26)	13.7 (7.65)	14.1 (6.70)
	Median	12.5	7.5	14.0	13.0	13.0	12.0	13.0
	Min - Max	6 - 26	4 - 27	10 - 33	7 - 26	6 - 33	4 - 27	4 - 33
Stage of CKD, n (%)	Stage 2	0	0	0	0	0	0	0
	Stage 3a	0	0	0	0	0	0	0
	Stage 3b	0	0	1 (11)	0	1 (4)	0	1 (2)
	Stage 4	6 (33)	2 (33)	3 (33)	3 (33)	9 (33)	5 (33)	14 (33)
	Stage 5	12 (67)	4 (67)	5 (56)	6 (67)	17 (63)	10 (67)	27 (64)
ACEIs or ARBs Use at Baseline, n (%)	n	18	6	9	9	27	15	42
	Yes	15 (83)	5 (83)	8 (89)	8 (89)	23 (85)	13 (87)	36 (86)
	No	3 (17)	1 (17)	1 (11)	1 (11)	4 (15)	2 (13)	6 (14)
Phosphate Binders Use at Baseline, n (%)	n	18	6	9	9	27	15	42
	Yes	2 (11)	4 (67)	1 (11)	2 (22)	3 (11)	6 (40)	9 (21)
	No	16 (89)	2 (33)	8 (89)	7 (78)	24 (89)	9 (60)	33 (79)
Vitamin D Use at Baseline, n (%)	n	18	6	9	9	27	15	42
	Yes	3 (17)	4 (67)	2 (22)	3 (33)	5 (19)	7 (47)	12 (29)
	No	15 (83)	2 (33)	7 (78)	6 (67)	22 (81)	8 (53)	30 (71)

Data Source: PH113747 Supplementary CSR Table 6.04

ACEIs = Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ARBs = Angiotensin Receptor Blockers.

Note: Overall percentage for subgroups may add up to greater than 100% due to rounding.

a. Original Hgb entry criteria - Group 1: ESA Naive subjects with a stable baseline Hgb of 8.0-10.0 g/dL and Group 2: ESA Users with a stable baseline Hgb of 9.0-10.5 g/dL; Hgb target range - 9.0 to 10.5 g/dL.

b. Amended Hgb Entry Criteria - Group 1: ESA Naive subjects with a stable baseline Hgb of 8.0-11.0 g/dL and Group 2: ESA Users with a stable baseline Hgb of 9.0-11.5 g/dL; Hgb target range - 10.0 to 11.5 g/dL.

c. A value for prior ESA frequency was incorrectly entered as once daily. This data entry error resulted in incorrect/outlier values for the annotated mean, max ranges and SD. The median value should therefore be used to evaluate the prior ESA dose.

d. An actual ESA Naive subject was randomized to ESA User in the Control group.

13.1.4. 前治療及び併用療法

日本人サブグループの Safety 集団ではすべての被験者が試験期間中に 1 種類以上の併用薬を使用していた。ダプロデュスタット群合計及び対照群でよく使用されていた併用薬は、フェブキソスタット（それぞれ 44%及び 73%）、フェロミア（37%及び 27%）、ダルベポエチンアルファ（33%及び 67%）、ポリスチレンスルホン酸カルシウム（33%及び 40%）及び炭酸水素ナトリウム（30%及び 47%）であった。日本人サブグループのダプロデュスタット群合計及び対照群において、これらの 5 つの併用薬は全体集団と比べて使用割合が高かった。しかし、全体集団で使用割合の高かった併用薬であるフロセミド及び硫酸鉄の日本人サブグループにおける使用割合は低かった。

13.1.5. 治療の遵守状況

日本人サブグループのダプロデュスタット群合計では治療の遵守状況が良好（服薬率が 80~120%）であった来院日の割合の平均値は 95.1%であり、全体集団と同程度であった（表 28）。

表 28 治療の遵守状況（Safety 集団：日本人サブグループ）

% of visits at which subject is compliant ^a	ESA Naive	ESA User	Total
	Daprodustat (N=18)	Daprodustat (N=9)	Daprodustat (N=27)
n	18	9	27
Mean (SD)	93.5 (23.67)	98.1 (5.56)	95.1 (19.51)
Median	100.0	100.0	100.0
Min - Max	0 - 100	83 - 100	0 - 100

Data Source: PH113747 Supplementary CSR Table 6.14

a. Compliant visits are those at which subjects are $\geq 80\%$ compliant and $\leq 120\%$ compliant.

13.2. 有効性の結果

13.2.1. Hgb 値

13.2.1.1. 投与 24 週時の Hgb 平均値

ESA 非使用者

Hgb 組入れ基準改訂前に組み入れられた日本人被験者におけるベースラインの Hgb 平均値はダプロデュスタット群で 9.48 g/dL、対照群で 9.72 g/dL であった。投与 24 週時のダプロデュスタット群の Hgb 平均値は 10.47 g/dL に上昇した。これは改訂前の Hgb 目標範囲 9.0～10.5 g/dL の範囲内であった。対照群の Hgb 平均値は 10.70 g/dL に上昇し、Hgb の目標範囲を上回った。投与 4 週後のほぼすべての評価時点において、対照群の Hgb 平均値は目標範囲を上回ったが、ダプロデュスタット群は目標範囲内に維持された（図 31）。しかし日本人サブグループの対照群については症例数が少ないため（投与 12 週時前は 3 例、投与 12 週時以降は 2 例）結果の解釈には注意が必要である。

Hgb 組入れ基準改訂後に組み入れられた日本人被験者におけるベースラインの Hgb 平均値は、ダプロデュスタット群（10.09 g/dL）及び対照群（9.98 g/dL）で同程度であった。日本人サブグループにおける対照群の症例数が少なかった点は留意すべきものの（投与 16 週時前は 3 例、投与 16 週時以降は 2 例）、投与 24 週時の Hgb 平均値はダプロデュスタット群及び対照群の両群で上昇し、それぞれ 10.65 g/dL 及び 10.85 g/dL であった。両群における Hgb 平均値は、投与 4 週時から投与 24 週時を通して、改訂後の Hgb 目標範囲である 10.0～11.5 g/dL の範囲内にあった。

ESA 非使用者では、ベースラインの Hgb 組入れ基準にかかわらず、日本人サブグループにおける投与 24 週時の Hgb の結果は全体集団（図 3）と一致していた。また、試験期間を通して日本人サブグループと全体集団間で Hgb 値に概ね差は認められなかった。

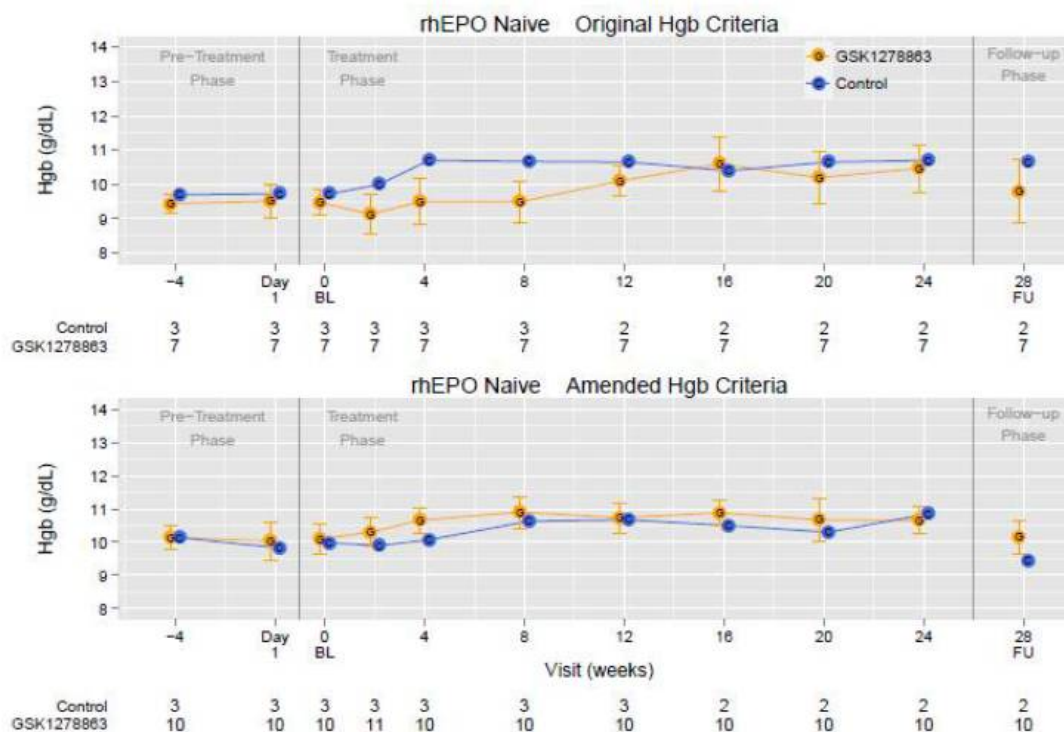


**図 31 ESA 非使用者における Hgb 平均値及び 95%信頼区間の経時的変動：
Hgb 基準改訂前及び改訂後別 (ITT 集団：日本人サブグループ)**

Data Source: PHII13747 Supplementary CSR Figure 7.01

Note: 95% CI not shown where n < 5 subjects.

ESA 使用者

Hgb 組入れ基準改訂前に組み入れられた日本人被験者におけるベースラインの Hgb 平均値は、ダプロデュスタット群 (9.83 g/dL) 及び対照群 (9.88 g/dL) の両群で同程度であった。試験期間を通してダプロデュスタット群の Hgb 平均値は変更前の Hgb 目標値の範囲内 (9.0 ~ 10.5 g/dL) であり (図 32)、投与 24 週時の Hgb 値は 10.11 g/dL であった。対照群における Hgb 平均値は徐々に上昇し、投与 24 週時の Hgb 値は 10.80 g/dL であった。投与 16 週時以降、Hgb 値は目標範囲を上回った。

Hgb 組入れ基準改訂後に組み入れられた日本人被験者におけるベースラインの Hgb 平均値はダプロデュスタット群で 10.63 g/dL、対照群で 10.33 g/dL であった。ダプロデュスタット群の Hgb 平均値は初期にはベースライン値に維持されたが投与 16 週時に低下し、投与 24 週時には 9.80 g/dL であった (図 32)。しかし症例数が少ないため (2 例)、本サブグループの解釈には限界がある。1 例の被験者の Hgb 値は投与 16 週時以降に低下したが、他の 1 例の投与 24 週時の Hgb 値はベースラインと同程度であり (10.9 g/dL)、試験期間を通して目標範囲内を維持した。一方で、対照群における Hgb 平均値は投与 24 週時に 10.80 g/dL まで上昇したが、試験期間を通して Hgb の目標範囲内 (10.0 ~ 11.5 g/dL) に維持された。

改訂前の Hgb 基準で組み入れられた日本人被験者の Hgb 値の結果は全体集団 (図 4) と一致していた。改訂後の Hgb 基準で組み入れられた被験者において、日本人サブグループの Hgb 値は Hgb の目標範囲内又は範囲付近にあり、概ね全体集団と一致していた。

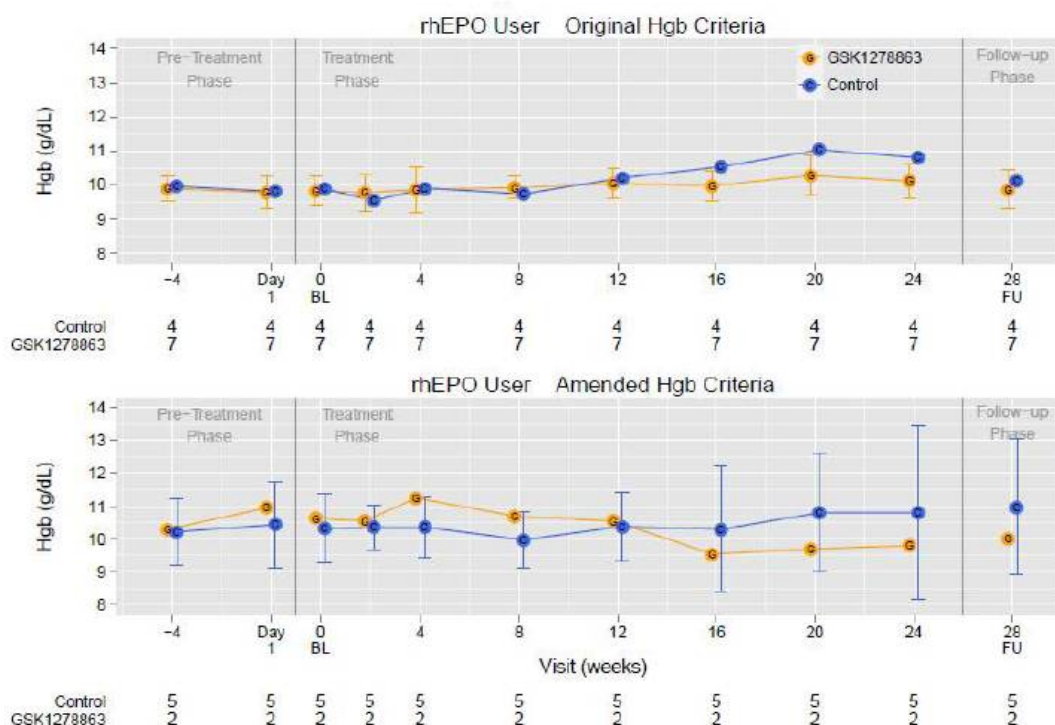


**図 32 ESA 使用者における Hgb 平均値及び 95%信頼区間の経時的変動：
Hgb 基準改訂前及び改訂後別 (ITT 集団：日本人サブグループ)**

Data Source: PHII13747 Supplementary CSR Figure 7.01

Note: 95% CI not shown where n < 5 subjects.

13.2.1.2. 評価時点別のベースラインからの Hgb 変化量

ESA 非使用者

Hgb 組入れ基準改訂前に組み入れられた日本人被験者におけるベースラインの Hgb 平均値は、ダプロデュスタット群で 9.48 g/dL、対照群で 9.72 g/dL であった (表 29)。投与 24 週時において、ダプロデュスタット群及び対照群の両群で Hgb 平均値はベースラインから上昇し、変化量はそれぞれ 0.99 g/dL 及び 0.70 g/dL であった。

Hgb 組入れ基準改訂後に組み入れられた日本人被験者におけるベースラインの Hgb 平均値は、ダプロデュスタット群 (10.09 g/dL) 及び対照群 (9.98 g/dL) の両群で同程度であった。投与 24 週時において、ダプロデュスタット群及び対照群の両群で Hgb 平均値はベースラインから上昇し、変化量はそれぞれ 0.56 g/dL 及び 1.15 g/dL であった。

ESA 非使用者における日本人サブグループの Hgb 平均値は投与 24 週時には投与群及び改訂前/改訂後の Hgb 基準にかかわらずベースラインから上昇し、全体集団と同様の傾向が認められた。

ESA 使用者

Hgb 組入れ基準改訂前に組み入れられた日本人被験者におけるベースラインの Hgb 平均値は、ダプロデュスタット群 (9.83 g/dL) 及び対照群 (9.88 g/dL) で同程度であった (表

29)。投与 24 週時における Hgb 平均値はダプロデュスタット群ではベースラインから 0.29 g/dL とわずかに上昇し、対照群では 0.93 g/dL 上昇した。

Hgb 組入れ基準改訂後に組み入れられた日本人被験者におけるベースラインの Hgb 平均値は、ダプロデュスタット群で 10.63 g/dL、対照群で 10.33 g/dL であった。投与 24 週時における Hgb 平均値はダプロデュスタット群ではベースラインから低下し (-0.83 g/dL)、対照群ではベースラインから 0.47 g/dL 上昇した。

ESA 使用者の日本人サブグループにおける投与 24 週時の Hgb 平均値は、ダプロデュスタット群でベースラインからわずかに変化（上昇又は低下）し、対照群では改訂前／改訂後の Hgb 基準にかかわらず、ベースラインからの上昇が認められた。この傾向は全体集団においても同様であった。

表 29 Hgb 値 (g/dL) のベースラインからの変化量の要約 : Hgb 基準改訂前及び改訂後別 (ITT 集団 : 日本人サブグループ)

		ESA Naive		ESA User		Total	
		Daprodustat (N=17)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=26)	Control (N=15)
Hgb Criteria: Original							
Baseline ^a	n	7	3	7	4	14	7
	Mean	9.48	9.72	9.83	9.88	9.65	9.81
	(SD)	(0.384)	(0.493)	(0.441)	(0.492)	(0.437)	(0.458)
	Median	9.50	9.95	9.85	9.85	9.58	9.95
	Min - Max	9.1 - 10.2	9.2 - 10.1	9.1 - 10.4	9.5 - 10.4	9.1 - 10.4	9.2 - 10.4
Week 24	n	7	2	7	4	14	6
	Mean	10.47	10.70	10.11	10.80	10.29	10.77
	(SD)	(0.752)	(0.424)	(0.537)	(0.424)	(0.655)	(0.383)
	Median	10.60	10.70	10.00	10.75	10.45	10.75
	Min - Max	9.2 - 11.6	10.4 - 11.0	9.4 - 10.7	10.4 - 11.3	9.2 - 11.6	10.4 - 11.3
CFB at Week 24	n	7	2	7	4	14	6
	Mean	0.99	0.70	0.29	0.93	0.64	0.85
	(SD)	(0.970)	(0.495)	(0.901)	(0.907)	(0.971)	(0.746)
	Median	1.25	0.70	0.15	0.90	0.87	0.70
	Min - Max	-1.0 - 2.0	0.3 - 1.1	-0.7 - 1.6	0.1 - 1.9	-1.0 - 2.0	0.1 - 1.9
Hgb Criteria: Amended							
Baseline ^a	n	10	3	2	5	12	8
	Mean	10.09	9.98	10.63	10.33	10.18	10.20
	(SD)	(0.626)	(0.575)	(0.106)	(0.834)	(0.605)	(0.724)
	Median	10.10	10.00	10.63	10.65	10.23	10.30
	Min - Max	9.1 - 11.2	9.4 - 10.6	10.6 - 10.7	9.0 - 11.0	9.1 - 11.2	9.0 - 11.0
Week 24	n	10	2	2	5	12	7
	Mean	10.65	10.85	9.80	10.80	10.51	10.81
	(SD)	(0.562)	(0.778)	(1.556)	(2.122)	(0.767)	(1.762)
	Median	10.55	10.85	9.80	10.80	10.55	10.80
	Min - Max	10.1 - 11.8	10.3 - 11.4	8.7 - 10.9	8.7 - 14.1	8.7 - 11.8	8.7 - 14.1

		ESA Naive		ESA User		Total	
		Daprodustat (N=17)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=26)	Control (N=15)
CFB at Week 24	n	10	2	2	5	12	7
	Mean	0.56	1.15	-0.83	0.47	0.33	0.66
	(SD)	(0.881)	(0.354)	(1.450)	(1.557)	(1.058)	(1.322)
	Median	0.45	1.15	-0.83	0.15	0.35	0.20
	Min - Max	-0.5 - 2.8	0.9 - 1.4	-1.9 - 0.2	-0.9 - 3.2	-1.9 - 2.8	-0.9 - 3.2

Data Source: PH113747 Supplementary CSR Table 7.01, Table 7.02

CFB = Change from baseline.

Note: Original Hgb Criteria - Group 1: ESA Naive subjects with a stable baseline Hgb of 8.0-10.0 g/dL and Group 2: ESA Users with a stable baseline Hgb of 9.0-10.5 g/dL; Hgb target range - 9.0 to 10.5 g/dL.

Note: Amended Hgb Criteria - Group 1: ESA Naive subjects with a stable baseline Hgb of 8.0-11.0 g/dL and Group 2: ESA Users with a stable baseline Hgb of 9.0-11.5 g/dL; Hgb target range - 10.0 to 11.5 g/dL.

a. Baseline is the average of Week -4 and Day 1 visits.

13.2.1.3. Hgb 値が目標範囲内であった被験者

日本人サブグループにおいて投与 24 週時の Hgb 値が目標範囲内であった被験者の結果は概ね全体集団と一致していた（表 30）。

**表 30 投与 24 週時において Hgb 値が目標範囲内であった被験者の数
(ITT 集団：日本人サブグループ)**

Visit	ESA Naive		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=17)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=26)	Control (N=15)
Week 24, n (%)	12 (71)	3 (75)	5 (56)	4 (44)	17 (65)	7 (54)

Data Source: PH113747 Supplementary CSR Table 7.04

Note: Target range is defined as: Original Hgb Criteria of 9.0 to 10.5 g/dL, and Amended Hgb Criteria of 10.0 to 11.5 g/dL.

Note: Percentages are based on number of subjects at each visit.

13.2.1.4. Hgb 値が目標範囲内にあった時間

日本人サブグループにおいて Hgb 値が目標範囲内であった時間の割合は対照群と比較してダプロデュスタット群で高く（表 31）、全体集団で認められた傾向と一致していた（表 11）。

**表 31 投与 12～24 週時の期間に Hgb 値が目標範囲内にあった時間の割合
(ITT 集団：日本人サブグループ)**

Percent of Time:		ESA Naive		ESA User		Total	
		Daprodustat (N=17)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=26)	Control (N=15)
Within Target Range	n	17	4	9	9	26	13
	Mean	72.19	65.28	68.90	41.37	71.05	48.72
	(SD)	(34.706)	(43.123)	(33.816)	(47.885)	(33.754)	(46.103)
	P25	48.72	30.56	62.34	0.00	48.72	4.76
	Median	92.54	75.00	67.53	6.92	80.15	50.00
	P75	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
	Min - Max	0.0 - 100.0	11.1 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0
Above Target Range	n	17	4	9	9	26	13
	Mean	21.38	34.72	19.99	36.94	20.90	36.26
	(SD)	(34.151)	(43.123)	(23.069)	(47.346)	(30.285)	(44.277)
	P25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Median	0.00	25.00	12.50	0.00	0.00	0.00
	P75	38.52	69.44	32.94	93.08	37.66	88.89
	Min - Max	0.0 - 100.0	0.0 - 88.9	0.0 - 64.3	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0
Below Target Range	n	17	4	9	9	26	13
	Mean	6.43	0.00	11.11	21.69	8.05	15.02
	(SD)	(18.175)	(0.000)	(33.333)	(43.062)	(23.919)	(36.672)
	P25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	P75	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Min - Max	0.0 - 57.4	0.0 - 0.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0

Data Source: PHII13747 Supplementary CSR Table 7.03

Note: Target range is defined as: Original Hgb Criteria of 9.0 to 10.5 g/dL, and Amended Hgb Criteria of 10.0 to 11.5 g/dL.

13.2.1.5. 投与 4 週時のベースラインからの Hgb 変化量

投与 4 週時のベースラインからの Hgb 変化量の解析を post-hoc 解析として実施した（表 32、表 33）。日本人サブグループではダプロデュスタット 4 mg を開始用量として投与された被験者はいなかったが、ダプロデュスタット群では投与開始から 4 週間の固定用量期間中に用量依存的な Hgb 値の上昇が認められた。ただし、開始用量はベースラインの Hgb 値によって被験者間で異なっていた。

日本人サブグループの ESA 使用者では、ダプロデュスタット 2 mg に切替え後の Hgb 値は目標範囲内で維持された。全体集団の結果は日本人サブグループの結果と概ね同様であった（表 32、表 33）。ESA 非使用者及び ESA 使用者のいずれにおいても、日本人サブグループの各投与群における投与 4 週時での個々の Hgb 変化量は日本人以外の個々の被験者の Hgb 変化量と一致していた（図 33、図 34）。

**表 32 投与 4 週時における Hgb 値 (g/dL) のベースラインからの変化量
(ITT 集団 : 日本人サブグループ)**

	ESA Naive				ESA User	
	Daprodustat 1 mg (N=10)	Daprodustat 2 mg (N=7)	Daprodustat 4 mg (N=0)	Control (N=6)	Daprodustat 2 mg (N=9)	Control (N=9)
Baseline ^a	(n=10)	(n=7)	(n=0)	(n=6)	(n=9)	(n=9)
Mean	10.14	9.40	-	9.85	10.01	10.13
SD	0.548	0.401	-	0.501	0.520	0.704
Week 4	(n=10)	(n=7)	(n=0)	(n=6)	(n=9)	(n=9)
Mean Change from Baseline	0.24	0.50	-	0.53	0.16	0.03
SD	0.625	0.812	-	0.965	0.598	0.457

Data Source: PH113747 Supplementary CSR Table 67.06010

Note: Starting dose applicable to Daprodustat arms only.

a. Baseline is the average of Week -4 and Day 1 visits.

**表 33 投与 4 週時における Hgb 値 (g/dL) のベースラインからの変化量
(ITT 集団 : 全体集団)**

	ESA Naive				ESA User	
	Daprodustat 1 mg (N=79)	Daprodustat 2 mg (N=35)	Daprodustat 4 mg (N=9)	Control (N=43)	Daprodustat 2 mg (N=33)	Control (N=36)
Baseline ^a	(n=79)	(n=35)	(n=9)	(n=43)	(n=33)	(n=36)
Mean	10.32	9.31	8.44	9.95	10.18	10.22
SD	0.602	0.357	0.309	0.734	0.621	0.567
Week 4	(n=79)	(n=35)	(n=9)	(n=43)	(n=33)	(n=36)
Mean Change from Baseline	0.11	0.34	1.32	0.65	0.02	0.15
SD	0.531	0.751	0.927	0.947	0.641	0.608

Data Source: PH113747 Supplementary CSR Table 67.06009

Note: Starting dose applicable to Daprodustat arms only.

a. Baseline is the average of Week -4 and Day 1 visits.

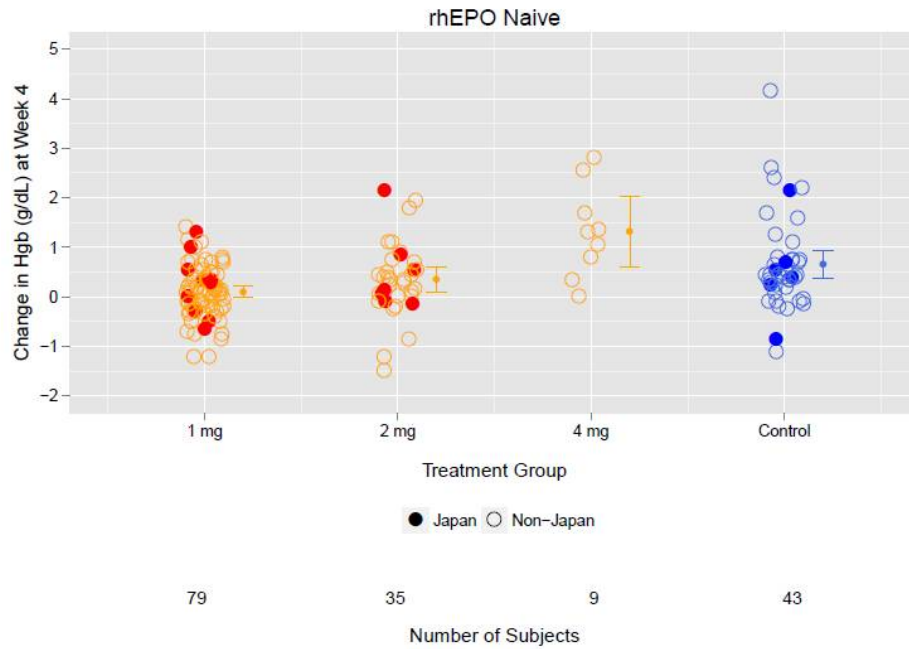


図 33 ESA 非使用者：個々の被験者における投与 4 週時の Hgb 値 (g/dL) のベースラインからの変化量 (日本人以外 対 日本人)

Data Source: PH113747 Supplementary CSR Figure 67.05402

Note: For the ESA Naive cohort, subjects were randomized to daprodustat and control arms. The daprodustat dose was given based on their baseline Hgb: 1 mg if Hgb between 9.5 - 11.0 g/dL, 2 mg if Hgb between 8.5 - <9.5 g/dL and 4 mg if Hgb between 8.0 - <8.5 g/dL.

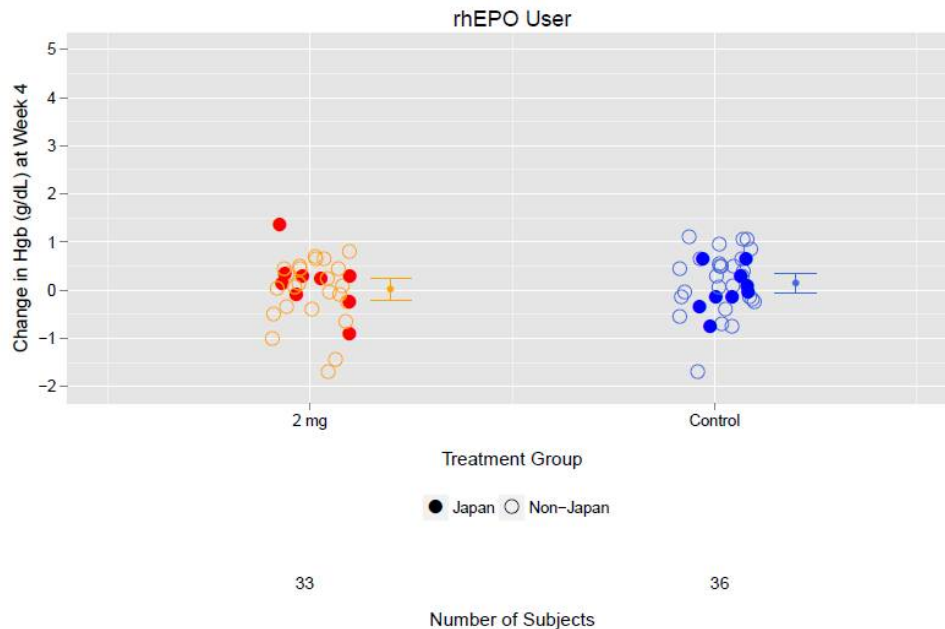


図 34 ESA 使用者：個々の被験者における投与 4 週時の Hgb 値 (g/dL) のベースラインからの変化量 (日本人以外 対 日本人)

Data Source: PH113747 Supplementary CSR Figure 67.05402

Note: For the ESA Naive cohort, subjects were randomized to daprodustat and control arms. The daprodustat dose was given based on their baseline Hgb: 1 mg if Hgb between 9.5 - 11.0 g/dL, 2 mg if Hgb between 8.5 - <9.5 g/dL and 4 mg if Hgb between 8.0 - <8.5 g/dL.

13.2.2. 薬力学マーカー

13.2.2.1. エリスロポエチン (EPO)

日本人サブグループにおけるベースラインの平均 EPO 値は、投与群間で同程度であった（表 34）。投与 24 週時までの試験期間を通じて、ダプロデュスタット群の投与前の EPO 値はベースライン付近又は下回っており、ダプロデュスタット 1 日 1 回投与による EPO の蓄積がないことが示された。ダプロデュスタット群の EPO 最大値の中央値は 20 IU/L 未満であった（表 34）。日本人サブグループにおけるダプロデュスタット群の EPO 値の結果は概ね全体集団と一致していた。なお、本試験では反応のばらつきが大きく又スパース採血法を用いたため、すべての被験者において真の EPO 最大値が示されていない可能性について留意すべきである。

**表 34 EPO (IU/L) のベースラインからの最大変化量
(ITT 集団：日本人サブグループ)**

Visit		ESA Naive		ESA User		Total	
		Daprodustat (N=17)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=26)	Control (N=15)
Baseline ^a	n ^b	17	6	9	9	26	15
	Mean	9.88	10.35	10.15	7.05	9.98	8.37
	(SD)	(3.779)	(4.581)	(4.352)	(3.824)	(3.901)	(4.318)
	Median	9.94	9.04	8.28	8.10	8.80	8.10
	Min - Max	5.3 - 19.5	6.2 - 17.1	6.0 - 20.0	2.5 - 13.9	5.3 - 20.0	2.5 - 17.1
Maximum Observed EPO	Mean	14.59	10.92	21.00	29.84	16.81	22.27
	(SD)	(4.856)	(2.405)	(13.014)	(27.652)	(8.886)	(23.043)
	Median	13.20	11.00	17.76	18.67	14.46	12.10
	Min - Max	9.7 - 27.1	8.2 - 13.8	9.4 - 52.7	5.2 - 80.7	9.4 - 52.7	5.2 - 80.7
Maximum Observed CFB in EPO	Mean	4.71	0.58	10.85	22.78	6.83	13.90
	(SD)	(6.306)	(4.515)	(9.065)	(29.723)	(7.786)	(25.277)
	Median	3.49	0.57	8.68	4.82	4.52	3.26
	Min - Max	-7.3 - 18.5	-5.4 - 7.1	2.2 - 32.7	1.9 - 78.0	-7.3 - 32.7	-5.4 - 78.0

Data Source: PHII13747 Supplementary CSR Table 7.07

CFB = Change from baseline

Note: The titles for Data Source Tables and summarizing Erythropoietin (EPO) incorrectly mentions “serum Erythropoietin”. EPO was measured in plasma.

a. Baseline is the last pre-dose value.

b. Number of subjects with baseline measurement and at least one post-baseline measurement.

13.2.2.2. 血管内皮増殖因子 (VEGF)

日本人サブグループでは、ESA 非使用者及び ESA 使用者のいずれにおいても、ベースラインの血漿 VEGF 値は投与群間で概ね同程度であった（表 35）。VEGF 値はばらつきが大きく、ベースラインからの最大変化量を評価した結果、ダプロデュスタット群について日本人サブグループ及び全体集団の傾向に違いは認められなかった。

表 35 VEGF (ng/L) のベースラインからの最大変化量
(ITT 集団 : 日本人サブグループ)

Visit		ESA Naive		ESA User		Total	
		Daprodustat (N=17)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=26)	Control (N=15)
Baseline ^a	n ^b	17	6	9	9	26	15
	Geometric Mean ^c	63.61	84.01	72.73	60.29	66.63	68.85
	CV (%) ^d	58.428	53.894	18.471	41.375	47.433	48.299
	95% CI ^e	(48.14, 84.05)	(49.45, 142.72)	(63.18, 83.73)	(44.42, 81.84)	(55.54, 79.92)	(53.43, 88.72)
	Median	62.30	78.50	76.80	58.20	66.80	65.90
	Min - Max	30.0 - 266.2	43.9 - 172.6	48.4 - 88.4	31.2 - 129.1	30.0 - 266.2	31.2 - 172.6
Maximum Observed VEGF	Geometric Mean ^c	90.48	85.92	110.68	64.23	97.02	72.16
	CV (%) ^d	71.987	56.749	56.558	24.094	66.436	40.762
	95% CI ^e	(64.90, 126.13)	(49.35, 149.59)	(73.83, 165.94)	(53.51, 77.10)	(75.99, 123.85)	(58.08, 89.66)
	Median	73.60	87.66	111.20	63.00	87.15	64.60
	Min - Max	43.5 - 379.3	48.6 - 198.1	49.8 - 210.2	45.2 - 105.4	43.5 - 379.3	45.2 - 198.1
Maximum Observed CFB in VEGF	Geometric Mean ^f	42.24	2.27	52.18	6.54	45.61	4.81
	95% CI ^g	(18.41, 70.86)	(-56.12, 138.34)	(-6.27, 147.09)	(-26.53, 54.50)	(21.02, 75.19)	(-25.03, 46.53)
	Median ^h	37.34	16.05	43.55	11.00	39.52	11.00
	Min - Max ^h	-10.4 - 226.1	-71.4 - 111.9	-40.1 - 323.3	-53.0 - 134.6	-40.1 - 323.3	-71.4 - 134.6

Data Source: PHI113747 Supplementary CSR Table 7.10

CFB = Change from baseline

a. Baseline is the last pre-dose value.

b. Number of subjects with a value at baseline and a maximum observed change.

c. Geometric Mean: $\exp(\text{mean on log scale})$

d. CV (Coefficient of Variation) = $100 * \sqrt{\exp((\text{SD on log scale})^2) - 1}$

e. 95% CI for Baseline Geometric Mean: $[\exp(\text{lower limit on log scale}), \exp(\text{upper limit on log scale})]$

f. % Change: $100 * (\exp(\text{mean change on log scale}) - 1)$

g. % Change 95% CI: $[100 * (\exp(\text{lower limit on log scale}) - 1), 100 * (\exp(\text{upper limit on log scale}) - 1)]$

h. % Change $x_{(k)}$: $100 * (\exp(k\text{-th order statistic of change on log scale}) - 1)$, where $k = \text{min, median, max}$

13.2.3. 用量調節方法

日本人サブグループでは、ダプロデュスタット群の被験者における用量調節回数（中央値）は、試験期間中では ESA 非使用者で 2 回、ESA 使用者で 1.5 回であり（表 36）、投与 12～24 週時では ESA 非使用者及び ESA 使用者のいずれにおいても 1 回であった。用量調整は投与 4 週時に最も多く行われ、次いで投与 20 週時に行われた。

試験期間中に、ESA 非使用者の 12% で用量調節アルゴリズムに基づき（Hgb 値が 13 g/dL 以上）ダプロデュスタットの投与が中止されたが、ESA 使用者ではダプロデュスタット投与が中止された被験者はいなかった。投与 20 週時（最終投与来院）における最終用量（中央値）は ESA 非使用者及び ESA 使用者のいずれにおいても 1 mg であった。

日本人サブグループにおける用量調節の結果は全体集団と概ね一致していた。

表 36 用量調節の要約 (ITT 集団 : 日本人サブグループ)

		ESA Naive	ESA User	Total
		Daprodustat (N=17)	Daprodustat (N=9)	Daprodustat (N=26)
Subjects with Dose Adjustments	N (%)	11 (65)	8 (89)	19 (73)
Number of Dose Adjustments	n	18	13	31
	Mean (SD)	1.6 (0.67)	1.6 (0.74)	1.6 (0.68)
	Median (Min - Max)	2.0 (1 - 3)	1.5 (1 - 3)	2.0 (1 - 3)
	Mode	1	1	1
Dose Adjustments Frequency, n (%)	One	5 (29)	4 (44)	9 (35)
	Two	5 (29)	3 (33)	8 (31)
	Three	1 (6)	1 (11)	2 (8)
	Four	0	0	0
	Five or more	0	0	0
Timing of Dose Adjustments, n (%)	Week 4	6 (35)	6 (67)	12 (46)
	Week 8	2 (12)	0	2 (8)
	Week 12	2 (12)	3 (33)	5 (19)
	Week 16	3 (18)	1 (11)	4 (15)
	Week 20	5 (29)	3 (33)	8 (31)
Starting Dose	n	17	9	26
	Mean (SD)	1.41 (0.507)	2.00 (0.000)	1.62 (0.496)
	Median (Min - Max)	1.00 (1.0 - 2.0)	2.00 (2.0 - 2.0)	2.00 (1.0 - 2.0)
	Mode	1.00	2.00	2.00
Final Dose	n	17	9	26
	Mean (SD)	1.56 (1.345)	1.78 (1.372)	1.63 (1.331)
	Median (Min - Max)	1.00 (0.0 - 6.0)	1.00 (0.5 - 4.0)	1.00 (0.0 - 6.0)
	Mode	2.00	1.00	1.00
Cumulative Dose	n	17	9	26
	Mean (SD)	263.06 (133.072)	334.17 (165.001)	287.67 (145.724)
	Median (Min - Max)	252.00 (71.0 - 564.0)	304.00 (162.0 - 618.0)	269.00 (71.0 - 618.0)
Number of Subjects with Dose Withheld, n (%)	-	2 (12)	-	2 (8)
Number of Weeks Dose Withheld, n (%)	0	15 (88)	9 (100)	24 (92)
	>0-4	1 (6)	0	1 (4)
	>4-8	1 (6)	0	1 (4)
	>8-12	-	-	-
	>12	-	-	-

Data Source: PHII13747 Supplementary CSR Table 7.11

Note: Daprodustat Dose is in mg/day. Output is applicable to Daprodustat subjects only.

13.2.3.1. 鉄剤の静脈内投与

試験期間中に ESA 非使用者でダプロデュスタット群の 3 例 (18%) 及び ESA 使用者で対照群の 2 例 (22%) の被験者が鉄剤の静脈内投与を受けた。その他の投与群で試験期間中に鉄剤の静脈内投与を受けた被験者はいなかった。

13.3. 安全性の結果

13.3.1. 試験薬の曝露

日本人サブグループでは、ダプロデュスタット群にランダム化された被験者では、ダプロデュスタットの曝露期間は ESA 非使用者及び ESA 使用者で同程度であり、全体の平均値は 162.3 日、中央値は 168.0 日であった (表 37)。日本人サブグループにおけるダプロデュスタットの曝露の結果は、全体集団と一致していた (表 14)。

対照群にランダム化された被験者において、ESA 非使用者の曝露期間は使用者より短かった。

表 37 治験薬の曝露状況（Safety 集団：日本人サブグループ）

		ESA Naive		ESA User		Total	
		Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)
Average Dose ^a	n	18	6	9	9	27	15
	Mean (SD)	1.524 (0.7751)	3.991 (2.4947)	1.992 (0.9780)	13.532 (8.4551)	1.680 (0.8589)	9.716 (8.1538)
	Median	1.325	3.322	1.831	14.774	1.491	6.385
	Min - Max	0.40 -3.34	1.68 -7.37	0.94 -3.66	4.73 -31.94	0.40 -3.66	1.68 -31.94
Cumulative dose ^b	n	18	6	9	9	27	15
	Mean (SD)	249.17 (141.916)	531.20 (407.716)	334.17 (165.001)	2272.20 (1421.780)	277.50 (152.358)	1575.80 (1412.058)
	Median	224.00	366.77	304.00	2482.04	252.00	1035.78
	Min - Max	13.0 -564.0	143.7 -1245.8	162.0 -618.0	794.4 -5366.4	13.0 -618.0	143.7 -5366.4
Days on study drug	n	18	6	9	9	27	15
	Mean (SD)	159.7 (36.83)	58.2 (60.03)	167.4 (4.25)	125.9 (41.05)	162.3 (30.11)	98.8 (58.56)
	Median	168.0	38.5	168.0	142.0	168.0	115.0
	Min - Max	13 -176	3 -148	160 -173	31 -169	13 -176	3 -169
Days on study ^c	n	18	6	9	9	27	15
	Mean (SD)	160.8 (37.00)	135.5 (51.12)	168.2 (4.09)	167.8 (1.09)	163.3 (30.22)	154.9 (34.67)
	Median	169.0	164.5	169.0	168.0	169.0	168.0
	Min - Max	13 -176	63 -175	161 -173	165 -169	13 -176	63 -175

Data Source: PHII13747 Supplementary CSR Table 8.01

Note: Days on study treatment is greater than days on study for a subject, due to data discrepancy in study medication records.

a. Daprodustat in mg/day and ESA is standardized in terms of Epoetin IV dose and reported in IU/kg/day.

b. Control arms are in IU/kg and Daprodustat arms are in mg.

c. Study treatment phase derived as randomization to end of treatment (EoT=Week 24 visit date or EW(IP) date minus 1 day).

13.3.2. 有害事象

有害事象の概略を表 38 に示す。

表 38 有害事象の概略（Safety 集団：日本人サブグループ）

	ESA Naive		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)
On-therapy AEs, n (%)	15 (83)	3 (50)	7 (78)	5 (56)	22 (81)	8 (53)
Post-Therapy AEs, n (%)	2 (11)	1 (17)	1 (11)	4 (44)	3 (11)	5 (33)
On-therapy Treatment-related AEs, n (%)	0	0	0	0	0	0
On-therapy Fatal SAEs, n (%)	1 (6)	0	0	0	1 (4)	0
On-therapy SAEs, n (%)	1 (6)	1 (17)	0	1 (11)	1 (4)	2 (13)
Post-therapy SAEs, n (%)	0	0	0	1 (11)	0	1 (7)
On-therapy Treatment-related SAEs, n (%)	0	0	0	0	0	0
On-therapy AEs Leading to Withdrawal, n (%)	1 (6)	1 (17)	0	0	1 (4)	1 (7)
On-therapy AEs of Special Interest, n (%)	2 (11)	0	0	0	2 (7)	0

Data Source: PHII13747 Supplementary CSR Table 8.03, Table 8.04, Table 8.08, Table 8.10, Table 8.11, Table 8.12, Table 8.13, Table 8.14: PHII13747 CSR Listing 8.20

13.3.2.1. 比較的良好にみられた有害事象

日本人サブグループでは、ダプロデュスタット群で治療期間中によくみられた（2例以上に発現した）有害事象は鼻咽頭炎、インフルエンザ、下痢、高カリウム血症及び悪心であった（表 39）。

全体集団のダプロデュスタット群で最もよくみられた（5%以上に発現した）有害事象は鼻咽頭炎、下痢及び悪心であった（表 16）。

**表 39 治療期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）
（Safety 集団：日本人サブグループ）**

Preferred Term	ESA Naive		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)
有害事象発現例数, n (%)	15 (83)	3 (50)	7 (78)	5 (56)	22 (81)	8 (53)
鼻咽頭炎	6 (33)	0	2 (22)	0	8 (30)	0
インフルエンザ	3 (17)	0	0	0	3 (11)	0
下痢	2 (11)	0	0	1 (11)	2 (7)	1 (7)
高カリウム血症	1 (6)	0	1 (11)	0	2 (7)	0
悪心	2 (11)	0	0	0	2 (7)	0

Data Source: PHII13747 Supplementary CSR Table 8.03

MedDRA Ver. 17.1/ MedDRA J Ver. 17.1

Note: Subjects reporting one or more events of the same AE are counted once.

Note: No AEs was reported by more than one subject in the Control group.

13.3.2.2. 試験薬と因果関係のある有害事象

日本人サブグループにおいて、治療期間中に試験薬と因果関係のある有害事象を発現した被験者はいなかった。

13.3.2.3. 重症度別の有害事象

日本人サブグループにおいて治療期間中に発現した有害事象の大半は、重症度が軽度又は中等度と報告された。重度の有害事象は、ダプロデュスタット群で1例（心筋虚血）、対照群で1例（慢性腎不全）であった。

13.3.2.4. 死亡

日本人サブグループではダプロデュスタット群合計の1例（ESA 非使用者）で死亡に至った事象（心筋虚血）が報告され、試験薬の投与開始後14日目に発現した。

13.3.2.5. 重篤な有害事象

日本人サブグループにおいて治療期間中に、ダプロデュスタット群合計の1例（4%）（ESA 非使用者）で心筋虚血、対照群の2例（13%）で慢性腎不全が重篤な有害事象として報告された（表 40）。

日本人サブグループにおいて、2例以上の被験者に発現した重篤な有害事象は対照群の慢性腎不全のみであった。この結果は、全体集団で治療期間中によくみられた（2%以上）重篤な有害事象が慢性腎不全であったことと一致していた。

表 40 治療期間中に発現した重篤な有害事象（Safety 集団：日本人サブグループ）

Preferred Term	ESA Naive		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)
Any event, n (%)	1 (6)	1 (17)	0	1 (11)	1 (4)	2 (13)
心筋虚血	1 (6)	0	0	0	1 (4)	0
慢性腎不全	0	1 (17)	0	1 (11)	0	2 (13)

Data Source: PHII13747 Supplementary CSR Table 8.10

MedDRA Ver. 17.1/ MedDRA J Ver. 17.1

Note: Subjects reporting one or more events of the same AE are counted once

日本人サブグループにおいて治療期間中に発現した重篤な有害事象について治験薬と因果関係があると判断された事象はなかった。

対照群の 1 例（7%）で投与終了後にうっ血性心不全が報告された。本事象は治験薬との因果関係はないと判断された。

13.3.2.6. 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

日本人サブグループにおいてダプロデュスタット群合計の 1 例（4%）及び対照群の 1 例（7%）にそれぞれ心筋虚血及び腎機能障害が発現し治験薬の早期投与中止に至った（表 41）。いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。

表 41 治療期間中に治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象（Safety 集団：日本人サブグループ）

Preferred Term	ESA Naive		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)
Any event, n (%)	1 (6)	1 (17)	0	0	1 (4)	1 (7)
心筋虚血	1 (6)	0	0	0	1 (4)	0
腎機能障害	0	1 (17)	0	0	0	1 (7)

Data Source: PHII13747 Supplementary CSR Table 8.13

MedDRA Ver. 17.1/ MedDRA J Ver. 17.1

Note: Subjects reporting one or more events of the same AE are counted once

13.3.2.7. 特に関心のある有害事象

日本人サブグループにおいて、特に関心のある有害事象はダプロデュスタット群合計の 2 例（7%）で報告され、内訳は心筋虚血の 1 例及び黄斑浮腫 1 例であった。対照群では報告されなかった（表 42）。

表 42 特に関心のある有害事象の発現割合 (Safety 集団 : 日本人サブグループ)

AESI Preferred Term	ESA Naive		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=18) n (%)	Control (N=6) n (%)	Daprodustat (N=9) n (%)	Control (N=9) n (%)	Daprodustat (N=27) n (%)	Control (N=15) n (%)
有害事象発現例数	2 (11)	0	0	0	2 (7)	0
過度の赤血球生成に続発する血栓症及び／又は組織虚血	0	0	0	0	0	0
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	1 (6)	0	0	0	1 (4)	0
心筋虚血	1 (6)	0	0	0	1 (4)	0
心筋症	0	0	0	0	0	0
肺動脈性肺高血圧	0	0	0	0	0	0
癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発	0	0	0	0	0	0
食道及び胃粘膜びらんの発現	0	0	0	0	0	0
増殖性網膜症、黄斑浮腫、脈絡膜血管新生	1 (6)	0	0	0	1 (4)	0
黄斑浮腫	1 (6)	0	0	0	1 (4)	0
関節リウマチの増悪	0	0	0	0	0	0

Data Source: PH113747 Supplementary CSR Table 8.14

MedDRA Ver. 17.1/ MedDRA J Ver. 17.1

Note: Subjects reporting one or more events of the same AE are counted once for the reported AE. AEs of special interest are manually-selected at the patient-level (i.e. following case-by-case blinded review).

13.3.2.7.1. 主要心血管イベント (MACE)

日本人サブグループにおいてダプロデュスタット群合計で、1例の死亡がMACEとして報告された(表43)。対照群では投与終了後にうっ血性心不全が1例に発現し、MACE+[1]として報告された。治験薬と因果関係があると判断された事象はみられなかった。

表 43 MACE の発現割合 (Safety 集団 : 日本人サブグループ)

	ESA Naive		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)
Any MACE event, n (%)	1 (6) ^a	0	0	0	1 (4) ^a	0
Any MACE+[1] event, n (%)	1 (6) ^a	0	0	1 (11) ^b	1 (4) ^a	1 (7) ^b
All Cause Mortality	1 (6) ^a	0	0	0	1 (4) ^a	0
CV Death	1 (6) ^a	0	0	0	1 (4) ^a	0
MI (fatal or non-fatal)	0	0	0	0	0	0
Stroke (fatal or non-fatal)	0	0	0	0	0	0
Heart Failure (CV Death and Hospitalization due to heart failure)	1 (6) ^a	0	0	1 (11) ^b	1 (4) ^a	1 (7) ^b

Data Source: PH113747 Supplementary CSR Table 8.15

Note: For Data Source Table 8.15, the column header on the left panel read “ESA User” and the middle panel column header read “ESA Naive”, which was in error. This in-test table is displayed after correcting these errors and assuring the counts and percentages are correct.

Note: A composite MACE is defined as all cause mortality, a non-fatal MI or a non-fatal stroke.

Note: MACE+[1] is defined as a MACE defined event or hospitalization for heart failure.

Note: No subjects experienced a stroke (fatal or non-fatal).

a. Although one event each is displayed as MACE and its applicable components, each of them corresponds to only one event of myocardial ischaemia that occurred in Subject [REDACTED].

b. Although one case each is displayed as MACE and its applicable components, each of them corresponds to only one event of congestive heart failure that occurred in Subject [REDACTED].

13.3.3. 臨床検査値の評価

日本人サブグループでは、臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した臨床検査値（血液学的及び生化学検査）は試験期間中にほとんどみられなかった（表 44）。症例数が少ないために確定的な結論には至らないものの、ESA 非使用者及びESA 使用者のいずれにおいても、対照薬と比較してダプロデュスタットでは、安全性上の懸念を示唆するような明らかなシグナルは認められなかった。

表 44 治療期間中のいずれかの時点で、臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した血液学的検査値及び生化学的検査値（Safety 集団：日本人サブグループ）

Lab Test	Category	ESA Naive		ESA User		Total	
		Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)
Hematology, n (%)							
Leukocytes (10 ⁹ /L)	n	17	6	9	9	26	15
	High	0	0	0	0	0	0
	Low	4 (24)	0	1 (11)	2 (22)	5 (19)	2 (13)
Neutrophils (10 ⁹ /L)	n	17	6	9	9	26	15
	Low	0	0	0	0	0	0
Lymphocytes (10 ⁹ /L)	n	17	6	9	9	26	15
	Low	0	0	0	0	0	0
Platelets (10 ⁹ /L)	n	17	6	9	9	26	15
	High	0	0	0	0	0	0
	Low	0	0	0	0	0	0
Chemistry, n (%)							
Sodium (mmol/L)	n	17	6	9	9	26	15
	High	0	0	0	0	0	0
	Low	0	0	0	0	0	0
Potassium (mmol/L)	n	17	6	9	9	26	15
	High	1 (6)	0	1 (11)	0	2 (8)	0
	Low	1 (6)	0	0	0	1 (4)	0
Glucose (mmol/L)	n	17	6	9	9	26	15
	High	0	0	0	0	0	0
	Low	2 (12)	1 (17)	1 (11)	2 (22)	3 (12)	3 (20)
Albumin (g/L)	n	17	6	9	9	26	15
	High	0	0	0	0	0	0
	Low	0	0	0	0	0	0
Albumin (g/dL)	n	17	6	9	9	26	15
	High	0	0	0	0	0	0
	Low	0	0	0	0	0	0
Protein (g/L)	n	17	6	9	9	26	15
	High	0	0	0	0	0	0
	Low	0	0	0	0	0	0
Calcium Corrected (mmol/L)	n	17	6	9	9	26	15
	High	0	0	0	0	0	0
	Low	1 (6)	0	0	0	1 (4)	0
Calcium Corrected (mg/dL)	n	17	6	9	9	26	15
	High	0	0	0	0	0	0
	Low	1 (6)	0	0	0	1 (4)	0
Phosphate (mmol/L)	n	17	6	9	9	26	15
	High	2 (12)	2 (33)	1 (11)	2 (22)	3 (12)	4 (27)
	Low	0	0	0	0	0	0
Phosphate (mg/dL)	n	17	6	9	9	26	15
	High	2 (12)	2 (33)	1 (11)	2 (22)	3 (12)	4 (27)
	Low	0	0	0	0	0	0

Lab Test	Category	ESA Naive		ESA User		Total	
		Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)
Magnesium (mmol/L)	n	17	6	9	9	26	15
	High	0	0	0	0	0	0
	Low	0	0	0	0	0	0
Alanine Aminotransferase (IU/L)	n	17	6	9	9	26	15
	High	0	0	0	0	0	0
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	n	17	6	9	9	26	15
	High	0	0	0	0	0	0
Bilirubin (μmol/L)	n	17	6	9	9	26	15
	High	0	0	0	0	0	0
Alkaline Phosphatase (IU/L)	n	17	6	9	9	26	15
	High	0	0	0	0	0	0
Creatine Kinase (IU/L)	n	17	6	9	9	26	15
	High	0	0	0	0	0	0

Data Source: PH113747 Supplementary CSR Table 8.19

Note: Percentages are based on the number of subjects within the particular visit.

13.3.4. 妊娠

試験期間中に日本人サブグループで妊娠は認められなかった。

13.3.5. その他の安全性評価

日本人サブグループでは、いずれの投与群にもバイタルサイン、心電図、心エコーパラメータ及び眼科検査において臨床的に意味のある差は認められなかった。

13.4. 結論

日本人被験者では症例数は少ないものの、ダプロデュスタットを本試験で用いた用量調整方法を用いて投与した結果、ESA 非使用者においては Hgb 値が上昇し、ESA 使用者においては安定用量の ESA からの切り替えた後は Hgb 値が維持されることが示唆された。本試験では、日本人被験者に特有の安全性の懸念は特定されなかった。日本人被験者におけるダプロデュスタットの有効性及び安全性は、全体集団の有効性及び安全性と概ね一致していた。

14. 報告書の日付

総括報告書（全体集団）： 年 月

総括報告書補遺（日本人サブグループ）： 年 月

表PHI113747-1 投与中止に至った有害事象の一覧

ESA non-User
Treatment : Daprodustat

Site ID/ Country	Unique Subject ID	Age (y)/ Sex/ Race	Preferred Term	Time Since 1st Dose	Duration	Relation to Study Drug	Intensity	Serious	Action Taken	Outcome
UNITED STATES		81 Male/ WHITE	Mental status changes 精神状態変化	18 d	4 d	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
UNITED STATES		81 Male/ WHITE	Alanine aminotransferase increased アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 d	80 d	Yes	MODERATE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
DENMARK		71 Male/ WHITE	Gastric ulcer 胃潰瘍	2 d	45 d	Yes	MODERATE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
JAPAN		61 Male/ ASIAN	Myocardial ischaemia 心筋虚血	14 d	1 d	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	FATAL
SWEDEN		51 Male/ WHITE	Nausea 悪心	2 d	2 d	Yes	SEVERE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
SPAIN		71 Male/ WHITE	Hepatic cancer 肝癌	62 d	-	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
SPAIN		41 Male/ WHITE	Ejection fraction decreased 駆出率減少	58 d	-	Yes	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
SOUTH KOREA		31 Female/ ASIAN	Pneumonia 肺炎	1 d	11 d	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

Data Source: PHI113747 CSR Listing 8.07
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: Safety
phi113747_withdrawal.sas 1.865.572.560

表PHI113747-1 投与中止に至った有害事象の一覧

ESA non-User
Treatment : Daprodustat

Site ID/ Country	Unique Subject ID	Age (y)/ Sex/ Race	Preferred Term	Time Since 1st Dose	Duration	Relation to Study Drug	Intensity	Serious	Action Taken	Outcome
RUSSIA N FEDERA TION		6 Female/ WHITE	Cardiac ventricular thrombosis 心室血栓症	58 d	79 d	No	MILD	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
RUSSIA N FEDERA TION		7 Female/ WHITE	Atrioventricular block complete 完全房室ブロック	158 d	18 d	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
FRANCE		6 Female/ WHITE	Intervertebral disc protrusion 椎間板突出	47 d	-	No	SEVERE	No	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
CZECH REPUBLIC		6 Female/ WHITE	Cardiac failure congestive うっ血性心不全	104 d	11 d	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	FATAL
CZECH REPUBLIC		5 Male/ WHITE	Renal failure chronic 慢性腎不全	4 d	89 d	No	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
UNITED STATES		7 Male/ BLACK OR AFRICAN AMERICAN	Renal failure chronic 慢性腎不全	106 d	-	No	SEVERE	No	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Data Source: PHI113747 CSR Listing 8.07
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: Safety
phi113747_withdrawal.sas 1.865.572.560

表PHI113747-1 投与中止に至った有害事象の一覧

ESA non-User
Treatment : Daprodustat

Site ID/ Country	Unique Subject ID	Age (y)/ Sex/ Race	Preferred Term	Time Since 1st Dose	Duration	Relation to Study Drug	Intensity	Serious	Action Taken	Outcome
RUSSIA N FEDERA TION		7 Female/ WHITE	Gastritis erosive びらん性胃炎	8 d	141 d	No	MILD	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
RUSSIA N FEDERA TION		4 Female/ WHITE	Blood creatine phosphokinase increased 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	112 d	-	Yes	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Data Source: PHI113747 CSR Listing 8.07
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: Safety
phi113747_withdrawal.sas 1.865.572.560

表PHI113747-1 投与中止に至った有害事象の一覧

ESA non-User
Treatment : Control

Site ID/ Country	Unique Subject ID	Age (y)/ Sex/ Race	Preferred Term	Time Since 1st Dose	Duration	Relation to Study Drug	Intensity	Serious	Action Taken	Outcome
██████/ JAPAN	██████	51/ Male/ ASIAN	Renal impairment 腎機能障害	50 d	-	No	MILD	No	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Data Source: PHI113747 CSR Listing 8.07
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: Safety
phi113747_withdrawal.sas 1.865.572.560

表PHI113747-1 投与中止に至った有害事象の一覧

ESA User
Treatment : Daprodustat

Site ID/ Country	Unique Subject ID	Age (y)/ Sex/ Race	Preferred Term	Time Since 1st Dose	Duration	Relation to Study Drug	Intensity	Serious	Action Taken	Outcome
UNITED STATES		71 Male/ WHITE	Cerebral microangiopathy 脳微小血管症	44 d	2 d	No	MODERATE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
RUSSIAN FEDERATION		51 Female/ WHITE	Cardiac failure congestive うっ血性心不全	193 d	3 d	No	SEVERE	Yes	NOT APPLICABLE	FATAL
UNITED STATES		61 Female/ WHITE	Hepatic enzyme increased 肝酵素上昇	37 d	65 d	No	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Gallbladder adenocarcinoma 胆嚢腺癌	76 d	26 d	No	SEVERE	Yes	NOT APPLICABLE	FATAL

Data Source: PHI113747 CSR Listing 8.07
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: Safety
phi113747_withdrawal.sas 1.865.572.560

表PHI113747-1 投与中止に至った有害事象の一覧

ESA User
Treatment : Control

Site ID/ Country	Unique Subject ID	Age (y)/ Sex/ Race	Preferred Term	Time Since 1st Dose	Duration	Relation to Study Drug	Intensity	Serious	Action Taken	Outcome
██████/ SPAIN	██████	81/ Male/ WHITE	Rectal haemorrhage 直腸出血	125 d	16 d	No	MODERATE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

Data Source: PHI113747 CSR Listing 8.07
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: Safety
phi113747_withdrawal.sas 1.865.572.560

表PHI113747-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
有害事象発現例数 ANY EVENT	89 (66.4%)	32 (71.1%)	30 (83.3%)	22 (62.9%)	119 (70.0%)	54 (67.5%)	13 (9.7%)	0	3 (8.3%)	0	16 (9.4%)	0
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	32 (23.9%)	15 (33.3%)	14 (38.9%)	8 (22.9%)	46 (27.1%)	23 (28.8%)	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	15 (11.2%)	2 (4.4%)	5 (13.9%)	1 (2.9%)	20 (11.8%)	3 (3.8%)	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ Influenza	4 (3.0%)	2 (4.4%)	0	0	4 (2.4%)	2 (2.5%)	0	0	0	0	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	1 (0.7%)	0	2 (5.6%)	0	3 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎 Rhinitis	3 (2.2%)	0	0	1 (2.9%)	3 (1.8%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
尿路感染 Urinary tract infection	2 (1.5%)	0	1 (2.8%)	1 (2.9%)	3 (1.8%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
気管支炎 Bronchitis	2 (1.5%)	1 (2.2%)	0	2 (5.7%)	2 (1.2%)	3 (3.8%)	0	0	0	0	0	0
肺炎 Pneumonia	1 (0.7%)	1 (2.2%)	1 (2.8%)	0	2 (1.2%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
慢性腎盂腎炎 Pyelonephritis chronic	1 (0.7%)	0	1 (2.8%)	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	0	1 (2.2%)	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Table 8.11

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae.sas 1.865.145.240

表PHI113747-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
膀胱炎 Cystitis	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
眼感染 Eye infection	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎 Gastroenteritis	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹 Herpes zoster	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
限局性感染 Localised infection	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
下気道感染 Lower respiratory tract infection	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
外耳炎 Otitis externa	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
中耳炎 Otitis media	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
気道感染 Respiratory tract infection	1 (0.7%)	2 (4.4%)	0	0	1 (0.6%)	2 (2.5%)	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎 Sinusitis	1 (0.7%)	0	0	1 (2.9%)	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Table 8.11

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae.sas 1.865.145.240

表PHI113747-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
手白癬 Tinea manuum	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
足部白癬 Tinea pedis	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
扁桃炎 Tonsillitis	1 (0.7%)	0	0	1 (2.9%)	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
歯感染 Tooth infection	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
創傷感染 Wound infection	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
急性扁桃炎 Acute tonsillitis	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
虫垂炎 Appendicitis	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
エンテロウイルス感染 Enterovirus infection	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
丹毒 Erysipelas	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	0	2 (4.4%)	0	1 (2.9%)	0	3 (3.8%)	0	0	0	0	0	0
肺炎球菌性肺炎 Pneumonia pneumococcal	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Table 8.11

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae.sas 1.865.145.240

表PHI113747-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
腎盂腎炎 Pyelonephritis	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
急性腎盂腎炎 Pyelonephritis acute	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
上気道感染 Upper respiratory tract infection	0	2 (4.4%)	0	0	0	2 (2.5%)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	29 (21.6%)	11 (24.4%)	5 (13.9%)	9 (25.7%)	34 (20.0%)	20 (25.0%)	5 (3.7%)	0	1 (2.8%)	0	6 (3.5%)	0
下痢 Diarrhoea	10 (7.5%)	0	0	6 (17.1%)	10 (5.9%)	6 (7.5%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
悪心 Nausea	7 (5.2%)	1 (2.2%)	1 (2.8%)	0	8 (4.7%)	1 (1.3%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
便秘 Constipation	4 (3.0%)	1 (2.2%)	1 (2.8%)	2 (5.7%)	5 (2.9%)	3 (3.8%)	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
消化不良 Dyspepsia	3 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	3 (1.8%)	1 (1.3%)	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	0
腹痛 Abdominal pain	2 (1.5%)	0	0	1 (2.9%)	2 (1.2%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	1 (0.7%)	0	1 (2.8%)	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0
慢性胃炎 Chronic gastritis	1 (0.7%)	0	1 (2.8%)	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Table 8.11

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae.sas 1.865.145.240

表PHI113747-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
嘔吐 Vomiting	2 (1.5%)	2 (4.4%)	0	1 (2.9%)	2 (1.2%)	3 (3.8%)	0	0	0	0	0	0
腹部膨満 Abdominal distension	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
放屁 Flatulence	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍 Gastric ulcer	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
胃炎 Gastritis	1 (0.7%)	1 (2.2%)	0	0	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
びらん性胃炎 Gastritis erosive	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
小腸閉塞 Small intestinal obstruction	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
歯痛 Toothache	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
腸炎 Enterocolitis	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
びらん性十二指腸炎 Erosive duodenitis	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
機能的胃腸障害 Functional gastrointestinal disorder	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Table 8.11

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae.sas 1.865.145.240

表PHI113747-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
胃食道逆流性疾患 Gastroesophageal reflux disease	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
血便排泄 Haematochezia	0	1 (2.2%)	0	1 (2.9%)	0	2 (2.5%)	0	0	0	0	0	0
直腸出血 Rectal haemorrhage	0	0	0	2 (5.7%)	0	2 (2.5%)	0	0	0	0	0	0
舌障害 Tongue disorder	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	18 (13.4%)	8 (17.8%)	3 (8.3%)	5 (14.3%)	21 (12.4%)	13 (16.3%)	0	0	0	0	0	0
関節痛 Arthralgia	2 (1.5%)	2 (4.4%)	1 (2.8%)	2 (5.7%)	3 (1.8%)	4 (5.0%)	0	0	0	0	0	0
変形性関節症 Osteoarthritis	3 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	3 (1.8%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
関節炎 Arthritis	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0
背部痛 Back pain	1 (0.7%)	1 (2.2%)	1 (2.8%)	2 (5.7%)	2 (1.2%)	3 (3.8%)	0	0	0	0	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	2 (1.5%)	1 (2.2%)	0	0	2 (1.2%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	1 (0.7%)	1 (2.2%)	1 (2.8%)	0	2 (1.2%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Table 8.11

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae.sas 1.865.145.240

表PHI113747-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
骨端症 Osteochondrosis	2 (1.5%)	1 (2.2%)	0	0	2 (1.2%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
滑膜炎 Synovitis	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0
滑液包炎 Bursitis	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
軟骨石灰化症 Chondrocalcinosis	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟 骨石灰化症 Chondrocalcinosis pyrophosphate	1 (0.7%)	0	0	1 (2.9%)	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
筋萎縮 Muscle atrophy	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下 Muscular weakness	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛 Myalgia	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
骨壊死 Osteonecrosis	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Table 8.11

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae.sas 1.865.145.240

表PHI113747-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
四肢痛 Pain in extremity	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
関節拘縮 Joint contracture	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
脊椎痛 Spinal pain	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
滑液嚢腫 Synovial cyst	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
腱障害 Tendon disorder	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
腱鞘炎 Tenosynovitis	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	17 (12.7%)	6 (13.3%)	4 (11.1%)	3 (8.6%)	21 (12.4%)	9 (11.3%)	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
高血糖 Hyperglycaemia	4 (3.0%)	0	1 (2.8%)	0	5 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症 Hyperkalaemia	2 (1.5%)	0	2 (5.6%)	1 (2.9%)	4 (2.4%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
痛風 Gout	2 (1.5%)	0	1 (2.8%)	2 (5.7%)	3 (1.8%)	2 (2.5%)	0	0	0	0	0	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Table 8.11

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae.sas 1.865.145.240

表PHI113747-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
水分過負荷 Fluid overload	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0
低血糖症 Hypoglycaemia	1 (0.7%)	1 (2.2%)	1 (2.8%)	1 (2.9%)	2 (1.2%)	2 (2.5%)	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	1 (0.7%)	1 (2.2%)	1 (2.8%)	0	2 (1.2%)	1 (1.3%)	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	1 (0.7%)	0	1 (2.8%)	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0
アシドーシス Acidosis	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
高カルシウム血症 Hypercalcaemia	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
高尿酸血症 Hyperuricaemia	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
低蛋白血症 Hypoproteinaemia	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
代謝性アシドーシス Metabolic acidosis	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Table 8.11

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae.sas 1.865.145.240

表PHI113747-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
コントロール不良の糖尿病 Diabetes mellitus inadequate control	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
葉酸欠乏 Folate deficiency	0	1 (2.2%)	0	1 (2.9%)	0	2 (2.5%)	0	0	0	0	0	0
高リン酸塩血症 Hyperphosphataemia	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏 Iron deficiency	0	1 (2.2%)	0	1 (2.9%)	0	2 (2.5%)	0	0	0	0	0	0
眼障害 Eye disorders	15 (11.2%)	3 (6.7%)	5 (13.9%)	3 (8.6%)	20 (11.8%)	6 (7.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	0
白内障 Cataract	4 (3.0%)	0	0	1 (2.9%)	4 (2.4%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
黄斑浮腫 Macular oedema	3 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	3 (1.8%)	1 (1.3%)	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	0
糖尿病網膜症 Diabetic retinopathy	1 (0.7%)	1 (2.2%)	1 (2.8%)	0	2 (1.2%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎 Blepharitis	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
角膜障害 Corneal disorder	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
角膜混濁 Corneal opacity	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Table 8.11

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae.sas 1.865.145.240

表PHI113747-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
落屑症候群 Exfoliation syndrome	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
眼出血 Eye haemorrhage	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
眼刺激 Eye irritation	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
流涙増加 Lacrimation increased	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
水晶体混濁 Lenticular opacities	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
黄斑症 Maculopathy	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
網膜血管瘤 Retinal aneurysm	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
網膜滲出物 Retinal exudates	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
網膜出血 Retinal haemorrhage	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
睫毛乱生 Trichiasis	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
霧視 Vision blurred	1 (0.7%)	1 (2.2%)	0	0	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Table 8.11

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae.sas 1.865.145.240

表PHI113747-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
視力低下 Visual acuity reduced	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼痙攣 Blepharospasm	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
眼虚血症候群 Ocular ischaemic syndrome	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
網膜静脈閉塞 Retinal vein occlusion	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	9 (6.7%)	5 (11.1%)	5 (13.9%)	6 (17.1%)	14 (8.2%)	11 (13.8%)	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	5 (3.7%)	0	2 (5.6%)	2 (5.7%)	7 (4.1%)	2 (2.5%)	0	0	0	0	0	0
疲労 Fatigue	2 (1.5%)	1 (2.2%)	1 (2.8%)	2 (5.7%)	3 (1.8%)	3 (3.8%)	0	0	0	0	0	0
無力症 Asthenia	1 (0.7%)	2 (4.4%)	1 (2.8%)	0	2 (1.2%)	2 (2.5%)	0	0	0	0	0	0
発熱 Pyrexia	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0
医薬品副作用 Adverse drug reaction	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Table 8.11

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae.sas 1.865.145.240

表PHI113747-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
注射部位血腫 Injection site haematoma	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
胸痛 Chest pain	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	0	2 (4.4%)	0	0	0	2 (2.5%)	0	0	0	0	0	0
浮腫 Oedema	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	13 (9.7%)	4 (8.9%)	2 (5.6%)	5 (14.3%)	15 (8.8%)	9 (11.3%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
慢性腎不全 Renal failure chronic	5 (3.7%)	2 (4.4%)	1 (2.8%)	1 (2.9%)	6 (3.5%)	3 (3.8%)	0	0	0	0	0	0
腎機能障害 Renal impairment	2 (1.5%)	1 (2.2%)	0	1 (2.9%)	2 (1.2%)	2 (2.5%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
慢性糸球体腎炎 Glomerulonephritis chronic	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
血尿 Haematuria	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
腎結石症 Nephrolithiasis	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
腎症 Nephropathy	1 (0.7%)	0	0	1 (2.9%)	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Table 8.11

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae.sas 1.865.145.240

表PHI113747-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
夜間頻尿 Nocturia	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
頻尿 Pollakiuria	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
急性腎不全 Renal failure acute	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
尿閉 Urinary retention	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病性腎症 Diabetic nephropathy	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
排尿困難 Dysuria	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
失禁 Incontinence	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
尿意切迫 Micturition urgency	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
腎不全 Renal failure	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	11 (8.2%)	4 (8.9%)	5 (13.9%)	3 (8.6%)	16 (9.4%)	7 (8.8%)	5 (3.7%)	0	0	0	5 (2.9%)	0

n (%)
Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: Safety
phi113747_table_ae.sas 1.865.145.240

表PHI113747-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
血中クレアチンホスホキナーゼ 増加 Blood creatine phosphokinase increased	3 (2.2%)	0	1 (2.8%)	0	4 (2.4%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	0
トランスフェリン飽和度低下 Transferrin saturation decreased	2 (1.5%)	0	1 (2.8%)	0	3 (1.8%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
血圧上昇 Blood pressure increased	1 (0.7%)	0	1 (2.8%)	2 (5.7%)	2 (1.2%)	2 (2.5%)	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラ ーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
血中アルカリホスファターゼ増 加 Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
血中重炭酸塩増加 Blood bicarbonate increased	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
血中カリウム増加 Blood potassium increased	1 (0.7%)	1 (2.2%)	0	0	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
四肢の血圧差 Blood pressure difference of extremities	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Table 8.11

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae.sas 1.865.145.240

表PHI113747-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
駆出率減少 Ejection fraction decreased	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
好酸球数増加 Eosinophil count increased	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
検査結果偽陽性 False positive investigation result	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇 Hepatic enzyme increased	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
血清フェリチン減少 Serum ferritin decreased	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
血中铁減少 Blood iron decreased	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
血中マグネシウム減少 Blood magnesium decreased	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
収縮期血圧上昇 Blood pressure systolic increased	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	10 (7.5%)	2 (4.4%)	2 (5.6%)	5 (14.3%)	12 (7.1%)	7 (8.8%)	0	0	0	0	0	0
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	2 (1.5%)	0	0	1 (2.9%)	2 (1.2%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Table 8.11

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae.sas 1.865.145.240

表PHI113747-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
動悸 Palpitations	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0
狭心症 Angina pectoris	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
完全房室ブロック Atrioventricular block complete	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
徐脈 Bradycardia	1 (0.7%)	1 (2.2%)	0	0	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
心不全 Cardiac failure	1 (0.7%)	1 (2.2%)	0	0	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
心室血栓症 Cardiac ventricular thrombosis	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
高血圧性心疾患 Hypertensive heart disease	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
僧帽弁疾患 Mitral valve disease	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
心筋虚血 Myocardial ischaemia	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック Atrioventricular block first degree	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
左室不全 Left ventricular failure	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Table 8.11

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae.sas 1.865.145.240

表PHI113747-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
洞性徐脈 Sinus bradycardia	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈 Sinus tachycardia	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	9 (6.7%)	3 (6.7%)	2 (5.6%)	4 (11.4%)	11 (6.5%)	7 (8.8%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
浮動性めまい Dizziness	3 (2.2%)	0	1 (2.8%)	1 (2.9%)	4 (2.4%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	1 (0.7%)	0	1 (2.8%)	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0
頭痛 Headache	2 (1.5%)	2 (4.4%)	0	1 (2.9%)	2 (1.2%)	3 (3.8%)	0	0	0	0	0	0
平衡障害 Balance disorder	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
脳微小血管症 Cerebral microangiopathy	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
協調運動異常 Coordination abnormal	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻 Hypoesthesia	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
感覚消失 Sensory loss	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Table 8.11

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae.sas 1.865.145.240

表PHI113747-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
傾眠 Somnolence	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
糖尿病性ニューロパチー Diabetic neuropathy	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
神経痛 Neuralgia	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
尺骨神経管症候群 Ulnar tunnel syndrome	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	12 (9.0%)	1 (2.2%)	4 (11.1%)	1 (2.9%)	16 (9.4%)	2 (2.5%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
高血圧 Hypertension	3 (2.2%)	1 (2.2%)	3 (8.3%)	1 (2.9%)	6 (3.5%)	2 (2.5%)	0	0	0	0	0	0
低血圧 Hypotension	6 (4.5%)	0	0	0	6 (3.5%)	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病性血管障害 Diabetic vascular disorder	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
血腫 Haematoma	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
間欠性跛行 Intermittent claudication	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
リンパ浮腫 Lymphoedema	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Table 8.11

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae.sas 1.865.145.240

表PHI113747-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
起立性低血圧 Orthostatic hypotension	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (6.7%)	5 (11.1%)	1 (2.8%)	2 (5.7%)	10 (5.9%)	7 (8.8%)	0	0	0	0	0	0
咳嗽 Cough	4 (3.0%)	1 (2.2%)	0	0	4 (2.4%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
鼻出血 Epistaxis	2 (1.5%)	0	1 (2.8%)	2 (5.7%)	3 (1.8%)	2 (2.5%)	0	0	0	0	0	0
慢性気管支炎 Bronchitis chronic	0	0	1 (2.8%)	1 (2.9%)	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患 Chronic obstructive pulmonary disease	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難 Dyspnoea	1 (0.7%)	1 (2.2%)	0	0	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸性アシドーシス Respiratory acidosis	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Table 8.11

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae.sas 1.865.145.240

表PHI113747-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
上気道の炎症 Upper respiratory tract inflammation	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
胸水症 Hydrothorax	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痙攣 Oropharyngeal spasm	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
逆流性喉頭炎 Reflux laryngitis	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
喘鳴 Wheezing	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (6.0%)	6 (13.3%)	2 (5.6%)	1 (2.9%)	10 (5.9%)	7 (8.8%)	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
発疹 Rash	3 (2.2%)	0	1 (2.8%)	0	4 (2.4%)	0	0	0	0	0	0	0
湿疹 Eczema	2 (1.5%)	0	1 (2.8%)	0	3 (1.8%)	0	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0
脱毛症 Alopecia	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚炎 Dermatitis	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Table 8.11

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae.sas 1.865.145.240

表PHI113747-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
皮膚乾燥 Dry skin	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹 Eczema asteatotic	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
そう痒症 Pruritus	0	4 (8.9%)	0	0	0	4 (5.0%)	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	11 (8.2%)	2 (4.4%)	1 (2.8%)	1 (2.9%)	12 (7.1%)	3 (3.8%)	0	0	0	0	0	0
転倒 Fall	4 (3.0%)	0	0	0	4 (2.4%)	0	0	0	0	0	0	0
挫傷 Contusion	2 (1.5%)	0	0	1 (2.9%)	2 (1.2%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
脳振盪 Concussion	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
上腕骨骨折 Humerus fracture	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
裂傷 Laceration	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
半月板損傷 Meniscus injury	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛 Procedural pain	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Table 8.11

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae.sas 1.865.145.240

表PHI113747-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
橈骨骨折 Radius fracture	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
引っかき傷 Scratch	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
各種物質毒性 Toxicity to various agents	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
創傷 Wound	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
手骨折 Hand fracture	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
靱帯捻挫 Ligament sprain	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	8 (6.0%)	0	0	0	8 (4.7%)	0	0	0	0	0	0	0
不眠症 Insomnia	3 (2.2%)	0	0	0	3 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0
不安 Anxiety	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0
錯乱状態 Confusional state	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
うつ病 Depression	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Table 8.11

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae.sas 1.865.145.240

表PHI113747-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
精神状態変化 Mental status changes	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	1 (0.7%)	1 (2.2%)	2 (5.6%)	0	3 (1.8%)	1 (1.3%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
貧血 Anaemia	0	1 (2.2%)	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症 Eosinophilia	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
脾腫 Splenomegaly	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	3 (2.2%)	0	0	1 (2.9%)	3 (1.8%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
頭位性回転性めまい Vertigo positional	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴 Tinnitus	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
耳の障害 Ear disorder	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	4 (3.0%)	0	0	0	4 (2.4%)	0	0	0	0	0	0	0
良性前立腺肥大症 Benign prostatic hyperplasia	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Table 8.11

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae.sas 1.865.145.240

表PHI113747-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
月経過多 Menorrhagia	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	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) Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (2.2%)	0	0	0	3 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼乳頭腫 Blepharal papilloma	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
肝癌 Hepatic cancer	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0
副甲状腺機能亢進症 Hyperparathyroidism	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
続発性副甲状腺機能亢進症 Hyperparathyroidism secondary	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0
食物アレルギー Food allergy	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Table 8.11

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae.sas 1.865.145.240

表PHI113747-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Adverse Events						Drug-related Adverse Events					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
季節性アレルギー Seasonal allergy	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害 Congenital, familial and genetic disorders	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
角膜ジストロフィー Corneal dystrophy	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
胆管閉塞 Bile duct obstruction	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: Safety
phi113747_table_ae.sas 1.865.145.240

表PHI113747-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Japan						Overall					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
有害事象発現例数 ANY EVENT	15 (83.3%)	3 (50.0%)	7 (77.8%)	5 (55.6%)	22 (81.5%)	8 (53.3%)	89 (66.4%)	32 (71.1%)	30 (83.3%)	22 (62.9%)	119 (70.0%)	54 (67.5%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	11 (61.1%)	1 (16.7%)	3 (33.3%)	2 (22.2%)	14 (51.9%)	3 (20.0%)	32 (23.9%)	15 (33.3%)	14 (38.9%)	8 (22.9%)	46 (27.1%)	23 (28.8%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	6 (33.3%)	0	2 (22.2%)	0	8 (29.6%)	0	15 (11.2%)	2 (4.4%)	5 (13.9%)	1 (2.9%)	20 (11.8%)	3 (3.8%)
インフルエンザ Influenza	3 (16.7%)	0	0	0	3 (11.1%)	0	4 (3.0%)	2 (4.4%)	0	0	4 (2.4%)	2 (2.5%)
結膜炎 Conjunctivitis	1 (5.6%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (0.7%)	0	2 (5.6%)	0	3 (1.8%)	0
鼻炎 Rhinitis	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)	3 (2.2%)	0	0	1 (2.9%)	3 (1.8%)	1 (1.3%)
尿路感染 Urinary tract infection	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	1 (2.8%)	1 (2.9%)	3 (1.8%)	1 (1.3%)
気管支炎 Bronchitis	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (6.7%)	2 (1.5%)	1 (2.2%)	0	2 (5.7%)	2 (1.2%)	3 (3.8%)
肺炎 Pneumonia	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (2.2%)	1 (2.8%)	0	2 (1.2%)	1 (1.3%)
慢性腎盂腎炎 Pyelonephritis chronic	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (2.8%)	0	2 (1.2%)	0
蜂巣炎 Cellulitis	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	1 (1.3%)

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae_ethical.sas 1.865.145.240

表PHI113747-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan						Overall					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
膀胱炎 Cystitis	1 (5.6%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
眼感染 Eye infection	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
胃腸炎 Gastroenteritis	1 (5.6%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
帯状疱疹 Herpes zoster	1 (5.6%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
限局性感染 Localised infection	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
下気道感染 Lower respiratory tract infection	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
外耳炎 Otitis externa	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
中耳炎 Otitis media	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
気道感染 Respiratory tract infection	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	2 (4.4%)	0	0	1 (0.6%)	2 (2.5%)
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
副鼻腔炎 Sinusitis	1 (5.6%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	1 (2.9%)	1 (0.6%)	1 (1.3%)

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae_ethical.sas 1.865.145.240

表PHI113747-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan						Overall					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
手白癬 Tinea manuum	1 (5.6%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
足部白癬 Tinea pedis	1 (5.6%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
扁桃炎 Tonsillitis	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (2.9%)	1 (0.6%)	1 (1.3%)
歯感染 Tooth infection	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
創傷感染 Wound infection	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
急性扁桃炎 Acute tonsillitis	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)
虫垂炎 Appendicitis	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
エンテロウイルス感染 Enterovirus infection	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
丹毒 Erysipelas	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
咽頭炎 Pharyngitis	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.4%)	0	1 (2.9%)	0	3 (3.8%)
肺炎球菌性肺炎 Pneumonia pneumococcal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae_ethical.sas 1.865.145.240

表PHI113747-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan						Overall					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
腎盂腎炎 Pyelonephritis	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
急性腎盂腎炎 Pyelonephritis acute	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.4%)	0	0	0	2 (2.5%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	6 (33.3%)	0	0	1 (11.1%)	6 (22.2%)	1 (6.7%)	29 (21.6%)	11 (24.4%)	5 (13.9%)	9 (25.7%)	34 (20.0%)	20 (25.0%)
下痢 Diarrhoea	2 (11.1%)	0	0	1 (11.1%)	2 (7.4%)	1 (6.7%)	10 (7.5%)	0	0	6 (17.1%)	10 (5.9%)	6 (7.5%)
悪心 Nausea	2 (11.1%)	0	0	0	2 (7.4%)	0	7 (5.2%)	1 (2.2%)	1 (2.8%)	0	8 (4.7%)	1 (1.3%)
便秘 Constipation	1 (5.6%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	4 (3.0%)	1 (2.2%)	1 (2.8%)	2 (5.7%)	5 (2.9%)	3 (3.8%)
消化不良 Dyspepsia	0	0	0	0	0	0	3 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	3 (1.8%)	1 (1.3%)
腹痛 Abdominal pain	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	1 (2.9%)	2 (1.2%)	1 (1.3%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (2.8%)	0	2 (1.2%)	0
慢性胃炎 Chronic gastritis	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (2.8%)	0	2 (1.2%)	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae_ethical.sas 1.865.145.240

表PHI113747-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan						Overall					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
嘔吐 Vomiting	1 (5.6%)	0	0	1 (11.1%)	1 (3.7%)	1 (6.7%)	2 (1.5%)	2 (4.4%)	0	1 (2.9%)	2 (1.2%)	3 (3.8%)
腹部膨満 Abdominal distension	1 (5.6%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
放屁 Flatulence	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
胃潰瘍 Gastric ulcer	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
胃炎 Gastritis	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (2.2%)	0	0	1 (0.6%)	1 (1.3%)
びらん性胃炎 Gastritis erosive	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
小腸閉塞 Small intestinal obstruction	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
歯痛 Toothache	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
腸炎 Enterocolitis	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
びらん性十二指腸炎 Erosive duodenitis	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
機能的胃腸障害 Functional gastrointestinal disorder	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae_ethical.sas 1.865.145.240

表PHI113747-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan						Overall					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
胃食道逆流性疾患 Gastroesophageal reflux disease	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
血便排泄 Haematochezia	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.9%)	0	2 (2.5%)
直腸出血 Rectal haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.7%)	0	2 (2.5%)
舌障害 Tongue disorder	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (5.6%)	1 (16.7%)	0	0	1 (3.7%)	1 (6.7%)	18 (13.4%)	8 (17.8%)	3 (8.3%)	5 (14.3%)	21 (12.4%)	13 (16.3%)
関節痛 Arthralgia	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	2 (4.4%)	1 (2.8%)	2 (5.7%)	3 (1.8%)	4 (5.0%)
変形性関節症 Osteoarthritis	0	0	0	0	0	0	3 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	3 (1.8%)	1 (1.3%)
関節炎 Arthritis	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	0
背部痛 Back pain	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (2.2%)	1 (2.8%)	2 (5.7%)	2 (1.2%)	3 (3.8%)
筋痙縮 Muscle spasms	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	1 (2.2%)	0	0	2 (1.2%)	1 (1.3%)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (2.2%)	1 (2.8%)	0	2 (1.2%)	1 (1.3%)

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae_ethical.sas 1.865.145.240

表PHI113747-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan						Overall					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
骨端症 Osteochondrosis	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	1 (2.2%)	0	0	2 (1.2%)	1 (1.3%)
滑膜炎 Synovitis	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	0
滑液包炎 Bursitis	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
軟骨石灰化症 Chondrocalcinosis	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟 骨石灰化症 Chondrocalcinosis pyrophosphate	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (2.9%)	1 (0.6%)	1 (1.3%)
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
筋萎縮 Muscle atrophy	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
筋力低下 Muscular weakness	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
筋肉痛 Myalgia	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
骨壊死 Osteonecrosis	1 (5.6%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae_ethical.sas 1.865.145.240

表PHI113747-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Japan						Overall					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
四肢痛 Pain in extremity	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
関節拘縮 Joint contracture	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)
脊椎痛 Spinal pain	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
滑液嚢腫 Synovial cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)
腱障害 Tendon disorder	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)
腱鞘炎 Tenosynovitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	2 (11.1%)	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	3 (11.1%)	1 (6.7%)	17 (12.7%)	6 (13.3%)	4 (11.1%)	3 (8.6%)	21 (12.4%)	9 (11.3%)
高血糖 Hyperglycaemia	0	0	0	0	0	0	4 (3.0%)	0	1 (2.8%)	0	5 (2.9%)	0
高カリウム血症 Hyperkalaemia	1 (5.6%)	0	1 (11.1%)	0	2 (7.4%)	0	2 (1.5%)	0	2 (5.6%)	1 (2.9%)	4 (2.4%)	1 (1.3%)
痛風 Gout	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	1 (2.8%)	2 (5.7%)	3 (1.8%)	2 (2.5%)

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae_ethical.sas 1.865.145.240

表PHI113747-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan						Overall					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
水分過負荷 Fluid overload	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	0
低血糖症 Hypoglycaemia	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (2.2%)	1 (2.8%)	1 (2.9%)	2 (1.2%)	2 (2.5%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (2.2%)	1 (2.8%)	0	2 (1.2%)	1 (1.3%)
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (2.8%)	0	2 (1.2%)	0
アシドーシス Acidosis	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
高カルシウム血症 Hypercalcaemia	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
高尿酸血症 Hyperuricaemia	1 (5.6%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
低蛋白血症 Hypoproteinaemia	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
代謝性アシドーシス Metabolic acidosis	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae_ethical.sas 1.865.145.240

表PHI113747-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Japan						Overall					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
コントロール不良の糖尿病 Diabetes mellitus inadequate control	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
葉酸欠乏 Folate deficiency	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.9%)	0	2 (2.5%)
高リン酸塩血症 Hyperphosphataemia	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
鉄欠乏 Iron deficiency	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.9%)	0	2 (2.5%)
眼障害 Eye disorders	1 (5.6%)	0	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (7.4%)	1 (6.7%)	15 (11.2%)	3 (6.7%)	5 (13.9%)	3 (8.6%)	20 (11.8%)	6 (7.5%)
白内障 Cataract	0	0	0	0	0	0	4 (3.0%)	0	0	1 (2.9%)	4 (2.4%)	1 (1.3%)
黄斑浮腫 Macular oedema	1 (5.6%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	3 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	3 (1.8%)	1 (1.3%)
糖尿病網膜症 Diabetic retinopathy	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (2.2%)	1 (2.8%)	0	2 (1.2%)	1 (1.3%)
眼瞼炎 Blepharitis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
角膜障害 Corneal disorder	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
角膜混濁 Corneal opacity	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae_ethical.sas 1.865.145.240

表PHI113747-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan						Overall					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
落屑症候群 Exfoliation syndrome	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
眼出血 Eye haemorrhage	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
眼刺激 Eye irritation	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
流涙増加 Lacrimation increased	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
水晶体混濁 Lenticular opacities	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
黄斑症 Maculopathy	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
網膜血管瘤 Retinal aneurysm	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
網膜滲出物 Retinal exudates	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
網膜出血 Retinal haemorrhage	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
睫毛乱生 Trichiasis	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
霧視 Vision blurred	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (2.2%)	0	0	1 (0.6%)	1 (1.3%)

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae_ethical.sas 1.865.145.240

表PHI113747-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan						Overall					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
視力低下 Visual acuity reduced	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
眼瞼痙攣 Blepharospasm	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)
眼虚血症候群 Ocular ischaemic syndrome	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
網膜静脈閉塞 Retinal vein occlusion	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	0	0	0	0	0	0	9 (6.7%)	5 (11.1%)	5 (13.9%)	6 (17.1%)	14 (8.2%)	11 (13.8%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	0	0	0	0	0	0	5 (3.7%)	0	2 (5.6%)	2 (5.7%)	7 (4.1%)	2 (2.5%)
疲労 Fatigue	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	1 (2.2%)	1 (2.8%)	2 (5.7%)	3 (1.8%)	3 (3.8%)
無力症 Asthenia	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	2 (4.4%)	1 (2.8%)	0	2 (1.2%)	2 (2.5%)
発熱 Pyrexia	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	0
医薬品副作用 Adverse drug reaction	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae_ethical.sas 1.865.145.240

表PHI113747-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan						Overall					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
注射部位血腫 Injection site haematoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
胸痛 Chest pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.4%)	0	0	0	2 (2.5%)
浮腫 Oedema	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	1 (5.6%)	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	1 (3.7%)	2 (13.3%)	13 (9.7%)	4 (8.9%)	2 (5.6%)	5 (14.3%)	15 (8.8%)	9 (11.3%)
慢性腎不全 Renal failure chronic	0	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	0	2 (13.3%)	5 (3.7%)	2 (4.4%)	1 (2.8%)	1 (2.9%)	6 (3.5%)	3 (3.8%)
腎機能障害 Renal impairment	1 (5.6%)	1 (16.7%)	0	0	1 (3.7%)	1 (6.7%)	2 (1.5%)	1 (2.2%)	0	1 (2.9%)	2 (1.2%)	2 (2.5%)
慢性糸球体腎炎 Glomerulonephritis chronic	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
血尿 Haematuria	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
腎結石症 Nephrolithiasis	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
腎症 Nephropathy	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (2.9%)	1 (0.6%)	1 (1.3%)

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae_ethical.sas 1.865.145.240

表PHI113747-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan						Overall					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
夜間頻尿 Nocturia	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
頻尿 Pollakiuria	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
急性腎不全 Renal failure acute	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
尿閉 Urinary retention	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
糖尿病性腎症 Diabetic nephropathy	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
排尿困難 Dysuria	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
失禁 Incontinence	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)
尿意切迫 Micturition urgency	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)
腎不全 Renal failure	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)
臨床検査 Investigations	1 (5.6%)	0	1 (11.1%)	2 (22.2%)	2 (7.4%)	2 (13.3%)	11 (8.2%)	4 (8.9%)	5 (13.9%)	3 (8.6%)	16 (9.4%)	7 (8.8%)

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae_ethical.sas 1.865.145.240

表PHI113747-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan						Overall					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
血中クレアチンホスホキナーゼ 増加 Blood creatine phosphokinase increased	0	0	0	0	0	0	3 (2.2%)	0	1 (2.8%)	0	4 (2.4%)	0
トランスフェリン飽和度低下 Transferrin saturation decreased	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	1 (2.8%)	0	3 (1.8%)	0
血圧上昇 Blood pressure increased	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)	1 (0.7%)	0	1 (2.8%)	2 (5.7%)	2 (1.2%)	2 (2.5%)
アラニンアミノトランスフェラ ーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
血中アルカリホスファターゼ増 加 Blood alkaline phosphatase increased	1 (5.6%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
血中重炭酸塩増加 Blood bicarbonate increased	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
血中カリウム増加 Blood potassium increased	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (2.2%)	0	0	1 (0.6%)	1 (1.3%)
四肢の血圧差 Blood pressure difference of extremities	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae_ethical.sas 1.865.145.240

表PHI113747-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan						Overall					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
駆出率減少 Ejection fraction decreased	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
好酸球数増加 Eosinophil count increased	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
検査結果偽陽性 False positive investigation result	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
肝酵素上昇 Hepatic enzyme increased	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
血清フェリチン減少 Serum ferritin decreased	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)
血中铁減少 Blood iron decreased	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
血中マグネシウム減少 Blood magnesium decreased	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
収縮期血圧上昇 Blood pressure systolic increased	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
心臓障害 Cardiac disorders	2 (11.1%)	0	0	1 (11.1%)	2 (7.4%)	1 (6.7%)	10 (7.5%)	2 (4.4%)	2 (5.6%)	5 (14.3%)	12 (7.1%)	7 (8.8%)
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	1 (2.9%)	2 (1.2%)	1 (1.3%)

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae_ethical.sas 1.865.145.240

表PHI113747-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Japan						Overall					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
動悸 Palpitations	1 (5.6%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	0
狭心症 Angina pectoris	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
完全房室ブロック Atrioventricular block complete	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
徐脈 Bradycardia	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (2.2%)	0	0	1 (0.6%)	1 (1.3%)
心不全 Cardiac failure	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (2.2%)	0	0	1 (0.6%)	1 (1.3%)
心室血栓症 Cardiac ventricular thrombosis	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
高血圧性心疾患 Hypertensive heart disease	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
僧帽弁疾患 Mitral valve disease	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
心筋虚血 Myocardial ischaemia	1 (5.6%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
第一度房室ブロック Atrioventricular block first degree	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)
左室不全 Left ventricular failure	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae_ethical.sas 1.865.145.240

表PHI113747-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan						Overall					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
洞性徐脈 Sinus bradycardia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)
洞性頻脈 Sinus tachycardia	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)
神経系障害 Nervous system disorders	0	0	0	0	0	0	9 (6.7%)	3 (6.7%)	2 (5.6%)	4 (11.4%)	11 (6.5%)	7 (8.8%)
浮動性めまい Dizziness	0	0	0	0	0	0	3 (2.2%)	0	1 (2.8%)	1 (2.9%)	4 (2.4%)	1 (1.3%)
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (2.8%)	0	2 (1.2%)	0
頭痛 Headache	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	2 (4.4%)	0	1 (2.9%)	2 (1.2%)	3 (3.8%)
平衡障害 Balance disorder	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
脳微小血管症 Cerebral microangiopathy	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
協調運動異常 Coordination abnormal	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
感覚鈍麻 Hypoesthesia	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
感覚消失 Sensory loss	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae_ethical.sas 1.865.145.240

表PHI113747-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan						Overall					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
傾眠 Somnolence	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
糖尿病性ニューロパチー Diabetic neuropathy	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
神経痛 Neuralgia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)
尺骨神経管症候群 Ulnar tunnel syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)
血管障害 Vascular disorders	1 (5.6%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	12 (9.0%)	1 (2.2%)	4 (11.1%)	1 (2.9%)	16 (9.4%)	2 (2.5%)
高血圧 Hypertension	0	0	0	0	0	0	3 (2.2%)	1 (2.2%)	3 (8.3%)	1 (2.9%)	6 (3.5%)	2 (2.5%)
低血圧 Hypotension	1 (5.6%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	6 (4.5%)	0	0	0	6 (3.5%)	0
糖尿病性血管障害 Diabetic vascular disorder	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
血腫 Haematoma	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
間欠性跛行 Intermittent claudication	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
リンパ浮腫 Lymphoedema	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae_ethical.sas 1.865.145.240

表PHI113747-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan						Overall					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
起立性低血圧 Orthostatic hypotension	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (5.6%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	9 (6.7%)	5 (11.1%)	1 (2.8%)	2 (5.7%)	10 (5.9%)	7 (8.8%)
咳嗽 Cough	0	0	0	0	0	0	4 (3.0%)	1 (2.2%)	0	0	4 (2.4%)	1 (1.3%)
鼻出血 Epistaxis	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	1 (2.8%)	2 (5.7%)	3 (1.8%)	2 (2.5%)
慢性気管支炎 Bronchitis chronic	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8%)	1 (2.9%)	1 (0.6%)	1 (1.3%)
慢性閉塞性肺疾患 Chronic obstructive pulmonary disease	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
呼吸困難 Dyspnoea	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (2.2%)	0	0	1 (0.6%)	1 (1.3%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
呼吸性アシドーシス Respiratory acidosis	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae_ethical.sas 1.865.145.240

表PHI113747-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan						Overall					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
上気道の炎症 Upper respiratory tract inflammation	1 (5.6%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
胸水症 Hydrothorax	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
口腔咽頭痙攣 Oropharyngeal spasm	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
逆流性喉頭炎 Reflux laryngitis	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
喘鳴 Wheezing	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (5.6%)	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	1 (3.7%)	2 (13.3%)	8 (6.0%)	6 (13.3%)	2 (5.6%)	1 (2.9%)	10 (5.9%)	7 (8.8%)
発疹 Rash	0	0	0	0	0	0	3 (2.2%)	0	1 (2.8%)	0	4 (2.4%)	0
湿疹 Eczema	1 (5.6%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	2 (1.5%)	0	1 (2.8%)	0	3 (1.8%)	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	0
脱毛症 Alopecia	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
皮膚炎 Dermatitis	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae_ethical.sas 1.865.145.240

表PHI113747-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan						Overall					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
皮膚乾燥 Dry skin	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)
皮脂欠乏性湿疹 Eczema asteatotic	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
そう痒症 Pruritus	0	0	0	0	0	0	0	4 (8.9%)	0	0	0	4 (5.0%)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (3.7%)	1 (6.7%)	11 (8.2%)	2 (4.4%)	1 (2.8%)	1 (2.9%)	12 (7.1%)	3 (3.8%)
転倒 Fall	0	0	0	0	0	0	4 (3.0%)	0	0	0	4 (2.4%)	0
挫傷 Contusion	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	1 (2.9%)	2 (1.2%)	1 (1.3%)
脳振盪 Concussion	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
上腕骨骨折 Humerus fracture	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
裂傷 Laceration	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
半月板損傷 Meniscus injury	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
処置による疼痛 Procedural pain	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae_ethical.sas 1.865.145.240

表PHI113747-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Japan						Overall					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
橈骨骨折 Radius fracture	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
引っかき傷 Scratch	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
各種物質毒性 Toxicity to various agents	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
創傷 Wound	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
手骨折 Hand fracture	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
靱帯捻挫 Ligament sprain	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
精神障害 Psychiatric disorders	0	0	0	0	0	0	8 (6.0%)	0	0	0	8 (4.7%)	0
不眠症 Insomnia	0	0	0	0	0	0	3 (2.2%)	0	0	0	3 (1.8%)	0
不安 Anxiety	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	0
錯乱状態 Confusional state	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
うつ病 Depression	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae_ethical.sas 1.865.145.240

表PHI113747-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan						Overall					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
精神状態変化 Mental status changes	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (2.2%)	2 (5.6%)	0	3 (1.8%)	1 (1.3%)
貧血 Anaemia	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	1 (1.3%)
好酸球増加症 Eosinophilia	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
脾腫 Splenomegaly	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	0	0	0	0	0	0	3 (2.2%)	0	0	1 (2.9%)	3 (1.8%)	1 (1.3%)
頭位性回転性めまい Vertigo positional	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	0
耳鳴 Tinnitus	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
耳の障害 Ear disorder	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	0	0	0	0	0	0	4 (3.0%)	0	0	0	4 (2.4%)	0
良性前立腺肥大症 Benign prostatic hyperplasia	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae_ethical.sas 1.865.145.240

表PHI113747-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan						Overall					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
月経過多 Menorrhagia	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	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) Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (5.6%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	3 (2.2%)	0	0	0	3 (1.8%)	0
眼瞼乳頭腫 Blepharal papilloma	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
肝癌 Hepatic cancer	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	1 (5.6%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
内分泌障害 Endocrine disorders	1 (5.6%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	0
副甲状腺機能亢進症 Hyperparathyroidism	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
続発性副甲状腺機能亢進症 Hyperparathyroidism secondary	1 (5.6%)	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
免疫系障害 Immune system disorders	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (1.2%)	0
食物アレルギー Food allergy	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0

n (%)

Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05

MedDRA ver.17.1/J 17.1

Population: Safety

phi113747_table_ae_ethical.sas 1.865.145.240

表PHI113747-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Japan						Overall					
	ESA non-User		ESA User		Total		ESA non-User		ESA User		Total	
	Daprodustat (N=18)	Control (N=6)	Daprodustat (N=9)	Control (N=9)	Daprodustat (N=27)	Control (N=15)	Daprodustat (N=134)	Control (N=45)	Daprodustat (N=36)	Control (N=35)	Daprodustat (N=170)	Control (N=80)
季節性アレルギー Seasonal allergy	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害 Congenital, familial and genetic disorders	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
角膜ジストロフィー Corneal dystrophy	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0
胆管閉塞 Bile duct obstruction	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8%)	0	1 (0.6%)	0

n (%)
Data Source: PHI113747 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: Safety
phi113747_table_ae_ethical.sas 1.865.145.240

PHI113633試験

PHI113633 試験

1. 治験の標題

A Phase 2B, randomized, blinded, dose-ranging, active-controlled, parallel-group, multi-center study to evaluate the dose response relationship of GSK1278863 over the first 4 weeks of treatment and evaluate the safety and efficacy of GSK1278863 over 24 weeks in hemodialysis-dependent subjects with anemia associated with chronic kidney disease who switch from recombinant human erythropoietin

2. 報告書番号

総括報告書（全体集団）：2014N219785_00

総括報告書補遺（日本人サブグループ）：2017N324683_00

3. 実施医療機関

本試験は多施設共同治験であり、以下 15 カ国の 67 医療機関で実施した。

オーストラリア（3 施設）、ドイツ（6 施設）、日本（8 施設）、ポーランド（1 施設）、ロシア連邦（8 施設）、韓国（2 施設）、スペイン（10 施設）、英国（3 施設）、デンマーク（1 施設）、ノルウェー（2 施設）、フランス（2 施設）、ハンガリー（3 施設）、チェコ共和国（3 施設）、カナダ（3 施設）、米国（12 施設）

4. 公表文献

Meadowcroft AM, Cizman B, Holdstock L, et al. Daprodustat for anemia: a 24-week, open-label, randomized controlled trial in participants on hemodialysis. Clin Kidney J. 2019 Feb;12(1):139-148.

5. 治験期間

最初の被験者の最初の来院日：2013 年 11 月 15 日

最後の被験者の最後の来院日：2015 年 3 月 18 日

6. 開発のフェーズ

第 IIb 相

7. 目的及び評価項目

	目的	評価項目
主要	4 週時におけるダプロデュスタット（GSK1278863）とヘモグロビン（Hgb）値の用量反応関係を明らかにする	4 週時における Hgb 値のベースラインからの変化量
副次	ダプロデュスタットが Hgb 値を目標範囲内（10.0～11.5 g/dL）に到達させることができるかを明らかにする	24 週時における Hgb 値 24 週時に Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合 20～24 週時に Hgb 値が目標範囲内、目標範囲より低値又は高値であった期間の割合 - 事前に規定した Hgb の中止基準に合致した被験者割合
	ダプロデュスタットの鉄代謝及び鉄利用の指標、赤血球生成の指標、エリスロポエチン（EPO）及び血管内皮増殖因子（VEGF）に対する効果を明らかにする	24 週時におけるヘプシジン、フェリチン、トランスフェリン、トランスフェリン飽和度（TSAT）、血清鉄、総鉄結合能（TIBC）、及び網状赤血球 Hgb 含有量（CHr）のベースラインからの変化量 24 週時におけるヘマトクリット、赤血球数及び網状赤血球数のベースラインからの変化量 - EPO 値のベースラインからの最大変化量 - VEGF 値のベースラインからの最大変化量
	ダプロデュスタット及び代謝物の定常状態における母集団薬物動態（PK）の特徴を明らかにする	血漿中ダプロデュスタット及び代謝物の母集団 PK パラメータ
探索的	ダプロデュスタットの用量調節方法を検討する	- 用量調節の回数、頻度及び時期 - 累積及び最終投与量 - Hgb 変動、Hgb サイクル及び用量サイクルの数 - Hgb 変動が少なくとも 1 回認められた被験者割合 - Hgb サイクルが少なくとも 1 回認められた被験者割合

目的	評価項目
	• 用量サイクルが少なくとも1回認められた被験者割合 • Hgb 値が基準上限を超えたために投与を一時中断した期間 • 輸血、静注鉄、又は既存の赤血球造血刺激因子製剤（ESA 注射剤）の投与を受けた被験者割合
ダプロデュスタットと Hgb 値及び他の薬力学（PD）評価項目との曝露量反応関係を検討する	• 用量調節方法、ベースラインの被験者背景等の反応の共変量及び耐性作用の可能性を検討するためのダプロデュスタット曝露量（PK 又は用量）－Hgb 値及び他の PD 評価項目の反応関係を適宜説明する Longitudinal モデル
ダプロデュスタットの高感度 C-反応性蛋白（hsCRP）及び高感度インターロイキン-6（IL-6）に対する影響を明らかにする	• 24 週時における hsCRP のベースラインからの変化率 • 24 週時における高感度 IL-6 のベースラインからの変化率
ダプロデュスタットの脂質パラメータに対する影響を明らかにする	• 脂質パラメータ [総コレステロール、直接法による低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール、高比重リポ蛋白（HDL）コレステロール、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、アポリポ蛋白 B、アポリポ蛋白 B100] のベースラインからの変化率 • 脂質比（直接法による LDL コレステロール／HDL コレステロール、アポリポ蛋白 B100／アポリポ蛋白 A1）のベースラインからの変化量 • 粒子濃度（LDL 粒子濃度、HDL 粒子濃度、VLDL／カイロミクロン粒子濃度）及び粒子サイズ（LDL 粒子サイズ、HDL 粒子サイズ、VLDL 粒子サイズ）のベースラインからの変化量 • 各種コレステロールパラメータに対する粒子サイズの分布

	目的	評価項目
	ダプロデュスタットの血圧に対する影響を明らかにする	収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量
	ダプロデュスタットの血糖コントロールに対する影響を明らかにする	糖化アルブミンのベースラインからの変化量
	ダプロデュスタットの健康関連 QOL (HRQOL) 下位尺度に対する影響を明らかにする	4 週時、24 週時における、SF-36 及び Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-AN) 質問票の HRQOL 下位尺度のベースラインからの変化量
安全性	1 日 1 回 24 週間投与後のダプロデュスタットの安全性及び忍容性を評価する	- 有害事象及び重篤な有害事象の発現割合、及び重症度 - 治験薬投与中止の理由 - 安全性関連の理由による治験薬投与中止（事前に規定した Hgb の中止基準又は有害事象等） - 臨床検査値、収縮期肺動脈圧、左室駆出率、眼科検査及びバイタルサインの絶対値、並びにベースラインからの変化量 - 主要心血管イベント (MACE) 及び他の心血管系事象の予備的評価

8. 治験方法

本試験は慢性腎臓病 (CKD) に伴う貧血を有する血液透析患者を対象とした、24 週間、第 IIb 相、ランダム化、盲検化、用量設定、比較対照、並行群間、多施設共同試験であり、治療期開始時にエポエチンベータペゴルを除く既存の ESA からダプロデュスタット又は対照薬（4 週時まではプラセボ、その後は既存の ESA を使用）に切り替えた。Hgb 値が 9.0～11.5 g/dL（フランスの医療機関のみ：10.0～11.5 g/dL）で安定した患者を対象とした。適格例は地域（日本、日本以外）及びランダム化（投与 1 日目）前 12 週間の ESA 用量（低用量：エポエチン 100 IU/kg/週未満、又はダルベポエチン 0.5 µg/kg/週未満、高用量：エポエチン 100 IU/kg/週以上、又はダルベポエチン 0.5 µg/kg/週以上）によって層別され、盲検下でダプロデュスタットを 4 mg、6 mg、8 mg、10 mg 又は 12 mg の開始用量から 1 日 1 回投与、もしくは対照薬を投与するいずれかの群に 2 : 2 : 2 : 2 : 1 : 2 の比でランダム化された。

本試験は、4 週間のスクリーニング期、24 週間の治療期、及び 4 週間のフォローアップ期間から構成された。治療期開始後 4 週間は、被験者は盲検下で固定用量のダプロデュスタット、又は対照薬としてのプラセボの投与を受けた。4 週時以降、ダプロデュスタットにランダム化された被験者に対しては目標 Hgb 値（10.0～11.5 g/dL）を達成できるように必要に応じて盲検下でのダプロデュスタットの用量調節を可能とした。ESA の投与は治験責任（分

担) 医師がやむを得ない臨床上的理由があると判断しない限り、28 週時のフォローアップ来院後まで再開してはならないこととした。対照群にランダム化された被験者に対しては、目標 Hgb 値 (10.0~11.5 g/dL) を達成できるように非盲検下で ESA を投与した。24~28 週時のフォローアップ期間中も ESA の継続を可能とした。したがって、4 週時以降はダプロデュスタットの用量のみ二重盲検とすることとした。

また、治験期間中の被験者を鉄充足状態に維持するため、4 週時から 28 週時までは鉄プロトコールを設定した。

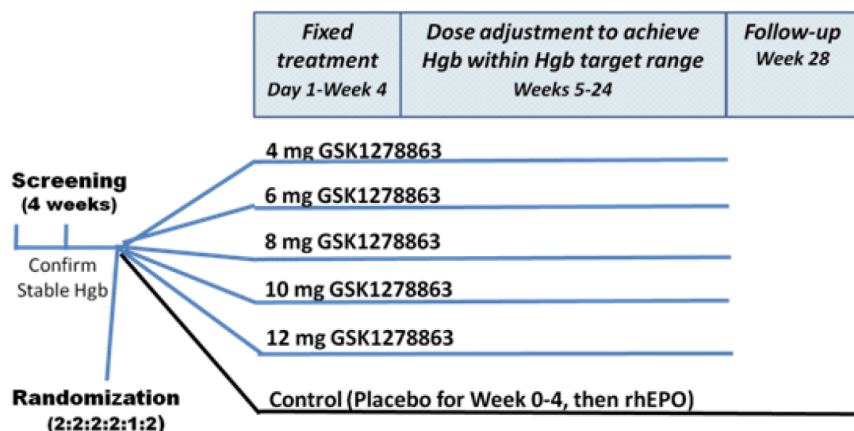


図 1 試験デザイン

9. 診断及び主要な組入れ基準

選択基準

主要な選択基準は以下の通りであった。18 歳以上の男性又は女性で、-4 週時（スクリーニング時）の 4 週間以上前から 4 週間のスクリーニング期間中に週 3~5 回の血液透析を受けており、single-pool の尿素的標準化透析量 (Kt/Vurea) が 1.2 以上である患者（透析の適切性を確認するため、過去 1 ヶ月に得られた既存値に基づく）、又は Kt/Vurea が得られない場合、尿素変化率（直近 2 回の平均値）が 65%以上の患者。スクリーニング時の前 4 週間及び 4 週間のスクリーニング期において、同じ ESA（エポエチン又はそのバイオシミラー、もしくはダルベポエチン）を使用し、週当たりの総投与量の変動が 50%以下である患者。Hgb 平均値が投与前の 3 時点（-4 週時、-2 週時及び投与 1 日目）に 9.0~11.5 g/dL（フランスの医療機関のみ：10.0~11.5 g/dL）であり、3 時点で得られた最大値及び最小値の差が 1.3 g/dL 未満である患者。安定した維持用量（100 mg/週以下）の経口又は静注による鉄補充療法を受けている患者。スクリーニング時の検査値が以下の基準に該当する患者：ビタミン B12>基準値下限、葉酸>2.0 ng/mL、フェリチン≥100 ng/mL、TSAT が基準範囲内、Bazett 補正 QT 間隔 (QTcB) <470 msec（脚ブロックの患者の場合、QTcB<480 msec）。

除外基準

主な除外基準は以下の通りであった。腹膜透析中又は腹膜透析への変更を予定している患者。腎移植後又は腎移植を予定している患者。投与 1 日目の前 8 週間以内に高用量 ESA 投

与〔エポエチンの用量が 360 IU/kg/週（静注）以上又は 250 IU/kg/週（皮下注）以上、もしくはダルベポエチンの用量が 1.8 µg/kg/週（静注又は皮下注）以上〕又はエポエチンベータペゴル投与を受けた患者。重大な心血管系疾患、血液疾患、肝疾患、慢性炎症性疾患又は眼科疾患を有する患者。スクリーニング時の 8 週間前から投与 1 日目までに大手術を受けた又は予定されている患者。スクリーニング時の 8 週間前から投与 1 日目までに輸血を受けた又は輸血の必要があると予測される患者。スクリーニング時の 8 週間前から投与 1 日目までに潰瘍疾患又は活動性消化管出血を有した患者。スクリーニング時の 8 週間前からランダム化日までに抗生剤の静脈内投与による治療を必要とする急性感染症の既往がある患者。スクリーニング前の 5 年以内に悪性腫瘍（確実に治療された皮膚の扁平上皮癌又は基底細胞癌を除く）の既往がある患者。治験薬に対するアレルギーがある患者。併用禁止薬又は併用禁止療法（栄養補助食品）を使用した患者。スクリーニング時の前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者。妊娠中又は授乳中の患者。患者に許容できないリスクが生じうると治験責任（分担）医師が考える患者。

中止基準

主な中止基準は以下の通りであった。Hgb 値が 7.5 g/dL 未満であることが確認された場合。輸血又は腎移植を受ける場合。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。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）。心血管系虚血事象又は血栓性事象（ただし血管アクセスに伴う事象を除く）。心エコー検査で治験実施計画書に規定した左室機能障害又は収縮期肺動脈圧の上昇が確認された場合。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。治験実施計画書で規定した眼科所見が認められた場合。非外傷性関節炎が新規発症又は悪化した場合。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がみられた、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。治験実施計画書に規定した QTc (QTcB >500 msec、補正前 QT >600 msec、ベースラインからの延長が >60 msec。もしくは脚ブロックの患者でベースラインの QTcB が <470 msec の場合は QTcB が >500 msec、ベースラインの QTcB が 470~480 msec の場合は QTcB が >530 msec) が確認された場合。治験実施計画書に規定した肝機能検査値異常に該当した場合。

これらの中止基準に該当した場合、ダプロデュスタットにランダム化された被験者は治験薬を永続的に中止し、対照群にランダム化された被験者は早期中止とした。被験者は治験実施計画書に規定した定期的なフォローアップを継続した。

10. 治療及び投与

治験薬及び対照薬

ダプロデュスタットは、1 mg、2 mg、5 mg 又は 25 mg のダプロデュスタットを含有する経口投与用のフィルムコーティング錠として提供された（表 1）。ダプロデュスタット錠のサイズは 2 種類あり、それぞれのサイズに対応するプラセボ錠を用意した。

表 1 治験薬の詳細

用量（バッチ番号）	性状
1 mg (111290292, 142380788, 132375953, 132379063) 2 mg (111315838, 142380810, 132376000, 132379117) プラセボ(111314878, 142380815, 121350840)	直径 7.5 mm の円形で、標準的な両凸形の白色のフィルムコーティング錠
5 mg (121354978, 142380811, 111316019, 111333998, 132379118) 25 mg (111316038, 121354939, 132376045) プラセボ(121351118, 142379750, 111314898)	直径 10.0 mm の円形で、標準的な両凸形の白色のフィルムコーティング錠

適格例は透析日に ESA 治療を中止し、ダプロデュスタット又はプラセボ（対照薬）のいずれかの投与群にランダム化された。盲検性を維持するために、ランダム化来院時（投与 1 日目）に治験薬の入った 3 種類のボトルを被験者に提供し、3 つの錠剤の組み合わせによって適切なダプロデュスタット（又はプラセボ）の用量となるようにした。

被験者は毎日各ボトルから 1 錠ずつ治験薬を取り出し、コップ一杯の水とともに服用した。透析日は治験薬を透析施行前に服用することとしたが、投与 1 日目は透析終了後に治験薬を服用してもよいこととした。8 週時、12 週時、16 週時、20 週時の来院当日は、被験者は前来院時に医療機関で交付された治験薬を服用した。

治験薬は食事に関係なく服用することができた。すべての来院日において hsCRP、トランスフェリン、鉄、及び TIBC 測定用の採血検体が脂肪血となることを避けるため、来院前に胃がもたれるような食事をしないよう被験者に指導した。

被験者は 4 週時にダプロデュスタット又は対照薬のいずれにランダム化されたかを知らされた。4 週時以降 24 週時までは、割り付けられた治療に応じ、以下のいずれかの治験治療を受けた。

- ダプロデュスタット群：被験者は盲検下で治験薬の投与を継続した。
- 対照群：被験者は盲検下での治験薬投与を中止し、非盲検下で必要に応じて既存の ESA の投与を受けた。既存の ESA は市販製剤のエポエチン又はそのバイオシミラー、もしくはダルベポエチンを用いた。エポエチンベータペゴルは不可とした。

開始用量及び用量調節方法

開始用量（網掛け）及び事前に規定した用量範囲を図 2 に示す。

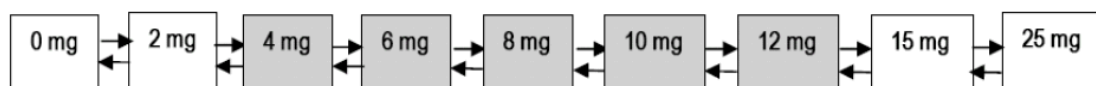


図 2 ダプロデュスタットの開始用量及び用量調節方法

用量調節は実施医療機関内でヘモキューによって測定した被験者の Hgb 値に基づき、ウェブもしくは音声を用いた治験薬割付システム（IVWRS）システムを使って自動的に割り当てられた。

ダプロデュスタットにランダム化された被験者に対し、ダプロデュスタット用量は、Hgb 値が目標範囲である 10.0～11.5 g/dL で維持されるように、表 2 に示した用量調節アルゴリ

ズムに基づき調節された。被験者の安全を確保するため、被験者の Hgb 値が用量調節アルゴリズムで規定された安全性の閾値に該当した場合は、投与を中止又は休薬するか、用量を調節した。

対照群にランダム化された被験者は、4 週時以降（盲検下の）プラセボ投与を中止し、Hgb 値が目標範囲 10.0～11.5 g/dL で維持されるように、添付文書に従い非盲検下で既存の ESA（エポエチン又はそのバイオシミラー、もしくはダルベポエチン）投与を受けた。ヘモキューの Hgb 値が 7.5 g/dL 未満の場合には、同じ来院日に再度ヘモキューによる Hgb 値を測定し（同じ検体を用いた）、2 回の測定値の平均値を確認した。Hgb 平均値が 7.5 g/dL 未満の場合、被験者は本治験を早期中止してフォローアップ評価を行い、治験責任（分担）医師の判断により、医学的な評価と管理を行うこととした。

表 2 IVWRS により適用される用量調節アルゴリズム

4 週時	• Hgb < 7.5 g/dL であった場合、治験薬を永続的に中止 • Hgb ≥ 13 g/dL であった場合、Hgb < 11.0 g/dL となるまで治験薬を休薬（0 mg に減量） • 2 週間で Hgb 値の上昇量が 1.0 g/dL 超（直近 4 週における Hgb 値の上昇量が 2.0 g/dL）であった場合、1 段階減量 • Hgb > 11.5 g/dL かつ < 13 g/dL であった場合、6 mg に変更（6 mg 以下の開始用量群は 1 段階減量） 定常状態の予測値を基に追加の選択が行われた： • 定常状態の予測 Hgb 値（4 週時の Hgb 変化量×3 + ヘモキューの Hgb ベースライン平均値と定義）が以下の値であった場合： • Hgb > 11.5 g/dL：6 mg に変更（6 mg 以下の開始用量群は 1 段階減量） • Hgb < 10.0 g/dL：8 mg に変更（8 mg 以上の開始用量群は 1 段階増量） • Hgb 10.0～11.5 g/dL：用量を維持
8、12、16、20 週時	• Hgb < 7.5 g/dL であった場合、治験薬を永続的に中止 • Hgb ≥ 13.0 g/dL であった場合、Hgb < 11.0 g/dL となるまで治験薬を休薬（0 mg に減量） • 2 週間で Hgb 値の上昇量が 1.0 g/dL 超（直近 4 週間における Hgb 値の上昇量が 2.0 g/dL）であった場合、1 段階減量 • 前回来院時に休薬し、投与量が 0 mg であった場合 • 1 回目の休薬で、<u>かつ</u>ランダム化以降用量調節していなかった場合：Hgb 値が 11.0 g/dL 未満の場合に投与を再開し、6 mg 群に変更（6 mg 以下の開始用量群は 1 段階減量） • ランダム化以降に用量調節を行っていた場合：Hgb 値が 11.0 g/dL 未満の場合、0 mg 以外の前の用量より 1 段階低い用量で投与を再開

	- 前回の来院日に<u>用量調節を行っていない</u>場合： - Hgb > 11.5 g/dL : 1 段階減量 - Hgb < 10.0 g/dL : 1 段階増量 - Hgb 10.0~11.5 g/dL : 用量を維持 - 前回の来院日に<u>用量調節を行った</u>場合： - Hgb < 10.0 g/dL かつ治験薬を交付した前回来院日より Hgb 値が低い場合 : 1 段階増量 - Hgb ≥ 10.0 g/dL 又は治験薬を交布した前回来院日より Hgb 値が低い場合 : 用量調節は認めない

11. 統計手法

11.1. 目標症例数及び症例数の設定根拠

症例数は、4 週時点のダプロデュスタットと Hgb との用量反応関係を目標用量において ± 0.5 g/dL 以下の精度で推定するように設定した（目標用量は既存の ESA からの切替え後 4 週間で 0 g/dL の変化を達成するダプロデュスタットの用量と定義）。PHI116582 試験の結果を含む既存データに基づき、4 週時点での Hgb 変化量の標準偏差 (SD) は 1 g/dL と仮定した。4 パラメータ Emax モデル（詳細は 11.3.1.を参照）を $E_0 = -1.2$ g/dL、 $E_{max} = 5.5$ g/dL、 $ED_{50} = 16$ mg、 $\text{Gamma} = 1.2$ と仮定すると、目標用量での推定のための計画した精度を達成するには、4 週間の治療完了例が合計 138 例必要であった。

ランダム化から 4 週時までの脱落率を最大 20%と仮定して、4 週時完了例として 138 例を達成するために約 176 例をランダム化することとした。更に 4~24 週時の脱落率を 10%と予測すると、この症例数から、24 週時点でダプロデュスタットに曝露される被験者のデータが少なくとも 100 例得られることが期待された。日本からは少なくとも 22 例（全体集団の約 10%）の被験者を組み入れることとした。

適格性が確認された被験者は、地域（日本、日本以外）及び前治療の ESA 用量（低用量、高用量）によって層別された後、ダプロデュスタット 4 mg、6 mg、8 mg、10 mg、12 mg の各開始用量群又は対照群に 2 : 2 : 2 : 2 : 1 : 2 の比でランダム化することとした（表 3）。

被験者数の再設定は計画しなかった。

表 3 各投与群の被験者の分布の推定値

	Control	Daprodustat Treatment Arms					Daprodustat Total	Total
		4 mg	6 mg	8 mg	10 mg	12 mg		
Randomized	32	32	32	32	32	16	144	176
4 weeks treatment (estimated)	25	25	25	25	25	13	113	138
24 weeks treatment (estimated)	23	23	23	23	23	12	104	127

11.2. 解析対象集団

- All Randomized 集団：治験薬の服用の有無にかかわらず、ランダム化されたすべての被験者。被験者はランダムに割り付けられた投与群に従って解析された。

- **Intent-to-Treat (ITT) 集団**：All Randomized 集団のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与され、ベースライン評価及び治療期に 1 回以上評価を受けた被験者。ITT 集団は、人口統計学的特性及びベースラインの特性の解析、有効性解析の主要な解析に用いた。
- **Completer 集団**：ITT 集団のうち、早期に治験薬投与を中止することなく試験を完了（24 週時来院を完了）した被験者。
- **Safety 集団**：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。本集団は安全性及び忍容性のすべての評価に用いた。被験者は実際に服用した治験薬の用量に従って解析された。
- **PK 集団**：PK 検体が採取され測定されたすべての被験者。
- **4 週時 Per-Protocol (PP) 集団**：ITT 集団のうち、治療期開始後 4 週間に選択／除外基準、治験薬の服薬コンプライアンス、又は併用薬の指示に関する主要な治験実施計画書からの逸脱がない被験者。PP 集団が ITT 集団の 80%超を占める場合、PP 集団での解析は行わないこととした。
- **Completer PP 集団**：Completer 集団のうち、重要なプロトコル逸脱のあった被験者が除外された集団。Completer PP 集団が Completer 集団の 80%超を占める場合、Completer PP 集団での解析は行わないこととした。

11.3. 有効性の解析方法

すべての統計解析は推定に基づいており、統計学的な仮説検定は行わず、ダプロデュスタット投与群間の pair-wise 比較は記述的及び探索的に行った。

11.3.1. 主要評価項目

モデルに基づく主要評価の用量反応解析を用いて、ダプロデュスタットと 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量との間の関連性を推定した。

<用量反応モデル>

主要評価項目は 4 週時における Hgb 値のベースラインからの変化量であった。用量反応関係を推定するために 4 パラメータ Emax モデルを用いた。このモデルは以下の式を仮定した。

$$\Delta Hgb = (E0 + \alpha B) + \frac{(E_{\max} - E0)}{1 + (ED50/dose)^{\text{Gamma}}} + \varepsilon$$

ここで：

- ΔHgb は 4 週時におけるベースラインからの Hgb 変化量
- $E0$ は観察されたベースラインの Hgb 値の平均におけるプラセボ反応
- B は中心化したベースラインの Hgb 値
- α はベースライン Hgb 値に対する線形回帰係数
- $E_{\max}$ は最大反応
- Gamma は傾きパラメータ
- $ED50$ は中間の反応、すなわち $(E0 + E_{\max}) / 2$ を達成する用量

- ε は、平均 0 及び分散 σ^2 の正規分布に従うランダム誤差

なお、治験実施計画書に記載したモデルと比較して、このモデルにはベースラインの Hgb 値を共変量として追加した。

4 週時のベースラインからの Hgb 変化量の実測値を Emax モデルにおける反応変数として用いた。4 週時の Hgb データが欠測した場合でも 2 週時のデータを有する被験者は、2 週時のベースラインからの変化量の 2 倍を 4 週時のベースラインからの変化量として補完し解析に含めた。この仮定は経時的な線形応答を示唆した第 IIa 相試験データに基づき、適切と考えた。

ベイズ統計手法を用いて Emax モデルを当てはめた。各モデルパラメータに対する事前分布は、文献からの既存データ及びその時点までに完了していた用量反応モデリングの結果に基づいて設定した。

Emax モデルを使用して用量反応関係を説明するために、以下の推測を行った。

- 最小有効用量 (MED) の推定：既存の ESA からの切替え後 4 週間にわたって -0.5 g/dL の Hgb 変化を達成する最小用量として定義
- 既存の ESA からの切替え後 4 週間にわたって 0 g/dL の Hgb 変化を達成する用量と定義した目標用量 (TD) の推定を含む、MED からの平均 Hgb+0.25 g/dL 毎の用量の推定

上記に加え、日本人被験者及び非日本人被験者の違いを検討するため、用量反応 Emax 曲線に測定値 (日本人/非日本人) を重ね合わせたプロットを作成した。

11.3.2. 副次評価項目

副次評価項目については、20～24 週時における Hgb 値が目標範囲内 (10.0～11.5 g/dL)、目標範囲より低値又は高値であった期間の割合を Rosendaal の方法[Rosendaal, 1993]を用いて算出した。また、24 週時に Hgb 値が目標範囲内であった被験者数及びその割合を算出した。すべての被験者に対して第 2 透析日 (週半ばの透析) を規定来院として Hgb 測定を行ったが、日本人被験者では週の第 1 透析日 (週の初めの透析) に追加の Hgb 測定を行った。この追加データを日本人サブグループにおいて来院別に要約し、週の第 1 透析日と第 2 透析日の Hgb 値の比較を記述した。この第 1 透析日と第 2 透析日の比較を除き、すべての Hgb データは全体集団と同様に第 2 透析日のデータを示した。

ヘプシジン、フェリチン、トランスフェリン、TSAT、血清鉄、TIBC、CHr のベースラインからの変化量、並びにヘマトクリット、赤血球数及び網状赤血球数のベースラインからの変化量は来院毎に要約した。同様に、EPO 及び VEGF はベースラインからの変化量を来院毎及び採血時間毎に要約し、最大変化量についても要約した。

11.3.3. 探索的評価項目

用量調節方法の評価については、用量調節の回数、頻度及び時期を集計した。最終投与量については、平均値、中央値、最頻値、標準偏差、四分位値、最小値、最大値を求めた。

Hgb 値が 13 g/dL を超えたために休薬した時間について要約した。

Hgb 変動、Hgb サイクル、用量サイクルについては、それぞれの数、1 回以上認められた被験者数及びその割合を投与群毎に集計した。累積回数プロットを作成した。Hgb 変動、Hgb サイクル、用量サイクルの定義は以下の通りとした。

- Hgb 変動：差が ≥ 1.5 g/dL である Hgb 値の一連の低下又は上昇
- Hgb サイクル：異なる方向への 2 つの連続した Hgb 値の変動
- 用量サイクル：3 方向への一連の用量変化（すなわち、上昇、低下、上昇。又は低下、上昇、低下）

輸血、静注鉄剤又は ESA の投与を受けた被験者数及びその割合を算出した。

hsCRP 及び脂質パラメータは、ベースラインからの変化率（対数変換値に基づく）を評価時点及び投与群毎に要約した。高感度 IL-6 及び糖化アルブミンは、ベースラインからの変化量を評価時点及び投与群毎に要約した。

11.4. 安全性の解析方法

安全性の評価は Safety 集団を対象とした。

有害事象のコーディングには ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 17.0 を使用した。治験薬投与開始日から投与終了日までに発現した有害事象をダプロデュスタットによる治療期の有害事象として集計した。有害事象と治験薬との因果関係は、治験責任（分担）医師が 2 段階（治験薬との合理的な関連性がある／ない）で判定した。有害事象の重症度は治験責任（分担）医師が 3 段階（軽度、中等度、重度）で判定し、同一被験者で複数回発現した有害事象は最も重い重症度で集計した。

安全性レビューチーム（SRT）によって評価された以下の事象を、特に関心のある有害事象として集計した。

- 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
- 肺動脈性肺高血圧症
- 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（上部消化管出血、重度の腹痛、上部消化管穿孔等）
- 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

また、ダプロデュスタット群全体で最もよくみられた有害事象について、対照群との相対リスクのフォレストプロットを作成した。

MACE は、以下のように定義した。

- MACE：すべての死因による死亡、非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中の初回発現
- MACE+ [1]：MACE に合致する事象又は心不全による入院の初回発現

MACE に合致した事象を発現した被験者数及び発現割合は投与群毎に要約した。MACE 及び MACE+ [1]を最初に発現するまでの時間の Kaplan Meier プロットを作成した。

臨床検査値、バイタルサイン、心エコーパラメータは、ベースラインからの変化量、臨床的に重要となる可能性のある異常変動について投与群毎に要約した。収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量については反復測定分析を行った。また、治療期間中に高血圧悪化が認められた被験者の割合を集計した。

眼科検査は、眼圧のベースラインからの変化量、臨床的に重要となる可能性のある眼圧の異常変動について投与群毎に要約した。

心電図測定値は一覧表にまとめた。心電図データは中央測定ではなく各医療機関で測定されたため、投与群毎の要約はしなかった。

11.5. 薬物動態／薬力学の解析方法

PK 解析として、血漿中ダプロデュスタット濃度及び代謝物濃度を要約した。母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析は別途計画し報告することとした。

12. 全体集団の結果

12.1. 治験対象集団の結果

12.1.1. 被験者の内訳

全体として、すべての試験期間を完了した被験者の割合は 87%であった（表 4）。試験を中止した被験者の割合は、ダプロデュスタット各開始用量群の合計（ダプロデュスタット群合計、15%）で対照群（8%）よりも高かった。治験中止の主な理由はいずれの群でも被験者による同意の撤回であり、ダプロデュスタット群合計で 8%、対照群で 5%であった。ダプロデュスタットにランダム化された被験者のうち、治験を完了しなかった被験者の割合が高かったのは 4 mg 群及び 12 mg 群であった。

表 4 被験者の内訳（All Randomized 集団：全体集団）

Populations	Control (N=39) n (%)	Daprodustat Total (N=177) n (%)	Daprodustat Starting Dose					Total (N=216) n (%)
			4 mg (N=39) n (%)	6 mg (N=40) n (%)	8 mg (N=39) n (%)	10 mg (N=40) n (%)	12 mg (N=19) n (%)	
Planned	32	144	32	32	32	32	16	176
Randomized	39 (100)	177 (100)	39 (100)	40 (100)	39 (100)	40 (100)	19 (100)	216 (100)
Completed ^a	36 (92)	151 (85)	30 (77)	35 (88)	35 (90)	37 (93)	14 (74)	187 (87)
Premature Withdrawal ^b	3 (8)	26 (15)	9 (23)	5 (13)	4 (10)	3 (8)	5 (26)	29 (13)
Adverse event ^c	0	4 (2) ^c	1 (3) ^c	1 (3) ^c	0	2 (5) ^c	0	4 (2)
Lost to Follow-up	1 (3)	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
Physician Decision	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0	1 (<1)
Protocol Deviation	0	1 (<1)	0	1 (3)	0	0	0	1 (<1)
Subject reached protocol-defined stopping criteria	0	6 (3) ^{c,d}	3 (8) ^{c,d}	2 (5)	1 (3)	0	0	6 (3)
Withdrawal by Subject	2 (5)	14 (8)	4 (10)	1 (3)	3 (8)	1 (3)	5 (26)	16 (7)

Data Source: PHII13633 CSR Table 6.01, Table 6.03

a. Subjects who completed the study consisted of all randomized subjects who completed all study visits or abbreviated schedule if study treatment was discontinued.

b. Subjects may have only one primary reason for withdrawal

c. Includes subjects who had not stopped the study prior to a fatal event, i.e., by starting dose 4 mg (2 subjects), 6 mg (1 subject), 10 mg (2 subjects)

d. Includes a subject who met the ECHO stopping criteria but completed the full 28 weeks of the trial. The study conclusion form for this subject mistakenly categorized this subject as prematurely withdrawing from study at time of data base freeze, because of replication error. The status for this subject was updated to have completed the study.

12.1.2. 解析対象集団

本試験における解析対象集団を表 5 に示す。

表 5 解析対象集団（Enrolled 集団：全体集団）

Populations	Control (N=39) n (%)	Daprodustat Total (N=177) n (%)	Daprodustat Starting Dose					Total (N=216) n (%)
			4 mg (N=39) n (%)	6 mg (N=40) n (%)	8 mg (N=39) n (%)	10 mg (N=40) n (%)	12 mg (N=19) n (%)	
All Randomized	39 (100)	177 (100)	39 (100)	40 (100)	39 (100)	40 (100)	19 (100)	216 (100)
Intent-to-Treat	39 (100)	171 (97)	38 (97)	39 (98)	38 (97)	39 (98)	17 (89)	210 (97)
Week 4 Completers ^a	36 (92)	165 (93)	37 (95)	38 (95)	37 (95)	37 (93)	16 (84)	201 (93)
Week 4 Per-Protocol	34 (87)	138 (78)	30 (77)	34 (85)	32 (82)	25 (63)	17 (89)	172 (80)
Week 24 Completers ^b	24 (62)	106 (60)	18 (46)	27 (68)	26 (67)	24 (60)	11 (58)	130 (60)
Week 24 Completers Per-Protocol ^c	18 (46)	67 (38)	11 (28)	21 (53)	14 (36)	13 (33)	8 (42)	85 (39)
Safety	39 (100)	177 (100)	39 (100)	40 (100)	39 (100)	40 (100)	19 (100)	216 (100)
PK	2 (5)	177 (100)	39 (100)	40 (100)	39 (100)	40 (100)	19 (100)	179 (83)

Data Source: PHII13633 CSR Table 6.01

a. The Week 4 Completers population consisted of all ITT subjects who completed the Week 4 visit without prematurely discontinuing study treatment.

b. The Week 24 Completers population consisted of all ITT subjects who completed the Week 24 visit without prematurely discontinuing study treatment.

c. Excludes subjects with major protocol deviations at anytime during the study.

12.1.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

Safety 集団における人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は、ダプロデュスタット群合計と対照群で概ね同様であった（表 6）。全体として被験者の多くは男性（63%）、白人（69%）、非ヒスパニック又は非ラテン系（89%）、65 歳未満（65%）であり、Body mass index（BMI）の平均値は 27.7 kg/m² であった。白人被験者の割合はダプロデュスタット群合計（72%）で対照群（59%）よりも高かった。

前治療の ESA の 1 週間当たりの平均用量は、多くの被験者（83%）が低用量であった（層別因子）。ベースライン時の主な血管アクセスは動静脈瘻であった。主な透析方法は血液透析であり、次いで血液透析と組み合わせた血液濾過透析が多かったが、血液濾過透析はダプロデュスタット群合計で対照群と比べて約 2 倍の被験者で使用されていた。糖尿病を合併した被験者は対照群（46%）でダプロデュスタット群合計（35%）よりも多かった。地域別の被験者割合は、対照群では北米が最も高く、ダプロデュスタット群合計では「その他」の地域が最も高かった。日本人被験者は 24 例（全体集団の 11%）であった。

表 6 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 (Safety 集団 : 全体集団)

		Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Daprodustat Starting Dose					Total (N=216)
				4 mg (N=39)	6 mg (N=40)	8 mg (N=39)	10 mg (N=40)	12 mg (N=19)	
Age (yrs)	Mean (SD)	59.7 (18.74)	59.5 (13.56)	58.7 (13.33)	63.5 (14.00)	60.1 (10.36)	55.4 (15.50)	59.9 (13.26)	59.5 (14.58)
	Min - Max	2■ - 8■	2■ - 8■	2■ - 8■	2■ - 8■	3■ - 8■	2■ - 7■	3■ - 8■	2■ - 8■
	<65, n (%)	23 (59)	117 (66)	27 (69)	22 (55)	25 (64)	28 (70)	15 (79)	140 (65)
Sex, n (%)	Male	26 (67)	110 (62)	24 (62)	28 (70)	24 (62)	23 (58)	11 (58)	136 (63)
Weight (kg)	Mean (SD)	76.3 (19.80)	78.0 (23.35)	75.9 (23.31)	74.8 (18.81)	81.5 (26.08)	78.5 (26.22)	80.6 (20.61)	77.7 (22.71)
	Min - Max	42 - 116	42 - 187	46 - 145	48 - 131	44 - 152	42 - 187	47 - 131	42 - 187
	≤74.5, n (%)	22 (56)	87 (49)	22 (56)	23 (58)	15 (38)	19 (48)	8 (42)	109 (50)
BMI (kg/m²)	Mean (SD)	27.2 (5.79)	27.9 (7.60)	26.8 (6.94)	26.6 (6.24)	29.2 (8.61)	28.4 (9.16)	28.8 (5.30)	27.7 (7.29)
	Min - Max	17 - 42	17 - 69	19 - 53	18 - 42	17 - 55	19 - 69	22 - 38	17 - 69
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino	34 (87)	159 (90)	31 (79)	36 (90)	36 (92)	38 (95)	18 (95)	193 (89)
Race, n (%)	White	23 (59)	127 (72)	28 (72)	28 (70)	28 (72)	31 (78)	12 (63)	150 (69)
	African American	7 (18)	20 (11)	4 (10)	5 (13)	3 (8)	4 (10)	4 (21)	27 (13)
	Asian	7 (18)	28 (16)	6 (15)	7 (18)	7 (18)	5 (13)	3 (16)	35 (16)
	Other	2 (5)	2 (1)	1 (3)	0	1 (3)	0	0	4 (2)
Region, n (%)	Japan	5 (13)	19 (11)	4 (10)	4 (10)	5 (13)	4 (10)	2 (11)	24 (11)
	North America	13 (33)	47 (27)	11 (28)	9 (23)	11 (28)	9 (23)	7 (37)	60 (28)
	Russia	9 (23)	38 (21)	8 (21)	6 (15)	6 (15)	12 (30)	6 (32)	47 (22)
	Rest of World (RoW)	12 (31)	73 (41)	16 (41)	21 (53)	17 (44)	15 (38)	4 (21)	85 (39)
Diabetic, n (%)	Yes	18 (46)	62 (35)	18 (46)	11 (28)	16 (41)	12 (30)	5 (26)	80 (37)
Mode of Dialysis ^a , n (%)	Hemodiafiltration	5 (13)	51 (29)	12 (31)	12 (30)	9 (23)	13 (33)	5 (26)	56 (26)
	Hemodialysis	33 (85)	120 (68)	26 (67)	27 (68)	27 (69)	26 (65)	14 (74)	153 (71)
	Hemofiltration	2 (5)	6 (3)	1 (3)	1 (3)	3 (8)	1 (3)	0	8 (4)
Type of ESA, n (%)	Epoetin IV	23 (59)	87 (49)	25 (64)	21 (53)	19 (49)	13 (33)	9 (47)	110 (51)
	Epoetin SC	1 (3)	29 (16)	7 (18)	4 (10)	7 (18)	8 (20)	3 (16)	30 (14)
	Darbepoetin	15 (38)	61 (34)	7 (18)	15 (38)	13 (33)	19 (48)	7 (37)	76 (35)
Standardized Prior ESA Dose (IU/kg/Week)	Mean (SD)	78.7 (68.63)	76.8 (59.03)	85.1 (68.85)	78.2 (50.22)	78.2 (46.67)	67.7 (47.63)	73.8 (93.44)	77.2 (60.70)
	Min - Max	5 - 344	4 - 396	12 - 383	4 - 172	9 - 216	5 - 188	10 - 396	4 - 396
	≤45.05, n (%)	11 (28)	61 (34)	11 (28)	13 (33)	9 (23)	17 (43)	11 (58)	72 (33)
	>45.05 and <83.10, n (%)	17 (44)	54 (31)	12 (31)	10 (25)	17 (44)	12 (30)	3 (16)	71 (33)
	≥83.10	11 (28)	62 (35)	16 (41)	17 (43)	13 (33)	11 (28)	5 (26)	73 (34)
Prior ESA Dose (stratification factor) ^b , n (%)	Low	33 (85)	146 (82)	33 (85)	34 (85)	31 (79)	32 (80)	16 (84)	179 (83)
	High	6 (15)	31 (18)	6 (15)	6 (15)	8 (21)	8 (20)	3 (16)	37 (17)

		Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Daprodustat Starting Dose					Total (N=216)
				4 mg (N=39)	6 mg (N=40)	8 mg (N=39)	10 mg (N=40)	12 mg (N=19)	
Baseline Hgb (g/dL)	Mean (SD)	10.6 (0.94)	10.4 (0.66)	10.6 (0.52)	10.5 (0.74)	10.3 (0.65)	10.3 (0.71)	10.5 (0.64)	10.4 (0.72)
	Min - Max	9 - 14	8 - 12	10 - 12	9 - 11	9 - 11	8 - 11	9 -12	8 - 14
	<10, n (%)	9 (23)	43 (24)	6 (15)	8 (20)	12 (31)	13 (33)	4 (21)	52 (24)
Baseline Ferritin (µg/L)	Mean (SD)	459.0 (260.96)	587.4 (424.15)	660.3 (579.62)	543.6 (357.73)	578.1 (354.15)	525.6 (373.59)	679.7 (414.62)	564.2 (402.20)
	Min - Max	83 - 1095	67 - 2648	67 - 2648	133 - 1574	78 - 1539	127 - 1965	86 - 1846	67 - 2648
Baseline Absolute Reticulocyte Count (TI/L), n (%)	≤0.0503	22 (56)	86 (49)	18 (46)	21 (53)	23 (59)	19 (48)	5 (26)	108 (50)
	>0.0503	17 (44)	91 (51)	21 (54)	19 (48)	16 (41)	21 (53)	14 (74)	108 (50)
Baseline Pre-Dose Serum Erythropoietin (IU/L)	Mean (SD)	12.5 (9.62)	21.1 (61.63)	14.5 (18.47)	19.9 (38.89)	14.0 (27.04)	17.7 (20.07)	58.9 (170.24)	19.6 (56.01)
	Min - Max	3 - 55	3 - 756	3 - 120	3 - 245	3 -171	3 - 105	3 - 756	3 - 756
ACEIs or ARBs Use at Baseline, n (%)	Yes	14 (36)	87 (49)	19 (49)	21 (53)	19 (49)	20 (50)	8 (42)	101 (47)
Phosphate Binders Use at Baseline, n (%)	Yes	33 (85)	136 (77)	36 (92)	25 (63)	32 (82)	29 (73)	14 (74)	169 (78)
Vitamin D Use at Baseline, n (%)	Yes	19 (49)	107 (60)	20 (51)	24 (60)	29 (74)	22 (55)	12 (63)	126 (58)
Baseline Vascular Access ^c , n (%)									
Arteriovenous Fistula Creation		36 (92)	152 (86)	35 (90)	31 (78)	35 (90)	35 (88)	16 (84)	188 (87)
Arteriovenous Graft		4 (10)	22 (12)	5 (13)	9 (23)	4 (10)	2 (5)	2 (11)	26 (12)
Central Venous Catheter Insertion		10 (26)	47 (27)	8 (21)	8 (20)	16 (41)	10 (25)	5 (26)	57 (26)
Current medical conditions, n (%)									
Hypertension		37 (95)	160 (90)	36 (92)	36 (90)	36 (92)	36 (90)	16 (84)	197 (91)

Data Source: PHI113633 CSR Table 6.06, Table 6.14, Table 6.18, Table 6.19

ACEI = Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, ARB = Angiotensin Receptor Blockers.

a. One subject may have more than one mode of dialysis at baseline

b. Low: ESA dose (<100 IU/kg/Week epoetin or < 0.5 µg/kg/Week darbepoetin).

High: ESA dose (≥ 100 IU/kg/Week epoetin or ≥ 0.5 µg/kg/Week darbepoetin).

c. One subject may have more than one vascular access

12.1.4. 前治療及び併用療法

Safety 集団のすべての被験者が、試験期間中に 1 種類以上の併用薬を使用していた。対照群及びダプロデュスタット群合計で最もよく併用された薬剤は、スクロース鉄（両群ともに 56%）及びエポエチンアルファ（対照群：44%、ダプロデュスタット群合計：43%）であった。ダルベポエチンの使用割合は、プラセボ群で 41%、ダプロデュスタット群合計で 35% であった。

ベースライン時には、大部分の被験者（対照群：92%、ダプロデュスタット群合計：88%）が降圧薬を使用していた。高脂血症治療薬は対照群で 33%、ダプロデュスタット群合計で 40% に使用されており、そのうちほぼすべてがスタチン製剤（対照群：33%、ダプロデュスタット群合計：38%）であった。試験期間中の降圧薬及び高脂血症治療薬（スタチン製剤を含む）の使用割合はベースラインと同程度であった。

12.1.5. 治療の遵守状況

ダプロデュスタットの服薬遵守状況は、各来院時に治験薬の錠数を確認することで評価した。治療期開始後 4 週間は、対照群の 87% 及びダプロデュスタット群合計の 92% の被験者で遵守状況が良好（服薬率が 80～120%）であった。4 週時以降は、いずれの来院時でも 95% 以上の被験者で遵守状況が良好であった。

ダプロデュスタット群合計として、被験者の治療の遵守状況が良好（服薬率が 80～120%）であった来院日の割合は、治療期全体を通して 92.4% であった（表 7）。

表 7 治療期全体を通したダプロデュスタットの服薬遵守状況
(Safety 集団：全体集団)

		Daprodustat Total (N=177)	Daprodustat Starting Dose				
			4 mg (N=39)	6 mg (N=40)	8 mg (N=39)	10 mg (N=40)	12 mg (N=19)
% of visits at which subject is compliant ^a	Mean	92.4	94.0	91.2	94.0	87.2	99.1
	(SD)	(20.18)	(18.92)	(20.67)	(17.72)	(26.34)	(3.82)
	Median	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	Min - Max	0 - 100	0 - 100	0 - 100	0 - 100	0 - 100	83 - 100

Data Source: PHII13633 CSR Table 6.34

a. Compliant visits are those at which subjects are $\geq 80\%$ compliant and $\leq 120\%$ compliant. Compliance is calculated for each of the three bottles. Individual bottle compliance (%): (Tables taken/Number of days on treatment between two visits)*100 Compliance for a subject at a particular visit will be categorized as follows: $>0\%$ and $<80\%$, if compliance for at least one bottle is $<80\%$, 80% to 120%, if compliance for all three bottles is between 80% and 120%, and $>120\%$, otherwise.

12.2. 有効性の結果

12.2.1. ヘモグロビン (Hgb)

12.2.1.1. 4 週時における Hgb 値のベースラインからの変化量

ベースラインの Hgb 平均値は投与群間で同程度であった（表 8）。ダプロデュスタットは、4 週間の固定用量投与期を通して 10 mg 群まで用量依存的なベースラインからの Hgb 変化を示し、12 mg 群は 10 mg 群と同程度の反応性であった。投与量による差は 2 週時までに明らかとなり、4 mg 群及び 6 mg 群は 2 週時、4 週時の両評価時点を通してベースラインの Hgb 値を安定して維持した（図 3）。その結果、4 週時における Hgb 値のベースラインから

の平均変化量は、4 mg 群で-0.24 g/dL、6 mg 群で 0.08 g/dL であった。対照群では、Hgb 平均値は 4 週間を通して低下した。

表 8 4 週時までの Hgb 値のベースラインからの変化量 (g/dL)
(ITT 集団 : 全体集団)

Visit		Control (N=39)	Daprodustat Total (N=171)	Daprodustat Starting Dose				
				4 mg (N=38)	6 mg (N=39)	8 mg (N=38)	10 mg (N=39)	12 mg (N=17)
Baseline ^a	n	39	171	38	39	38	39	17
	Mean (SD)	10.55 (0.938)	10.39 (0.660)	10.57 (0.523)	10.45 (0.746)	10.30 (0.620)	10.26 (0.718)	10.39 (0.642)
	Median	10.63	10.43	10.70	10.63	10.30	10.33	10.37
	Min - Max	9.0 - 14.3	8.4 - 11.9	9.5 - 11.9	8.5 - 11.5	9.1 - 11.4	8.4 - 11.4	9.0 - 11.5
Change from Baseline at Week 2	n	38	166	38	38	38	37	15
	Mean (SD)	-0.21 (0.594)	0.18 (0.740)	-0.02 (0.743)	0.03 (0.749)	0.32 (0.564)	0.33 (0.845)	0.34 (0.726)
	Median	-0.18	0.23	0.02	0.17	0.35	0.33	0.10
	Min - Max	-1.3 - 1.3	-2.1 - 2.2	-2.1 - 1.4	-1.9 - 1.5	-0.9 - 1.7	-1.2 - 2.2	-0.7 - 1.8
Change from Baseline at Week 4	n	36	165	37	38	37	37	16
	Mean (SD)	-0.72 (0.797)	0.29 (1.038)	-0.29 (0.964)	0.18 (0.954)	0.40 (0.796)	0.69 (1.083)	0.69 (1.235)
	Median	-0.78	0.30	-0.07	0.20	0.50	0.57	0.45
	Min - Max	-2.3 - 0.9	-2.5 - 3.0	-2.5 - 1.2	-1.5 - 2.0	-1.3 - 2.4	-1.2 - 3.0	-1.5 - 2.8
Change from Baseline at Week 4, Including Imputed ^b	n	39	171	38	39	38	39	17
	Mean (SD)	-0.64 (0.829)	0.26 (1.098)	-0.24 (0.989)	0.08 (1.131)	0.42 (0.796)	0.64 (1.177)	0.61 (1.245)
	Median	-0.77	0.30	-0.05	0.13	0.50	0.57	0.33
	Min - Max	-2.3 - 0.9	-3.7 - 3.0	-2.5 - 1.4	-3.7 - 2.0	-1.3 - 2.4	-2.3 - 3.0	-1.5 - 2.8

Data Source: PHI113633 CSR Table 7.001, Table 7.002

a. Baseline is the average of Week -4, Week -2 and Day 1 visits.

b. Subjects who had a Week 2 Hgb measurement, but a missing Week 4 Hgb measurement were included with a change from baseline at Week 4 value imputed as twice the change from baseline at Week 2.

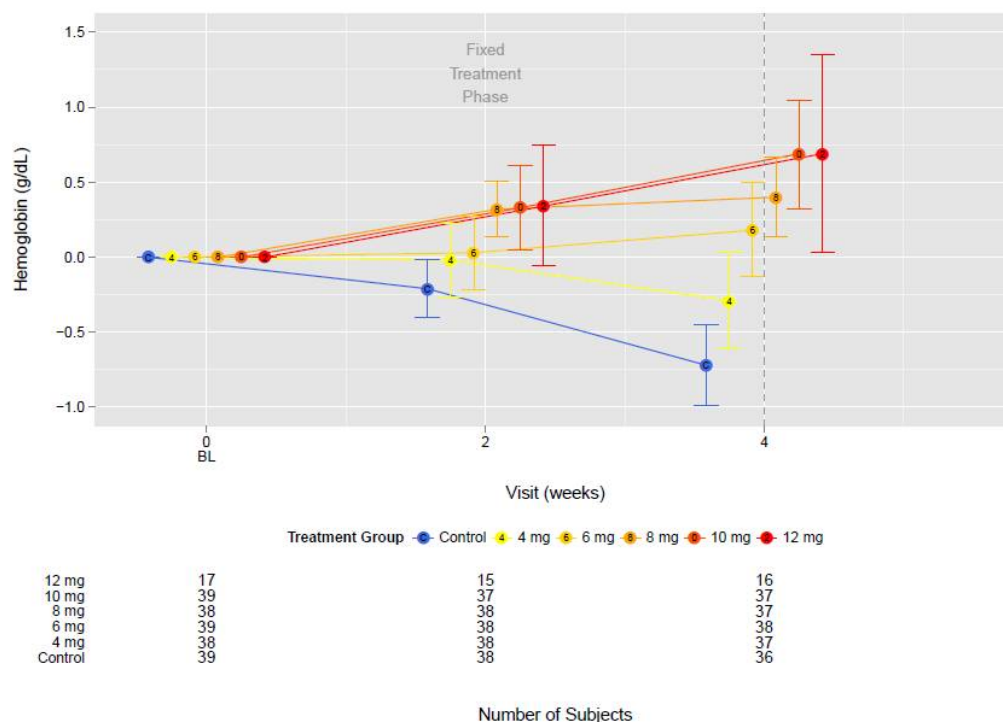


図 3 4 週時までの Hgb 値のベースラインからの変化量（平均値、95%信頼区間）
（ITT 集団：全体集団）

Data Source: PH113633 CSR Figure 7.003

12.2.1.2. 用量反応モデル

ベースラインの Hgb 値で調整したベイズ流 4 パラメータ Emax モデルを、4 週時のベースラインからの Hgb 変化量に当てはめた。用量反応モデルに対して十分に当てはめを行った後、モデルパラメータの事後分布を要約した。4 パラメータ Emax 用量反応モデルの事後推定値（平均及び 95%信用区間）を表 9 に示す。

表 9 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量に関するベイズ流 4 パラメータ Emax 用量反応モデルによる事後推定値（ITT 集団：全体集団）

	Mean	SD	Median	95% Credible Intervals	MC Error
E0 (g/dL)	-0.666	0.1462	-0.664	(-0.960, -0.387)	0.0092
ED50 (mg)	33.410	9.2759	33.531	(15.566, 48.948)	0.0075
Emax (g/dL)	5.258	1.3369	5.234	(2.691, 7.940)	0.0073
Gamma	1.171	0.2511	1.145	(0.748, 1.738)	0.0081
Variance	1.019	0.1007	1.012	(0.840, 1.234)	0.0015
Alpha	-0.206	0.0978	-0.206	(-0.397, -0.014)	0.0036

Data Source: PH113633 CSR Table 7.010

MC=Monte Carlo

Note: E0 is the placebo response; ED50 is the dose that attains the intermediate response (i.e., where $[E0+Emax] / 2$, is attained); Emax is the maximum response; gamma is the slope parameter; Alpha is the coefficient of the model covariate for centered baseline

本試験で検討された用量（～12 mg）にて用量反応関係がみられている。しかしながら、用量反応関係の反応が高い側を明確にする測定データは存在しない。したがって、モデルの Emax 及び ED50 パラメータの事後分布の推定は、主に事前に定義した事前分布（11.3.参

照) に因るところが大きい。これに基づく、12 mg までの Hgb 応答を予測するためにこの用量反応モデルを使用することについては信頼性があるが、12 mg を超える用量における有効性の予測については信頼性が低いといえる。

4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量に関する事後 Emax 用量反応曲線、並びに実測値の散布図を図 4 に示す。

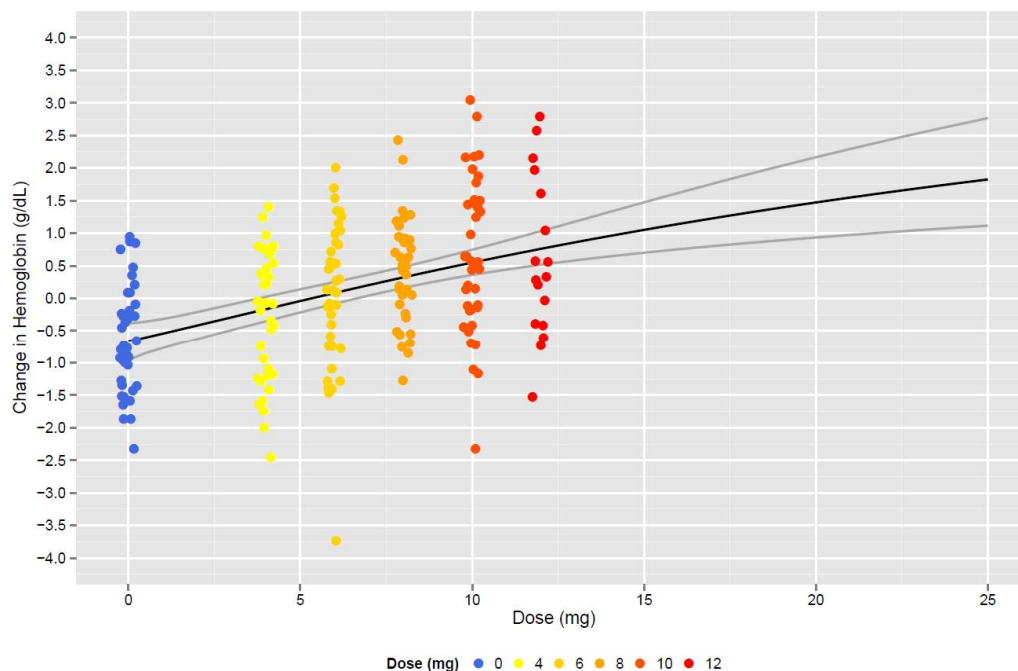


図 4 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量に関する事後 Emax 用量反応曲線 (ITT 集団 : 全体集団)

Data Source: PH113633 CSR Figure 7.013

Note: Bayesian 4-parameter Emax model is presented.

Note: Solid grey lines: 95% credible bands.

用量反応モデルに基づき、透析被験者が ESA からダプロデュスタットに切り替えた際に安定した Hgb 値を維持するダプロデュスタットの用量は、4.4 mg (95%信用区間 : 2.5～6 mg) と推定された (表 10)。

表 10 Emax モデルからの重要な推定 (ITT 集団 : 全体集団)

Inferences	Median	95% Credible Intervals
MED (mg)	0.418	(0.000, 2.342)
Dose that achieves a change of -0.25 g/dL (mg)	2.423	(0.000, 4.150)
TD (mg)	4.406	(2.544, 5.995)
Dose that achieves a change of 0.25 g/dL (mg)	6.430	(4.698, 8.010)
Dose that achieves a change of 0.5 g/dL (mg)	8.542	(6.931, 10.523)
Dose that achieves a change of 0.75 g/dL (mg)	10.800	(9.024, 14.004)
Dose that achieves a change of 1 g/dL (mg)	13.248	(10.891, 18.916)

Data Source: PH113633 CSR Table 7.010

Week 4 Completer 集団及び Week 4 PP 集団に基づく感度分析でも同様の結果であった。

12.2.1.3. サブグループ解析

事前に定義された以下の重要なサブグループに対する治療効果の一貫性を見るために、反復測定分析を実施した。

- ベースラインの Hgb 値 (<10、≥10 g/dL)
- 体重 (≤中央値、>中央値 kg)
- BMI (<27、27～<30、≥30 kg/m²)
- 前治療の ESA 用量 (三分位数によって標準化した用量)
- 民族 (非ヒスパニック又はラテン系、ヒスパニック系又はラテン系)
- 人種 (白人、アフリカ系アメリカ人、アジア系、その他)
- 性別 (男性、女性)
- 年齢 (<65、≥65～<75、≥75 歳)
- 地域 [日本、北米 (カナダを含む)、その他]
- 施設の高度 (海拔 0～3000、3001～6000、>6000 フィート)
- 糖尿病 (あり、なし)
- 採血時の体位 (座位、仰臥位)
- リン酸塩吸着薬 (あり、なし)
- ベースライン時のビタミン D 使用 (あり、なし)
- ベースライン時のアンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシン受容体拮抗薬の使用 (あり、なし)
- ベースラインの網状赤血球数 (≤中央値、>中央値 TI/L)

これらのサブグループ解析のうち、用量群と地域の交互作用、及び用量群とベースライン時のビタミン D 使用の交互作用が統計学的に有意であった ($p<0.05$) (図 5)。

- 地域 ($p=0.0304$) : 日本及びその他の地域の被験者は、すべての用量群にわたって北米及びロシアよりも 4 週時の Hgb 変化に対する顕著な効果を示した。
- ベースライン時のビタミン D 使用 ($p=0.0426$) : ビタミン D を服用していた被験者は、ビタミン D を服用していなかった被験者よりも反応性が良かった。

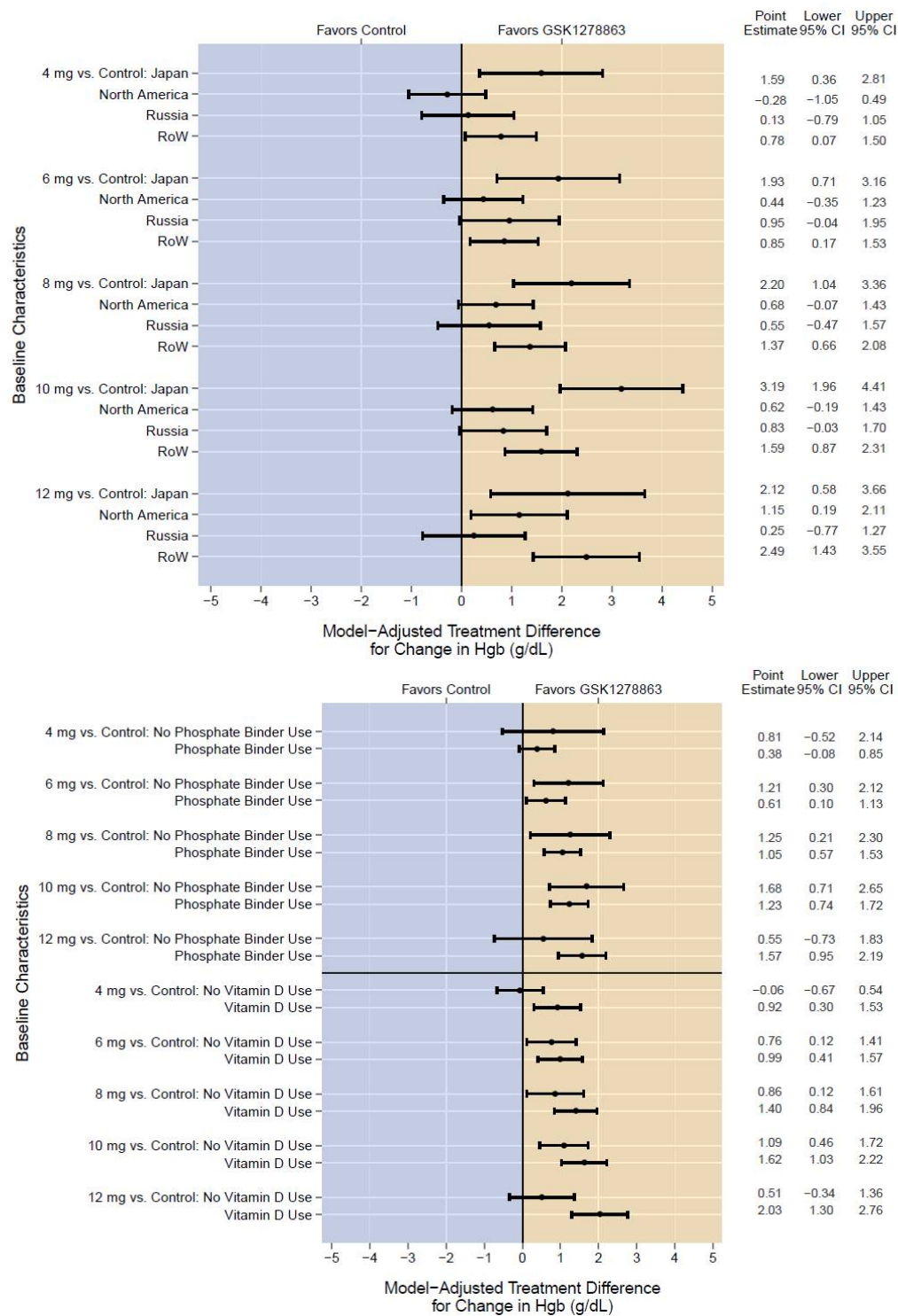


図 5 4 週時のベースラインからの Hgb 変化量に対してモデルで調整した治療群間差のフォレストプロット（点推定値、95%信頼区間）（ITT 集団：全体集団）

Data Source: PHI113633 CSR Figure 7.031

12.2.1.4. 24 週時までの Hgb 値のベースラインからの変化量

ベースラインの Hgb 平均値は投与群間で同程度であり、対照群で 10.55 g/dL、ダプロデュスタット群合計で 10.39 g/dL であった。いずれの投与群も Hgb 値が目標範囲（10.0～11.5 g/dL）を達成し維持するように 4 週時以降に治験治療の用量を調節した。ダプロデュスタットにランダム化された被験者では用量アルゴリズムに沿った用量調節（自動化された IVWRS により指示）をしながら投与した結果、Hgb 値はすべての開始用量群にわたって目標範囲内に収束する傾向がみられた（図 6）。対照群の被験者では、図 6 から明らかな通り 4 週時にプラセボから ESA へ切り替えられたことにより、24 週時には Hgb 値が目標範囲内に収束する傾向がみられた。両群（対照群及びダプロデュスタット群合計）の Hgb 平均値は、24 週時までにベースライン値の ± 0.5 g/dL 以内となった（図 7）。

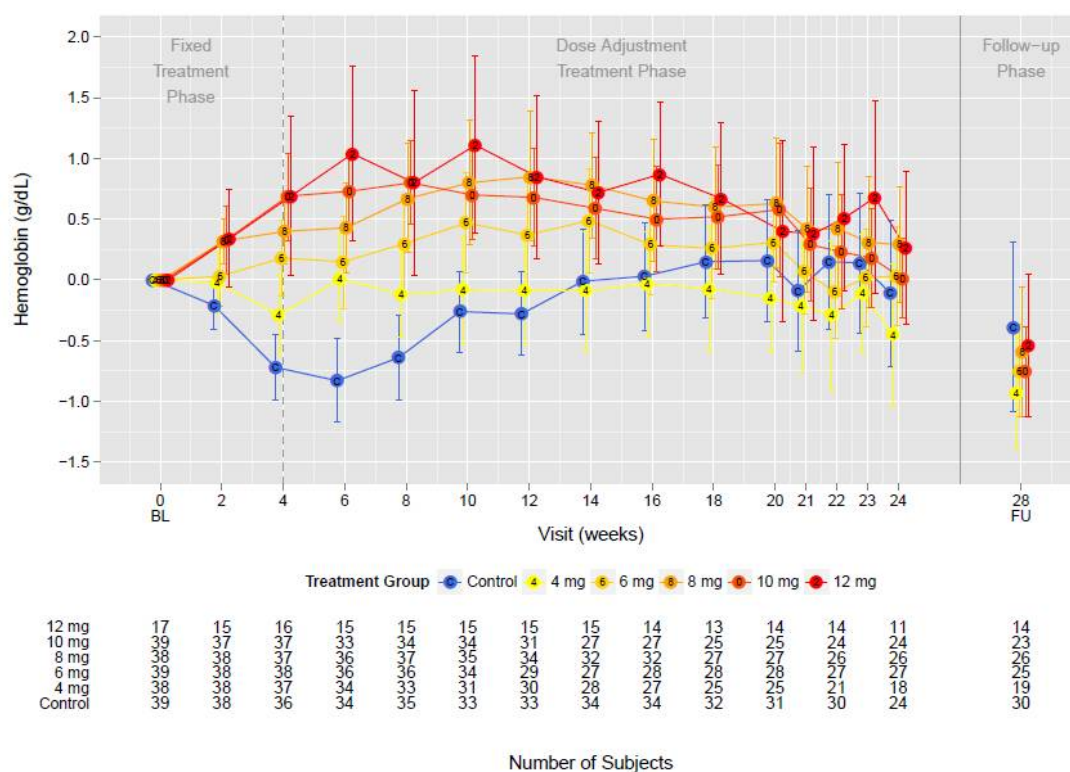


図 6 対照群及びダプロデュスタット各開始用量群における Hgb 値のベースラインからの変化量（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団：全体集団）

Data Source: PHII13633 CSR Figure 7.004

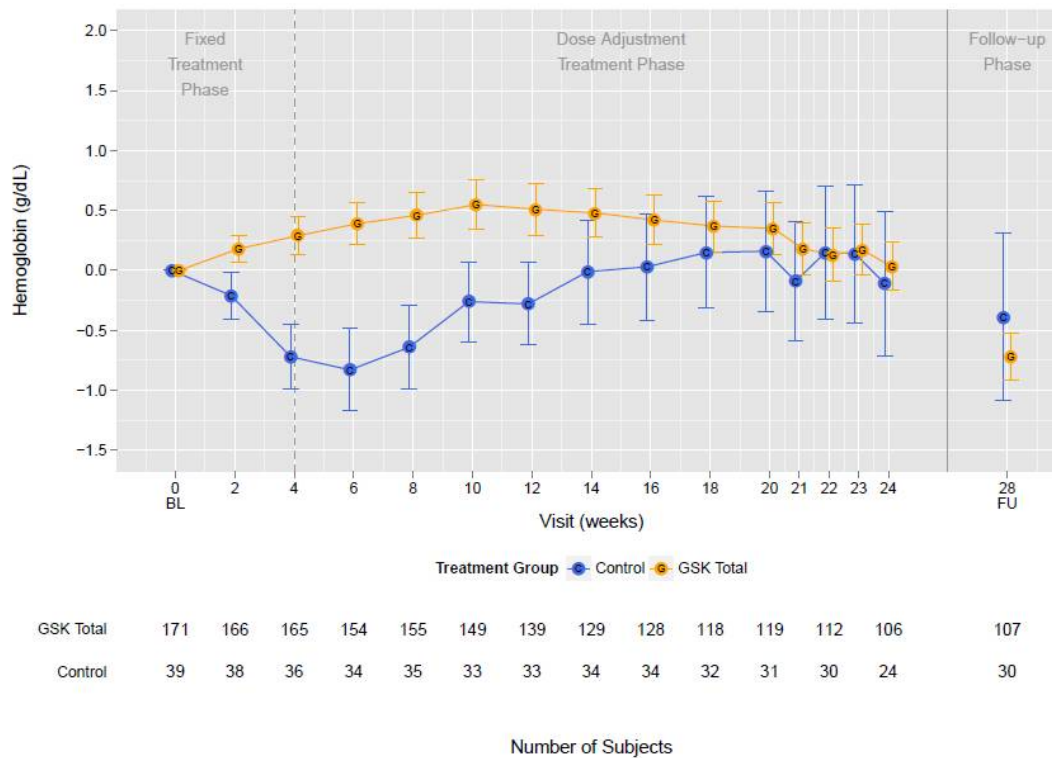


図 7 対照群及びダプロデュスタット群合計における Hgb 値のベースラインからの変化量（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団：全体集団）

Data Source: PH1113633 CSR Figure 7.004
GSK Total = Daprodustat Total

12.2.1.5. 24 週時に Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合

24 週時に Hgb 値が目標範囲内であった被験者の割合は、ダプロデュスタット群合計及び対照群で同等であった（表 11）。

表 11 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合（ITT 集団：全体集団）

Visit	Control (N=39) n (%)	Daprodustat Total (N=171) n (%)	Daprodustat Starting Dose				
			4 mg (N=38) n (%)	6 mg (N=39) n (%)	8 mg (N=38) n (%)	10 mg (N=39) n (%)	12 mg (N=17) n (%)
At Week 20	16 (52)	61 (51)	16 (64)	17 (61)	9 (33)	11 (44)	8 (57)
At Week 24	14 (58)	62 (58)	13 (72)	16 (59)	10 (38)	15 (63)	8 (73)

Data Source: PH1113633 CSR Table 7.015

12.2.1.6. 20～24 週時に Hgb 値が目標範囲内であった期間の割合

20～24 週時に Hgb 値が目標範囲内であった期間の割合の平均値は、ダプロデュスタット群合計及び対照群で 54%及び 55%であり、目標範囲を下回っていた（10.0 g/dL 未満）期間の割合はそれぞれ 26%及び 21%であった（表 12）。Hgb 値が目標範囲内であった期間の割合の中央値はダプロデュスタット群合計で 60%、対照群で 66%であった。

表 12 20～24 週時に Hgb 値が目標範囲内であった期間の割合 (ITT 集団：全体集団)

		Control (N=39)	Daprodustat Total (N=171)	Daprodustat Starting Dose				
				4 mg (N=38)	6 mg (N=39)	8 mg (N=38)	10 mg (N=39)	12 mg (N=17)
Percentage of Time within Target Range	n	31	116	22	28	27	25	14
	Mean	54.59	53.97	74.77	57.38	37.46	48.97	55.23
	(SD)	(42.044)	(42.079)	(38.797)	(40.505)	(41.775)	(42.490)	(40.350)
	25 th percentile	0.00	0.00	60.03	18.75	0.00	0.00	25.00
	Median	66.15	60.11	100.00	67.00	18.75	50.00	48.96
	75 th percentile	100.00	100.00	100.00	100.00	87.50	94.10	95.31
	Min - Max	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0
Percentage of Time above Target Range	n	31	116	22	28	27	25	14
	Mean	24.65	20.35	6.89	17.18	33.15	18.27	26.88
	(SD)	(38.556)	(34.479)	(22.137)	(30.446)	(42.856)	(33.698)	(36.154)
	25 th percentile	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	3.35
	75 th percentile	41.75	30.00	0.00	25.00	84.72	25.00	58.33
	Min - Max	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0
Percentage of Time below Target Range	n	31	116	22	28	27	25	14
	Mean	20.76	25.68	18.34	25.44	29.39	32.76	17.89
	(SD)	(36.587)	(40.106)	(35.778)	(40.120)	(42.670)	(43.780)	(36.836)
	25 th percentile	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	75 th percentile	33.33	50.00	13.46	62.46	81.25	84.38	4.69
	Min - Max	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0

Data Source: PHII13633 CSR Table 7.014

Note: Target Range is defined as Hgb between 10.0 to 11.5 g/dL.

12.2.1.7. 事前に規定した Hgb の中止基準に合致した被験者

2 例の被験者が Hgb の中止基準に合致したために治験薬投与を中止した。そのうち 1 例は 4 mg 群にランダム化された被験者であり、ベースラインの Hgb 値は 9.6 g/dL であった。本被験者は重篤な有害事象である狭心症の精密検査中に医療機関内で測定した Hgb 値が 7.3 g/dL であったため、投与 75 日目に Hgb の中止基準に合致した。その時点でのダプロデュスタット投与量は 8 mg であった。残りの 1 例は 6 mg 群にランダム化された被験者であり、ベースラインの Hgb 値は 9.6 g/dL であった。12 週来院時の中央測定値が 7.4 g/dL (ヘモキューの値は 7.8 g/dL) であったため、投与 90 日目に Hgb の中止基準に合致した。その時点でのダプロデュスタット投与量は 12 mg であった。

12.2.2. 鉄代謝及び鉄利用の指標**12.2.2.1. ヘプシジン**

ヘプシジンのベースラインの幾何平均値は投与群間で同程度であった。4 週時にはヘプシジンが対照群でベースラインから 27%上昇し、ダプロデュスタットの各開始用量群では用量依存的に低下した (平均変化率の範囲: -13~-51%) (図 8)。4 週時に再び ESA 投与に切り替えた対照群では、8~20 週時のすべての評価時点でベースラインからの変化率が-10~-20%の範囲であり、24 週時には 4%の上昇がみられた。

ダプロデュスタット群合計では、すべての評価時点でヘプシジンがベースライン値を下回っていた (24 週時: -21%) が、28 週時のフォローアップ時にはベースライン値を上回った。一方、対照群は 28 週時にベースライン値を下回った。

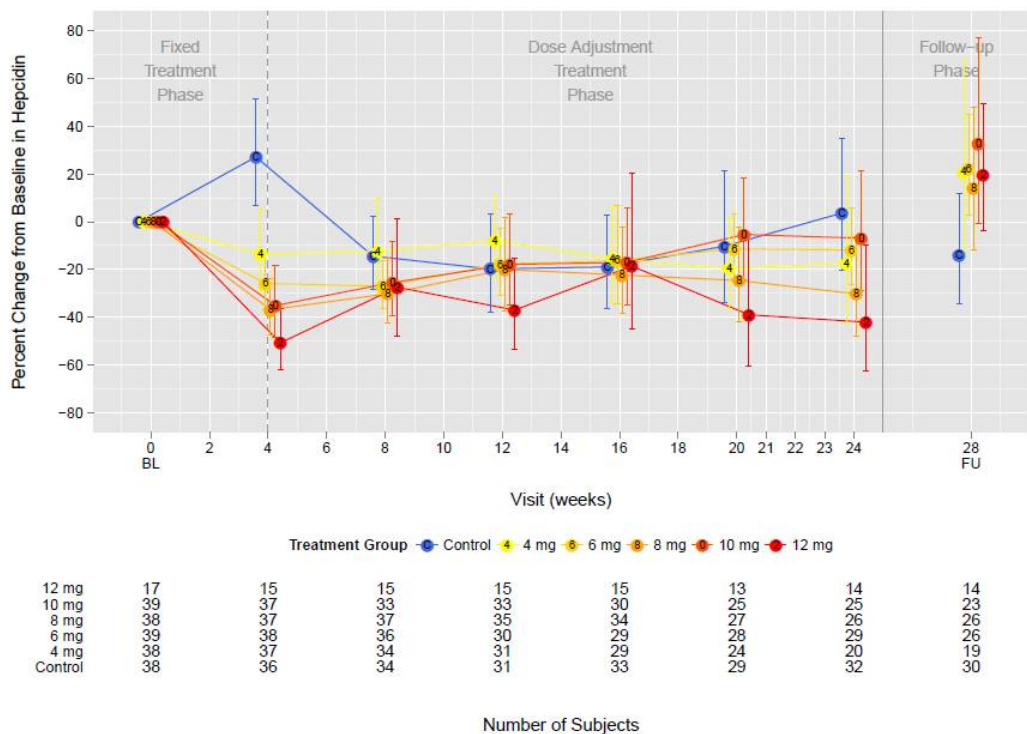


図 8 ヘプシジンのベースラインからの変化率（平均値、95%信頼区間）
（ITT 集団：全体集団）

Data Source: PH113633 CSR Figure 7.037

12.2.2.2. フェリチン

フェリチンのベースラインの平均値は投与群間で同程度であった。4 週時には、ダプロデュスタットの各開始用量群ではフェリチンが用量依存的に低下した（平均変化量の範囲：-7.6~-119.5 $\mu\text{g/L}$ ）が、対照群では上昇（85.2 $\mu\text{g/L}$ ）した（図 9）。

ダプロデュスタット群合計では 4 週時以降、フェリチンがベースライン値を下回っていた（24 週時：-60 $\mu\text{g/L}$ ）。28 週のフォローアップ時には、両群ともにベースライン値を上回った。

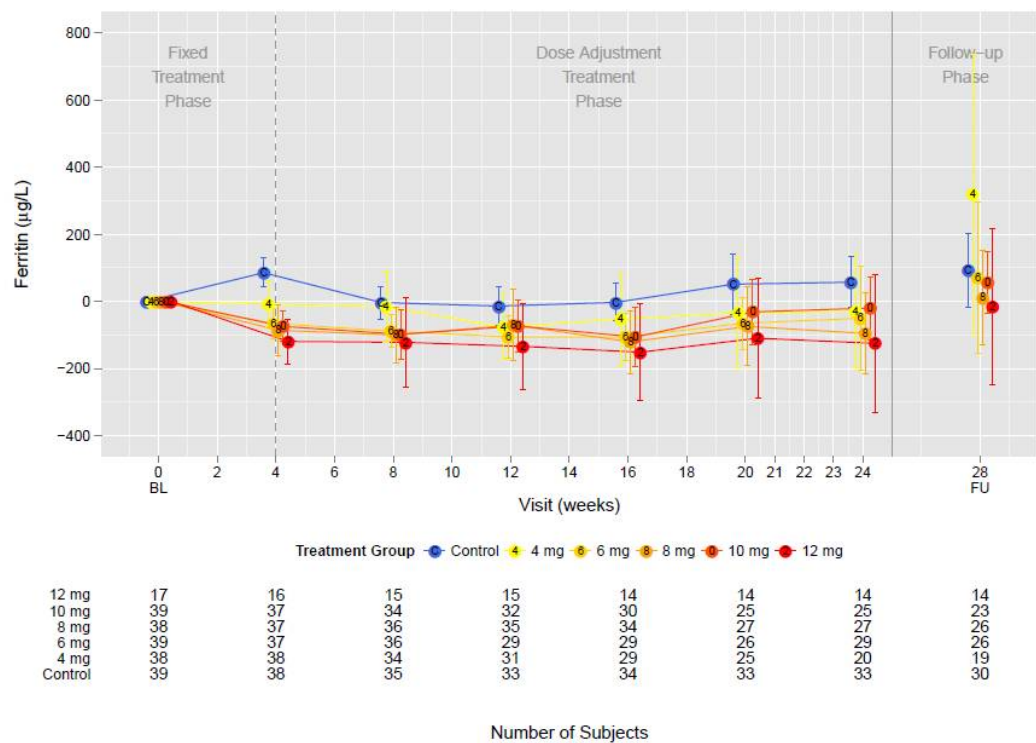


図 9 フェリチンのベースラインからの変化量（平均値、95%信頼区間）
（ITT 集団：全体集団）

Data Source: PH1113633 CSR Figure 7.040

12.2.2.3. トランスフェリン

トランスフェリンのベースラインの平均値は投与群間で同程度であった。4 週時には、トランスフェリンがダプロデュスタットの各開始用量群で 8 mg 群まで用量依存的に上昇したが（範囲：0.196～0.427 g/L）、対照群では低下した（-0.072 g/L）（図 10）。

トランスフェリンは 4 週時以降、ダプロデュスタット群合計でベースライン値を上回り（24 週時：0.246 g/L）、対照群ではわずかに下回っていた。28 週のフォローアップ時におけるトランスフェリンは、両群ともにベースライン値又はそれに近い値であった。

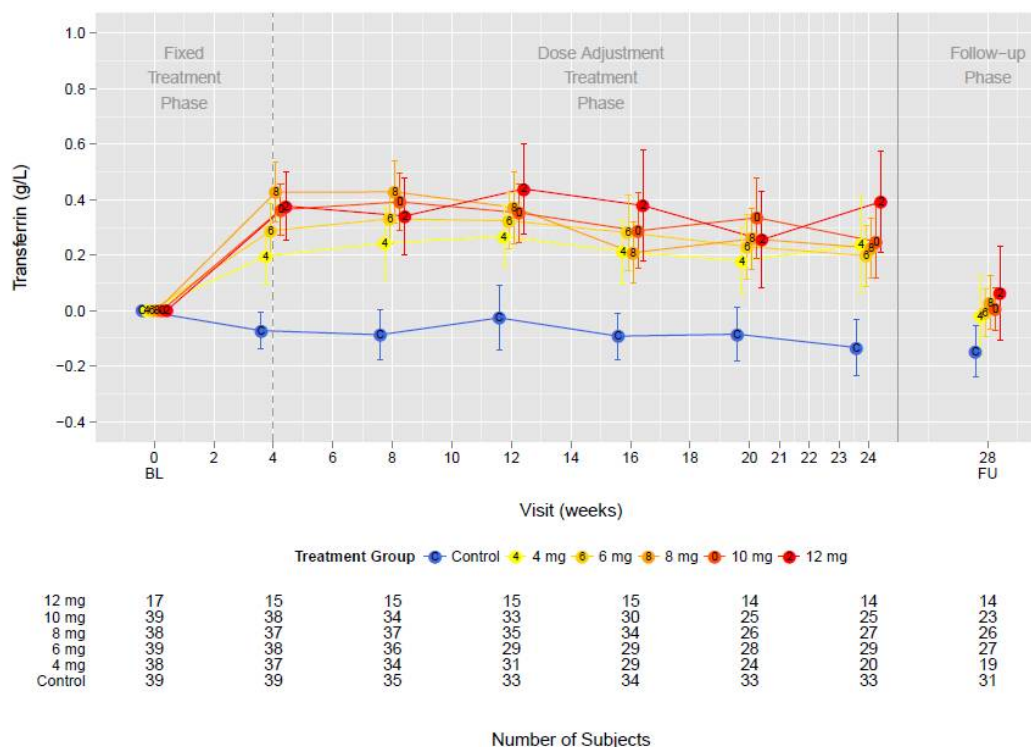


図 10 トランスフェリンのベースラインからの変化量（平均値、95%信頼区間）
（ITT 集団：全体集団）

Data Source: PH113633 CSR Figure 7.042

12.2.2.4. 総鉄結合能（TIBC）

TIBC のベースラインの平均値は投与群間で同程度であった。4 週時には、TIBC がダプロデュスタットの各開始用量群で 8 mg まで用量依存的に上昇したが（範囲：4.5～8.7 $\mu\text{mol/L}$ ）、対照群ではわずかに低下した（-0.6 $\mu\text{mol/L}$ ）（図 11）。

TIBC はトランスフェリンと同様、4 週時以降もダプロデュスタット群合計でベースライン値を上回り（24 週時：5.5 $\mu\text{mol/L}$ ）、対照群ではわずかに下回っていた（24 週時：-2.0 $\mu\text{mol/L}$ ）。28 週のフォローアップ時における TIBC は、ダプロデュスタット群合計ではベースライン値まで戻っていたが、対照群ではベースライン値を下回ったままであった。

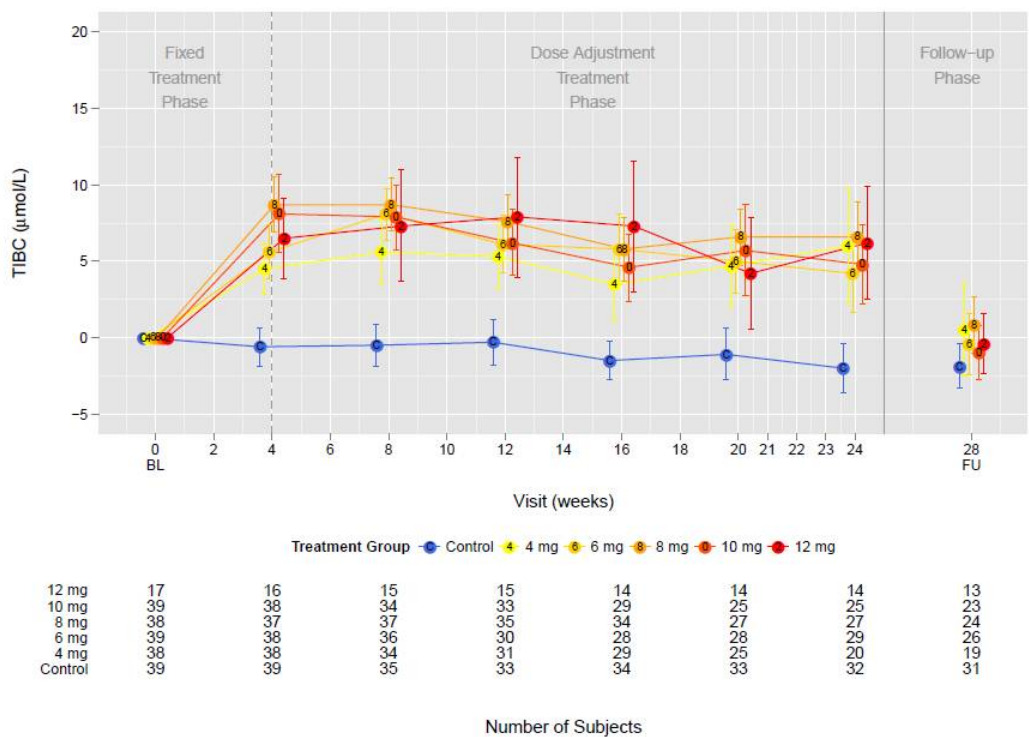


図 11 TIBC のベースラインからの変化量（平均値、95%信頼区間）
（ITT 集団：全体集団）

Data Source: PHII13633 CSR Figure 7.050

12.2.2.5. トランスフェリン飽和度（TSAT）

TSAT のベースラインの平均値は投与群間で同程度であった。4 週時には、対照群で 26% の TSAT 上昇がみられ、ダプロデュスタットの各開始用量群では TSAT が用量依存的に低下した（範囲：-15.1～3.9%）（図 12）。

TSAT は 4 週時以降、ダプロデュスタット群合計でベースライン値へ戻る傾向がみられたが、対照群ではベースライン値未満に下降した。信頼区間は大きかったものの、28 週のフォローアップ時における TSAT は、ダプロデュスタット群合計ではベースライン値を上回り、対照群ではベースライン値を下回った。

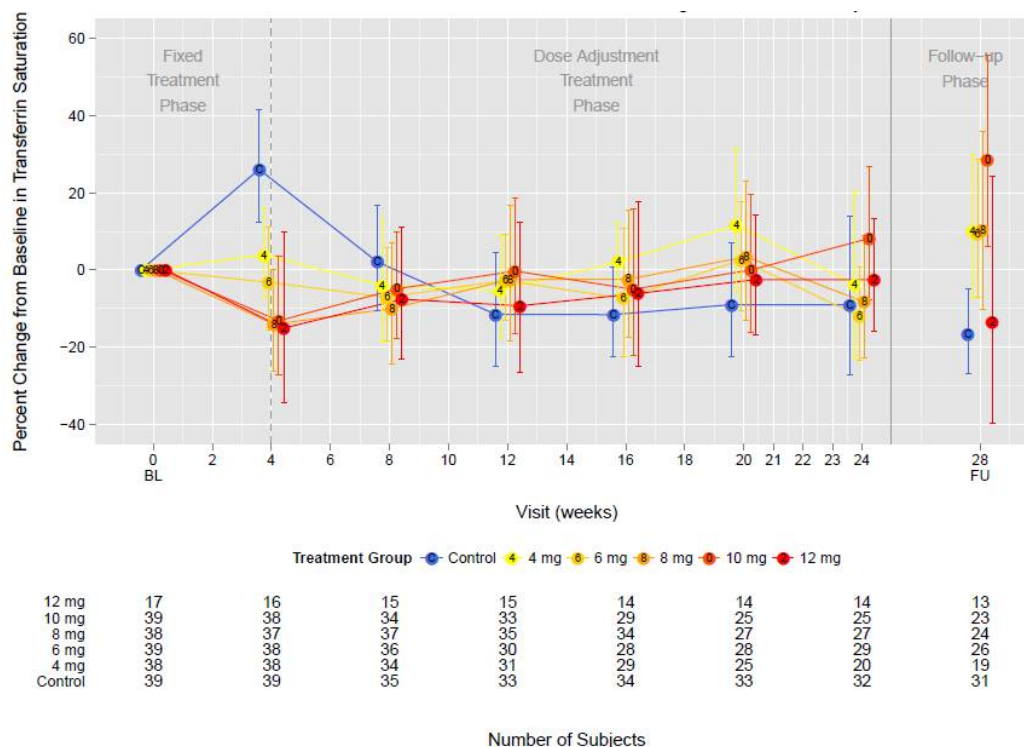


図 12 TSAT のベースラインからの変化量（平均値、95%信頼区間）
（ITT 集団：全体集団）

Data Source: PHI113633 CSR Figure 7.044

12.2.2.6. 血清鉄

血清鉄のベースラインの平均値は投与群間で同程度であった。4 週時には、ダプロデュスタットの各開始用量群で血清鉄のわずかな上昇（範囲：-0.3～1.6 $\mu\text{mol/L}$ ）がみられ、対照群でも 3.2 $\mu\text{mol/L}$ の上昇がみられた（図 13）。

血清鉄は 4 週時以降、ダプロデュスタット群合計でベースライン値をわずかに上回ったままであったが（24 週時：0.9 $\mu\text{mol/L}$ ）、対照群ではベースライン値未満に下降した（24 週時：-0.8 $\mu\text{mol/L}$ ）。信頼区間は大きかったものの、28 週のフォローアップ時における血清鉄は、ダプロデュスタット群合計ではベースライン値を上回り、対照群ではベースライン値を下回った。

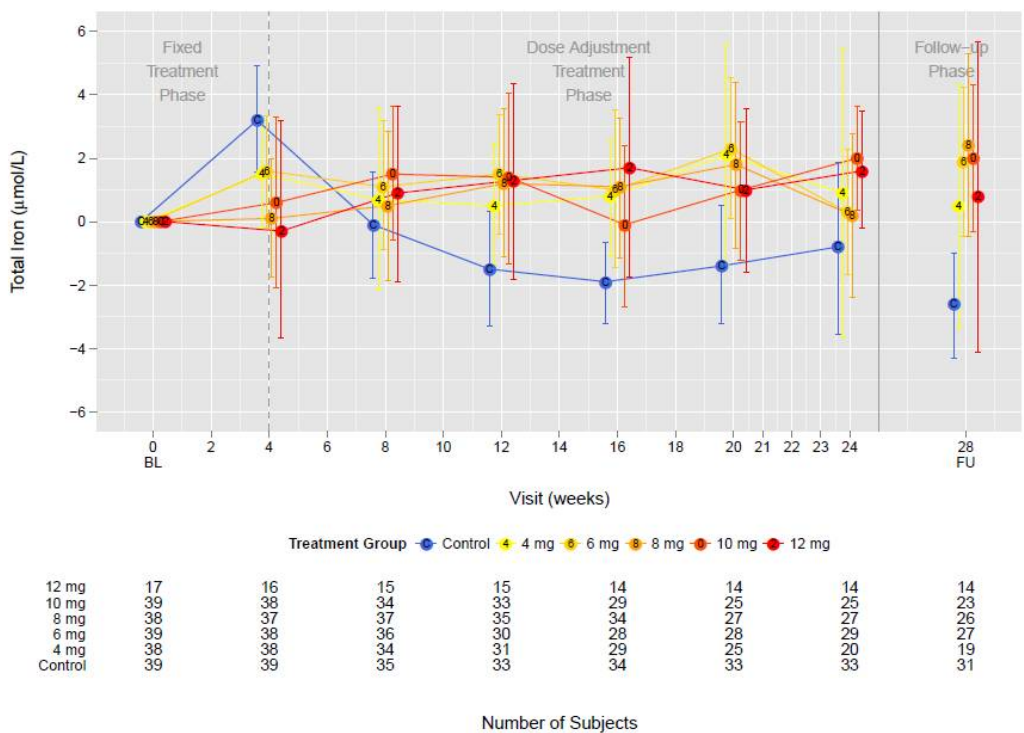


図 13 血清鉄のベースラインからの変化量（平均値、95%信頼区間）
（ITT 集団：全体集団）

Data Source: PH1113633 CSR Figure 7.046

12.2.2.7. 網状赤血球ヘモグロビン含有量（CHr）

CHr のベースラインの平均値は投与群間で同程度であった。4 週時には、ダプロデュスタットの各開始用量群に一貫した傾向はみられず、4 mg 群では対照群と同程度のわずかな増加がみられ、6 mg 群、8 mg 群及び 10 mg 群ではベースラインから変化がみられず、12 mg 群では減少した（図 14）。それ以降、すべての群で CHr は減少し、24 週時にもベースライン値を下回ったままであった（ダプロデュスタット群合計：-0.49 pg、対照群：-0.19 pg）。

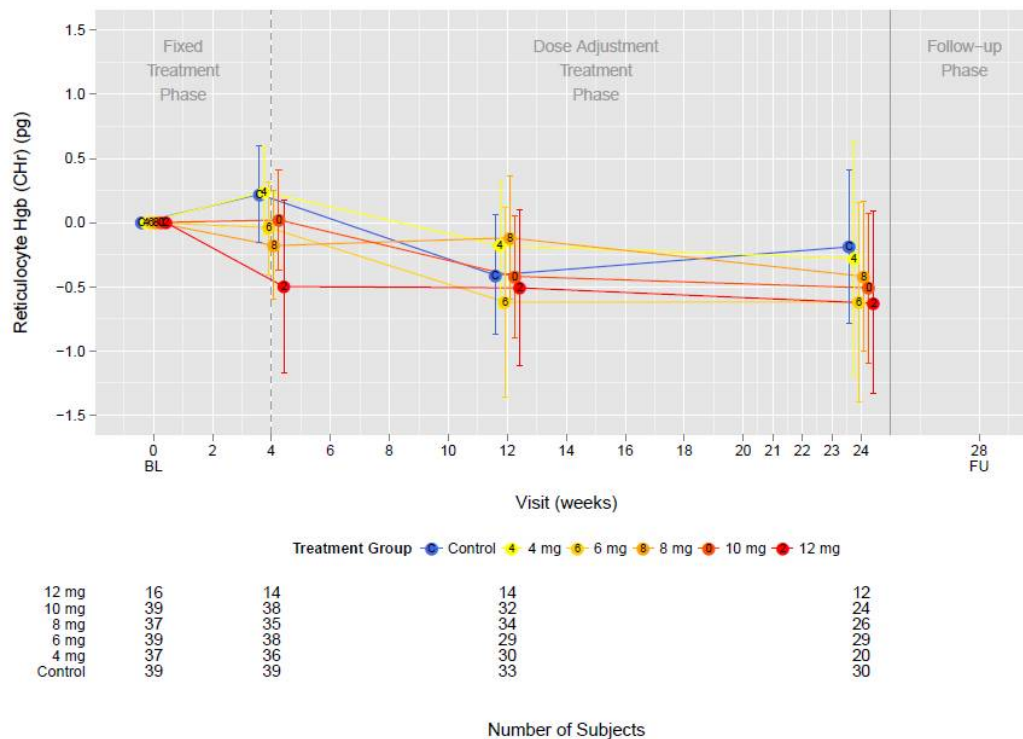


図 14 CHr のベースラインからの変化量（平均値、95%信頼区間）
（ITT 集団：全体集団）

Data Source: PH113633 CSR Figure 7.052

12.2.3. 造血指標

12.2.3.1. ヘマトクリット

ヘマトクリットのベースラインの平均値は投与群間で同程度であった。4 週時には、ヘマトクリットはダプロデュスタットの各開始用量群で用量依存的に上昇したが（範囲：-0.75～2.85%）、対照群では低下した（-2.62%）（図 15）。

4 週時以降、ダプロデュスタット群合計ではヘマトクリットがベースライン値を上回ったままであった（24 週時：0.06%）。28 週のフォローアップ時には、ダプロデュスタット群合計では貧血治療（ESA 等）を再開しない被験者が多かったことから、ヘマトクリットはベースライン値を下回った（-2.44%）。

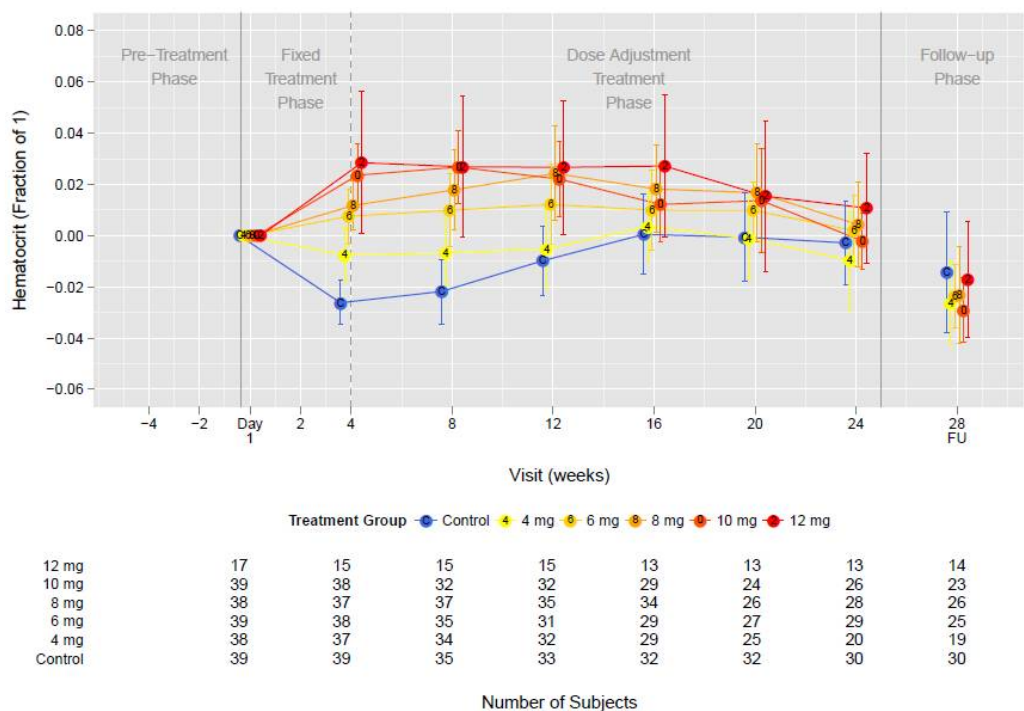


図 15 ヘマトクリットのベースラインからの変化量（平均値、95%信頼区間）
（ITT 集団：全体集団）

Data Source: PH113633 CSR Figure 7.054

12.2.3.2. 赤血球数

赤血球数のベースラインの平均値は投与群間で同程度であった。4 週時には、赤血球数はダプロデュスタットの各開始用量群で用量依存的に増加したが（範囲：-0.09～0.24×10¹²/L）、対照群では減少した（-0.23×10¹²/L）（図 16）。

4 週時以降、赤血球数はダプロデュスタット群合計でベースライン値を上回ったままであり（24 週時：0.04×10¹²/L）、対照群ではベースライン値へ戻った（24 週時：0.01×10¹²/L）。28 週のフォローアップ時には、赤血球数は両群ともにベースライン値を下回った。

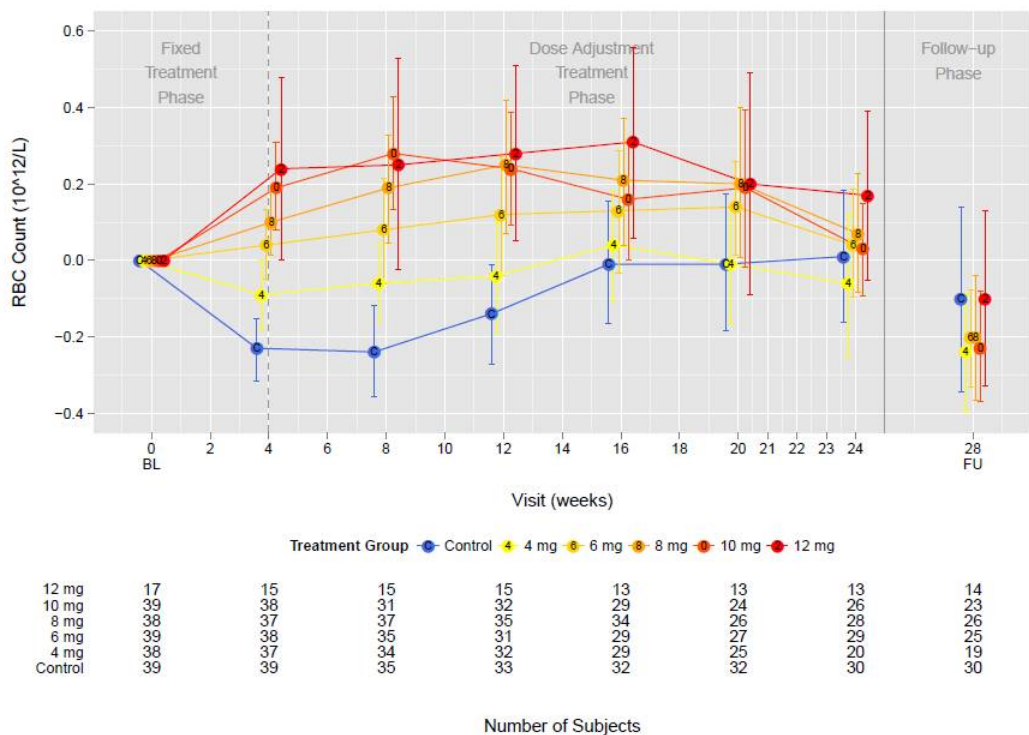


図 16 赤血球数のベースラインからの変化量（平均値、95%信頼区間）
（ITT 集団：全体集団）

Data Source: PHII13633 CSR Figure 7.056

12.2.3.3. 網状赤血球数

網状赤血球数（絶対数）のベースラインの平均値は投与群間で同程度であった。4 週時には、網状赤血球数（比率及び絶対数）はダプロデュスタットの各開始用量群では 8 mg 群まで用量依存的に増加し（絶対数のベースラインからの変化率の範囲：7.8～53.7%）、対照群でも増加した（3.0%）（図 17 及び図 18）。

24 週時及び 28 週のフォローアップ時には、ダプロデュスタット群合計及び各開始用量群で基本的にベースラインから平均変化量（比率）及び平均変化率（絶対値）に変化がみられなかったが、対照群ではわずかに増加した。

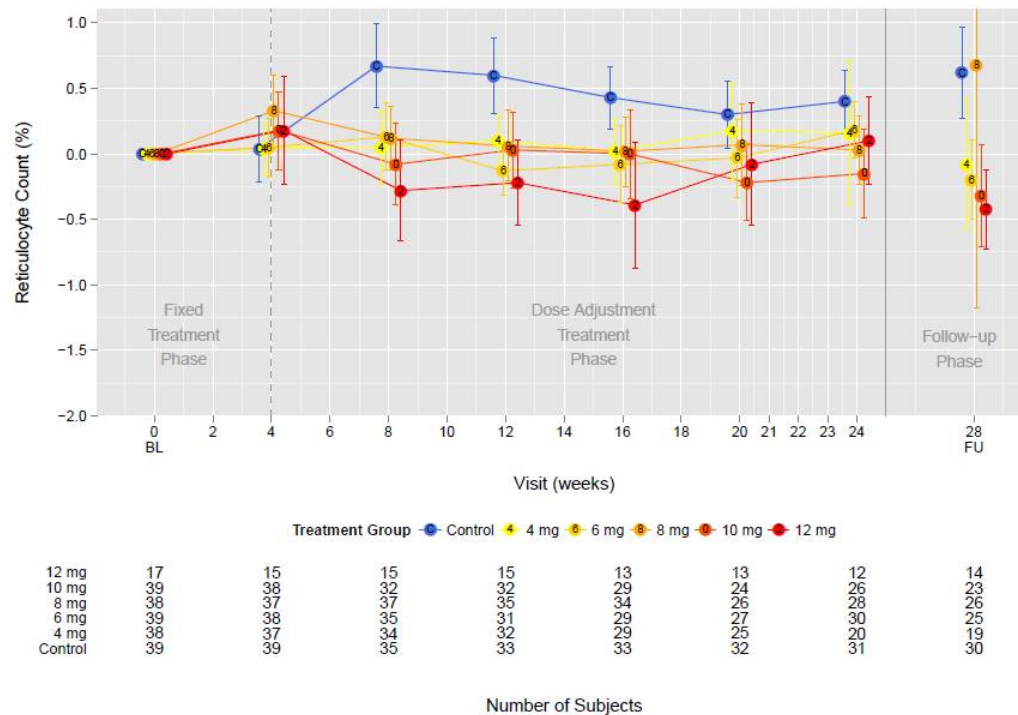


図 17 網状赤血球数（比率）のベースラインからの変化量（平均値、95%信頼区間）
（ITT 集団：全体集団）

Data Source: PHII13633 CSR Figure 7.058

Note: The outlier upper 95% confidence limit for the 8 mg group at the Week 28 FU visit of 2.5% is not shown.

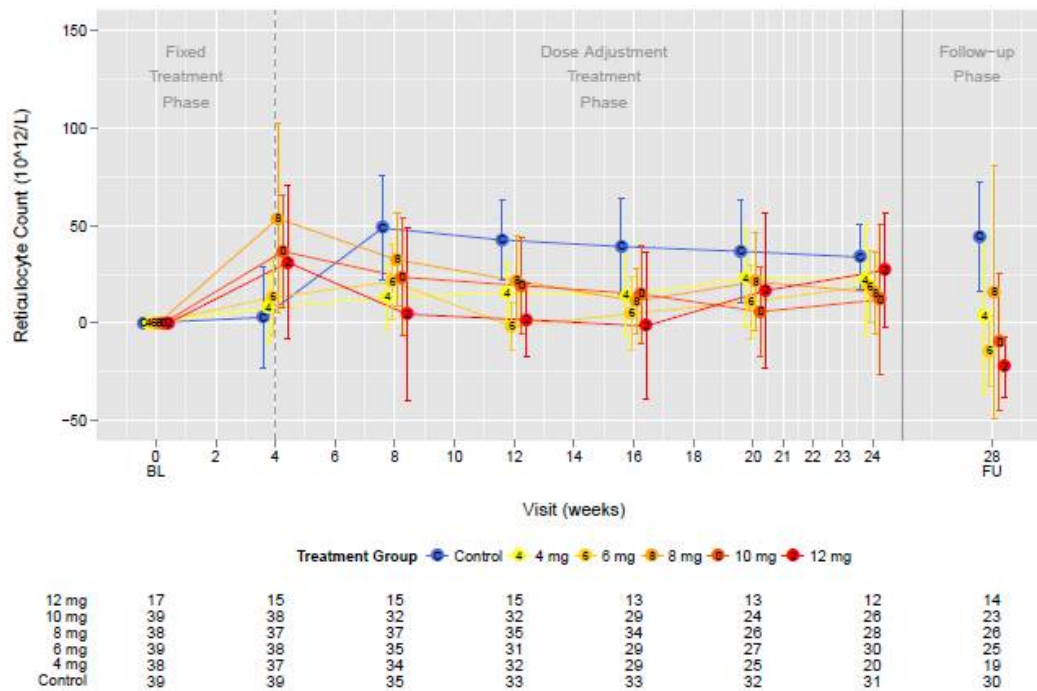


図 18 網状赤血球数（絶対数）のベースラインからの変化率（平均値、95%信頼区間）
（ITT 集団：全体集団）

Data Source: PHII13633 CSR Figure 7.060

12.2.3.4. 平均赤血球容積（MCV）

MCV のベースラインの平均値は対照群及びダプロデュスタット群合計で同程度であった（図 19）。24 週間を通して、いずれの投与群でもほとんど又は全く変化がみられなかった。

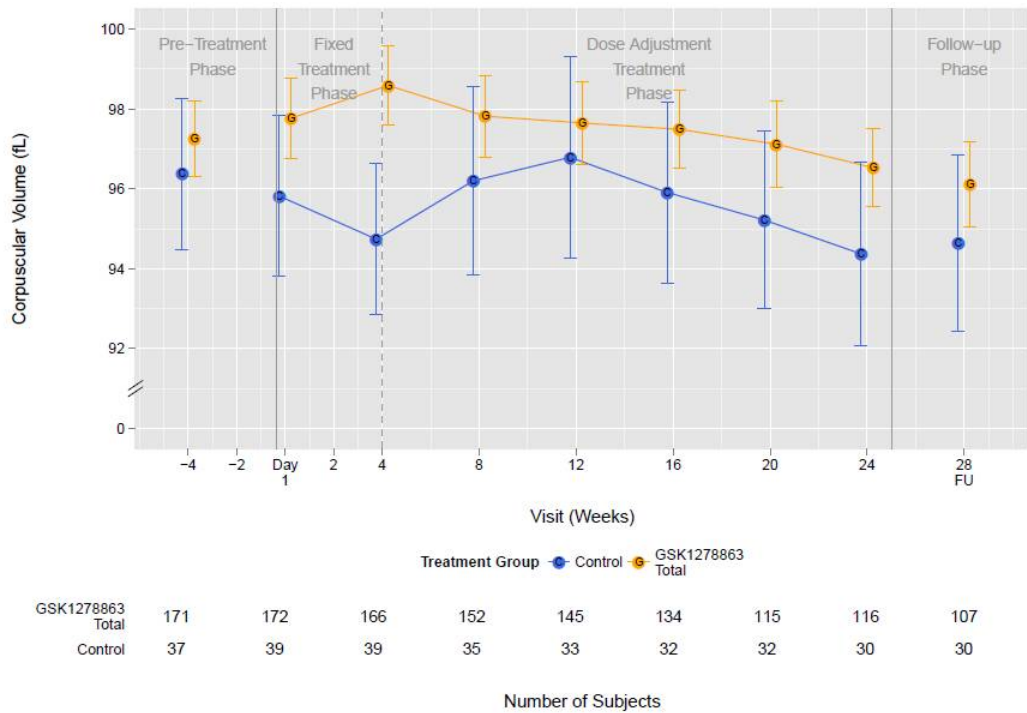


図 19 MCV のベースラインからの変化量（平均値、95%信頼区間）
（Safety 集団：全体集団）

Data Source: PHII13633 CSR Figure 8.14
GSK1278863 Total = Daprodustat Total

12.2.3.5. 平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）

MCH のベースラインの平均値は対照群及びダプロデュスタット群合計で同程度であった（図 20）。試験期間を通して、いずれの投与群でもほとんど又は全く変化がみられなかった。

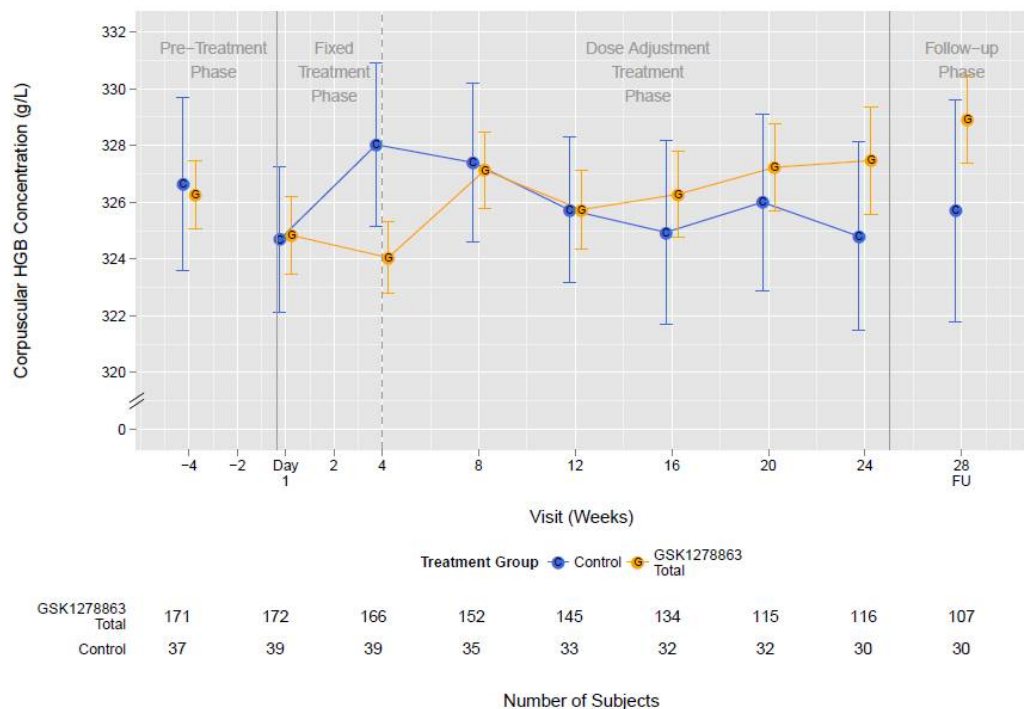


図 20 MCH のベースラインからの変化量（平均値、95%信頼区間）
（Safety 集団：全体集団）

Data Source: PH113633 CSR Figure 8.15
GSK1278863 Total = Daprodustat Total

12.2.4. 薬力学（PD）マーカー

12.2.4.1. エリスロポエチン（EPO）

EPO のベースラインの平均値は投与群間で同程度であった（表 13）。24 週時までの試験期間を通して、ダプロデュスタットにおける EPO 値（投与前値）はベースライン値に近い
か下回っており、ダプロデュスタット 1 日 1 回投与による EPO 蓄積はないことが示された。
EPO の最大値（中央値）は、対照群（522.85 IU/L）でダプロデュスタット群合計
（36.50 IU/L）より約 14 倍高かった。

表 13 EPO (IU/L) の最大値及びベースラインからの最大変化量
(ITT 集団 : 全体集団)

Visit		Control (N=39)	Daprodustat Total (N=171)	Daprodustat Starting Dose				
				4 mg (N=38)	6 mg (N=39)	8 mg (N=38)	10 mg (N=39)	12 mg (N=17)
Baseline ^a	n ^b	36	163	37	37	37	36	16
	Mean	12.52	18.91	14.95	13.29	9.84	17.32	65.65
	SD	9.855	60.527	18.844	13.513	8.087	20.607	185.665
	Median	9.34	9.24	11.10	10.38	7.71	10.02	8.27
	Min - Max	2.6 - 54.6	2.5 - 755.8	3.3 - 119.7	2.5 - 85.6	2.5 - 42.7	3.4 - 105.0	3.3 - 755.8
Maximum Observed EPO	Mean	1958.97	78.03	63.81	49.91	94.37	99.32	90.27
	SD	8455.014	135.879	116.781	37.461	225.620	98.959	118.014
	Median	522.85	36.50	24.16	33.39	36.94	77.07	34.21
	Min - Max	19.0 - 51200.0	5.2 - 1379.3	5.2 - 567.0	10.1 - 172.9	8.5 - 1379.3	10.7 - 562.3	13.3 - 424.9
Maximum Observed Change from Baseline in EPO	Mean	1946.45	59.12	48.86	36.63	84.53	82.00	24.63
	SD	8456.313	149.891	117.050	35.485	225.768	99.660	235.820
	Median	512.88	27.08	12.26	23.54	27.08	59.64	28.88
	Min - Max	5.3 - 51195.4	-742.5 - 1371.6	-54.8 - 555.1	-7.4 - 161.5	-3.9 - 1371.6	-67.0 - 552.3	-742.5 - 419.2

Data Source: PHI 113633 CSR Table 7.049

a. Baseline is the last pre-dose value.

b. Number of subjects with baseline measurement and at least one post-baseline measurement.

12.2.4.2. 血管内皮増殖因子 (VEGF)

VEGF のベースラインの幾何平均値は投与群間で同程度であった (表 14)。VEGF 値 (投与前値及び投与後値) はばらつきが大きく、24 週間の試験期間中又はベースラインからの最大変化がみられた時点において、いずれの投与群においても VEGF への影響はみられなかった (図 21)。

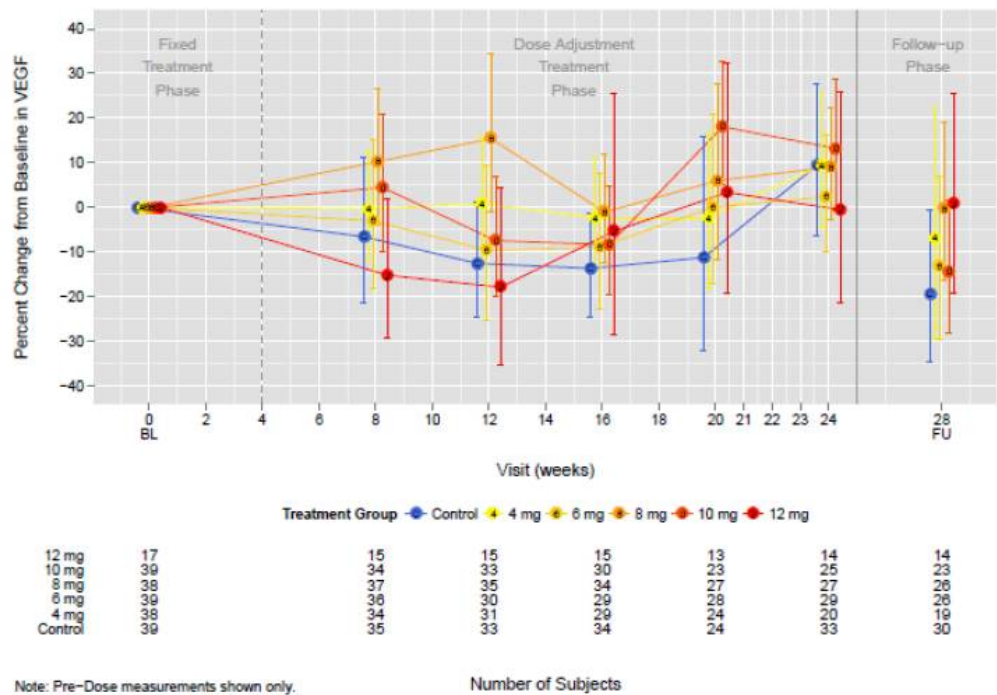


図 21 VEGF (ng/L) (投与前値) のベースラインからの変化率
(平均値、95%信頼区間) (ITT 集団：全体集団)

Data Source: PHI 113633 CSR Figure 7.064
Note: Week 20 Control arm sample was collected 5 min post-dose.

表 14 VEGF 最大値 (ng/L) 及びベースラインからの最大変化量 (ITT 集団 : 全体集団)

Visit		Control (N=39)	Daprodustat Total (N=171)	Daprodustat Starting Dose				
				4 mg (N=38)	6 mg (N=39)	8 mg (N=38)	10 mg (N=39)	12 mg (N=17)
Baseline ^a	n ^b	36	163	37	37	37	36	16
	Geometric Mean ^c	214.59	187.45	190.62	196.49	168.62	179.55	226.61
	CV (%) ^d	44.445	48.580	45.987	56.064	45.437	51.553	30.554
	95% CI ^e	(186.99,246.25)	(174.86,200.93)	(165.06,220.14)	(165.86,232.78)	(146.24,194.42)	(153.40,210.15)	(194.35,264.24)
	Median	220.00	186.90	190.73	198.70	172.81	172.40	214.80
	Min. - Max	78.2 - 595.7	64.3 - 1142.6	78.5 - 598.4	66.5 - 652.4	64.3 - 559.1	71.0 - 1142.6	150.8 - 451.7
Maximum Observed VEGF	Geometric Mean ^c	287.52	272.87	257.25	271.26	267.83	269.84	339.35
	CV (%) ^d	47.775	49.866	51.101	51.148	44.829	55.231	42.017
	95% CI ^e	(246.63,335.20)	(253.68,293.50)	(219.09,302.07)	(230.98,318.56)	(232.22,308.90)	(226.62,321.32)	(273.74,420.68)
	Median	269.40	270.00	267.90	267.50	270.10	288.23	369.18
	Min. - Max	98.7 - 924.0	81.8 - 808.3	93.0 - 750.3	81.8 - 602.1	99.2 - 808.3	89.4 - 777.6	200.0 - 715.3
Maximum Observed Change from Baseline in VEGF	Geometric Mean ^f	36.02	46.34	36.92	41.73	54.91	50.65	50.97
	95% CI ^g	(16.45,58.87)	(37.58,55.67)	(19.33,57.11)	(22.65,63.77)	(37.38,74.69)	(31.88,72.10)	(21.49,87.60)
	Median ^h	39.97	45.61	32.80	53.81	69.54	47.64	50.40
	Min. - Max ^h	-55.7 - 498.7	-59.0 - 215.9	-43.9 - 215.9	-59.0 - 142.6	-22.0 - 189.8	-31.9 - 203.5	-18.8 - 201.1

Data Source: PHI 113633 CSR Table 7.052

a. Baseline is the last pre-dose value.

b. Number of subjects with a value at baseline and a maximum observed change.

c. Geometric Mean: $\exp(\text{mean on log scale})$ d. CV% (Coefficient of Variation) = $100 * \sqrt{\exp((\text{SD on log scale})^2) - 1}$ e. CI for Baseline Geometric Mean: $[\exp(\text{lower limit on log scale}), \exp(\text{upper limit on log scale})]$ f. % Change: $100 * (\exp(\text{Mean change on log scale}) - 1)$ g. % Change 95% CI: $[100 * (\exp(\text{lower limit on log scale}) - 1), 100 * (\exp(\text{upper limit on log scale}) - 1)]$ h. % Change: $100 * (\exp(\text{Change in parameter log scale}) - 1)$

12.2.5. 探索的評価項目

12.2.5.1. 用量調節方法

ダプロデュスタット群合計及び対照群（4 週時まではプラセボ、4 週時以降は ESA を使用）の被験者はともに、4 週時以降それぞれの治験治療の用量を調節したが、いずれの投与群でも被験者毎の用量調節回数の中央値は 2 回であった（表 15）。

ダプロデュスタットにランダム化された被験者の用量調節にはダプロデュスタットの全用量範囲（0～25 mg）が使用され、用量調節の多くは固定用量投与期間が終了直後の 4 週時に行われた（78%）。ダプロデュスタット群合計の 16%の被験者では、Hgb 値が 13.0 g/dL 以上となり休薬した（投与量が 0 mg となった）。16～20 週時のダプロデュスタット投与量の分布は各開始用量群間で比較的似ており、ダプロデュスタット群合計での最終投与量の中央値は 6 mg であった。ベースラインの Hgb 値が低値（10 g/dL 未満）、前治療の ESA が高用量（第 2 三分位数である 83.10 IU/kg/週以上）、又はアフリカ系アメリカ人の被験者でダプロデュスタットの用量は高かったが、アジア人はダプロデュスタットの用量は低かった（図 22）。

表 15 用量調節の要約 (ITT 集団 : 全体集団)

		Control (N=39)	Daprodustat Total (N=171)	Daprodustat Starting Dose				
				4 mg (N=38)	6 mg (N=39)	8 mg (N=38)	10 mg (N=39)	12 mg (N=17)
Subjects with Dose Adjustments	N (%)	28 (72)	153 (89)	33 (87)	35 (90)	36 (95)	35 (90)	14 (82)
Number of Dose Adjustments	n	77	315	60	73	86	68	28
	Mean (SD)	2.8 (1.73)	2.1 (0.94)	1.8 (0.92)	2.1 (0.98)	2.4 (0.87)	1.9 (0.97)	2.0 (0.88)
	Median	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	Mode	1	1	1	1	3	1	1
	Min - Max	1 - 7	1 - 4	1 - 4	1 - 4	1 - 4	1 - 4	1 - 3
Timing of Dose Adjustments ^a , n (%)	Week 4	-	133 (78)	29 (76)	31 (79)	29 (76)	30 (77)	14 (82)
	Week 8	-	35 (20)	7 (18)	11 (28)	9 (24)	6 (15)	2 (12)
	Week 12	-	73 (43)	14 (37)	12 (31)	24 (63)	17 (44)	6 (35)
	Week 16	-	30 (18)	7 (18)	9 (23)	9 (24)	5 (13)	0
	Week 20	-	44 (26)	3 (8)	10 (26)	15 (39)	10 (26)	6 (35)
Final Dose ^b	n	39	171	38	39	38	39	17
	Mean (SD)	95.26 (103.807)	6.69 (4.983)	5.24 (3.381)	5.72 (4.217)	7.11 (4.853)	8.08 (5.904)	8.06 (6.590)
	Median	55.76	6.00	6.00	4.00	6.00	8.00	6.00
	Mode	-	6.00	6.00	4.00	4.00	6.00	4.00
	Min - Max	0.0 - 424.4	0.0 - 25.0	0.0 - 15.0	0.0 - 15.0	0.0 - 25.0	0.0 - 25.0	0.0 - 25.0
Subjects with Dose Withheld ^a , n (%)	-	-	28 (16)	6 (16)	6 (15)	5 (13)	8 (21)	3 (18)
Number of Subjects by Weeks Dose Withheld ^a , n (%)	0	-	136 (80)	31 (82)	32 (82)	32 (84)	28 (72)	13 (76)
	>0-4	-	11 (6)	2 (5)	3 (8)	2 (5)	4 (10)	0
	>4-8	-	8 (5)	1 (3)	2 (5)	2 (5)	2 (5)	1 (6)
	>8-12	-	7 (4)	3 (8)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	1 (6)
	>12	-	2 (1)	0	0	0	1 (3)	1 (6)

Data Source: PHI113633 CSR Table 7.059

a. Dose hold and Timing of Dose Adjustments information is applicable to Daprodustat arms only.

b. ESA dose is standardized in terms of Epoetin IV dose and reported in IU/kg/Week, Daprodustat Dose is in mg.

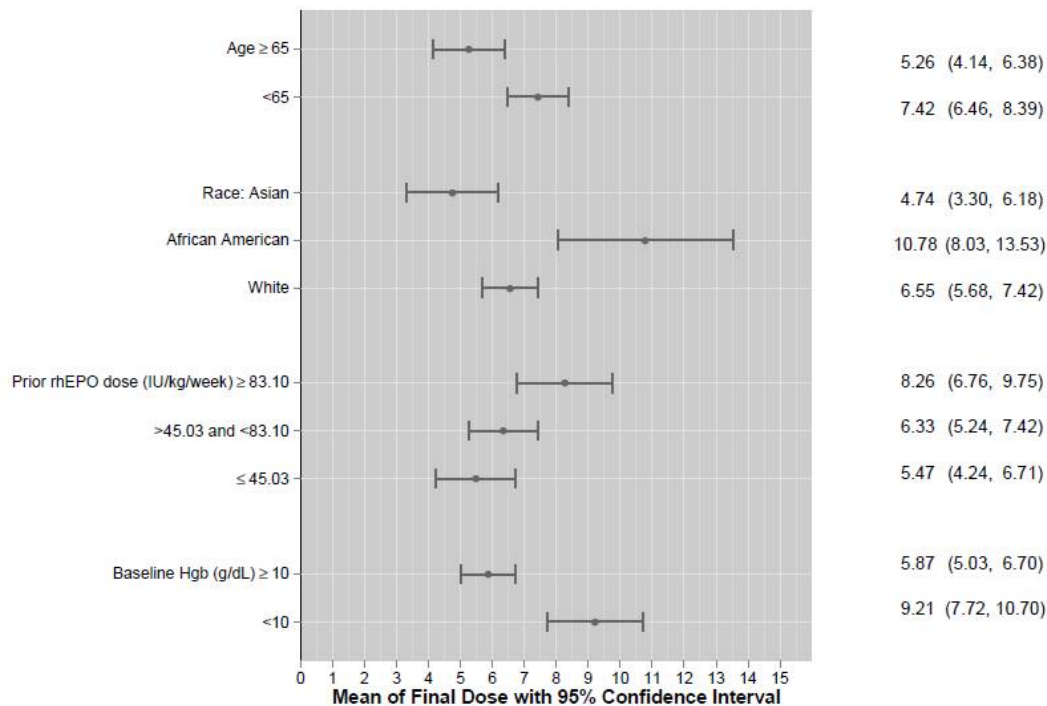


図 22 共変量カテゴリーによるダプロデュスタットの平均最終投与量 (mg) の
フォレストプロット (平均値、95%信頼区間) (ITT 集団：全体集団)

Data Source: PHII13633 CSR Figure 7.110

12.2.5.2. 静注鉄の投与

ベースライン時には、両群とも約 67%の被験者が静注鉄の投与を受けていた。探索的な事後解析において、治療期間中の静注鉄の投与量は、曝露量で調整するとダプロデュスタット群合計及び対照群で同程度であった。

12.2.5.3. 高感度 C-反応性蛋白 (hsCRP)

hsCRP のベースラインの幾何平均値は、対照群 (2.73 mg/L) と比べてダプロデュスタットの各開始用量群でわずかに高かった (範囲：3.13~4.42 mg/L、ダプロデュスタット群合計：3.95 mg/L)。4 週時ではいずれの投与群でも hsCRP 値にほとんど又は全く変化がみられず、用量反応関係は認められなかった。ただし、ばらつきの程度は大きかった。

12.2.5.4. 高感度インターロイキン-6 (IL-6)

高感度 IL-6 のベースラインの平均濃度は、データが限られていたものの対照群 (5.78 ng/L) と比べてダプロデュスタットの各開始用量群でわずかに高かった (範囲：4.98~11.50 ng/L)。ダプロデュスタットにランダム化された被験者では、用量依存的な変化は認められなかった。ダプロデュスタット群合計では、24 週間の治療期間中に高感度 IL-6 濃度がわずかに上昇したが、ばらつきが大きく、評価時点を通した中央値データではほとんど

又は全く変化がないことが示唆された。対照群ではいずれの評価時点でも高感度 IL-6 の変化がほとんど又は全く認められなかった。

12.2.5.5. 脂質パラメータ

対照群とダプロデュスタット群合計の両群において、4 週時には総コレステロール、直接法による LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、アポリポ蛋白 A1 及びアポリポ蛋白 B 濃度は、概ね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、アポリポ蛋白 B100 はわずかに上昇した。24 週時には、両群ともアポリポ蛋白 B100 を除くすべての脂質パラメータがベースラインから同様の低下を示し、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、ダプロデュスタット群合計及び対照群のいずれにおいても、4 週時又は 24 週時に直接法による LDL-コレステロール/HDL-コレステロール比又はアポリポ蛋白 B100/アポリポ蛋白 A1 比について一貫した変化はみられなかった。24 週時のベースラインからの変化は、これらのパラメータの粒子濃度及び粒子サイズにほとんど又は全く変化がみられなかったことを示していた。

12.2.5.6. 糖化アルブミン

糖化アルブミンのベースラインの平均濃度は投与群間で同程度であった。ダプロデュスタット群合計では糖化アルブミンにベースラインからの有意な変化は認められなかった。対照群では数値上の上昇がみられた。ダプロデュスタット群と対照群との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

12.2.5.7. 健康関連 QOL (HRQOL)

SF36 及び FACT-AN ヘルスアウトカムの貧血症状データにおいて、ダプロデュスタットは 4 週時に各開始用量群での用量依存的な傾向が示唆されず、24 週時にも意味のある変化は示唆されなかった。

12.3. 安全性の結果

12.3.1. 治験薬の曝露

ダプロデュスタットの曝露期間は、ダプロデュスタット群合計の平均値が 134 日 (19.1 週間)、中央値が 167 日 (23.9 週間) であり、ダプロデュスタットの各開始用量群間で同程度であった (表 16)。

表 16 ダプロデュスタットの曝露状況（Safety 集団：全体集団）

		Daprodustat Total (N=177)	Daprodustat Starting Dose ^a				
			4 mg (N=39)	6 mg (N=40)	8 mg (N=39)	10 mg (N=40)	12 mg (N=19)
Days on study drug	Mean	134.1	129.3	134.6	143.2	130.0	132.6
	(SD)	(51.83)	(52.51)	(52.73)	(43.45)	(54.12)	(61.81)
	Median	167.0	160.0	166.5	167.0	165.5	167.0
	Min - Max	5 - 173	9 - 171	8 - 171	8 - 171	12 - 173	5 - 169
Average Dose (mg)	Mean	6.9	4.7	5.6	7.2	8.7	9.2
	(SD)	(3.28)	(2.12)	(2.33)	(2.29)	(3.29)	(4.72)
	Median	6.3	4.3	5.5	6.7	9.2	7.0
	Min - Max	1 - 21	1 - 10	2 - 11	3 - 14	2 - 17	2 - 21
Cumulative dose	Mean	901.0	616.0	742.0	1018.4	1119.5	1119.4
	(SD)	(593.79)	(416.63)	(459.88)	(458.96)	(688.84)	(855.37)
	Median	838.0	516.0	609.0	906.0	1006.0	952.0
	Min - Max	36 - 3568	36 - 1720	48 - 1772	58 - 2414	120 - 2945	60 - 3568

Data Source: PH113633 CSR Table 8.01

a. Note that subjects were on Daprodustat starting doses only during the first 4 weeks of the study; thereafter, doses were titrated as needed to maintain Hgb values.

12.3.2. 有害事象

有害事象の概略を表 17 に示す。

表 17 有害事象の概略（Safety 集団：全体集団）

	Control (N=39) n (%)	Daprodustat Total (N=177) n (%)	Daprodustat Starting Dose				
			4 mg (N=39) n (%)	6 mg (N=40) n (%)	8 mg (N=39) n (%)	10 mg (N=40) n (%)	12 mg (N=19) n (%)
On-therapy AE	31 (79)	129 (73)	34 (87)	27 (68)	30 (77)	33 (83)	5 (26)
On-therapy Treatment-related AE	4 (10)	23 (13)	10 (26)	3 (8)	1 (3)	9 (23)	0
SAEs up to Week 4	1 (3)	6 (3)	3 (8)	2 (5)	0	1 (3)	0
Deaths	0	5 (3)	2 (5)	1 (3)	0	2 (5)	0
On-therapy SAEs	10 (26)	31 (18)	10 (26)	7 (18)	5 (13)	9 (23)	0
On-therapy Treatment-related SAEs	0	2 (1)	1 (3)	1 (3)	0	0	0
Withdrawals due to On-Therapy AEs	3 (8)	25 (14)	8 (21)	5 (13)	2 (5)	10 (25)	0
AEs of Special Interest	2 (5)	23 (13)	9 (23)	3 (8)	5 (13)	6 (15)	0
Any MACE	0	7 (4)	3 (8)	2 (5)	0	2 (5)	0
Any MACE+ [1]	1 (3)	10 (6)	4 (10)	2 (5)	2 (5)	2 (5)	0

Data Source: PH113633 CSR Table 8.05, Table 8.11, Table 8.13, Table 8.14, Table 8.16, Table 8.17, Table 8.18, Table 8.19, Listing 8.05

Note: Up to Week 4 is defined as happening on or before each subject's Week 4 visit.

12.3.2.1. 比較的よくみられた有害事象

治療期開始後 4 週間以内に発現した有害事象

治療期開始後 4 週間以内に有害事象が報告された被験者の割合は、投与群間で概ね同程度であった（表 18）。ダプロデュスタットの各開始用量群で報告された有害事象には、発現割合や種類に用量依存的な傾向はなかった。いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象は下痢のみであった。

表 18 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 例以上に発現) (Safety 集団：全体集団)

Preferred Term	Control (N=39) n (%)	Daprodustat Starting Dose				
		4 mg (N=39) n (%)	6 mg (N=40) n (%)	8 mg (N=39) n (%)	10 mg (N=40) n (%)	12 mg (N=19) n (%)
有害事象発現例数	10 (26)	15 (38)	14 (35)	14 (36)	12 (30)	0
下痢	1 (3)	1 (3)	0	3 (8)	1 (3)	0
悪心	0	1 (3)	1 (3)	2 (5)	0	0
高カリウム血症	0	0	1 (3)	2 (5)	0	0
筋痙縮	0	0	2 (5)	0	1 (3)	0
高血圧	0	2 (5)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (3)	0	2 (5)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (3)	0	0	2 (5)	0	0

Data Source: PH1113633 CSR Table 8.04

MedDRA Ver. 17.0/ MedDRA J Ver. 17.0

Note: Up to Week 4 is defined as happening on or before each subject's Week 4 visit.

治療期間中に発現した有害事象

有害事象の発現割合は、24 週間の治療期間を通して対照群及びダプロデュスタット群合計で同程度であった（表 19）。ダプロデュスタット群合計でよくみられた（5%以上に発現した）有害事象は、下痢、鼻咽頭炎、悪心、頭痛、高血圧及び高カリウム血症であった。このうち、ダプロデュスタット群合計で対照群よりも発現割合が高かった有害事象は、下痢（ダプロデュスタット群合計：9%、対照群：5%）、悪心（ダプロデュスタット群合計：7%、対照群：0%）、高血圧（ダプロデュスタット群合計：5%、対照群：3%）及び高カリウム血症（ダプロデュスタット群合計：5%、対照群：0%）のみであった。

表 19 治療期間中に発現した有害事象（いずれかの投与群で 5%以上に発現）
(Safety 集団：全体集団)

Preferred Term	Control (N=39) n (%)	Daprodustat Total (N=177) n (%)	Daprodustat Starting Dose				
			4 mg (N=39) n (%)	6 mg (N=40) n (%)	8 mg (N=39) n (%)	10 mg (N=40) n (%)	12 mg (N=19) n (%)
有害事象発現例数	31 (79)	129 (73)	34 (87)	27 (68)	30 (77)	33 (83)	5 (26)
下痢	2 (5)	16 (9)	5 (13)	2 (5)	6 (15)	2 (5)	1 (5)
鼻咽頭炎	5 (13)	15 (8)	2 (5)	6 (15)	3 (8)	3 (8)	1 (5)
悪心	0	13 (7)	6 (15)	3 (8)	2 (5)	1 (3)	1 (5)
頭痛	2 (5)	9 (5)	4 (10)	1 (3)	2 (5)	2 (5)	0
高血圧	1 (3)	9 (5)	5 (13)	0	1 (3)	3 (8)	0
高カリウム血症	0	8 (5)	2 (5)	1 (3)	4 (10)	1 (3)	0
背部痛	4 (10)	7 (4)	0	2 (5)	1 (3)	4 (10)	0
嘔吐	1 (3)	7 (4)	3 (8)	2 (5)	1 (3)	1 (3)	0
血圧上昇	0	6 (3)	1 (3)	3 (8)	2 (5)	0	0
筋痙縮	0	6 (3)	2 (5)	2 (5)	1 (3)	1 (3)	0
筋肉痛	0	6 (3)	2 (5)	2 (5)	1 (3)	1 (3)	0
腹痛	0	5 (3)	4 (10)	0	1 (3)	0	0
関節痛	1 (3)	5 (3)	1 (3)	2 (5)	1 (3)	1 (3)	0
無力症	0	5 (3)	2 (5)	3 (8)	0	0	0
白内障	0	5 (3)	2 (5)	1 (3)	1 (3)	0	1 (5)

Preferred Term	Control (N=39) n (%)	Daprodustat Total (N=177) n (%)	Daprodustat Starting Dose				
			4 mg (N=39) n (%)	6 mg (N=40) n (%)	8 mg (N=39) n (%)	10 mg (N=40) n (%)	12 mg (N=19) n (%)
咳嗽	0	5 (3)	1 (3)	1 (3)	2 (5)	1 (3)	0
透析関連合併症	0	5 (3)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	2 (5)	0
末梢性浮腫	1 (3)	5 (3)	0	2 (5)	2 (5)	1 (3)	0
そう痒症	1 (3)	5 (3)	2 (5)	0	1 (3)	2 (5)	0
貧血	0	4 (2)	2 (5)	1 (3)	1 (3)	0	0
食欲減退	1 (3)	4 (2)	2 (5)	1 (3)	1 (3)	0	0
浮動性めまい	0	4 (2)	1 (3)	2 (5)	1 (3)	0	0
低血圧	0	4 (2)	1 (3)	0	2 (5)	1 (3)	0
四肢痛	0	4 (2)	0	0	3 (8)	1 (3)	0
歯痛	0	4 (2)	2 (5)	0	2 (5)	0	0
心房細動	0	3 (2)	0	1 (3)	0	2 (5)	0
気管支炎	0	3 (2)	0	2 (5)	0	1 (3)	0
心停止	0	3 (2)	2 (5)	0	0	1 (3)	0
悪寒	1 (3)	3 (2)	1 (3)	0	1 (3)	0	1 (5)
呼吸困難	1 (3)	3 (2)	2 (5)	0	1 (3)	0	0
血腫	0	3 (2)	0	0	1 (3)	2 (5)	0
変形性関節症	0	3 (2)	1 (3)	0	0	2 (5)	0
尿路感染	0	3 (2)	1 (3)	0	0	2 (5)	0
鼻出血	0	2 (1)	0	2 (5)	0	0	0
疲労	0	2 (1)	0	0	0	2 (5)	0
腸管ポリープ	0	2 (1)	0	0	2 (5)	0	0
非心臓性胸痛	0	2 (1)	0	0	0	2 (5)	0
疼痛	0	2 (1)	2 (5)	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫	0	2 (1)	0	2 (5)	0	0	0
上気道感染	0	2 (1)	0	0	0	1 (3)	1 (5)
消化不良	2 (5)	1 (<1)	0	1 (3)	0	0	0
心電図 QT 延長	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (5)
顔面浮腫	2 (5)	1 (<1)	0	0	1 (3)	0	0
処置部位反応	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (5)
全身性そう痒症	2 (5)	1 (<1)	0	1 (3)	0	0	0
網膜動脈塞栓症	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (5)
硝子体浮遊物	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (5)

Data Source: PHI113633 CSR Table 8.05
MedDRA Ver. 17.0/ MedDRA J Ver. 17.0

12.3.2.2. 治験薬と因果関係のある有害事象

治験薬と因果関係がある有害事象の発現割合は、対照群及びダプロデュスタット群合計で同程度であった（表 20）。ダプロデュスタット群合計で 2%以上の被験者に発現した事象は、貧血及び無力症であった。対照群で 2 例以上の被験者に発現した事象はなかった。

表 20 治験薬と因果関係のある有害事象（Safety 集団：全体集団）

Preferred Term	Control (N=39) n (%)	Daprodustat Total (N=177) n (%)	Daprodustat Starting Dose				
			4 mg (N=39) n (%)	6 mg (N=40) n (%)	8 mg (N=39) n (%)	10 mg (N=40) n (%)	12 mg (N=19) n (%)
有害事象発現例数	4 (10)	23 (13)	10 (26)	3 (8)	1 (3)	9 (23)	0
貧血	0	3 (2)	2 (5)	1 (3)	0	0	0
無力症	0	3 (2)	2 (5)	1 (3)	0	0	0
急性心筋梗塞	0	2 (1)	1 (3)	1 (3)	0	0	0
高血圧	0	2 (1)	0	0	0	2 (5)	0
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
動脈障害	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0
関節痛	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0
左脚ブロック	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
疲労	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
胃炎	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0
胃腸出血	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
歯肉出血	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0
血腫	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
高カリウム血症	0	1 (<1)	0	0	1 (3)	0	0
食欲亢進	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
悪心	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0
変形性関節症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
四肢痛	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
そう痒症	1 (3)	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
肺動脈圧上昇	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0
便秘	1 (3)	0	0	0	0	0	0
消化不良	1 (3)	0	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	1 (3)	0	0	0	0	0	0

Data Source: PH113633 CSR Table 8.11

MedDRA Ver. 17.0/ MedDRA J Ver. 17.0

12.3.2.3. 重症度別の有害事象

すべての投与群において治療期間中に発現した有害事象の多くは、軽度又は中等度と報告された。重度と報告された有害事象は対照群で 3 例（8%）、ダプロデュスタット群合計で 24 例（14%）に報告された。重度の有害事象のうちいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象は、ダプロデュスタット群合計の 3 例（2%）で報告された心停止、及びダプロデュスタット群合計の 2 例（1%）で報告された高血圧であった。

12.3.3. 死亡

本試験では、ダプロデュスタット群合計において 5 例（3%）の被験者が死亡した。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。対照群では死亡例はなかった。治験薬と因果関係があると判断された事象はなかった。

12.3.4. 重篤な有害事象

治療期開始後 4 週間以内に発現した重篤な有害事象

治療期開始後 4 週間以内に、対照群の 1 例 (3%) 及びダプロデュスタット群合計の 6 例 (3%) で重篤な有害事象が報告された (表 21)。ダプロデュスタットの各開始用量群において、用量依存的な発現割合の増加の傾向はなかった。重篤な有害事象のうち、治験薬と因果関係があると判断された事象はなかった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象はなかった。

表 21 治療期開始後 4 週間以内に発現した重篤な有害事象 (Safety 集団 : 全体集団)

Preferred Term	Control (N=39) n (%)	Daprodustat Total (N=177) n (%)	Daprodustat Starting Dose				
			4 mg (N=39) n (%)	6 mg (N=40) n (%)	8 mg (N=39) n (%)	10 mg (N=40) n (%)	12 mg (N=19) n (%)
有害事象発現例数	1 (3)	6 (3)	3 (8)	2 (5)	0	1 (3)	0
不安定狭心症	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0
憩室炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
胃腸炎	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0
血液量減少症	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (<1)	0	1 (3)	0	0	0
形質細胞性骨髄腫	0	1 (<1)	0	1 (3)	0	0	0
肺水腫	0	1 (<1)	0	1 (3)	0	0	0
上大静脈狭窄	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
洞不全症候群	1 (3)	0	0	0	0	0	0

Data Source: PH1113633 CSR Table 8.13

MedDRA Ver. 17.0/ MedDRA J Ver. 17.0

Note: Up to Week 4 is defined as happening on or before each subject's Week 4 visit.

治療期間中に発現した重篤な有害事象

治療期間中に重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、対照群でダプロデュスタット群合計よりも高かった (表 22)。対照群では 2 例以上で報告された事象はなかった。

ダプロデュスタット群の被験者に発現した 3 例の急性心筋梗塞のうち、2 例は治験薬と因果関係があると判断された。他に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。

表 22 治療期間中に発現した重篤な有害事象 (Safety 集団 : 全体集団)

Preferred Term	Control (N=39) n (%)	Daprodustat Total (N=177) n (%)	Daprodustat Starting Dose				
			4 mg (N=39) n (%)	6 mg (N=40) n (%)	8 mg (N=39) n (%)	10 mg (N=40) n (%)	12 mg (N=19) n (%)
有害事象発現例数	10 (26)	31 (18)	10 (26)	7 (18)	5 (13)	9 (23)	0
急性心筋梗塞	0	3 (2)	1 (3)	1 (3)	0	1 (3)	0
心停止	0	3 (2)	2 (5)	0	0	1 (3)	0
不安定狭心症	0	2 (1)	1 (3)	0	0	1 (3)	0
心不全	0	2 (1)	0	1 (3)	1 (3)	0	0
高血圧クリーゼ	0	2 (1)	0	0	1 (3)	1 (3)	0
大葉性肺炎	0	2 (1)	0	1 (3)	0	1 (3)	0
肺水腫	0	2 (1)	0	1 (3)	0	1 (3)	0
狭心症	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0

Preferred Term	Control (N=39) n (%)	Daprodustat Total (N=177) n (%)	Daprodustat Starting Dose				
			4 mg (N=39) n (%)	6 mg (N=40) n (%)	8 mg (N=39) n (%)	10 mg (N=40) n (%)	12 mg (N=19) n (%)
動脈硬化症	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0
動静脈瘻血栓症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
心房細動	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
菌血症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
急性心不全	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0
便秘	0	1 (<1)	0	1 (3)	0	0	0
透析関連合併症	0	1 (<1)	0	1 (3)	0	0	0
憩室炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
胃ポリープ	0	1 (<1)	0	0	1 (3)	0	0
胃腸炎	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0
移植片血栓症	0	1 (<1)	0	0	1 (3)	0	0
高カリウム血症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
血液量減少症	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0
椎間板変性症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
腸管ポリープ	0	1 (<1)	0	0	1 (3)	0	0
肺の悪性新生物	0	1 (<1)	0	1 (3)	0	0	0
希発月経	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
変形性関節症	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (<1)	0	1 (3)	0	0	0
腹膜炎	0	1 (<1)	0	0	1 (3)	0	0
形質細胞性骨髄腫	0	1 (<1)	0	1 (3)	0	0	0
胸水	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0
肺炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
前立腺炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
気道感染	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
上大静脈狭窄	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
子宮の炎症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
関節痛	1 (3)	0	0	0	0	0	0
房室ブロック	1 (3)	0	0	0	0	0	0
糖尿病性足病変	1 (3)	0	0	0	0	0	0
水分過負荷	1 (3)	0	0	0	0	0	0
精神状態変化	1 (3)	0	0	0	0	0	0
精神病性障害	1 (3)	0	0	0	0	0	0
敗血症	1 (3)	0	0	0	0	0	0
シャント狭窄	1 (3)	0	0	0	0	0	0
シャント血栓症	1 (3)	0	0	0	0	0	0
洞不全症候群	1 (3)	0	0	0	0	0	0
失神	1 (3)	0	0	0	0	0	0

Data Source: PH1113633 CSR Table 8.14
MedDRA Ver. 17.0/ MedDRA J Ver. 17.0

12.3.5. 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った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合計で対照群よりも高かった（表 23）。ダプロデュスタット群合計で多くみられた事象は、事前に規定した中止基準に該当する事象（心血管系事象又は血栓性事象）であった。

表 23 治験薬の投与中止に至った有害事象（Safety 集団：全体集団）

Preferred Term	Control (N=39) n (%)	Daprodustat Total (N=177) n (%)	Daprodustat Starting Dose				
			4 mg (N=39) n (%)	6 mg (N=40) n (%)	8 mg (N=39) n (%)	10 mg (N=40) n (%)	12 mg (N=19) n (%)
有害事象発現例数	3 (8)	25 (14)	8 (21)	5 (13)	2 (5)	10 (25)	0
急性心筋梗塞	0	3 (2)	1 (3) ^{a, b}	1 (3) ^{a, b}	0	1 (3) ^a	0
高血圧	0	3 (2)	1 (3)	0	0	2 (5) ^b	0
貧血	0	2 (1)	1 (3) ^b	1 (3) ^b	0	0	0
心停止	0	2 (1)	1 (3) ^a	0	0	1 (3) ^a	0
肺動脈圧上昇	0	2 (1)	1 (3) ^b	0	0	1 (3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3) ^b	0
関節痛	0	1 (<1)	1 (3) ^b	0	0	0	0
無力症	0	1 (<1)	0	1 (3) ^b	0	0	0
心不全	0	1 (<1)	0	1 (3) ^a	0	0	0
下痢	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (<1)	0	0	1 (3)	0	0
胃腸出血	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3) ^b	0
高血圧クリーゼ	0	1 (<1)	0	0	1 (3) ^a	0	0
肺の悪性新生物	0	1 (<1)	0	1 (3) ^a	0	0	0
希発月経	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3) ^a	0
形質細胞性骨髄腫	0	1 (<1)	0	1 (3) ^a	0	0	0
紫斑	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
根症候群	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0
直腸出血	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0
子宮の炎症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3) ^a	0
便秘	1 (3) ^b	0	0	0	0	0	0
消化不良	1 (3) ^b	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1 (3) ^b	0	0	0	0	0	0

Data Source: PH1113633 CSR Table 8.17, Listing 8.07

MedDRA Ver. 17.0/ MedDRA J Ver. 17.0

a. SAE

b. Assessed as treatment related by investigator.

12.3.6. 特に関心のある有害事象

特に関心のある有害事象の発現割合は、ダプロデュスタット群合計で対照群よりも高かった（表 24）。ダプロデュスタット群合計の 23 例で報告された特に関心のある有害事象のうち、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カテゴリーが 14 例で報告された。また、ダプロデュスタット群合計では癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発（2 例は診断されていなかったが遡って合併していたことが確認され、1 例は基底細胞癌であった）が 3 件、内視鏡検査又は臨床的所見により確認された食道及び胃粘膜のびらんの発現が 3 件、肺動脈性肺高血圧が 2 件、眼科検査により確認された黄斑浮腫が 2 件、合併症の関節リウマチの増悪として報告された関節痛が 1 件であった。SRT によるダプロデュスタット群合計の個別症例レビューの結果、治験薬との明らかな因果関係はないと判定された。対照群では 2 例（5%）の被験者に特に関心のある有害事象が発現し、いずれも血管アクセスの血栓症に関連する血栓症事象であった。

表 24 特に関心のある有害事象 (Safety 集団 : 全体集団)

AESI Preferred Term	Control (N=39) n (%)	Daprodustat Total (N=177) n (%)	Daprodustat Starting Dose				
			4 mg (N=39) n (%)	6 mg (N=40) n (%)	8 mg (N=39) n (%)	10 mg (N=40) n (%)	12 mg (N=19) n (%)
有害事象発現例数	2 (5)	23 (13)	9 (23)	3 (8)	5 (13)	6 (15)	0
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 (5)	14 (8)	4 (10)	2 (5)	4 (10)	4 (10)	0
急性心筋梗塞	0	3 (2)	1 (3)	1 (3)	0	1 (3)	0
心停止	0	3 (2)	2 (5)	0	0	1 (3)	0
心不全	0	2 (1)	0	1 (3)	1 (3)	0	0
動静脈瘻血栓症	1 (3)	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
急性心不全	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0
移植片血栓症	0	1 (<1)	0	0	1 (3)	0	0
上大静脈狭窄	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
医療機器関連の血栓症	0	1 (<1)	0	0	1 (3)	0	0
血管グラフト血栓症	0	1 (<1)	0	0	1 (3)	0	0
シャント血栓症	1 (3)	0	0	0	0	0	0
癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発	0	3 (2)	1 (3)	2 (5)	0	0	0
基底細胞癌	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0
肺の悪性新生物	0	1 (<1)	0	1 (3)	0	0	0
形質細胞性骨髄腫	0	1 (<1)	0	1 (3)	0	0	0
食道及び胃粘膜びらんの発現	0	3 (2)	1 (3)	0	0	2 (5)	0
びらん性十二指腸炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
びらん性胃炎	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0
胃腸出血	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
肺動脈性肺高血圧	0	2 (1)	1 (3)	0	0	1 (3)	0
肺動脈圧上昇	0	2 (1)	1 (3)	0	0	1 (3)	0
増殖性網膜炎、黄斑浮腫、脈絡膜血管新生	0	2 (1)	1 (3)	0	1 (3)	0	0
黄斑浮腫	0	2 (1)	1 (3)	0	1 (3)	0	0
関節リウマチの増悪	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0
関節痛	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0

Data Source: PHI113633 CSR Table 8.18

MedDRA Ver. 17.0/ MedDRA J Ver. 17.0

Note: Subjects reporting one or more events of the same AE are counted once for the reported AE. AEs of special interest are manually-selected at the patient-level (i.e. following case-by-case blinded review) collected text has been abbreviated for reporting purposes as shown.

12.3.6.1. 主要心血管イベント (MACE)

ダプロデュスタット群合計の 7 例 (4%) の被験者に MACE (5 例の死亡を含む) が発現したのに対し、対照群では発現しなかった (表 25)。また、MACE+ [1]はダプロデュスタット群合計の 10 例 (6%) 及び対照群の 1 例 (3%) に発現した。試験期間中、脳卒中の報告はなかった。ダプロデュスタットの曝露状況を考慮すると、100 人年当たりの MACE 発現率は 10.7 であり、100 人年当たりの死亡率は 7.7 であった。発現症例の詳細なレビューからは、MACE の発現は用量依存的ではなく、試験期間中のいずれの時点にも集中しておらず、この集団によくみられる複数の交絡因子も認められなかった。

表 25 MACE の発現割合 (Safety 集団 : 全体集団)

	Control (N=39) n (%)	Daprodustat Total (N=177) n (%)	Daprodustat Starting Dose				
			4 mg (N=39) n (%)	6 mg (N=40) n (%)	8 mg (N=39) n (%)	10 mg (N=40) n (%)	12 mg (N=19) n (%)
Any MACE Event	0	7 (4)	3 (8)	2 (5)	0	2 (5)	0
Any MACE+ [1] Event	1 (3)	10 (6)	4 (10)	2 (5)	2 (5)	2 (5)	0
All Cause Mortality	0	5 (3)	2 (5)	1 (3)	0	2 (5)	0
CV Death	0	3 (2)	1 (3)	0	0	2 (5)	0
MI (fatal or non-fatal)	0	3 (2)	1 (3)	1 (3)	0	1 (3)	0
Stroke (fatal or non-fatal)	0	0	0	0	0	0	0
Heart Failure (CV death and hospitalization due to heart failure)	1 (3)	7 (4)	2 (5)	1 (3)	2 (5)	2 (5)	0

Data Source: PH113633 CSR Table 8.19

Note: No subjects experienced a stroke (fatal or non-fatal).

Note: MACE - first occurrence of all cause mortality, a non-fatal MI or a non-fatal stroke

MACE+ [1] - first occurrence of a MACE defined endpoint or hospitalization for heart failure.

12.3.7. 臨床検査値の評価

臨床検査値に、投与群間で臨床的に意味のある差はみられなかった。試験中に臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した臨床検査値（血液学的及び生化学的検査）はほとんどみられず、その割合は対照群とダプロデュスタット群合計で概ね同程度であった（表 26）。

表 26 治療期間中のいずれかの時点で、臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した血液学的検査値及び生化学的検査値 (Safety 集団 : 全体集団)

Lab Test	Category	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Daprodustat Starting Dose				
				4 mg (N=39)	6 mg (N=40)	8 mg (N=39)	10 mg (N=40)	12 mg (N=19)
Hematology, n (%)								
Leukocytes (10 ⁹ /L)	n	36	163	37	37	37	37	15
	High	0	0	0	0	0	0	0
	Low	1 (3)	15 (9)	2 (5)	5 (14)	4 (11)	2 (5)	2 (13)
Neutrophils (10 ⁹ /L) ^a	n	36	163	37	37	37	37	15
	Low	0	2 (1)	1 (3)	1 (3)	0	0	0
Lymphocytes (10 ⁹ /L)	n	36	163	37	37	37	37	15
	Low	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0
Platelets (10 ⁹ /L)	n	36	163	36	37	37	37	16
	High	0	1 (<1)	0	0	1 (3)	0	0
	Low	0	5 (3)	1 (3)	0	2 (5)	2 (5)	0
Chemistry, n (%)								
Potassium (mmol/L)	n	36	163	36	37	37	37	16
	High	6 (17)	23 (14)	1 (3)	1 (3)	6 (16)	11 (30)	4 (25)
	Low	1 (3)	0	0	0	0	0	0
Glucose (mmol/L)	n	36	163	36	37	37	37	16
	High	0	3 (2)	1 (3)	1 (3)	0	1 (3)	0
	Low	2 (6)	14 (9)	3 (8)	1 (3)	2 (5)	5 (14)	3 (19)
Calcium Corrected (mmol/L)	n	36	163	36	37	37	37	16
	High	0	1 (<1)	0	0	1 (3)	0	0
	Low	2 (6)	4 (2)	0	0	1 (3)	2 (5)	1 (6)
Phosphate (mmol/L)	n	36	163	36	37	37	37	16
	High	23 (64)	111 (68)	26 (72)	23 (62)	27 (73)	23 (62)	12 (75)
	Low	0	0	0	0	0	0	0
Magnesium (mmol/L)	n	36	163	36	37	37	37	16
	High	4 (11)	11 (7)	3 (8)	1 (3)	3 (8)	2 (5)	2 (13)
	Low	0	0	0	0	0	0	0

Lab Test	Category	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Daprodustat Starting Dose				
				4 mg (N=39)	6 mg (N=40)	8 mg (N=39)	10 mg (N=40)	12 mg (N=19)
Alkaline Phosphatase (IU/L) ^b	n High	36 1 (3)	163 3 (2)	36 1 (3)	37 0	37 0	37 1 (3)	16 1 (6)

Data Source: PHII13633 CSR Table 8.23

a. High neutrophil counts of PCI were not predefined.

b. Low alkaline phosphatase values of PCI were not predefined.

12.3.8. その他の安全性評価

12.3.8.1. 心電図

心電図に、臨床的に意味のある差はみられなかった。

12.3.8.2. バイタルサイン

血圧変化

バイタルサインに、臨床的に意味のある差はみられなかった。24 週時におけるベースラインからの平均変化量は、収縮期血圧がダプロデュスタット群合計で 0.67 mmHg、対照群で 5.63 mmHg であり、拡張期血圧がダプロデュスタット群合計で 0.31 mmHg、対照群で 1.27 mmHg であった（表 27）。

**表 27 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
(ITT 集団：全体集団)**

Systolic Blood Pressure (mmHg)		Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
Number of Subjects ^a	N	36	163
Baseline ^b	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 ^c	Adjusted Mean (SE)	6.13 (3.008)	0.66 (1.565)
	95% CI	0.18, 12.07	-2.43, 3.75
Model adjusted Total Daprodustat to Control ^c	Treatment Difference	-	-5.47
	95% CI	-	-12.17, 1.23

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

Data Source: PH113633 CSR Table 8.31

a. Subjects with a value at baseline and at least one other visit.

b. Baseline is the last pre-dose value.

c. Change from Baseline (CFB) 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.

高血圧の悪化

事前に規定された「高血圧の悪化」に該当する事象の発現割合は、ダプロデュスタット群合計と対照群で同程度であり、ダプロデュスタットの各開始用量群で用量依存的な傾向はみられなかった。ダプロデュスタット群合計では高血圧の有害事象の発現割合が対照群よりも高かったが、収縮期血圧の上昇は少なかった。更に、試験期間中に降圧薬の使用数が増加した被験者の割合はダプロデュスタット群合計で対照群よりも高かった。

12.3.8.3. 心エコー検査

心エコーパラメータ（左室駆出率、収縮期肺動脈圧、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合計で同程度であり、治療期間の評価においても絶対値の平均変化量も同程度であった。

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として、3つの定義〔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低下が10%超、収縮期肺動脈圧のベースラインからの上昇が20 mmHg 超〕を用いた。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合計（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合計の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低下が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合計で同程度であった。収縮期肺動脈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合計で8例（7%）、対照群では0例であり、数値上の不均衡があった。これらの被験者でみられた収縮期肺動脈圧の上昇の多くは、右心房圧が上昇したことによって引き起こされた可能性がある。全体的に、ダプロデュスタットとの明確な関係を結論付けるには根拠が不十分である。

12.3.8.4. 眼科検査

最高矯正視力は試験期間を通じて対照群とダプロデュスタット群合計で同程度であり、安定していた。また、眼圧に関しても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測定値はみられず、試験中に実施された眼科検査では臨床的に懸念となるような所見はなかった。

特に関心のある有害事象として、2 例（4 mg 群及び 8 mg の各 1 例）の被験者で黄斑浮腫が報告されたが、いずれも治験責任医師によって治験薬との因果関係はなしと判断された。他に黄斑浮腫の報告はなく、増殖性網膜症又は脈絡膜血管新生も報告されなかった。

12.3.9. 妊娠

本試験で妊娠例は報告されなかった。

12.4. 薬物動態／薬力学の結果

ダプロデュスタット及び代謝物の母集団 PK 解析、母集団 PK/PD 解析の結果は、別途報告することとした。

12.5. 結論

本試験の結果は、ダプロデュスタットの開始用量となる可能性のある用量に対する Hgb の用量反応の特徴を明らかにし、ダプロデュスタットが本試験で適用された用量調節方法を用いて投与された場合に、安定用量の ESA から切り替えた後 24 週間まで ESA と同様に Hgb に対する効果を達成（Hgb 値を 10.0～11.5 g/dL の目標範囲内で維持）できることを示した。

ダプロデュスタットの効果は EPO に対する最小限の影響で達成され、VEGF 値には影響しなかった。ダプロデュスタットの安全性プロファイルは、対照群で使用可能とした ESA の安全性プロファイルと一致した。すべての死因による死亡及び MACE の発現割合は予想よりも低く、今後の臨床試験の実施を妨げるような懸念は確認されなかった。

13. 日本人サブグループの結果

13.1. 治験対象集団の結果

13.1.1. 被験者の内訳

全体集団の被験者 216 例がランダム化され、そのうち 24 例（全体集団の 11%）が日本人であった（日本人サブグループ）。24 例の日本人すべてが早期に治験薬投与を中止することなく 4 週時の来院を完了した（表 28）。対照群では 5 例中 3 例（60%）、ダプロデュスタット群合計では 19 例中 16 例（84%）の日本人が 24 週時 Completer 集団として集計された。

表 28 被験者の内訳（Enrolled 集団：日本人サブグループ）

Subject Status	Control (N=5) n (%)	Daprodustat Total (N=19) n (%)	Daprodustat Starting Dose					Total (N=24) n (%)
			4 mg (N=4) n (%)	6 mg (N=4) n (%)	8 mg (N=5) n (%)	10 mg (N=4) n (%)	12 mg (N=2) n (%)	
Randomized	5 (100)	19 (100)	4 (100)	4 (100)	5 (100)	4 (100)	2 (100)	24 (100)
Completed ^a	5 (100)	19 (100)	4 (100)	4 (100)	5 (100)	4 (100)	2 (100)	24 (100)
Week 4 Completers ^b	5 (100)	19 (100)	4 (100)	4 (100)	5 (100)	4 (100)	2 (100)	24 (100)
Week 24 Completers ^c	3 (60) ^d	16 (84)	3 (75)	3 (75)	4 (80)	4 (100)	2 (100)	19 (79) ^d

Data Source: PHII13633 Supplementary CSR Table 6.01, Table 6.02

a. Subjects who completed the study consisted of all randomized subjects who completed all study visits or abbreviated schedule if study treatment was discontinued.

b. The Week 4 Completers population consisted of all ITT subjects who completed the Week 4 visit without prematurely discontinuing study treatment.

c. The Week 24 Completers population consisted of all ITT subjects who completed the Week 24 visit without prematurely discontinuing study treatment.

d. Of 5 subjects who completed the study in the Control group, 2 subjects (Subject ID: ■■■■■, ■■■■■) in the Control group were excluded from Week 24 Completers because their Hgb data at Week 24 were out of the definition for on-treatment and was recognized as post-treatment data.

13.1.2. 解析対象集団

日本人サブグループの解析対象集団を表 29 に示す。

表 29 解析対象集団（Enrolled 集団：日本人サブグループ）

Number of Subjects in Population	Control (N=5) n (%)	Daprodustat Total (N=19) n (%)	Daprodustat Starting Dose					Total (N=24) n (%)
			4 mg (N=4) n (%)	6 mg (N=4) n (%)	8 mg (N=5) n (%)	10 mg (N=4) n (%)	12 mg (N=2) n (%)	
Randomized	5 (100)	19 (100)	4 (100)	4 (100)	5 (100)	4 (100)	2 (100)	24 (100)
ITT	5 (100)	19 (100)	4 (100)	4 (100)	5 (100)	4 (100)	2 (100)	24 (100)
Week 4 Completers ^a	5 (100)	19 (100)	4 (100)	4 (100)	5 (100)	4 (100)	2 (100)	24 (100)
Week 4 PP ^b	5 (100)	18 (95)	4 (100)	4 (100)	4 (80)	4 (100)	2 (100)	23 (96)
Week 24 Completers ^c	3 (60) ^c	16 (84)	3 (75)	3 (75)	4 (80)	4 (100)	2 (100)	19 (79)
Week 24 Completers PP ^d	1 (20)	16 (84)	3 (75)	3 (75)	4 (80)	4 (100)	2 (100)	17 (71)
Safety	5 (100)	19 (100)	4 (100)	4 (100)	5 (100)	4 (100)	2 (100)	24 (100)
PK	0	19 (100)	4 (100)	4 (100)	5 (100)	4 (100)	2 (100)	19 (79)

Data Source: PHII13633 Supplementary CSR Table 6.01

a. The Week 4 Completers population consisted of all ITT subjects who completed the Week 4 visit without prematurely discontinuing study treatment.

b. The Week 4 PP population consists of all ITT subjects who are not major protocol violators with regards to inclusion/exclusion criteria, investigational product (IP) compliance or concomitant medication instructions during the first 4 weeks of the study treatment phase.

c. The Week 24 Completers population consists of all ITT subjects who fully complete the study without prematurely discontinuing study treatment.

- d. The Completer PP population is a subset of the Completers population where subjects who did not follow the protocol were excluded.
- e. Two subjects (Subject ID: [REDACTED], [REDACTED]) in the Control group were excluded from Week 24 Completers because their Week 24 visits were out of the assessment window.

13.1.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

日本人サブグループの Safety 集団において、被験者の過半数は男性（83%）であり、平均年齢は 66.5 歳、平均 BMI は 21.5 kg/m² であった（表 30）。ベースラインのフェリチンの平均値は、ダプロデュスタット群合計と比較して対照群でわずかに低かったが、Hgb 平均値及び絶対網状赤血球数はダプロデュスタット群合計と対照群で同程度であった。前治療の ESA の 1 週間あたり平均用量は、大半（96%）の被験者が低用量であった（層別因子）。ベースライン時の主な血管アクセスは動静脈瘻であり、主な透析方法は血液透析であった。

全体集団の被験者と比較して明らかな差は認められなかったが、日本人サブグループは、高齢、低体重、前治療での標準 ESA 用量が低用量、ベースライン時でフェリチン低値の傾向があった。

表 30 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性 (Safety 集団 : 日本人サブグループ)

		Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Daprodustat Starting Dose					Total (N=24)
				4 mg (N=4)	6 mg (N=4)	8 mg (N=5)	10 mg (N=4)	12 mg (N=2)	
Age (yrs)	Mean (SD)	78.8 (9.15)	63.2 (13.79)	59.0 (16.99)	56.5 (21.30)	65.4 (12.46)	69.8 (5.19)	66.5 (4.95)	66.5 (14.32)
	Min - Max	6 - 8	2 - 8	4 - 8	2 - 7	4 - 8	6 - 7	6 - 7	2 - 8
	<65, n (%)	1 (20)	9 (47)	3 (75)	2 (50)	2 (40)	1 (25)	1 (50)	10 (42)
Sex, n (%)	Male	4 (80)	16 (84)	3 (75)	4 (100)	5 (100)	3 (75)	1 (50)	20 (83)
Weight (kg)	Mean (SD)	57.5 (10.57)	56.2 (11.18)	60.3 (22.25)	58.5 (7.11)	51.9 (6.49)	53.7 (8.54)	59.3 (0.35)	56.5 (10.84)
	Min - Max	45 - 74	42 - 93	46 - 93	52 - 66	44 - 59	42 - 61	59 - 60	42 - 93
	≤74.5, n (%)	5 (100)	18 (95)	3 (75)	4 (100)	5 (100)	4 (100)	2 (100)	23 (96)
BMI (kg/m ²)	Mean (SD)	22.7 (1.67)	21.2 (2.72)	22.6 (5.38)	21.2 (2.30)	20.2 (1.26)	20.4 (0.80)	22.9 (0.67)	21.5 (2.58)
	Min - Max	20 - 24	18 - 30	19 - 30	19 - 24	18 - 22	19 - 21	22 - 23	18 - 30
	<27, n (%)	5 (100)	18 (95)	3 (75)	4 (100)	5 (100)	4 (100)	2 (100)	23 (96)
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino	5 (100)	19 (100)	4 (100)	4 (100)	5 (100)	4 (100)	2 (100)	24 (100)
Race, n (%)	Asian	5 (100)	19 (100)	4 (100)	4 (100)	5 (100)	4 (100)	2 (100)	24 (100)
Region, n (%)	Japan	5 (100)	19 (100)	4 (100)	4 (100)	5 (100)	4 (100)	2 (100)	24 (100)
Diabetes, n (%)	Yes	3 (60)	6 (32)	2 (50)	0	2 (40)	2 (50)	0	9 (38)
Mode of Dialysis, n (%)	Haemodialysis	5 (100)	18 (95)	4 (100)	4 (100)	4 (80)	4 (100)	2 (100)	23 (96)
	Haemofiltration	0	1 (5)	0	0	1 (20)	0	0	1 (4)
Type of ESA, n (%)	Epoetin IV	2 (40)	7 (37)	2 (50)	1 (25)	3 (60)	1 (25)	0	9 (38)
	Darbepoetin	3 (60)	12 (63)	2 (50)	3 (75)	2 (40)	3 (75)	2 (100)	15 (63)
Standardized Prior ESA Dose (IU/kg/Week)	Mean (SD)	46.7 (27.82)	49.6 (33.77)	51.4 (34.51)	36.9 (16.07)	68.0 (44.15)	53.6 (35.77)	17.0 (0.08)	49.0 (32.08)
	Min - Max	9 - 75	9 - 130	16 - 84	16 - 52	9 - 130	9 - 96	17 - 17	9 - 130
	≤45.05, n (%)	2 (40)	8 (42)	2 (50)	2 (50)	1 (20)	1 (25)	2 (100)	10 (42)
	>45.05 and <83.10, n (%)	3 (60)	8 (42)	1 (25)	2 (50)	3 (60)	2 (50)	0	11 (46)
Prior ESA ^a , n (%)	Low	5 (100)	18 (95)	4 (100)	4 (100)	4 (80)	4 (100)	2 (100)	23 (96)
	High	0	1 (5)	0	0	1 (20)	0	0	1 (4)
Baseline Hgb (g/dL)	Mean (SD)	10.9 (0.27)	10.4 (0.60)	10.7 (0.17)	10.6 (0.17)	10.1 (0.71)	10.8 (0.54)	9.7 (0.99)	10.5 (0.58)
	Min - Max	11 - 11	9 - 11	11 - 11	10 - 11	9 - 11	10 - 11	9 - 10	9 - 11
	<10, n (%)	0	3 (16)	0	0	2 (40)	0	1 (50)	3 (13)
Baseline Ferritin (μg/L)	Mean (SD)	186.6 (64.84)	265.8 (136.80)	157.8 (124.76)	280.0 (89.94)	370.8 (179.39)	228.3 (96.66)	266.5 (28.99)	249.3 (128.28)
	Min - Max	126 - 293	67 - 496	67 - 339	167 - 368	78 - 496	162 - 371	246 - 287	67 - 496

		Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Daprodustat Starting Dose					Total (N=24)
				4 mg (N=4)	6 mg (N=4)	8 mg (N=5)	10 mg (N=4)	12 mg (N=2)	
Baseline Absolute Reticulocyte Count (TI/L), n (%)	≤0.0503	3 (60)	14 (74)	3 (75)	2 (50)	4 (80)	3 (75)	2 (100)	17 (71)
	>0.0503	2 (40)	5 (26)	1 (25)	2 (50)	1 (20)	1 (25)	0	7 (29)
Baseline Pre-Dose Serum Erythropoietin (IU/L)	Mean (SD)	11.8 (10.98)	11.6 (10.11)	8.5 (6.19)	10.1 (7.52)	14.1 (16.63)	11.4 (7.24)	15.4 (13.61)	11.7 (10.05)
	Min - Max	3 - 24	3 - 43	3 - 17	3 - 20	3 - 43	5 - 22	6 - 25	3 - 43
ACEIs or ARBs Use at Baseline, n (%)	Yes	2 (40)	11 (58)	3 (75)	3 (75)	2 (40)	2 (50)	1 (50)	13 (54)
Phosphate Binders Use at Baseline, n (%)	Yes	4 (80)	18 (95)	4 (100)	3 (75)	5 (100)	4 (100)	2 (100)	22 (92)
Vitamin D Use at Baseline, n (%)	Yes	5 (100)	16 (84)	3 (75)	4 (100)	5 (100)	3 (75)	1 (50)	21 (88)
Baseline Vascular Access, n (%)	Arteriovenous Fistula Creation	4 (80)	14 (74)	3 (75)	1 (25)	5 (100)	3 (75)	2 (100)	18 (75)
	Arteriovenous Graft	1 (20)	5 (26)	1 (25)	3 (75)	0	1 (25)	0	6 (25)

Data Source: PHI113633 Supplementary CSR Table 6.04, Table 6.08, Table 6.09
ACEI = Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, ARB = Angiotensin Receptor Blocker.
a. Low: ESA dose (<100 IU/kg/Week epoetin or < 0.5 µg/kg/Week darbepoetin). High: ESA dose (≥100 IU/kg/Week epoetin or ≥0.5 µg/kg/Week darbepoetin).
Note: One subject may have more than 1 mode of dialysis at baseline.
Note: One subject may have more than 1 vascular access.

13.1.4. 前治療及び併用療法

日本人サブグループのすべての被験者が1種類以上の併用薬を使用していた。対照群及びダプロデュスタット群合計で最もよく併用された薬剤のうち、血液又は造血器官に効果のある薬剤にはスクロース鉄（対照群：100%、ダプロデュスタット群合計：74%）及びダルベポエチンアルファ（対照群：80%、ダプロデュスタット群合計：68%）が含まれた。日本人サブグループの対照群及びダプロデュスタット群合計において、これら2つの併用薬は全体集団と比べて使用割合が高かった。しかし、エポエチンアルファの使用割合（対照群：20%、ダプロデュスタット群合計：11%）は、全体集団と比較して低かった。

13.1.5. 治療の遵守状況

日本人サブグループにおいても、ダプロデュスタットの服薬遵守に関する問題はなかった（表 31）。

表 31 治療期間全体を通したダプロデュスタットの服薬遵守状況
(Safety 集団：日本人サブグループ)

		Daprodustat Total (N=19)	Daprodustat Starting Dose				
			4 mg (N=4)	6 mg (N=4)	8 mg (N=5)	10 mg (N=4)	12 mg (N=2)
% of visits at which subject is compliant ^a	Mean	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	(SD)	(0.00)	(0.00)	(0.00)	(0.00)	(0.00)	(0.00)
	Median	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	Min - Max	100 - 100	100 - 100	100 - 100	100 - 100	100 - 100	100 - 100

Data Source: PH1113633 Supplementary CSR Table 6.19

a. Compliant visits are those at which subjects are $\geq 80\%$ compliant and $\leq 120\%$ compliant. Compliance is calculated for each of the three bottles. Individual bottle compliance (%): (Tables taken/Number of days on treatment between two visits)*100 Compliance for a subject at a particular visit will be categorized as follows: $>0\%$ and $<80\%$, if compliance for at least one bottle is $<80\%$, 80% to 120% , if compliance for all three bottles is between 80% and 120% , and $>120\%$, otherwise.

13.2. 有効性の結果

13.2.1. ヘモグロビン (Hgb)

13.2.1.1. 4週時におけるHgb値のベースラインからの変化量

すべての被験者でHgb測定を規定した第2透析日において、日本人サブグループのベースラインのHgb平均値は投与群間で同程度であった（表 32）。治療期開始後4週間の固定用量投与期間を通して、対照群ではHgb値の低下がみられたが、ダプロデュスタット群合計ではHgb値の上昇がみられた（図 23）。4週時のHgb値のベースラインからの平均変化量は対照群で-1.49 g/dL、ダプロデュスタット群合計で0.75 g/dLであった（表 33）。4週時のHgb値のベースラインからの平均変化量にはダプロデュスタットで10 mgまで用量依存的な上昇の傾向が認められたが、日本人サブグループの被験者数が少ないため結果の解釈には限界がある。

日本人サブグループにおけるHgb値の用量依存的な結果は、全体集団と概ね一致していた。

日本人被験者のみ Hgb 測定を追加した第 1 透析日において、4 週時の Hgb 値のベースラインからの平均変化量は対照群では-1.27 g/dL、ダプロデュスタット群合計では 0.67 g/dL であった。Hgb 変化量に関して、第 1 透析日及び第 2 透析日の間に明らかな差は認められなかった（表 33）。

4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量の結果より、日本人サブグループの個々の被験者の変化量は全体集団の変化量の範囲内であることが示されている（図 24）。

表 32 第 2 透析日における 4 週時までの Hgb 値 (g/dL) の要約 (ITT 集団 : 日本人サブグループ)

Visit		Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Daprodustat Starting Dose				
				4 mg (N=4)	6 mg (N=4)	8 mg (N=5)	10 mg (N=4)	12 mg (N=2)
Baseline ^a	n	5	19	4	4	5	4	2
	Mean (SD)	10.91 (0.266)	10.44 (0.602)	10.74 (0.169)	10.57 (0.172)	10.14 (0.708)	10.77 (0.537)	9.67 (0.990)
	Median	10.83	10.53	10.75	10.57	10.20	10.82	9.67
	Min - Max	10.6 - 11.2	9.0 - 11.3	10.5 - 10.9	10.4 - 10.8	9.2 - 11.1	10.1 - 11.3	9.0 - 10.4
Week 2	n	5	19	4	4	5	4	2
	Mean (SD)	10.08 (0.455)	10.93 (1.032)	11.38 (0.741)	10.98 (1.024)	10.48 (1.052)	11.68 (0.602)	9.60 (1.131)
	Median	9.90	11.10	11.30	11.30	10.50	11.80	9.60
	Min - Max	9.6 - 10.8	8.8 - 12.2	10.7 - 12.2	9.5 - 11.8	9.3 - 11.8	10.9 - 12.2	8.8 - 10.4
Week 4	n	5	19	4	4	5	4	2
	Mean (SD)	9.42 (0.179)	11.18 (1.207)	10.85 (0.823)	11.03 (1.427)	10.88 (1.096)	12.48 (0.818)	10.35 (1.485)
	Median	9.40	11.40	11.00	11.65	10.70	12.60	10.35
	Min - Max	9.2 - 9.6	8.9 - 13.2	9.8 - 11.6	8.9 - 11.9	9.5 - 12.5	11.5 - 13.2	9.3 - 11.4

Data Source: PHI113633 Supplementary CSR Table 7.01
a. Baseline is the average of Week -4, Week -2 and Day 1 visits.

表 33 第 1 透析日及び第 2 透析日における Hgb 値のベースラインからの変化量 (g/dL) (ITT 集団：日本人サブグループ)

Visit		Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Daprodustat Starting Dose				
				4 mg (N=4)	6 mg (N=4)	8 mg (N=5)	10 mg (N=4)	12 mg (N=2)
Baseline ^a (FDS)	n	5	19	4	4	5	4	2
	Mean (SD)	10.79 (0.547)	10.30 (0.601)	10.53 (0.134)	10.43 (0.358)	9.99 (0.687)	10.64 (0.463)	9.67 (1.226)
	Median	10.93	10.53	10.57	10.40	9.93	10.65	9.67
	Min - Max	10.0 - 11.4	8.8 - 11.2	10.3 - 10.6	10.0 - 10.9	9.2 - 10.9	10.1 - 11.2	8.8 - 10.5
Baseline ^a (MWDS)	n	5	19	4	4	5	4	2
	Mean (SD)	10.91 (0.266)	10.44 (0.602)	10.74 (0.169)	10.57 (0.172)	10.14 (0.708)	10.77 (0.537)	9.67 (0.990)
	Median	10.83	10.53	10.75	10.57	10.20	10.82	9.67
	Min - Max	10.6 - 11.2	9.0 - 11.3	10.5 - 10.9	10.4 - 10.8	9.2 - 11.1	10.1 - 11.3	9.0 - 10.4
Week 2 (FDS)	n	5	19	4	4	5	4	2
	Mean (SD)	-0.67 (0.337)	0.30 (0.558)	0.48 (0.536)	0.00 (0.754)	0.13 (0.594)	0.66 (0.396)	0.28 (0.118)
	Median	-0.63	0.40	0.43	0.18	0.40	0.53	0.28
	Min - Max	-1.2 - -0.4	-1.0 - 1.2	-0.1 - 1.2	-1.0 - 0.7	-0.5 - 0.8	0.3 - 1.2	0.2 - 0.4
Week 2 (MWDS)	n	5	19	4	4	5	4	2
	Mean (SD)	-0.83 (0.301)	0.49 (0.638)	0.63 (0.598)	0.41 (0.923)	0.34 (0.715)	0.91 (0.181)	-0.07 (0.141)
	Median	-0.93	0.73	0.63	0.67	0.67	0.85	-0.07
	Min - Max	-1.1 - -0.4	-0.9 - 1.3	-0.0 - 1.3	-0.9 - 1.2	-0.9 - 0.8	0.8 - 1.2	-0.2 - 0.0
Week 4 (FDS)	n	5	19	4	4	5	4	2
	Mean (SD)	-1.27 (0.420)	0.67 (0.927)	0.27 (1.170)	0.35 (1.261)	0.67 (0.614)	1.33 (0.725)	0.78 (0.825)
	Median	-1.03	0.87	0.73	0.90	0.67	1.12	0.78
	Min - Max	-1.8 - -0.8	-1.5 - 2.3	-1.4 - 1.1	-1.5 - 1.1	-0.2 - 1.4	0.8 - 2.3	0.2 - 1.4
Week 4 (MWDS)	n	5	19	4	4	5	4	2
	Mean (SD)	-1.49 (0.316)	0.75 (0.983)	0.11 (0.673)	0.46 (1.289)	0.74 (1.094)	1.71 (0.343)	0.68 (0.495)
	Median	-1.53	1.00	0.18	1.02	0.93	1.63	0.68
	Min - Max	-1.9 - -1.0	-1.5 - 2.2	-0.7 - 0.8	-1.5 - 1.3	-0.7 - 2.1	1.4 - 2.2	0.3 - 1.0

Data Source: PHI113633 Supplementary CSR Table 7.03

FDS = First Dialysis Session, MWDS = Mid-Week Dialysis Session.

a. Baseline is the average of Week -4, Week -2 and Day 1 visits.

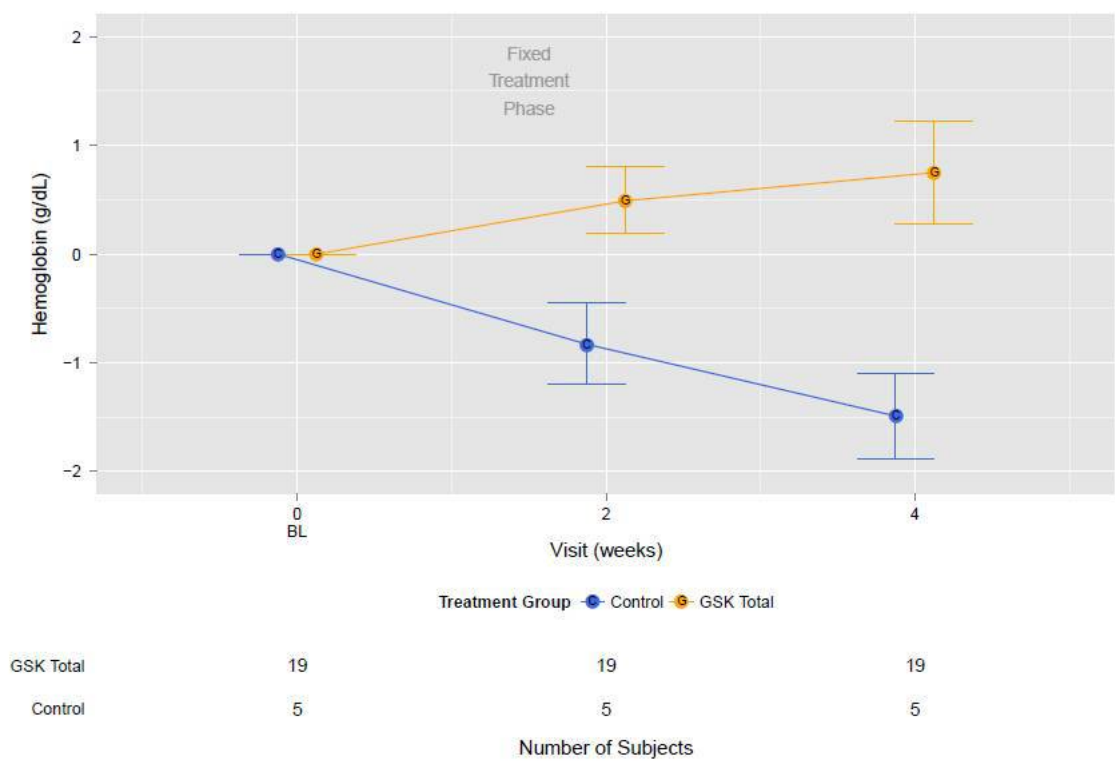


図 23 4 週時までの Hgb 値のベースラインからの変化量（平均値、95%信頼区間）
（ITT 集団：日本人サブグループ）

Data Source: PHII13633 Supplementary CSR Figure 7.03
GSK Total = Daprodustat Total
Note: Mid-Week Dialysis Session Hgb displayed only.

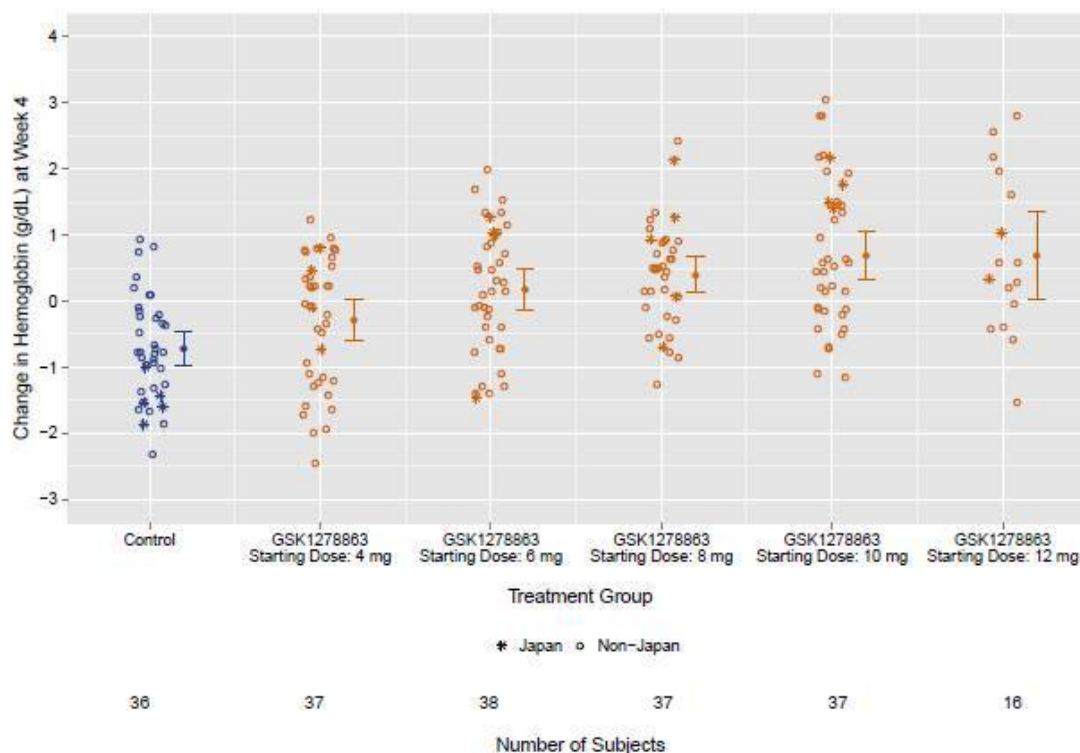


図 24 各被験者の 4 週時における Hgb 値のベースラインからの変化量（各被験者の測定値のプロット、平均値、95%信頼区間）（ITT 集団：日本人、日本人以外）

Data Source: PHI113633 CSR Figure 7.028

Note: Color corresponds to treatment (Control versus Daprodustat)

13.2.1.2. 24 週時までの Hgb 値のベースラインからの変化量

Hgb 値が目標範囲（10.0～11.5 g/dL）を達成し維持するように、いずれの投与群でも 4 週以降は治験治療の用量調節を行った。対照群の被験者では、4 週時にプラセボから ESA に切り替えた後は徐々に Hgb 平均値が上昇し、24 週時までに目標範囲に到達した（図 25）。試験終了時には、ベースラインからの Hgb 値の平均変化量は両群ともにベースラインの 0.5 g/dL 未満であった（図 26）。

日本人サブグループにおける Hgb 値の変化の結果は、概ね全体集団と一致した。

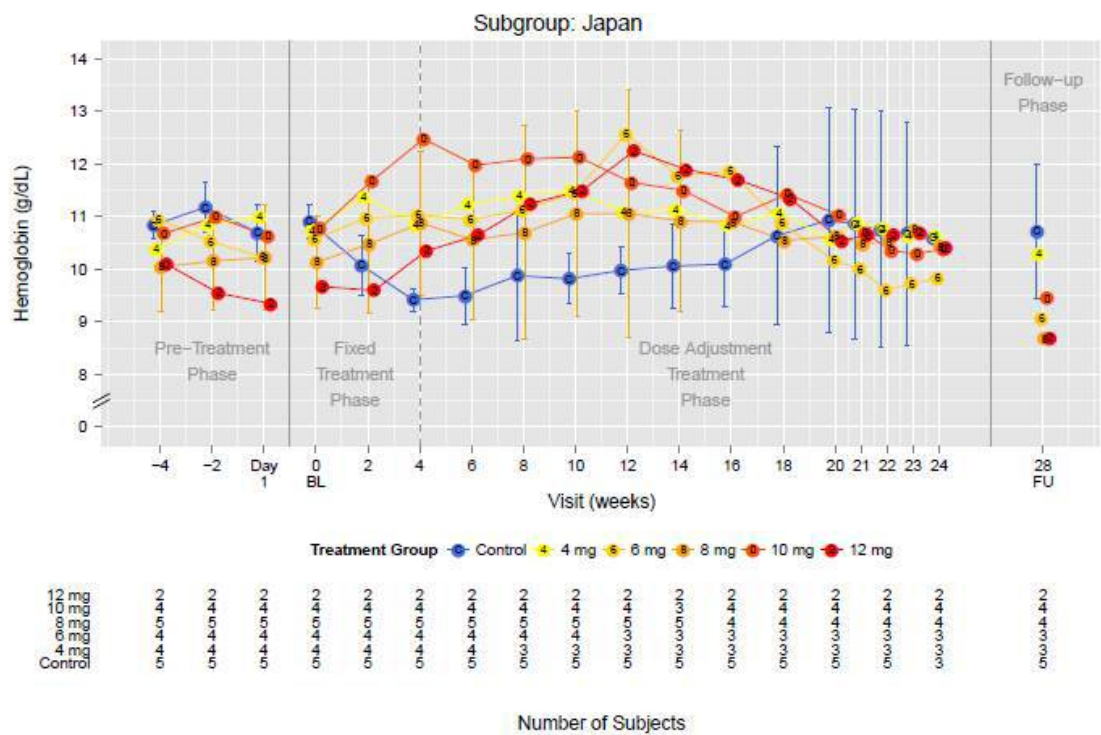


図 25 対照群及びダプロデュスタット各開始用量群における Hgb 値の経時的推移（平均値及び 95%信頼区間）（ITT 集団：日本人サブグループ）

Data Source: PH113633 Supplementary CSR Figure 67.06005
Note: 95% CI not shown where n<5 subjects
Baseline is the average of Week -4, Week -2 and Day 1 visits.
Note: Week position of the Day 1 visit is not plotted to scale.

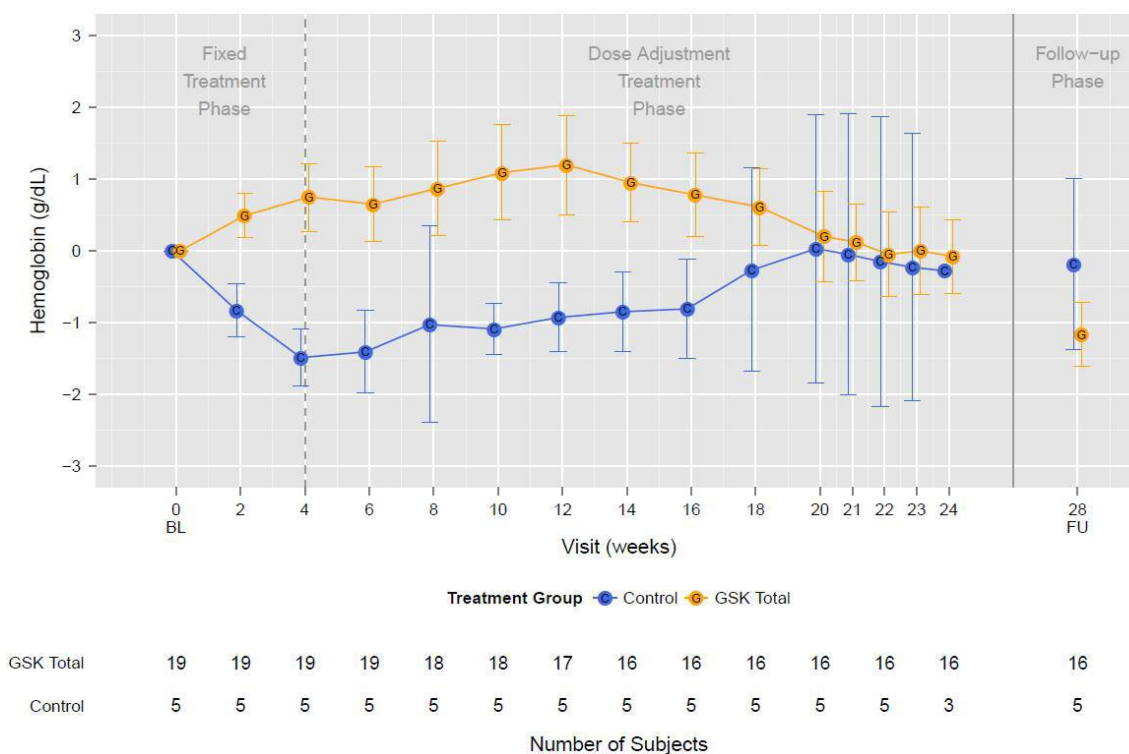


図 26 対照群及びダプロデュスタット群合計における Hgb 値のベースラインからの変化量

(平均値、95%信頼区間) (ITT 集団：日本人サブグループ)

Data Source: PHI13633 Supplementary CSR Figure 7.04

GSK Total = Daprodustat Total

Note: Mid-Week Dialysis Session Hgb displayed only.

Confidence interval for the Control arm at week 24 has been suppressed as sample size is less than 5.

13.2.1.3. 24 週時に Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合

ダプロデュスタット群合計の結果は、日本人サブグループ及び全体集団間で概ね同様であった (表 34)。対照群では全体集団と比較して日本人サブグループで Hgb 値が目標範囲内であった被験者の割合が低かったが、症例数が少なかった (5 例) ことから、日本人サブグループで対照群の結果を解釈するには限界がある。

表 34 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合 (ITT 集団：日本人サブグループ)

Visit	Control (N=5) n (%)	Daprodustat Total (N=19) n (%)	Daprodustat Starting Dose				
			4 mg (N=4) n (%)	6 mg (N=4) n (%)	8 mg (N=5) n (%)	10 mg (N=4) n (%)	12 mg (N=2) n (%)
At Week 20	1 (20)	11 (69)	3 (100)	3 (100)	2 (50)	2 (50)	1 (50)
At Week 24	1 (33)	10 (63)	2 (67)	2 (67)	1 (25)	3 (75)	2 (100)

Data Source: PHI13633 Supplementary CSR Table 7.05

Note: Target Range is defined as Hgb between 10.0 to 11.5 g/dL.

13.2.1.4. 20～24 週時に Hgb 値が目標範囲内であった期間の割合

ダプロデュスタット群合計の結果は、日本人サブグループ及び全体集団間で同様であった (表 35)。対照群では Hgb 値が目標範囲内であった期間の割合の平均値は、全体集団と比

較して日本人サブグループで低かったが、症例数が少なかった（5例）ことから、日本人サブグループで対照群の結果を解釈するのには限界がある。

表 35 20～24 週時に Hgb 値が目標範囲内であった期間の割合 (ITT 集団：日本人サブグループ)

		Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Daprodustat Starting Dose				
				4 mg (N=4)	6 mg (N=4)	8 mg (N=5)	10 mg (N=4)	12 mg (N=2)
Percentage of Time within Target Range	n	5	16	3	3	4	4	2
	Mean	15.17	57.97	74.44	45.83	47.32	57.48	73.74
	(SD)	(31.194)	(37.820)	(25.019)	(47.719)	(54.813)	(34.938)	(27.674)
	25 th percentile	0.00	21.56	50.00	10.00	0.00	32.81	54.17
	Median	0.00	59.23	73.33	27.50	44.64	57.14	73.74
	75 th percentile	5.00	96.65	100.00	100.00	94.64	82.14	93.30
	Min - Max	0.0 - 70.8	0.0 - 100.0	50.0 - 100.0	10.0 - 100.0	0.0 - 100.0	15.6 - 100.0	54.2 - 93.3
Percentage of Time above Target Range	n	5	16	3	3	4	4	2
	Mean	59.00	10.57	8.89	0.00	25.00	8.93	3.35
	(SD)	(53.898)	(26.134)	(15.396)	(0.000)	(50.000)	(17.857)	(4.735)
	25 th percentile	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Median	95.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	3.35
	75 th percentile	100.00	3.35	26.67	0.00	50.00	17.86	6.70
	Min - Max	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 26.7	0.0 - 0.0	0.0 - 100.0	0.0 - 35.7	0.0 - 6.7
Percentage of Time below Target Range	n	5	16	3	3	4	4	2
	Mean	25.83	31.46	16.67	54.17	27.68	33.59	22.92
	(SD)	(43.341)	(38.167)	(28.868)	(47.719)	(48.477)	(41.251)	(32.409)
	25 th percentile	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Median	0.00	5.36	0.00	72.50	5.36	25.00	22.92
	75 th percentile	29.17	61.25	50.00	90.00	55.36	67.19	45.83
	Min - Max	0.0 - 100.0	0.0 - 100.0	0.0 - 50.0	0.0 - 90.0	0.0 - 100.0	0.0 - 84.4	0.0 - 45.8

Data Source: PHI113633 Supplementary CSR Table 7.04

Note: Target Range is defined as Hgb between 10.0 to 11.5 g/dL.

13.2.1.5. 事前に規定した Hgb の中止基準に合致した被験者

日本人サブグループには、Hgb の中止基準に合致した被験者はいなかった。

13.2.2. 薬力学 (PD) マーカー**13.2.2.1. エリスロポエチン (EPO)**

日本人サブグループでは、EPO のベースラインの平均値はすべての投与群で 8.53～15.43 IU/L の範囲であり（表 36）、全体集団の結果と一致していた。24 週時までの試験期間を通して、ダプロデュスタット群合計における EPO 値（投与前値）はベースライン値に近いが下回っており、ダプロデュスタット 1 日 1 回投与による EPO 蓄積はないことが示された。

日本人サブグループで認められた EPO の最大値（中央値）は、対照群と比較してダプロデュスタットのすべての開始用量群で低く（範囲：21.09～149.11 IU/L）、全体集団とも概ね一致していた。

**表 36 EPO (IU/L) の最大値及びベースラインからの最大変化量
(ITT 集団：日本人サブグループ)**

Visit		Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Daprodustat Starting Dose				
				4 mg (N=4)	6 mg (N=4)	8 mg (N=5)	10 mg (N=4)	12 mg (N=2)
Baseline ^a	n ^b	5	19	4	4	5	4	2
	Mean	11.75	11.64	8.53	10.09	14.06	11.38	15.43
	SD	10.980	10.110	6.188	7.518	16.632	7.238	13.612
	Median	5.69	8.69	6.69	8.94	8.69	9.52	15.43
	Min	2.6	2.5	3.3	2.5	2.5	4.8	5.8
	Max	24.4	42.7	17.4	20.0	42.7	21.7	25.1
Maximum Observed EPO	Mean	561.35	116.49	19.36	110.82	110.51	235.21	99.58
	SD	523.617	133.610	7.254	45.573	129.544	220.755	81.381
	Median	686.68	80.35	21.09	101.54	64.93	149.11	99.58
	Min	26.7	9.5	9.5	67.3	22.5	80.4	42.0
	Max	1287.7	562.3	25.8	172.9	338.3	562.3	157.1
Maximum Observed Change from Baseline in EPO	Mean	549.59	104.85	10.83	100.73	96.45	223.82	84.15
	SD	527.466	133.270	6.598	42.969	129.735	222.752	67.769
	Median	663.70	60.80	8.49	90.29	38.53	142.16	84.15
	Min	23.6	6.2	6.2	60.8	20.0	58.7	36.2
	Max	1285.1	552.3	20.2	161.5	325.0	552.3	132.1

Data Source: PH113633 Supplementary CSR Table 7.09

a. Baseline is the last pre-dose value.

b. Number of subjects with baseline measurement and at least 1 post-baseline measurement.

13.2.2.2. 血管内皮増殖因子 (VEGF)

日本人サブグループにおける VEGF のベースラインの幾何平均値は、すべての投与群で 137.93～206.00 ng/L の範囲であった（表 37）。VEGF 値はばらつきが大きく、ダプロデュスタットにおいて VEGF 値の用量依存的な上昇は認められなかったが、これは全体集団での結果と一致していた。

表 37 VEGF 最大値 (ng/L) 及びベースラインからの最大変化量 (ITT 集団 : 日本人サブグループ)

		Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Daprodustat Starting Dose				
				4 mg (N=4)	6 mg (N=4)	8 mg (N=5)	10 mg (N=4)	12 mg (N=2)
Baseline ^a	n ^b	5	19	4	4	5	4	2
	Geometric Mean ^c	205.84	163.15	152.75	186.45	161.06	137.93	206.00
	CV (%) ^d	42.986	44.624	49.714	71.433	24.105	48.671	46.346
	95% CI ^e	(123.45, 343.22)	(132.86, 200.36)	(72.31, 322.66)	(67.12, 517.95)	(119.90, 216.34)	(66.23, 287.28)	(3.91, 10840.83)
	Median	167.00	165.10	179.51	192.13	152.40	157.74	206.00
	Min - Max	141.0 - 360.7	71.0 - 391.6	78.5 - 215.2	83.6 - 391.6	125.6 - 211.2	71.0 - 204.9	150.8 - 281.4
Maximum Observed VEGF	Geometric Mean ^c	277.84	248.38	223.16	281.40	227.83	238.72	322.09
	CV (%) ^d	20.213	38.206	47.788	29.998	38.800	42.286	51.553
	95% CI ^e	(216.72, 356.21)	(207.90, 296.75)	(108.44, 459.23)	(176.39, 448.93)	(143.11, 362.71)	(125.20, 455.17)	(4.11, 25250.69)
	Median	284.70	270.10	223.29	289.95	185.40	225.11	322.09
	Min - Max	207.2 - 346.4	135.2 - 454.0	135.2 - 367.9	191.2 - 390.1	166.8 - 407.4	168.2 - 381.0	228.5 - 454.0
Maximum Observed Change from Baseline in VEGF	Geometric Mean ^f	34.98	52.24	46.10	50.93	41.46	73.07	56.35
	95% CI ^g	(-17.82, 121.72)	(26.27, 83.54)	(4.98, 103.33)	(-36.05, 256.22)	(-6.10, 113.11)	(3.67, 188.94)	(-99.96, 644975.6)
	Median ^h	33.68	72.23	50.79	71.38	43.63	82.21	56.35
	Min - Max ^h	-12.0 - 145.7	-24.6 - 201.1	14.5 - 75.0	-24.6 - 134.3	-17.3 - 92.9	11.6 - 142.1	-18.8 - 201.1

Data Source: PH1113633 Supplementary CSR Table 7.12

a. Baseline is the last pre-dose value.

b. Number of subjects with a value at baseline and a maximum observed change.

c. Geometric Mean: $\exp(\text{mean on log scale})$

d. CV% (Coefficient of Variation) = $100 * \sqrt{\exp((\text{SD on log scale})^2) - 1}$

e. CI for Baseline Geometric Mean: $[\exp(\text{lower limit on log scale}), \exp(\text{upper limit on log scale})]$

f. % Change: $100 * (\exp(\text{Mean change on log scale}) - 1)$

g. % Change 95% CI: $[100 * (\exp(\text{lower limit on log scale}) - 1), 100 * (\exp(\text{upper limit on log scale}) - 1)]$

h. % Change: $100 * (\exp(\text{Change in parameter log scale}) - 1)$

13.2.3. 探索的評価項目

13.2.3.1. 用量調節方法

試験期間を通して、ダプロデュスタット群合計及び対照群における被験者毎の用量調節回数の中央値は2回であった（表 38）。ダプロデュスタット群の被験者では、用量調節の多くは4週時に、続いて12週時に行われた。ダプロデュスタットの最終投与量は0～12 mgの範囲であり、ダプロデュスタット群合計での最終投与量の中央値は4 mgであった。Hgb値が13.0 g/dL以上となり休薬した被験者の割合はダプロデュスタット群合計で42%であった。

全体集団の結果と比較して、休薬した被験者の割合は日本人サブグループで高かった。日本人サブグループと全体集団の間で、用量調節の回数やタイミングに大きな差はみられなかった。

表 38 用量調節の要約 (ITT 集団 : 日本人サブグループ)

		Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Daprodustat Starting Dose				
				4 mg (N=4)	6 mg (N=4)	8 mg (N=5)	10 mg (N=4)	12 mg (N=2)
Subjects with Dose Adjustments	N (%)	5 (100)	18 (95)	3 (75)	4 (100)	5 (100)	4 (100)	2 (100)
Number of Dose Adjustments	n	14	42	6	10	13	8	5
	Mean (SD)	2.8 (1.64)	2.3 (0.84)	2.0 (1.00)	2.5 (0.58)	2.6 (0.89)	2.0 (1.15)	2.5 (0.71)
	Median	2.0	2.0	2.0	2.5	2.0	2.0	2.5
	Mode	2	2	-	2	2	1	-
	Min - Max	1 - 5	1 - 4	1 - 3	2 - 3	2 - 4	1 - 3	2 - 3
Timing of Dose Adjustments ^a , n (%)	Week 4	-	18 (95)	3 (75)	4 (100)	5 (100)	4 (100)	2 (100)
	Week 8	-	3 (16)	1 (25)	1 (25)	1 (20)	0	0
	Week 12	-	13 (68)	1 (25)	3 (75)	5 (100)	2 (50)	2 (100)
	Week 16	-	3 (16)	1 (25)	1 (25)	1 (20)	0	0
	Week 20	-	5 (26)	0	1 (25)	1 (20)	2 (50)	1 (50)
Final Dose ^b	n	5	19	4	4	5	4	2
	Mean (SD)	56.76 (16.881)	4.21 (4.049)	2.50 (1.915)	3.50 (4.435)	6.00 (4.899)	2.50 (3.000)	8.00 (5.657)
	Median	54.35	4.00	3.00	2.00	4.00	2.00	8.00
	Mode	-	4.00	4.00	2.00	4.00	0.00	-
	Min - Max	36.8 - 75.1	0.0 - 12.0	0.0 - 4.0	0.0 - 10.0	0.0 - 12.0	0.0 - 6.0	4.0 - 12.0
Subjects with Dose Withheld ^a , n (%)	-	-	8 (42)	1 (25)	2 (50)	1 (20)	3 (75)	1 (50)
Number of Subjects by Weeks Dose Withheld ^a , n (%)	0	-	11 (58)	3 (75)	2 (50)	4 (80)	1 (25)	1 (50)
	>0-4	-	2 (11)	0	0	1 (20)	1 (25)	0
	>4-8	-	4 (21)	0	2 (50)	0	1 (25)	1 (50)
	>8-12	-	1 (5)	1 (25)	0	0	0	0
	>12	-	1 (5)	0	0	0	1 (25)	0

Data Source: PHI113633 Supplementary CSR Table 7.13

a. Dose hold and Timing of Dose Adjustments information is applicable to Daprodustat arms only.

b. ESA dose is standardized in terms of Epoetin IV dose and reported in IU/kg/Week, Daprodustat Dose is in mg.

13.2.3.2. 静注鉄の投与

日本人サブグループでは、ダプロデュスタット群合計の 19 例中 13 例、対照群の 5 例中 5 例の被験者がベースライン時に静注鉄の投与を受けていた。ベースライン時の静注鉄の平均投与量は両群で同程度であった（両群とも 2.9 mg）。最終来院日（24 週時を含む）での静注鉄の平均投与量は、対照群（20.6 mg/日）と比較してダプロデュスタット群合計（12.9 mg/日）で低かった。

日本人サブグループと全体集団の間に明らかな差はみられなかった。

13.3. 安全性の結果

13.3.1. 治験薬の曝露

日本人サブグループのダプロデュスタットの曝露期間は、全体の平均値が 153.4 日、中央値が 168.0 日であり、ダプロデュスタットの各開始用量群を通じて同程度であった（表 39）。日本人サブグループのこれらの結果は、全体集団の結果と同様であった。

表 39 ダプロデュスタットの曝露状況（Safety 集団：日本人サブグループ）

		Daprodustat Total (N=19)	Daprodustat Starting Dose ^a				
			4 mg (N=4)	6 mg (N=4)	8 mg (N=5)	10 mg (N=4)	12 mg (N=2)
Days on study drug	Mean	153.4	137.8	145.8	156.2	166.0	167.5
	(SD)	(36.17)	(61.84)	(46.50)	(28.62)	(3.37)	(0.71)
	Median	168.0	168.5	169.0	169.0	167.5	167.5
	Min - Max	45 - 169	45 - 169	76 - 169	105 - 169	161 - 168	167 - 168
Average Dose (mg)	Mean	5.3	3.5	4.1	7.0	4.6	8.8
	(SD)	(2.94)	(1.66)	(2.43)	(2.31)	(2.22)	(5.87)
	Median	5.3	3.6	3.0	5.4	5.1	8.8
	Min - Max	1 - 13	1 - 5	3 - 8	5 - 10	2 - 7	5 - 13
Cumulative dose (mg)	Mean	824.8	487.0	515.5	1116.8	780.5	1478.0
	(SD)	(518.19)	(358.24)	(71.58)	(472.32)	(372.95)	(998.43)
	Median	724.0	452.0	510.0	908.0	859.0	1478.0
	Min - Max	148 - 2184	148 - 896	454 - 588	560 - 1692	280 - 1124	772 - 2184

Data Source: PHII13633 Supplementary CSR Table 8.01

a. Note that subjects were on Daprodustat starting doses only during the first 4 weeks of the study; thereafter, doses were titrated as needed to maintain Hgb values.

13.3.2. 有害事象

日本人サブグループの有害事象の概要を表 40 に示す。

表 40 有害事象の概要 (Safety 集団 : 日本人サブグループ)

Adverse Event Category	Control (N=5) n (%)	Daprodustat Total (N=19) n (%)	Daprodustat Starting Dose				
			4 mg (N=4) n (%)	6 mg (N=4) n (%)	8 mg (N=5) n (%)	10 mg (N=4) n (%)	12 mg (N=2) n (%)
On-therapy AEs up to Week 4	1 (20)	8 (42)	3 (75)	1 (25)	3 (60)	1 (25)	0
On-therapy AEs	5 (100)	19 (100)	4 (100)	4 (100)	5 (100)	4 (100)	2 (100)
On-therapy Treatment-related AEs	0	2 (11)	1 (25)	1 (25)	0	0	0
On-therapy Fatal SAEs	0	0	0	0	0	0	0
On-therapy SAEs up to Week 4	0	1 (5)	1 (25)	0	0	0	0
On-therapy SAEs	0	4 (21)	1 (25)	1 (25)	0	2 (50)	0
On-therapy Treatment-related SAEs	0	1 (5)	0	1 (25)	0	0	0
On-therapy AEs Leading to Withdrawal	0	3 (16)	1 (25)	1 (25)	1 (20)	0	0
On-therapy AEs of Special Interest	0	3 (16)	1 (25)	1 (25)	1 (20)	0	0

Data Source: PH113633 Supplementary CSR Table 8.02, Table 8.03, Table 8.07, Table 8.09, Table 8.10, Table 8.12, Table 8.13, Table 8.14

Note: Up to Week 4 is defined as happening on or before each subject's Week 4 visit.

Note: AEs are coded using MedDRA 17.0. Subjects reporting 1 or more events of the same AE are counted once.

13.3.2.1. 比較的良好にみられた有害事象

治療期開始後 4 週間以内に発現した有害事象

治療期開始後 4 週間では、プラセボ投与を受けた対照群と比較して、ダプロデュスタット群合計で有害事象を発現した被験者の割合が高かった (表 41)。しかし、いずれの投与群でも 2 例以上の日本人被験者にみられた有害事象はなかった。

全体集団と一致して、ダプロデュスタット各開始用量群でみられた有害事象の発現割合又は種類には、用量依存的な傾向は認められなかった。

表 41 治療期開始後 4 週間以内に発現した有害事象 (Safety 集団 : 日本人サブグループ)

Preferred Term	Control (N=5) n (%)	Daprodustat Starting Dose				
		4 mg (N=4) n (%)	6 mg (N=4) n (%)	8 mg (N=5) n (%)	10 mg (N=4) n (%)	12 mg (N=2) n (%)
有害事象発現例数	1 (20)	3 (75)	1 (25)	3 (60)	1 (25)	0
悪寒	0	0	0	1 (20)	0	0
毛包炎	0	0	0	0	1 (25)	0
胃腸炎	0	1 (25)	0	0	0	0
麦粒腫	0	1 (25)	0	0	0	0
高尿酸血症	0	1 (25)	0	0	0	0
低血糖症	0	0	0	0	1 (25)	0
倦怠感	0	0	1 (25)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (20)	0	0
筋肉痛	0	0	0	1 (20)	0	0
鼻咽頭炎	1 (20)	0	1 (25)	0	0	0

Data Source: PH113633 Supplementary CSR Table 8.02

MedDRA Ver. 17.0/ MedDRA J Ver. 17.0.

Note: Subjects reporting 1 or more events of the same AE are counted once.

Note: Up to Week 4 is defined as happening on or before each subject's Week 4 visit.

治療期間中に発現した有害事象

日本人サブグループで、よくみられた有害事象を表 42 に示す。最もよくみられた有害事象は両群ともに鼻咽頭炎であった。ダプロデュスタット群合計で対照群よりも発現割合が高かったのは、挫傷、下痢、筋肉痛、関節痛、胃腸炎、四肢痛であった。

表 42 治療期間中に発現した有害事象（いずれかの投与群の 2 例以上に発現）
(Safety 集団：日本人サブグループ)

Preferred Term	Control (N=5) n (%)	Daprodustat Total (N=19) n (%)	Daprodustat Starting Dose				
			4 mg (N=4) n (%)	6 mg (N=4) n (%)	8 mg (N=5) n (%)	10 mg (N=4) n (%)	12 mg (N=2) n (%)
有害事象発現例数	5 (100)	19 (100)	4 (100)	4 (100)	5 (100)	4 (100)	2 (100)
鼻咽頭炎	2 (40)	7 (37)	1 (25)	3 (75)	0	2 (50)	1 (50)
挫傷	0	3 (16)	1 (25)	1 (25)	0	1 (25)	0
下痢	0	3 (16)	1 (25)	0	2 (40)	0	0
筋肉痛	0	3 (16)	1 (25)	1 (25)	1 (20)	0	0
関節痛	0	2 (11)	1 (25)	1 (25)	0	0	0
食欲減退	1 (20)	2 (11)	1 (25)	0	1 (20)	0	0
胃腸炎	0	2 (11)	1 (25)	0	1 (20)	0	0
四肢痛	0	2 (11)	0	0	2 (40)	0	0

Data Source: PHI113633 Supplementary CSR Table 8.03

MedDRA Ver. 17.0/ MedDRA J Ver. 17.0

Note: Subjects reporting 1 or more events of the same AE are counted once.

13.3.2.2. 治験薬と因果関係のある有害事象

日本人サブグループでは、ダプロデュスタット群合計の 2 例（11%）に治験薬と因果関係がある有害事象（急性心筋梗塞及び関節痛）がみられたのに対し、対照群ではみられなかった（表 43）。

表 43 治験薬と因果関係のある有害事象（Safety 集団：日本人サブグループ）

Preferred Term	Control (N=5) n (%)	Daprodustat Total (N=19) n (%)	Daprodustat Starting Dose				
			4 mg (N=4) n (%)	6 mg (N=4) n (%)	8 mg (N=5) n (%)	10 mg (N=4) n (%)	12 mg (N=2) n (%)
有害事象発現例数	0	2 (11)	1 (25)	1 (25)	0	0	0
急性心筋梗塞	0	1 (5)	0	1 (25)	0	0	0
関節痛	0	1 (5)	1 (25)	0	0	0	0

Data Source: PHI113633 Supplementary CSR Table 8.07

MedDRA Ver. 17.0/ MedDRA J Ver. 17.0

Note: Subjects reporting 1 or more events of the same AE are counted once.

13.3.2.3. 重症度別の有害事象

日本人サブグループで治療期間中に報告された有害事象の大半は、軽度（ダプロデュスタット群合計 79%、対照群 80%）又は中等度（ダプロデュスタット群合計 16%、対照群 20%）であった。重度の有害事象は 10 mg 群の 1 例（25%）に報告された前立腺炎のみであった。

13.3.3. 死亡

試験期間中に日本人サブグループにおいて死亡例は認められなかった。

13.3.4. 重篤な有害事象

治療期開始後 4 週間以内に発現した重篤な有害事象

治療期開始後 4 週間以内に、4 mg 群の日本人被験者 1 例（25%）に重篤な有害事象である胃腸炎がみられた。本事象は治験薬と因果関係がないと判断された。対照群では 4 週時までには重篤な有害事象はみられなかった。

治療期間中に発現した重篤な有害事象

ダプロデュスタット群合計の日本人被験者 4 例（21%）に重篤な有害事象がみられた（表 44）。いずれの投与群でも 2 例以上の被験者にみられた重篤な有害事象はなかった。対照群では重篤な有害事象はみられなかった。

表 44 治療期間中に発現した重篤な有害事象（Safety 集団：日本人サブグループ）

Preferred Term	Control (N=5) n (%)	Daprodustat Total (N=19) n (%)	Daprodustat Starting Dose				
			4 mg (N=4) n (%)	6 mg (N=4) n (%)	8 mg (N=5) n (%)	10 mg (N=4) n (%)	12 mg (N=2) n (%)
有害事象発現例数	0	4 (21)	1 (25)	1 (25)	0	2 (50)	0
急性心筋梗塞	0	1 (5)	0	1 (25)	0	0	0
胃腸炎	0	1 (5)	1 (25)	0	0	0	0
前立腺炎	0	1 (5)	0	0	0	1 (25)	0
脊椎圧迫骨折	0	1 (5)	0	0	0	1 (25)	0

Data Source: PHII13633 Supplementary CSR Table 8.10

MedDRA Ver. 17.0/ MedDRA J Ver. 17.0

Note: Subjects reporting 1 or more events of the same AE are counted once.

13.3.5. 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

日本人サブグループでは、ダプロデュスタット群合計の 3 例（16%）が有害事象により早期に治験薬投与を中止した（表 45）。このうち 1 例は急性心筋梗塞、1 例は関節痛、1 例はγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。

表 45 治験薬の投与中止に至った有害事象（Safety 集団：日本人サブグループ）

Preferred Term	Control (N=5) n (%)	Daprodustat Total (N=19) n (%)	Daprodustat Starting Dose				
			4 mg (N=4) n (%)	6 mg (N=4) n (%)	8 mg (N=5) n (%)	10 mg (N=4) n (%)	12 mg (N=2) n (%)
有害事象発現例数	0	3 (16)	1 (25)	1 (25)	1 (20)	0	0
急性心筋梗塞	0	1 (5)	0	1 (25)	0	0	0
関節痛	0	1 (5)	1 (25)	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (5)	0	0	1 (20)	0	0

Data Source: PHII13633 Supplementary CSR Table 8.13

MedDRA Ver. 17.0/ MedDRA J Ver. 17.0

Note: Subjects reporting 1 or more events of the same AE are counted once.

13.3.6. 特に関心のある有害事象

日本人サブグループでは、治療期間中にダプロデュスタット群合計の3例（16%）で特に関心のある有害事象が報告された（表 46）。特に関心のある有害事象のうち、2例以上にみられた事象はなかった。対照群では特に関心のある有害事象はみられなかった。

表 46 特に関心のある治療期間中の有害事象（Safety 集団：日本人サブグループ）

AESI Preferred Term	Control (N=5) n (%)	Daprodustat Total (N=19) n (%)	Daprodustat Starting Dose				
			4 mg (N=4) n (%)	6 mg (N=4) n (%)	8 mg (N=5) n (%)	10 mg (N=4) n (%)	12 mg (N=2) n (%)
有害事象発現例数	0	3 (16)	1 (25)	1 (25)	1 (20)	0	0
過度の赤血球生成に続発する血栓症及び／又は組織虚血	0	0	0	0	0	0	0
心筋症	0	0	0	0	0	0	0
肺動脈性肺高血圧	0	0	0	0	0	0	0
癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発	0	0	0	0	0	0	0
食道及び胃粘膜びらんの発現	0	0	0	0	0	0	0
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	0	1 (5)	0	1 (25)	0	0	0
急性心筋梗塞	0	1 (5)	0	1 (25)	0	0	0
増殖性網膜症、黄斑浮腫、脈絡膜血管新生	0	1 (5)	0	0	1 (20)	0	0
黄斑浮腫	0	1 (5)	0	0	1 (20)	0	0
関節リウマチの増悪	0	1 (5)	1 (25)	0	0	0	0
関節痛	0	1 (5)	1 (25)	0	0	0	0

Data Source: PH1113633 Supplementary CSR Table 8.14

MedDRA Ver. 17.0/ MedDRA J Ver. 17.0

Note: Subjects reporting 1 or more events of the same AE are counted once for the reported AE. AEs of special interest are manually-selected at the patient-level (i.e. following case-by-case blinded review) collected text has been abbreviated for reporting purposes as shown. 1.Excessive erythropoiesis sequelae="Excessive erythropoiesis (polycythemia) leading to thrombosis and/or tissue ischemia" 2.Fatal, CV and thromboembolic events="All cause mortality, MI, stroke, congestive heart failure, venous thromboembolism, thrombosis of vascular access" 3.Cancer progression or recurrence="Increased cancer-related mortality, tumor progression or recurrence" 4.Esophageal and gastric erosions="Esophageal and gastric erosions (e.g. upper GI bleeding, severe abdominal pain, upper GI perforations)" 5.Retinal and choroidal neovascularization="Proliferative retinopathy, macular edema, choroidal neovascularization"

13.3.6.1. 主要心血管イベント (MACE)

ダプロデュスタット群合計の日本人被験者1例が、MACE及びMACE+[1]とみなされる急性心筋梗塞を発現した（表 47）。本事象は治験薬と因果関係があると判断された。対照群ではMACEはみられなかった。

表 47 MACE の発現割合（Safety 集団：日本人サブグループ）

	Control (N=5) n (%)	Daprodustat Total (N=19) n (%)	Daprodustat Starting Dose				
			4 mg (N=4) n (%)	6 mg (N=4) n (%)	8 mg (N=5) n (%)	10 mg (N=4) n (%)	12 mg (N=2) n (%)
Any MACE event	0	1 (5) ^a	0	1 (25) ^a	0	0	0
Any MACE+[1] event	0	1 (5) ^a	0	1 (25) ^a	0	0	0
All Cause Mortality	0	0	0	0	0	0	0
CV Death	0	0	0	0	0	0	0

	Control (N=5) n (%)	Daprodustat Total (N=19) n (%)	Daprodustat Starting Dose				
			4 mg (N=4) n (%)	6 mg (N=4) n (%)	8 mg (N=5) n (%)	10 mg (N=4) n (%)	12 mg (N=2) n (%)
MI (fatal or non-fatal)	0	1 (5) ^a	0	1 (25) ^a	0	0	0
Stroke (fatal or non-fatal)	0	0	0	0	0	0	0
Heart Failure (CV Death and Hospitalization due to heart failure)	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: PH113633 Supplementary CSR Table 8.15

Note: A composite MACE is defined as all cause mortality, a non-fatal MI or a non-fatal stroke.

Note: MACE+[1] is defined as a MACE defined event or hospitalization for heart failure.

Note: No subjects experienced a stroke (fatal or non-fatal).

a. Although 1 event each is displayed as MACE and its applicable components, each of them corresponds to only 1 event of acute myocardial infarction that occurred in Subject [REDACTED].

13.3.7. 臨床検査値の評価

日本人サブグループでは、臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した臨床検査値（血液学的及び生化学的検査）はほとんどみられなかった（表 48）。ダプロデュスタットは対照薬と比較した際に、安全性上の懸念を示唆するような明らかなシグナルはなかった。

表 48 治療期間中のいずれかの時点で、臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した血液学的検査値及び生化学的検査値（Safety 集団：日本人サブグループ）

Lab Test	Category	Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Daprodustat Starting Dose				
				4 mg (N=4)	6 mg (N=4)	8 mg (N=5)	10 mg (N=4)	12 mg (N=2)
Hematology, n (%)								
Leukocytes (10 ⁹ /L)	n	5	19	4	4	5	4	2
	High	0	0	0	0	0	0	0
	Low	0	6 (32)	0	1 (25)	2 (40)	1 (25)	2 (100)
Neutrophils (10 ⁹ /L)	n	5	19	4	4	5	4	2
	Low	0	0	0	0	0	0	0
Lymphocytes (10 ⁹ /L)	n	5	19	4	4	5	4	2
	Low	0	0	0	0	0	0	0
Platelets (10 ⁹ /L)	n	5	19	4	4	5	4	2
	High	0	0	0	0	0	0	0
	Low	0	1 (5)	0	0	0	1 (25)	0
Chemistry, n (%)								
Potassium (mmol/L)	n	5	19	4	4	5	4	2
	High	0	2 (11)	0	0	0	1 (25)	1 (50)
	Low	1 (20)	0	0	0	0	0	0
Glucose (mmol/L)	n	5	19	4	4	5	4	2
	High	0	0	0	0	0	0	0
	Low	0	3 (16)	0	0	0	1 (25)	2 (100)
Calcium Corrected (mmol/L)	n	5	19	4	4	5	4	2
	High	0	0	0	0	0	0	0
	Low	0	0	0	0	0	0	0
Phosphate (mmol/L)	n	5	19	4	4	5	4	2
	High	2 (40)	14 (74)	3 (75)	3 (75)	4 (80)	2 (50)	2 (100)
	Low	0	0	0	0	0	0	0
Magnesium (mmol/L)	n	5	19	4	4	5	4	2
	High	0	0	0	0	0	0	0
	Low	0	0	0	0	0	0	0
Alkaline Phosphatase	n	5	19	4	4	5	4	2
	High	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: PH113633 Supplementary CSR Table 8.19

Note: Percentages are based on the number of subjects within the particular visit.

13.3.8. その他の安全性評価

日本人サブグループでは、いずれの投与群にもバイタルサイン、心電図、心エコーパラメータ及び眼科検査において臨床的に意味のある差は認められなかった。

13.3.9. 妊娠

試験期間中に日本人サブグループで妊娠は認められなかった。

13.4. 結論

日本人被験者では症例数が少ないものの全体的にダプロデュスタットの開始用量となる可能性のある用量において用量依存的な Hgb 上昇の傾向がみられた。本試験に適用された用量調節方法を用いてダプロデュスタットが投与された場合に、安定用量の ESA から切り替えた後 24 週間まで ESA と同様に Hgb 値を目標範囲の 10.0～11.5 g/dL 内に維持できることが示唆された。本試験では、日本人患者に特有の安全性の懸念は特定されなかった。日本人被験者におけるダプロデュスタットの有効性及び安全性は全体集団と概ね一致していた。

14. 報告書の日付

総括報告書（全体集団）： 年 月

総括報告書補遺（日本人サブグループ）： 年 月

表PHI113633-1 投与中止に至った有害事象の一覧

Treatment : Control

Site ID/ Country	Unique Subject ID	Age (y)/ Sex/ Race	Preferred Term	Time Since 1st Dose	Duration	Relation to Study Drug	Intensity	Serious	Action Taken	Outcome
RUSSIA N FEDERA TION		31/ Male/ WHITE	Constipation 便秘	2 d	21 d	Yes	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
RUSSIA N FEDERA TION		61/ Female/ WHITE	Dyspepsia 消化不良	3 d	13 d	Yes	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
AUSTRA LIA		61/ Female/ WHITE	Pruritus そう痒症	24 d	10 d	Yes	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

Data Source: PHI113633 CSR Listing 8.07
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_withdrawal.sas 1.863.926.220

表PHI113633-1 投与中止に至った有害事象の一覧

Treatment : Daprodustat Total

Site ID/ Country	Unique Subject ID	Age (y)/ Sex/ Race	Preferred Term	Time Since 1st Dose	Duration	Relation to Study Drug	Intensity	Serious	Action Taken	Outcome
CANADA		71 Female/ WHITE	Gastrointestinal haemorrhage 胃腸出血	75 d	1 d	Yes	MILD	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
CANADA		71 Male/ WHITE	Lung neoplasm malignant 肺の悪性新生物	64 d	-	No	MODERATE	Yes	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
CANADA		71 Male/ WHITE	Pulmonary arterial pressure increased 肺動脈圧上昇	62 d	85 d	No	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
CANADA		51 Female/ WHITE	Acute myocardial infarction 急性心筋梗塞	28 d	27 d	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	FATAL
CANADA		31 Male/ WHITE	Diarrhoea 下痢	13 d	26 d	No	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
JAPAN		61 Male/ ASIAN	Gamma-glutamyltransferase increased γ-グルタミルトランスフェラーゼ 増加	104 d	-	No	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
JAPAN		71 Male/ ASIAN	Acute myocardial infarction 急性心筋梗塞	62 d	23 d	Yes	MODERATE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
JAPAN		51 Male/ ASIAN	Arthralgia 関節痛	32 d	-	Yes	MILD	No	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
UNITED KINGDOM		51 Female/ WHITE	Anaemia 貧血	22 d	13 d	Yes	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE

Data Source: PHI113633 CSR Listing 8.07
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_withdrawal.sas 1.863.926.220

表PHI113633-1 投与中止に至った有害事象の一覧

Treatment : Daprodustat Total

Site ID/ Country	Unique Subject ID	Age (y)/ Sex/ Race	Preferred Term	Time Since 1st Dose	Duration	Relation to Study Drug	Intensity	Serious	Action Taken	Outcome
UNITED STATES		71 Male/ BLACK OR AFRICAN AMERICAN	Cardiac arrest 心停止	162 d	1 d	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	FATAL
SPAIN		71 Female/ WHITE	Rectal haemorrhage 直腸出血	139 d	17 d	No	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
RUSSIAN FEDERATION		31 Male/ WHITE	Hypertension 高血圧	57 d	48 d	Yes	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
RUSSIAN FEDERATION		51 Male/ WHITE	Hypertension 高血圧	29 d	42 d	No	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
RUSSIAN FEDERATION		31 Female/ WHITE	Oligomenorrhoea 希発月経	20 d	13 d	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
			Uterine inflammation 子宮の炎症	20 d	13 d	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
RUSSIAN FEDERATION		61 Male/ WHITE	Cardiac arrest 心停止	85 d	1 d	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	FATAL

Data Source: PHI113633 CSR Listing 8.07

MedDRA ver.17.0/J 17.0

Population: Safety

phi113633_withdrawal.sas 1.863.926.220

表PHI113633-1 投与中止に至った有害事象の一覧

Treatment : Daprodustat Total

Site ID/ Country	Unique Subject ID	Age (y)/ Sex/ Race	Preferred Term	Time Since 1st Dose	Duration	Relation to Study Drug	Intensity	Serious	Action Taken	Outcome
RUSSIA N FEDERA TION		4 Male/ WHITE	Hypertension 高血圧	94 d	25 d	Yes	SEVERE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
RUSSIA N FEDERA TION		6 Female/ WHITE	Hypertension 高血圧	71 d	29 d	Yes	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
GERMA NY		6 Male/ BLACK OR AFRICAN AMERICAN	Plasma cell myeloma 形質細胞性骨髄腫	15 d	113 d	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Cardiac failure 心不全	75 d	53 d	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Amyloidosis アミロイドーシス	91 d	37 d	No	SEVERE	Yes	NOT APPLICABLE	FATAL
GERMA NY		6 Male/ WHITE	Asthenia 無力症	43 d	-	Yes	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
CZECH REPUBLI C		5 Male/ WHITE	Acute myocardial infarction 急性心筋梗塞	22 d	5 d	Yes	MODERATE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

Data Source: PHI113633 CSR Listing 8.07
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_withdrawal.sas 1.863.926.220

表PHI113633-1 投与中止に至った有害事象の一覧

Treatment : Daprodustat Total

Site ID/ Country	Unique Subject ID	Age (y)/ Sex/ Race	Preferred Term	Time Since 1st Dose	Duration	Relation to Study Drug	Intensity	Serious	Action Taken	Outcome
RUSSIA N FEDERA TION		21/ Male/ WHITE	Alanine aminotransferase increased アラニンアミノトランスフェラーゼ 増加	29 d	13 d	Yes	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
CZECH REPUBLIC		61/ Male/ WHITE	Hypertensive crisis 高血圧クリーゼ	125 d	9 d	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
POLAND		61/ Male/ WHITE	Radicular syndrome 根症候群	80 d	-	No	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
RUSSIA N FEDERA TION		31/ Female/ WHITE	Purpura 紫斑	12 d	21 d	No	MILD	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
RUSSIA N FEDERA TION		51/ Male/ WHITE	Pulmonary arterial pressure increased 肺動脈圧上昇	63 d	1 d	Yes	MILD	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
RUSSIA N FEDERA TION		51/ Male/ WHITE	Anaemia 貧血	77 d	58 d	Yes	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE

Data Source: PHI113633 CSR Listing 8.07
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_withdrawal.sas 1.863.926.220

表PHI113633-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
有害事象発現例数 ANY EVENT	31 (79.5%)	129 (72.9%)	4 (10.3%)	23 (13.0%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	6 (15.4%)	47 (26.6%)	0	0
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	5 (12.8%)	15 (8.5%)	0	0
肺炎 Pneumonia	0	4 (2.3%)	0	0
気管支炎 Bronchitis	0	3 (1.7%)	0	0
尿路感染 Urinary tract infection	0	3 (1.7%)	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	0	2 (1.1%)	0	0
胃腸炎 Gastroenteritis	0	2 (1.1%)	0	0
大葉性肺炎 Lobar pneumonia	0	2 (1.1%)	0	0
上気道感染 Upper respiratory tract infection	0	2 (1.1%)	0	0
動静脈瘻部位感染 Arteriovenous fistula site infection	0	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae.sas 1.865.145.180

表PHI113633-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
菌血症 Bacteraemia	0	1 (0.6%)	0	0
細菌性疾患キャリアー Bacterial disease carrier	0	1 (0.6%)	0	0
カテーテル留置部位感染 Catheter site infection	0	1 (0.6%)	0	0
ウイルス性結膜炎 Conjunctivitis viral	0	1 (0.6%)	0	0
サイトメガロウイルス感染 Cytomegalovirus infection	0	1 (0.6%)	0	0
憩室炎 Diverticulitis	0	1 (0.6%)	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染 Epstein-Barr virus infection	0	1 (0.6%)	0	0
毛包炎 Folliculitis	0	1 (0.6%)	0	0
ヘルペスウイルス感染 Herpes virus infection	0	1 (0.6%)	0	0
带状疱疹 Herpes zoster	0	1 (0.6%)	0	0
麦粒腫 Hordeolum	0	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae.sas 1.865.145.180

表PHI113633-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
潜伏結核 Latent tuberculosis	0	1 (0.6%)	0	0
食道カンジダ症 Oesophageal candidiasis	0	1 (0.6%)	0	0
口腔ヘルペス Oral herpes	0	1 (0.6%)	0	0
骨髄炎 Osteomyelitis	0	1 (0.6%)	0	0
歯周炎 Periodontitis	0	1 (0.6%)	0	0
腹膜炎 Peritonitis	0	1 (0.6%)	0	0
再発性せつ Recurring skin boils	0	1 (0.6%)	0	0
気道感染 Respiratory tract infection	0	1 (0.6%)	0	0
足部白癬 Tinea pedis	0	1 (0.6%)	0	0
敗血症 Sepsis	1 (2.6%)	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	9 (23.1%)	43 (24.3%)	2 (5.1%)	4 (2.3%)

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae.sas 1.865.145.180

表PHI113633-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
下痢 Diarrhoea	2 (5.1%)	16 (9.0%)	0	0
悪心 Nausea	0	13 (7.3%)	0	1 (0.6%)
嘔吐 Vomiting	1 (2.6%)	7 (4.0%)	0	0
腹痛 Abdominal pain	0	5 (2.8%)	0	0
歯痛 Toothache	0	4 (2.3%)	0	0
便秘 Constipation	1 (2.6%)	3 (1.7%)	1 (2.6%)	0
胃炎 Gastritis	1 (2.6%)	3 (1.7%)	0	1 (0.6%)
腸管ポリープ Intestinal polyp	0	2 (1.1%)	0	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	0	1 (0.6%)	0	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	0	1 (0.6%)	0	0
齲歯 Dental caries	0	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae.sas 1.865.145.180

表PHI113633-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
消化不良 Dyspepsia	2 (5.1%)	1 (0.6%)	1 (2.6%)	0
嚥下障害 Dysphagia	0	1 (0.6%)	0	0
びらん性十二指腸炎 Erosive duodenitis	0	1 (0.6%)	0	0
軟便 Faeces soft	0	1 (0.6%)	0	0
胃ポリープ Gastric polyps	0	1 (0.6%)	0	0
びらん性胃炎 Gastritis erosive	0	1 (0.6%)	0	0
胃腸出血 Gastrointestinal haemorrhage	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
胃食道逆流性疾患 Gastroesophageal reflux disease	0	1 (0.6%)	0	0
歯肉出血 Gingival bleeding	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
血便排泄 Haematochezia	0	1 (0.6%)	0	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	0	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae.sas 1.865.145.180

表PHI113633-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
直腸出血 Rectal haemorrhage	0	1 (0.6%)	0	0
口内炎 Stomatitis	0	1 (0.6%)	0	0
胃腸音異常 Gastrointestinal sounds abnormal	1 (2.6%)	0	0	0
大腸ポリープ Large intestine polyp	1 (2.6%)	0	0	0
歯の知覚過敏 Sensitivity of teeth	1 (2.6%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	6 (15.4%)	27 (15.3%)	0	0
透析関連合併症 Dialysis related complication	0	5 (2.8%)	0	0
挫傷 Contusion	0	4 (2.3%)	0	0
転倒 Fall	0	2 (1.1%)	0	0
足関節部骨折 Ankle fracture	0	1 (0.6%)	0	0
動静脈瘻瘤 Arteriovenous fistula aneurysm	0	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae.sas 1.865.145.180

表PHI113633-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
動静脈瘻部位合併症 Arteriovenous fistula site complication	0	1 (0.6%)	0	0
動静脈瘻血栓症 Arteriovenous fistula thrombosis	1 (2.6%)	1 (0.6%)	0	0
動静脈グラフト部位出血 Arteriovenous graft site haemorrhage	0	1 (0.6%)	0	0
節足動物刺傷 Arthropod sting	1 (2.6%)	1 (0.6%)	0	0
胸部損傷 Chest injury	0	1 (0.6%)	0	0
移植片血栓症 Graft thrombosis	0	1 (0.6%)	0	0
血液透析合併症 Haemodialysis complication	0	1 (0.6%)	0	0
手骨折 Hand fracture	0	1 (0.6%)	0	0
頭部損傷 Head injury	0	1 (0.6%)	0	0
上腕骨骨折 Humerus fracture	0	1 (0.6%)	0	0
切開部位紅斑 Incision site erythema	0	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae.sas 1.865.145.180

表PHI113633-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
裂傷 Laceration	0	1 (0.6%)	0	0
処置後浮腫 Post procedural oedema	0	1 (0.6%)	0	0
処置による低血圧 Procedural hypotension	0	1 (0.6%)	0	0
処置による疼痛 Procedural pain	0	1 (0.6%)	0	0
処置部位反応 Procedural site reaction	0	1 (0.6%)	0	0
脊椎圧迫骨折 Spinal compression fracture	0	1 (0.6%)	0	0
血管グラフト血栓症 Vascular graft thrombosis	0	1 (0.6%)	0	0
肉離れ Muscle strain	1 (2.6%)	0	0	0
処置による出血 Procedural haemorrhage	1 (2.6%)	0	0	0
シャント狭窄 Shunt stenosis	1 (2.6%)	0	0	0
シャント血栓症 Shunt thrombosis	1 (2.6%)	0	0	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae.sas 1.865.145.180

表PHI113633-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (15.4%)	26 (14.7%)	0	2 (1.1%)
背部痛 Back pain	4 (10.3%)	7 (4.0%)	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	0	6 (3.4%)	0	0
筋肉痛 Myalgia	0	6 (3.4%)	0	0
関節痛 Arthralgia	1 (2.6%)	5 (2.8%)	0	1 (0.6%)
四肢痛 Pain in extremity	0	4 (2.3%)	0	1 (0.6%)
変形性関節症 Osteoarthritis	0	3 (1.7%)	0	1 (0.6%)
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	0	1 (0.6%)	0	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	0	1 (0.6%)	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	0	1 (0.6%)	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	0	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae.sas 1.865.145.180

表PHI113633-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	0	1 (0.6%)	0	0
頸部痛 Neck pain	1 (2.6%)	1 (0.6%)	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	0	1 (0.6%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	4 (10.3%)	26 (14.7%)	0	4 (2.3%)
無力症 Asthenia	0	5 (2.8%)	0	3 (1.7%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	1 (2.6%)	5 (2.8%)	0	0
悪寒 Chills	1 (2.6%)	3 (1.7%)	0	0
疲労 Fatigue	0	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)
倦怠感 Malaise	0	2 (1.1%)	0	0
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	0	2 (1.1%)	0	0
疼痛 Pain	0	2 (1.1%)	0	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae.sas 1.865.145.180

表PHI113633-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
医療機器関連の血栓症 Thrombosis in device	0	2 (1.1%)	0	0
カテーテル留置部位疼痛 Catheter site pain	0	1 (0.6%)	0	0
不快感 Discomfort	0	1 (0.6%)	0	0
顔面浮腫 Face oedema	2 (5.1%)	1 (0.6%)	0	0
ヘルニア Hernia	0	1 (0.6%)	0	0
腫瘍 Mass	0	1 (0.6%)	0	0
医療機器合併症 Medical device complication	0	1 (0.6%)	0	0
浮腫 Oedema	1 (2.6%)	1 (0.6%)	0	0
穿刺部位出血 Puncture site haemorrhage	0	1 (0.6%)	0	0
カテーテル留置部位炎症 Catheter site inflammation	1 (2.6%)	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	2 (5.1%)	24 (13.6%)	0	2 (1.1%)

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae.sas 1.865.145.180

表PHI113633-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
高カリウム血症 Hyperkalaemia	0	8 (4.5%)	0	1 (0.6%)
食欲減退 Decreased appetite	1 (2.6%)	4 (2.3%)	0	0
水分過負荷 Fluid overload	1 (2.6%)	2 (1.1%)	0	0
高リン酸塩血症 Hyperphosphataemia	0	2 (1.1%)	0	0
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	0	2 (1.1%)	0	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	2 (1.1%)	0	0
糖尿病 Diabetes mellitus	0	1 (0.6%)	0	0
痛風 Gout	0	1 (0.6%)	0	0
高尿酸血症 Hyperuricaemia	0	1 (0.6%)	0	0
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	0	1 (0.6%)	0	0
低血糖症 Hypoglycaemia	0	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae.sas 1.865.145.180

表PHI113633-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
血液量減少症 Hypovolaemia	0	1 (0.6%)	0	0
食欲亢進 Increased appetite	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
鉄欠乏 Iron deficiency	0	1 (0.6%)	0	0
栄養障害 Malnutrition	0	1 (0.6%)	0	0
ビタミンC欠乏 Vitamin C deficiency	0	1 (0.6%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (7.7%)	22 (12.4%)	0	0
咳嗽 Cough	0	5 (2.8%)	0	0
呼吸困難 Dyspnoea	1 (2.6%)	3 (1.7%)	0	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	0	3 (1.7%)	0	0
鼻出血 Epistaxis	0	2 (1.1%)	0	0
肺水腫 Pulmonary oedema	0	2 (1.1%)	0	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae.sas 1.865.145.180

表PHI113633-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
急性肺水腫 Acute pulmonary oedema	0	1 (0.6%)	0	0
無気肺 Atelectasis	0	1 (0.6%)	0	0
肺気腫 Emphysema	0	1 (0.6%)	0	0
しゃっくり Hiccups	1 (2.6%)	1 (0.6%)	0	0
鼻閉 Nasal congestion	0	1 (0.6%)	0	0
鼻中隔弯曲 Nasal septum deviation	0	1 (0.6%)	0	0
胸水 Pleural effusion	0	1 (0.6%)	0	0
湿性咳嗽 Productive cough	1 (2.6%)	1 (0.6%)	0	0
肺腫瘍 Pulmonary mass	0	1 (0.6%)	0	0
呼吸障害 Respiratory disorder	0	1 (0.6%)	0	0
低音性連続性ラ音 Rhonchi	0	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae.sas 1.865.145.180

表PHI113633-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	0	1 (0.6%)	0	0
喘鳴 Wheezing	0	1 (0.6%)	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	3 (7.7%)	20 (11.3%)	0	3 (1.7%)
急性心筋梗塞 Acute myocardial infarction	0	3 (1.7%)	0	2 (1.1%)
心房細動 Atrial fibrillation	0	3 (1.7%)	0	0
心停止 Cardiac arrest	0	3 (1.7%)	0	0
狭心症 Angina pectoris	0	2 (1.1%)	0	0
不安定狭心症 Angina unstable	0	2 (1.1%)	0	0
心不全 Cardiac failure	0	2 (1.1%)	0	0
左脚ブロック Bundle branch block left	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
急性心不全 Cardiac failure acute	0	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae.sas 1.865.145.180

表PHI113633-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
僧帽弁閉鎖不全症 Mitral valve incompetence	0	1 (0.6%)	0	0
動悸 Palpitations	0	1 (0.6%)	0	0
洞不全症候群 Sick sinus syndrome	1 (2.6%)	1 (0.6%)	0	0
上室性期外収縮 Supraventricular extrasystoles	0	1 (0.6%)	0	0
頻脈 Tachycardia	0	1 (0.6%)	0	0
房室ブロック Atrioventricular block	1 (2.6%)	0	0	0
徐脈 Bradycardia	1 (2.6%)	0	0	0
臨床検査 Investigations	3 (7.7%)	20 (11.3%)	0	2 (1.1%)
血圧上昇 Blood pressure increased	0	6 (3.4%)	0	0
血中カリウム増加 Blood potassium increased	0	2 (1.1%)	0	0
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	1 (2.6%)	2 (1.1%)	0	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae.sas 1.865.145.180

表PHI113633-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
肺動脈圧上昇 Pulmonary arterial pressure increased	0	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	0	1 (0.6%)	0	0
血中葉酸減少 Blood folate decreased	0	1 (0.6%)	0	0
血中リン増加 Blood phosphorus increased	1 (2.6%)	1 (0.6%)	0	0
体温上昇 Body temperature increased	0	1 (0.6%)	0	0
心電図QT延長 Electrocardiogram QT prolonged	0	1 (0.6%)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	0	1 (0.6%)	0	0
総鉄結合能減少 Iron binding capacity total decreased	0	1 (0.6%)	0	0
便潜血陽性 Occult blood positive	0	1 (0.6%)	0	0
トランスフェリン飽和度低下 Transferrin saturation decreased	0	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae.sas 1.865.145.180

表PHI113633-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
トレポネーマ検査陽性 Treponema test positive	1 (2.6%)	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	3 (7.7%)	20 (11.3%)	0	0
頭痛 Headache	2 (5.1%)	9 (5.1%)	0	0
浮動性めまい Dizziness	0	4 (2.3%)	0	0
失神 Syncope	1 (2.6%)	2 (1.1%)	0	0
灼熱感 Burning sensation	0	1 (0.6%)	0	0
痙攣 Convulsion	0	1 (0.6%)	0	0
嗜眠 Lethargy	0	1 (0.6%)	0	0
視神経炎 Optic neuritis	0	1 (0.6%)	0	0
錯感覚 Paraesthesia	0	1 (0.6%)	0	0
根症候群 Radicular syndrome	0	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae.sas 1.865.145.180

表PHI113633-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
振戦 Tremor	0	1 (0.6%)	0	0
視野欠損 Visual field defect	0	1 (0.6%)	0	0
血管障害 Vascular disorders	1 (2.6%)	21 (11.9%)	0	4 (2.3%)
高血圧 Hypertension	1 (2.6%)	9 (5.1%)	0	2 (1.1%)
低血圧 Hypotension	0	4 (2.3%)	0	0
血腫 Haematoma	0	3 (1.7%)	0	1 (0.6%)
高血圧クリーゼ Hypertensive crisis	0	2 (1.1%)	0	0
大動脈瘤 Aortic aneurysm	0	1 (0.6%)	0	0
動脈障害 Arterial disorder	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
動脈硬化症 Arteriosclerosis	0	1 (0.6%)	0	0
末梢動脈閉塞性疾患 Peripheral arterial occlusive disease	0	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae.sas 1.865.145.180

表PHI113633-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
末梢動脈瘤 Peripheral artery aneurysm	0	1 (0.6%)	0	0
二次性高血圧 Secondary hypertension	0	1 (0.6%)	0	0
上大静脈狭窄 Superior vena cava stenosis	0	1 (0.6%)	0	0
静脈狭窄 Venous stenosis	1 (2.6%)	0	0	0
眼障害 Eye disorders	3 (7.7%)	17 (9.6%)	0	0
白内障 Cataract	0	5 (2.8%)	0	0
黄斑浮腫 Macular oedema	0	2 (1.1%)	0	0
眼窩周囲浮腫 Periorbital oedema	0	2 (1.1%)	0	0
皮質白内障 Cataract cortical	0	1 (0.6%)	0	0
核性白内障 Cataract nuclear	0	1 (0.6%)	0	0
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	0	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae.sas 1.865.145.180

表PHI113633-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
眼部腫脹 Eye swelling	0	1 (0.6%)	0	0
眼瞼浮腫 Eyelid oedema	0	1 (0.6%)	0	0
遠視 Hypermetropia	0	1 (0.6%)	0	0
角膜炎 Keratitis	0	1 (0.6%)	0	0
黄斑変性 Macular degeneration	0	1 (0.6%)	0	0
眼充血 Ocular hyperaemia	0	1 (0.6%)	0	0
網膜動脈塞栓症 Retinal artery embolism	0	1 (0.6%)	0	0
網膜ジストロフィー Retinal dystrophy	0	1 (0.6%)	0	0
霧視 Vision blurred	0	1 (0.6%)	0	0
硝子体浮遊物 Vitreous floaters	0	1 (0.6%)	0	0
複視 Diplopia	1 (2.6%)	0	0	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae.sas 1.865.145.180

表PHI113633-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
眼瞼下垂 Eyelid ptosis	1 (2.6%)	0	0	0
網膜変性 Retinal degeneration	1 (2.6%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (15.4%)	12 (6.8%)	2 (5.1%)	2 (1.1%)
そう痒症 Pruritus	1 (2.6%)	5 (2.8%)	1 (2.6%)	1 (0.6%)
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	0	2 (1.1%)	0	0
ざ瘡 Acne	0	1 (0.6%)	0	0
紅斑 Erythema	0	1 (0.6%)	0	0
全身性そう痒症 Pruritus generalised	2 (5.1%)	1 (0.6%)	1 (2.6%)	0
紫斑 Purpura	0	1 (0.6%)	0	0
皮膚潰瘍 Skin ulcer	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
皮膚嚢腫 Dermal cyst	1 (2.6%)	0	0	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae.sas 1.865.145.180

表PHI113633-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

System Organ Class Preferred Term	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
糖尿病性足病変 Diabetic foot	1 (2.6%)	0	0	0
丘疹性皮疹 Rash papular	1 (2.6%)	0	0	0
癬皮 Scab	1 (2.6%)	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	2 (5.1%)	6 (3.4%)	0	0
不安 Anxiety	0	2 (1.1%)	0	0
不眠症 Insomnia	0	2 (1.1%)	0	0
抑うつ気分 Depressed mood	0	1 (0.6%)	0	0
落ち着きのなさ Restlessness	0	1 (0.6%)	0	0
大うつ病 Major depression	1 (2.6%)	0	0	0
精神状態変化 Mental status changes	1 (2.6%)	0	0	0
精神病性障害 Psychotic disorder	1 (2.6%)	0	0	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae.sas 1.865.145.180

表PHI113633-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	0	4 (2.3%)	0	3 (1.7%)
貧血 Anaemia	0	4 (2.3%)	0	3 (1.7%)
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） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	4 (2.3%)	0	0
基底細胞癌 Basal cell carcinoma	0	1 (0.6%)	0	0
肝新生物 Hepatic neoplasm	0	1 (0.6%)	0	0
肺の悪性新生物 Lung neoplasm malignant	0	1 (0.6%)	0	0
形質細胞性骨髄腫 Plasma cell myeloma	0	1 (0.6%)	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	0	4 (2.3%)	0	0
希発月経 Oligomenorrhoea	0	1 (0.6%)	0	0
骨盤内嚢胞 Pelvic cyst	0	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae.sas 1.865.145.180

表PHI113633-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
前立腺痛 Prostatic pain	0	1 (0.6%)	0	0
前立腺炎 Prostatitis	0	1 (0.6%)	0	0
子宮の炎症 Uterine inflammation	0	1 (0.6%)	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	0	3 (1.7%)	0	0
排尿筋の括約筋失調 Detrusor sphincter dyssynergia	0	1 (0.6%)	0	0
排尿困難 Dysuria	0	1 (0.6%)	0	0
腎嚢胞 Renal cyst	0	1 (0.6%)	0	0
尿閉 Urinary retention	0	1 (0.6%)	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	0	2 (1.1%)	0	0
耳鳴 Tinnitus	0	1 (0.6%)	0	0
回転性めまい Vertigo	0	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae.sas 1.865.145.180

表PHI113633-2 すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（治療期間中）

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
内分泌障害 Endocrine disorders	0	1 (0.6%)	0	0
副甲状腺機能亢進症 Hyperparathyroidism	0	1 (0.6%)	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	0	1 (0.6%)	0	0
慢性胆嚢炎 Cholecystitis chronic	0	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Table 8.11
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae.sas 1.865.145.180

表PHI113633-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan		Overall	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
有害事象発現例数 ANY EVENT	5 (100.0%)	19 (100.0%)	31 (79.5%)	129 (72.9%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	2 (40.0%)	12 (63.2%)	6 (15.4%)	47 (26.6%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	2 (40.0%)	7 (36.8%)	5 (12.8%)	15 (8.5%)
肺炎 Pneumonia	0	0	0	4 (2.3%)
気管支炎 Bronchitis	0	0	0	3 (1.7%)
尿路感染 Urinary tract infection	0	0	0	3 (1.7%)
結膜炎 Conjunctivitis	0	1 (5.3%)	0	2 (1.1%)
胃腸炎 Gastroenteritis	0	2 (10.5%)	0	2 (1.1%)
大葉性肺炎 Lobar pneumonia	0	0	0	2 (1.1%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	0	0	0	2 (1.1%)
動静脈瘻部位感染 Arteriovenous fistula site infection	0	0	0	1 (0.6%)

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae_ethical.sas 1.865.145.180

表PHI113633-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan		Overall	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
菌血症 Bacteraemia	0	0	0	1 (0.6%)
細菌性疾患キャリアー Bacterial disease carrier	0	0	0	1 (0.6%)
カテーテル留置部位感染 Catheter site infection	0	0	0	1 (0.6%)
ウイルス性結膜炎 Conjunctivitis viral	0	0	0	1 (0.6%)
サイトメガロウイルス感染 Cytomegalovirus infection	0	0	0	1 (0.6%)
憩室炎 Diverticulitis	0	0	0	1 (0.6%)
エプスタイン・バーウイルス感染 Epstein-Barr virus infection	0	0	0	1 (0.6%)
毛包炎 Folliculitis	0	1 (5.3%)	0	1 (0.6%)
ヘルペスウイルス感染 Herpes virus infection	0	0	0	1 (0.6%)
帯状疱疹 Herpes zoster	0	0	0	1 (0.6%)
麦粒腫 Hordeolum	0	1 (5.3%)	0	1 (0.6%)

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae_ethical.sas 1.865.145.180

表PHI113633-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan		Overall	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
潜伏結核 Latent tuberculosis	0	0	0	1 (0.6%)
食道カンジダ症 Oesophageal candidiasis	0	0	0	1 (0.6%)
口腔ヘルペス Oral herpes	0	0	0	1 (0.6%)
骨髄炎 Osteomyelitis	0	0	0	1 (0.6%)
歯周炎 Periodontitis	0	0	0	1 (0.6%)
腹膜炎 Peritonitis	0	0	0	1 (0.6%)
再発性せつ Recurring skin boils	0	0	0	1 (0.6%)
気道感染 Respiratory tract infection	0	0	0	1 (0.6%)
足部白癬 Tinea pedis	0	1 (5.3%)	0	1 (0.6%)
敗血症 Sepsis	0	0	1 (2.6%)	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	1 (20.0%)	8 (42.1%)	9 (23.1%)	43 (24.3%)

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae_ethical.sas 1.865.145.180

表PHI113633-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan		Overall	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
下痢 Diarrhoea	0	3 (15.8%)	2 (5.1%)	16 (9.0%)
悪心 Nausea	0	1 (5.3%)	0	13 (7.3%)
嘔吐 Vomiting	0	0	1 (2.6%)	7 (4.0%)
腹痛 Abdominal pain	0	0	0	5 (2.8%)
歯痛 Toothache	0	1 (5.3%)	0	4 (2.3%)
便秘 Constipation	0	0	1 (2.6%)	3 (1.7%)
胃炎 Gastritis	1 (20.0%)	1 (5.3%)	1 (2.6%)	3 (1.7%)
腸管ポリープ Intestinal polyp	0	0	0	2 (1.1%)
腹部不快感 Abdominal discomfort	0	0	0	1 (0.6%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	0	0	0	1 (0.6%)
齲歯 Dental caries	0	0	0	1 (0.6%)

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae_ethical.sas 1.865.145.180

表PHI113633-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan		Overall	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
消化不良 Dyspepsia	0	0	2 (5.1%)	1 (0.6%)
嚥下障害 Dysphagia	0	0	0	1 (0.6%)
びらん性十二指腸炎 Erosive duodenitis	0	0	0	1 (0.6%)
軟便 Faeces soft	0	1 (5.3%)	0	1 (0.6%)
胃ポリープ Gastric polyps	0	0	0	1 (0.6%)
びらん性胃炎 Gastritis erosive	0	0	0	1 (0.6%)
胃腸出血 Gastrointestinal haemorrhage	0	0	0	1 (0.6%)
胃食道逆流性疾患 Gastroesophageal reflux disease	0	0	0	1 (0.6%)
歯肉出血 Gingival bleeding	0	0	0	1 (0.6%)
血便排泄 Haematochezia	0	0	0	1 (0.6%)
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	0	1 (5.3%)	0	1 (0.6%)

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae_ethical.sas 1.865.145.180

表PHI113633-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan		Overall	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
直腸出血 Rectal haemorrhage	0	0	0	1 (0.6%)
口内炎 Stomatitis	0	1 (5.3%)	0	1 (0.6%)
胃腸音異常 Gastrointestinal sounds abnormal	0	0	1 (2.6%)	0
大腸ポリープ Large intestine polyp	1 (20.0%)	0	1 (2.6%)	0
歯の知覚過敏 Sensitivity of teeth	0	0	1 (2.6%)	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	2 (40.0%)	6 (31.6%)	6 (15.4%)	27 (15.3%)
透析関連合併症 Dialysis related complication	0	0	0	5 (2.8%)
挫傷 Contusion	0	3 (15.8%)	0	4 (2.3%)
転倒 Fall	0	0	0	2 (1.1%)
足関節部骨折 Ankle fracture	0	0	0	1 (0.6%)
動静脈瘻瘤 Arteriovenous fistula aneurysm	0	0	0	1 (0.6%)

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae_ethical.sas 1.865.145.180

表PHI113633-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan		Overall	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
動静脈瘻部位合併症 Arteriovenous fistula site complication	0	0	0	1 (0.6%)
動静脈瘻血栓症 Arteriovenous fistula thrombosis	0	0	1 (2.6%)	1 (0.6%)
動静脈グラフト部位出血 Arteriovenous graft site haemorrhage	0	0	0	1 (0.6%)
節足動物刺傷 Arthropod sting	1 (20.0%)	1 (5.3%)	1 (2.6%)	1 (0.6%)
胸部損傷 Chest injury	0	0	0	1 (0.6%)
移植片血栓症 Graft thrombosis	0	0	0	1 (0.6%)
血液透析合併症 Haemodialysis complication	0	0	0	1 (0.6%)
手骨折 Hand fracture	0	0	0	1 (0.6%)
頭部損傷 Head injury	0	0	0	1 (0.6%)
上腕骨骨折 Humerus fracture	0	0	0	1 (0.6%)
切開部位紅斑 Incision site erythema	0	0	0	1 (0.6%)

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae_ethical.sas 1.865.145.180

表PHI113633-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan		Overall	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
裂傷 Laceration	0	0	0	1 (0.6%)
処置後浮腫 Post procedural oedema	0	0	0	1 (0.6%)
処置による低血圧 Procedural hypotension	0	0	0	1 (0.6%)
処置による疼痛 Procedural pain	0	0	0	1 (0.6%)
処置部位反応 Procedural site reaction	0	1 (5.3%)	0	1 (0.6%)
脊椎圧迫骨折 Spinal compression fracture	0	1 (5.3%)	0	1 (0.6%)
血管グラフト血栓症 Vascular graft thrombosis	0	0	0	1 (0.6%)
肉離れ Muscle strain	0	0	1 (2.6%)	0
処置による出血 Procedural haemorrhage	1 (20.0%)	0	1 (2.6%)	0
シャント狭窄 Shunt stenosis	0	0	1 (2.6%)	0
シャント血栓症 Shunt thrombosis	0	0	1 (2.6%)	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae_ethical.sas 1.865.145.180

表PHI113633-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan		Overall	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (20.0%)	5 (26.3%)	6 (15.4%)	26 (14.7%)
背部痛 Back pain	1 (20.0%)	0	4 (10.3%)	7 (4.0%)
筋痙縮 Muscle spasms	0	0	0	6 (3.4%)
筋肉痛 Myalgia	0	3 (15.8%)	0	6 (3.4%)
関節痛 Arthralgia	0	2 (10.5%)	1 (2.6%)	5 (2.8%)
四肢痛 Pain in extremity	0	2 (10.5%)	0	4 (2.3%)
変形性関節症 Osteoarthritis	0	0	0	3 (1.7%)
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	0	0	0	1 (0.6%)
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	0	0	0	1 (0.6%)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	0	0	0	1 (0.6%)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	0	0	0	1 (0.6%)

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae_ethical.sas 1.865.145.180

表PHI113633-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan		Overall	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	0	1 (5.3%)	0	1 (0.6%)
頸部痛 Neck pain	0	0	1 (2.6%)	1 (0.6%)
骨粗鬆症 Osteoporosis	0	0	0	1 (0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	0	5 (26.3%)	4 (10.3%)	26 (14.7%)
無力症 Asthenia	0	0	0	5 (2.8%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	0	1 (5.3%)	1 (2.6%)	5 (2.8%)
悪寒 Chills	0	1 (5.3%)	1 (2.6%)	3 (1.7%)
疲労 Fatigue	0	0	0	2 (1.1%)
倦怠感 Malaise	0	1 (5.3%)	0	2 (1.1%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	0	1 (5.3%)	0	2 (1.1%)
疼痛 Pain	0	0	0	2 (1.1%)

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae_ethical.sas 1.865.145.180

表PHI113633-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan		Overall	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
医療機器関連の血栓症 Thrombosis in device	0	0	0	2 (1.1%)
カテーテル留置部位疼痛 Catheter site pain	0	0	0	1 (0.6%)
不快感 Discomfort	0	0	0	1 (0.6%)
顔面浮腫 Face oedema	0	0	2 (5.1%)	1 (0.6%)
ヘルニア Hernia	0	0	0	1 (0.6%)
腫瘍 Mass	0	0	0	1 (0.6%)
医療機器合併症 Medical device complication	0	0	0	1 (0.6%)
浮腫 Oedema	0	0	1 (2.6%)	1 (0.6%)
穿刺部位出血 Puncture site haemorrhage	0	1 (5.3%)	0	1 (0.6%)
カテーテル留置部位炎症 Catheter site inflammation	0	0	1 (2.6%)	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	1 (20.0%)	4 (21.1%)	2 (5.1%)	24 (13.6%)

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae_ethical.sas 1.865.145.180

表PHI113633-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan		Overall	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
高カリウム血症 Hyperkalaemia	0	0	0	8 (4.5%)
食欲減退 Decreased appetite	1 (20.0%)	2 (10.5%)	1 (2.6%)	4 (2.3%)
水分過負荷 Fluid overload	0	0	1 (2.6%)	2 (1.1%)
高リン酸塩血症 Hyperphosphataemia	0	0	0	2 (1.1%)
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	0	0	0	2 (1.1%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	0	0	2 (1.1%)
糖尿病 Diabetes mellitus	0	0	0	1 (0.6%)
痛風 Gout	0	0	0	1 (0.6%)
高尿酸血症 Hyperuricaemia	0	1 (5.3%)	0	1 (0.6%)
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	0	0	0	1 (0.6%)
低血糖症 Hypoglycaemia	0	1 (5.3%)	0	1 (0.6%)

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae_ethical.sas 1.865.145.180

表PHI113633-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan		Overall	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
血液量減少症 Hypovolaemia	0	0	0	1 (0.6%)
食欲亢進 Increased appetite	0	0	0	1 (0.6%)
鉄欠乏 Iron deficiency	0	0	0	1 (0.6%)
栄養障害 Malnutrition	0	1 (5.3%)	0	1 (0.6%)
ビタミンC欠乏 Vitamin C deficiency	0	0	0	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (5.3%)	3 (7.7%)	22 (12.4%)
咳嗽 Cough	0	0	0	5 (2.8%)
呼吸困難 Dyspnoea	0	0	1 (2.6%)	3 (1.7%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	0	1 (5.3%)	0	3 (1.7%)
鼻出血 Epistaxis	0	0	0	2 (1.1%)
肺水腫 Pulmonary oedema	0	0	0	2 (1.1%)

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae_ethical.sas 1.865.145.180

表PHI113633-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan		Overall	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
急性肺水腫 Acute pulmonary oedema	0	0	0	1 (0.6%)
無気肺 Atelectasis	0	0	0	1 (0.6%)
肺気腫 Emphysema	0	0	0	1 (0.6%)
しゃっくり Hiccups	0	0	1 (2.6%)	1 (0.6%)
鼻閉 Nasal congestion	0	0	0	1 (0.6%)
鼻中隔弯曲 Nasal septum deviation	0	0	0	1 (0.6%)
胸水 Pleural effusion	0	0	0	1 (0.6%)
湿性咳嗽 Productive cough	0	0	1 (2.6%)	1 (0.6%)
肺腫瘍 Pulmonary mass	0	0	0	1 (0.6%)
呼吸障害 Respiratory disorder	0	0	0	1 (0.6%)
低音性連続性ラ音 Rhonchi	0	0	0	1 (0.6%)

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae_ethical.sas 1.865.145.180

表PHI113633-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan		Overall	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	0	0	0	1 (0.6%)
喘鳴 Wheezing	0	0	0	1 (0.6%)
心臓障害 Cardiac disorders	0	2 (10.5%)	3 (7.7%)	20 (11.3%)
急性心筋梗塞 Acute myocardial infarction	0	1 (5.3%)	0	3 (1.7%)
心房細動 Atrial fibrillation	0	1 (5.3%)	0	3 (1.7%)
心停止 Cardiac arrest	0	0	0	3 (1.7%)
狭心症 Angina pectoris	0	0	0	2 (1.1%)
不安定狭心症 Angina unstable	0	0	0	2 (1.1%)
心不全 Cardiac failure	0	0	0	2 (1.1%)
左脚ブロック Bundle branch block left	0	0	0	1 (0.6%)
急性心不全 Cardiac failure acute	0	0	0	1 (0.6%)

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae_ethical.sas 1.865.145.180

表PHI113633-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan		Overall	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
僧帽弁閉鎖不全症 Mitral valve incompetence	0	1 (5.3%)	0	1 (0.6%)
動悸 Palpitations	0	0	0	1 (0.6%)
洞不全症候群 Sick sinus syndrome	0	0	1 (2.6%)	1 (0.6%)
上室性期外収縮 Supraventricular extrasystoles	0	0	0	1 (0.6%)
頻脈 Tachycardia	0	0	0	1 (0.6%)
房室ブロック Atrioventricular block	0	0	1 (2.6%)	0
徐脈 Bradycardia	0	0	1 (2.6%)	0
臨床検査 Investigations	0	2 (10.5%)	3 (7.7%)	20 (11.3%)
血圧上昇 Blood pressure increased	0	0	0	6 (3.4%)
血中カリウム増加 Blood potassium increased	0	0	0	2 (1.1%)
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	0	0	1 (2.6%)	2 (1.1%)

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae_ethical.sas 1.865.145.180

表PHI113633-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan		Overall	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
肺動脈圧上昇 Pulmonary arterial pressure increased	0	0	0	2 (1.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	0	0	0	1 (0.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	0	0	0	1 (0.6%)
血中葉酸減少 Blood folate decreased	0	0	0	1 (0.6%)
血中リン増加 Blood phosphorus increased	0	0	1 (2.6%)	1 (0.6%)
体温上昇 Body temperature increased	0	0	0	1 (0.6%)
心電図Q T 延長 Electrocardiogram QT prolonged	0	1 (5.3%)	0	1 (0.6%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	0	1 (5.3%)	0	1 (0.6%)
総鉄結合能減少 Iron binding capacity total decreased	0	0	0	1 (0.6%)
便潜血陽性 Occult blood positive	0	0	0	1 (0.6%)
トランスフェリン飽和度低下 Transferrin saturation decreased	0	0	0	1 (0.6%)

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae_ethical.sas 1.865.145.180

表PHI113633-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan		Overall	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
トレポネーマ検査陽性 Treponema test positive	0	0	1 (2.6%)	0
神経系障害 Nervous system disorders	0	1 (5.3%)	3 (7.7%)	20 (11.3%)
頭痛 Headache	0	0	2 (5.1%)	9 (5.1%)
浮動性めまい Dizziness	0	1 (5.3%)	0	4 (2.3%)
失神 Syncope	0	0	1 (2.6%)	2 (1.1%)
灼熱感 Burning sensation	0	0	0	1 (0.6%)
痙攣 Convulsion	0	0	0	1 (0.6%)
嗜眠 Lethargy	0	0	0	1 (0.6%)
視神経炎 Optic neuritis	0	0	0	1 (0.6%)
錯感覚 Paraesthesia	0	0	0	1 (0.6%)
根症候群 Radicular syndrome	0	0	0	1 (0.6%)

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae_ethical.sas 1.865.145.180

表PHI113633-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan		Overall	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
振戦 Tremor	0	0	0	1 (0.6%)
視野欠損 Visual field defect	0	0	0	1 (0.6%)
血管障害 Vascular disorders	0	1 (5.3%)	1 (2.6%)	21 (11.9%)
高血圧 Hypertension	0	1 (5.3%)	1 (2.6%)	9 (5.1%)
低血圧 Hypotension	0	0	0	4 (2.3%)
血腫 Haematoma	0	0	0	3 (1.7%)
高血圧クリーゼ Hypertensive crisis	0	0	0	2 (1.1%)
大動脈瘤 Aortic aneurysm	0	0	0	1 (0.6%)
動脈障害 Arterial disorder	0	0	0	1 (0.6%)
動脈硬化症 Arteriosclerosis	0	0	0	1 (0.6%)
末梢動脈閉塞性疾患 Peripheral arterial occlusive disease	0	0	0	1 (0.6%)

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae_ethical.sas 1.865.145.180

表PHI113633-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan		Overall	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
末梢動脈瘤 Peripheral artery aneurysm	0	0	0	1 (0.6%)
二次性高血圧 Secondary hypertension	0	0	0	1 (0.6%)
上大静脈狭窄 Superior vena cava stenosis	0	0	0	1 (0.6%)
静脈狭窄 Venous stenosis	0	0	1 (2.6%)	0
眼障害 Eye disorders	0	3 (15.8%)	3 (7.7%)	17 (9.6%)
白内障 Cataract	0	1 (5.3%)	0	5 (2.8%)
黄斑浮腫 Macular oedema	0	1 (5.3%)	0	2 (1.1%)
眼窩周囲浮腫 Periorbital oedema	0	0	0	2 (1.1%)
皮質白内障 Cataract cortical	0	0	0	1 (0.6%)
核性白内障 Cataract nuclear	0	0	0	1 (0.6%)
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	0	0	0	1 (0.6%)

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae_ethical.sas 1.865.145.180

表PHI113633-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan		Overall	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
眼部腫脹 Eye swelling	0	0	0	1 (0.6%)
眼瞼浮腫 Eyelid oedema	0	0	0	1 (0.6%)
遠視 Hypermetropia	0	0	0	1 (0.6%)
角膜炎 Keratitis	0	1 (5.3%)	0	1 (0.6%)
黄斑変性 Macular degeneration	0	0	0	1 (0.6%)
眼充血 Ocular hyperaemia	0	0	0	1 (0.6%)
網膜動脈塞栓症 Retinal artery embolism	0	0	0	1 (0.6%)
網膜ジストロフィー Retinal dystrophy	0	0	0	1 (0.6%)
霧視 Vision blurred	0	0	0	1 (0.6%)
硝子体浮遊物 Vitreous floaters	0	0	0	1 (0.6%)
複視 Diplopia	0	0	1 (2.6%)	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae_ethical.sas 1.865.145.180

表PHI113633-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan		Overall	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
眼瞼下垂 Eyelid ptosis	0	0	1 (2.6%)	0
網膜変性 Retinal degeneration	0	0	1 (2.6%)	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (20.0%)	3 (15.8%)	6 (15.4%)	12 (6.8%)
そう痒症 Pruritus	0	1 (5.3%)	1 (2.6%)	5 (2.8%)
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	0	0	0	2 (1.1%)
ざ瘡 Acne	0	0	0	1 (0.6%)
紅斑 Erythema	0	1 (5.3%)	0	1 (0.6%)
全身性そう痒症 Pruritus generalised	0	1 (5.3%)	2 (5.1%)	1 (0.6%)
紫斑 Purpura	0	0	0	1 (0.6%)
皮膚潰瘍 Skin ulcer	0	0	0	1 (0.6%)
皮膚嚢腫 Dermal cyst	1 (20.0%)	0	1 (2.6%)	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae_ethical.sas 1.865.145.180

表PHI113633-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan		Overall	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
糖尿病性足病変 Diabetic foot	0	0	1 (2.6%)	0
丘疹性皮疹 Rash papular	0	0	1 (2.6%)	0
癬皮 Scab	0	0	1 (2.6%)	0
精神障害 Psychiatric disorders	0	1 (5.3%)	2 (5.1%)	6 (3.4%)
不安 Anxiety	0	0	0	2 (1.1%)
不眠症 Insomnia	0	0	0	2 (1.1%)
抑うつ気分 Depressed mood	0	0	0	1 (0.6%)
落ち着きのなさ Restlessness	0	1 (5.3%)	0	1 (0.6%)
大うつ病 Major depression	0	0	1 (2.6%)	0
精神状態変化 Mental status changes	0	0	1 (2.6%)	0
精神病性障害 Psychotic disorder	0	0	1 (2.6%)	0

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae_ethical.sas 1.865.145.180

表PHI113633-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan		Overall	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	0	0	0	4 (2.3%)
貧血 Anaemia	0	0	0	4 (2.3%)
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） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	0	4 (2.3%)
基底細胞癌 Basal cell carcinoma	0	0	0	1 (0.6%)
肝新生物 Hepatic neoplasm	0	0	0	1 (0.6%)
肺の悪性新生物 Lung neoplasm malignant	0	0	0	1 (0.6%)
形質細胞性骨髄腫 Plasma cell myeloma	0	0	0	1 (0.6%)
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	0	1 (5.3%)	0	4 (2.3%)
希発月経 Oligomenorrhoea	0	0	0	1 (0.6%)
骨盤内嚢胞 Pelvic cyst	0	0	0	1 (0.6%)

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae_ethical.sas 1.865.145.180

表PHI113633-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan		Overall	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
前立腺痛 Prostatic pain	0	0	0	1 (0.6%)
前立腺炎 Prostatitis	0	1 (5.3%)	0	1 (0.6%)
子宮の炎症 Uterine inflammation	0	0	0	1 (0.6%)
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	0	0	0	3 (1.7%)
排尿筋の括約筋失調 Detrusor sphincter dyssynergia	0	0	0	1 (0.6%)
排尿困難 Dysuria	0	0	0	1 (0.6%)
腎嚢胞 Renal cyst	0	0	0	1 (0.6%)
尿閉 Urinary retention	0	0	0	1 (0.6%)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	0	0	0	2 (1.1%)
耳鳴 Tinnitus	0	0	0	1 (0.6%)
回転性めまい Vertigo	0	0	0	1 (0.6%)

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae_ethical.sas 1.865.145.180

表PHI113633-3 日本人及び全体集団における有害事象（治療期間中）

	Japan		Overall	
System Organ Class Preferred Term	Control (N=5)	Daprodustat Total (N=19)	Control (N=39)	Daprodustat Total (N=177)
内分泌障害 Endocrine disorders	0	0	0	1 (0.6%)
副甲状腺機能亢進症 Hyperparathyroidism	0	0	0	1 (0.6%)
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	0	0	0	1 (0.6%)
慢性胆嚢炎 Cholecystitis chronic	0	0	0	1 (0.6%)

n (%)
Data Source: PHI113633 CSR Table 8.07, Supplementary CSR Table 8.05
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Population: Safety
phi113633_table_ae_ethical.sas 1.865.145.180