201753試験

PHI201753 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の保存期患者及び腹膜透析患者を対象にダプロデュスタットの有効性及び安全性を評価する 52 週間、第 III 相、非盲検、多施設共同試験

2. 報告書番号

2018N378935_00

3. 治験責任医師

本試験は多施設共同試験であり、日本国内の計 56 施設で実施した。

4. 公表文献

本承認申請時点においてなし。

5. 治験期間

最初の被験者の最初の来院日：2016 年 6 月 6 日
最後の被験者の最後の来院日：2018 年 10 月 26 日

6. 開発のフェーズ

III 相

7. 目的及び評価項目

目的	評価項目
主要（有効性）	
• 保存期（ND）患者においてヘモグロビン（Hgb）値を指標としてダプロデュスタットのエポエチンベータペゴルに対する非劣性を評価する	• 有効性主要評価期間（投与 40 週～52 週時）中の平均 Hgb 値
重要な副次（有効性）	
• ND 患者における Hgb 目標値の達成／維持についてダプロデュスタットのエポエチンベータペゴルに対する優越性を評価する	• 有効性主要評価期間（投与 40 週～52 週時）中の平均 Hgb 値が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）であった被験者数（%）

目的	評価項目
その他の副次［有効性、薬物動態（PK）］	
• ND 患者におけるダプロデュスタットの開始用量の適切性についてエポエチンベータペゴルを対照に評価する • 腹膜透析（PD）患者におけるダプロデュスタットの開始用量の適切性を評価する	• 投与 4 週時における Hgb 値のベースラインからの変化量（Hgb 上昇速度） • 投与 4 週時における Hgb 値のベースラインからの変化量の被験者分布（%）
• ND 患者におけるダプロデュスタットの用量調節についてエポエチンベータペゴルを対照に評価する • PD 患者におけるダプロデュスタットの用量調節について評価する	• 投与量の分布 • Hgb 値が 13 g/dL 超となり休薬した期間 • 用量調節の回数
• ND 患者におけるダプロデュスタットの Hgb コントロール全般についてエポエチンベータペゴルを対照に評価する • PD 患者におけるダプロデュスタットの Hgb コントロール全般について評価する	• 各評価時点における Hgb 値及びベースラインからの変化量 • 各評価時点において Hgb 値が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）にあった被験者数（%） • 有効性主要評価期間（投与 40 週～52 週時）のうち Hgb が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）にあった期間の割合（%） • Hgb 目標値下限（11.0 g/dL）に到達するまでの期間（日数） • Hgb 値が 7.5 g/dL 未満となった被験者数（%） • 投与 52 週時までのいずれかの 4 週間に 2 g/dL 超の Hgb 増加があった被験者数（%） • Hgb 値が 13.0 g/dL 超となった被験者数（%）及び回数
• ND 患者における鉄使用に対する影響についてダプロデュスタットとエポエチンベータペゴルを比較する • PD 患者における鉄使用に対するダプロデュスタットの影響について評価する	• 治験期間中及び有効性主要評価期間（投与 40 週～52 週時）中の経口鉄剤の使用量 • 治験期間中及び有効性主要評価期間（投与 40 週～52 週時）に経口鉄剤を使用した被験者数（%）
• ND 患者における鉄代謝に対する影響についてダプロデュスタットとエポエチンベータペゴルを比較する	• フェリチンのベースラインからの変化量 • トランスフェリン飽和度（TSAT）のベースラインからの変化量

目的	評価項目
• PD 患者における鉄代謝に対するダプロデュスタットの影響を評価する	• ヘプシジン、血清鉄及び総鉄結合能（TIBC）のベースラインからの変化量
• ダプロデュスタットの PK を評価する	• 血漿中ダプロデュスタットの AUC 及び Cmax
探索的（有効性）	
• ND 患者における慢性腎臓病（CKD）の進行に対する影響についてダプロデュスタットとエポエチンベータペゴルを比較する	• 糸球体濾過量（eGFR）の算出値及びベースラインからの変化量 • 血清クレアチニンの測定値及びベースラインからの変化量 • 尿中クレアチニン及び尿中アルブミンの測定値及びベースラインからの変化量 • 尿中アルブミン／クレアチニン比の測定値及びベースラインからの変化量
患者アウトカム	
• ND 患者における健康関連生活の質（HR-QOL）に対する影響についてダプロデュスタットとエポエチンベータペゴルを比較する • PD 患者における HR-QOL に対するダプロデュスタットの影響を評価する	SF-36 • SF-36 の HR-QOL スコア［身体的側面の QOL サマリースコア（PCS）、精神的側面の QOL サマリースコア（MCS）、8 つの下位尺度］のベースラインからの変化量 5-level EQ-5D version（EQ-5D-5L）/ EQ Visual Analogue Scale（EQ-VAS） • EQ-5D-5L スコアのベースラインからの変化量 • EQ-5D-5L Visual Analog Scale（VAS）のベースラインからの変化量
安全性	
• ND 患者、PD 患者におけるダプロデュスタットの安全性及び忍容性を評価する	• 特に関心のある有害事象を含む、有害事象及び重篤な有害事象の発現及び重症度 • 治験薬投与を中止した理由 • 臨床検査、心電図、バイタルサイン、眼科的評価

8. 治験方法

8.1. 全体的なデザイン

本試験は、腎性貧血を有する約 286 例の日本人 ND 患者を対象としてダプロデュスタットを 52 週間投与したときの有効性（非劣性の検証）及び安全性をエポエチンベータペゴルと

比較した、第 III 相、非盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同試験であった。更に、約 50 例の日本人 PD 患者を対象にダプロデュスタットの有効性及び安全性を評価する非盲検、非対照試験を含めた。

試験計画時には対象患者により Cohort 1（ND 患者）及び Cohort 2（PD 患者）を設定して本試験を開始したが、試験実施中に前治療の赤血球造血刺激因子製剤（ESA 注射剤）の非使用 ND 患者に対するダプロデュスタットの開始用量を変更するに至り、治験実施計画書改訂 03 版にて新たに Cohort 3（ND 患者）を追加した（表 1）。治験実施計画書改訂 03 版以降、ND 患者は Cohort 1 ではなく Cohort 3 に組み入れた。

いずれの Cohort でも、Hgb 値の適格基準は前治療の ESA の有無により規定し、ESA 非使用者は Hgb 値 8.0～<11.0 g/dL、ESA 使用者は Hgb 値 9.0～13.0 g/dL の患者を組入れ対象とした。

Cohort 1 及び Cohort 3 では、適格基準を満たした ND 患者［計 286 例（Cohort 1：169 例、Cohort 3：117 例）］について、ESA 使用の有無及びベースラインの Hgb 値（ESA 非使用者：≤9.5 g/dL、>9.5 g/dL、ESA 使用者：<11.0 g/dL、≥11.0 g/dL）で層別し、ダプロデュスタット群又はエポエチンベータペゴル群に 1：1 の比でランダム化した。

Cohort 2 では、適格基準を満たした PD 患者 50 例をダプロデュスタット群に組み入れた。

表 1　各 Cohort の構成［目標被験者数（ランダム化）を含む］

<table>
<tr><th>対象患者</th><th>Cohort</th><th>投与群</th><th colspan="2">目標被験者数
（ランダム化）</th></tr>
<tr><td rowspan="4">ND 患者</td><td rowspan="2">Cohort 1 [1)]</td><td>ダプロデュスタット群（開始用量 4 mg）</td><td rowspan="2">169 例 [4)]</td><td rowspan="4">286 例 [5)]</td></tr>
<tr><td>エポエチンベータペゴル群</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Cohort 3 [2)]</td><td>ダプロデュスタット群（開始用量 2 mg 又は 4 mg [3)]）</td><td rowspan="2">117 例</td></tr>
<tr><td>エポエチンベータペゴル群</td></tr>
<tr><td>PD 患者</td><td>Cohort 2</td><td>ダプロデュスタット群（開始用量 4 mg）</td><td colspan="2">50 例</td></tr>
</table>

1）Cohort 1 では、ESA 非使用者 50 例以上、ESA 使用者 50 例以上をランダム化することとした。
2）治験実施計画書改訂 03 版以降、ND 患者は Cohort 3 に組み入れられた。Cohort 3 では、ESA 非使用者 80 例以上をランダム化することとした。
3）Cohort 3 のダプロデュスタット群における開始用量は以下の通りとした。
・ESA 非使用者（ベースラインの Hgb 8.0～<9.0 g/dL）：4 mg
・ESA 非使用者（ベースラインの Hgb 9.0～<11.0 g/dL）：2 mg
・ESA 使用者：4 mg
4）Cohort 1 の被験者数は実際にランダム化された被験者数。
5）ダプロデュスタット群又はエポエチンベータペゴル群に 1：1 の比でランダム化した。

本試験は、4 週間のスクリーニング期、52 週間の治療期［有効性主要評価期間（投与 40 週～52 週時）含む］、治療期後 4 週間のフォローアップ期で構成された（図 1）。

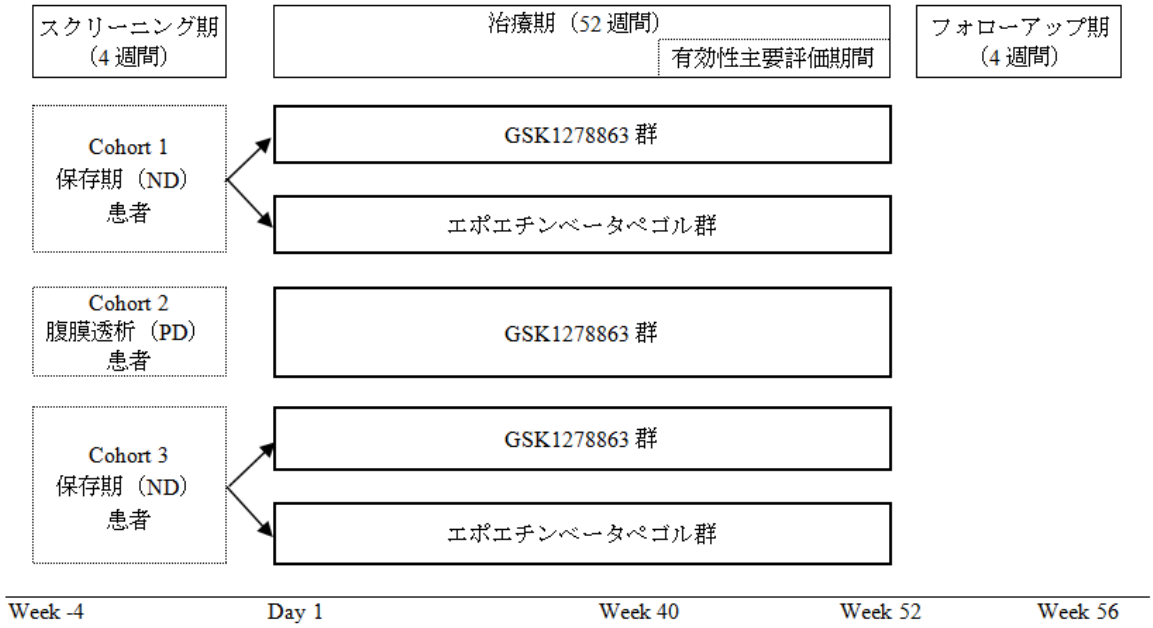


図 1　試験デザイン

スクリーニング時（-4 週時）及び治療期開始時（投与 1 日目）に適格基準を満たした被験者に対し、Cohort 1 及び Cohort 3 では割付け指示に従っていずれかの治験薬（ダプロデュスタット又はエポエチンベータペゴル）を 52 週間投与し、Cohort 2 ではダプロデュスタットを 52 週間投与した。

試験期間中、ダプロデュスタットは 1 日 1 回の経口投与とし、エポエチンベータペゴルは 2 週間又は 4 週間に 1 回の皮下投与とした。両群共に、4 週間毎の Hgb 測定値が Hgb 目標値（11.0～13.0 g/dL）を達成・維持するよう、事前に規定した用量調節アルゴリズム（10.2.1. 項）に従い治験薬の用量調節又は休薬を行った。なお、治験開始前より ESA を使用している場合、スクリーニング期間中の用量は変更せず、投与 1 日目で前治療の ESA から治験薬に投与を切り替えた。

治験薬の投与終了／中止の 4 週間後にフォローアップ来院を規定した。フォローアップ期間中の腎性貧血に関する治療は、治験責任（分担）医師の判断で必要に応じ可能とした。

鉄補充療法に関して、スクリーニング期から投与 4 週時までは静注鉄の使用は不可とし、経口鉄の場合は用量を変更しないこととした。4 週目以降は、腎性貧血治療のガイドラインに沿って、フェリチンが 100 ng/mL 以下かつ TSAT が 20%以下の場合、鉄補充療法を実施することとした。なお、処方鉄の投与経路及び用量は治験責任（分担）医師の判断に基づき決定可能とした。

治験完了例とは、フォローアップ期間を含む試験の全ての段階を完了した被験者と定義した。なお、本試験における Hgb 値による被験者の適格性、中止基準の判定及び治験薬の用量調節の判断には、Hgb 簡易測定器（ヘモキュー）での測定値を一貫して用いた。

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（特に記載しない限り、スクリーニング時及び投与1日目の両時点で確認した）。20歳以上（同意取得時）の女性又は男性（スクリーニング時）。スクリーニング時（-4週時）に日本腎臓学会 Japanese Society of Nephrology-Chronic Kidney Disease Initiatives（JSN-CKDI）式によるeGFRにより定義されるCKDステージ3、4、5を有し、スクリーニング時の12週間以上前より透析を受けていない患者（ND患者のみ）。腹膜透析を受けている患者（PD患者のみ）。スクリーニング時の8週間前からESA非使用の患者（ESA非使用者）又はスクリーニング時の8週間前から同じESAを使用している患者［ESA使用者。ただしND患者でダルベポエチンアルファ又はエポエチンベータペゴル使用者の場合は、使用量が安定している（4週間に1回の投与で、かつスクリーニング時の8週間前からの用量変更が1段階以内）こと］。実施医療機関におけるヘモキューを用いたHgb測定値が、8.0 g/dL以上11.0 g/dL未満のESA非使用者又は9.0 g/dL以上13.0 g/dL以下のESA使用者。スクリーニング時のフェリチンが100 ng/mL超、又はTSATが20%超の患者。

除外基準

主要な除外基準は以下の通りであった（特に記載しない限り、スクリーニング時及び投与1日目の両時点で確認した）。試験期間中に透析を開始する又は開始する予定があるND患者。試験期間中に腹膜透析を中止する予定がある又は血液透析を開始する予定があるPD患者。試験期間中に生体腎移植を予定している患者。骨髄形成不全又は赤芽球癆の既往を有する患者。他の原因による貧血（悪性貧血、サラセミア、鎌状赤血球貧血、又は骨髄異形成症候群）を有する患者。スクリーニング時の8週間前並びにスクリーニングから投与1日目まで、活動性出血を認める消化管、十二指腸又は食道潰瘍疾患、もしくは臨床的に重大な消化管出血の臨床所見を有する患者。スクリーニング前の8週以内の既往、又はスクリーニングから投与1日目までに心筋梗塞、急性冠症候群、脳卒中又は一過性脳虚血発作を有すると診断された患者。ニューヨーク心臓協会の心機能分類でクラスIVと定義される心不全を有する患者。スクリーニング時にBazettの補正QT間隔（QTcB）がQTc>500 msecの患者又は脚ブロックの患者の場合はQTc>530 msecの患者。スクリーニング時にアラニンアミノトランスフェラーゼが正常範囲上限値の2倍超又はビリルビンが正常範囲上限値の1.5倍超の肝疾患を有する患者。不安定な肝疾患又は胆管疾患に罹患している患者。スクリーニングから過去2年以内に悪性腫瘍の既往がある患者又はスクリーニング時又は投与1日目に癌治療を受けている患者（ただし、スクリーニング時の8週間前の時点で確実に治療が完了している皮膚の扁平上皮癌又は基底細胞癌を除く）。又はPD患者に限り3 cm超の複雑性腎嚢胞（Bosniak分類により、II F、III又はIV）を有する患者。治験責任（分担）医師の判断により、Hgb 値を目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）まで上昇させることに医学的に懸念がある患者。スクリーニング期間中及び投与1日目から投与4週時までにおいて静注鉄の使用を予定している患者［経口鉄を使用している患者の組入れは可能とした。鉄を含有する高リン血症治療薬（クエン酸第二鉄水和物等）を使用している患者の組入れは可能であるがスクリーニング

時の 12 週間以上前から投与している場合に限ることとした。ただし、スクリーニング期間中及び投与 1 日目から投与 4 週時まで使用を継続することとした］。治験薬の添加物に対する重度のアレルギーもしくはアナフィラキシー反応又は過敏症の既往を有する患者。併用禁止薬、非処方薬又は栄養補助食品を使用中又は試験実施期間中使用する患者。過去 30 日以内又は半減期の 5 倍以内（いずれかより長い期間）に他の試験に参加し、治験薬の投与を受けた患者。過去に 30 日間超のダプロデュスタットの投与を受けた患者。

中止基準

主な中止基準は以下の通りであった。ヘモキューによる Hgb 値が<7.5 g/dL に該当した場合（1 回目の測定で Hgb 値が<7.5 g/dL であり同一来院時及び同一検体に再測定を行い 1 回目及び 2 回目の Hgb 値の平均値が<7.5 g/dL の場合）。試験期間中に維持透析又は透析モダリティーの変更を必要とする場合（PD 患者のみ）。腎移植を受ける場合。新規又は再発癌と診断された場合。治験実施計画書に規定した肝機能検査値に関する中止基準に該当した場合。併用禁止薬［強力なチトクロム P450（CYP）2C8 阻害薬及び中程度の CYP2C8 誘導薬が該当）］を、14 日を超えて使用した場合。

治療期間中に中止基準に該当した被験者及び他の理由で中止となった被験者は、治験薬の投与を中止し、中止時来院の評価を実施した後にフォローアップ期に移行した。

10. 治療及び投与

10.1. 治験薬及び他の治験薬

ダプロデュスタット（被験薬）

被験薬のダプロデュスタットは、1 錠中にダプロデュスタットを 1 mg、2 mg、4 mg 又は 6 mg 含有する経口投与用の即放性フィルムコーティング錠として提供された（表 2）。錠剤のサイズは 2 種類あった。

表 2　ダプロデュスタットの性状

ダプロデュスタット各含量錠	詳細	バッチ番号	使用期限
1 mg 錠	有効成分としてダプロデュスタットを 1 mg、2 mg 又は 4 mg 含有する、直径 7.0 mm の両凸円形白色フィルムコーティング錠	172402640	2019 年 1 月
2 mg 錠		162395411	2017 年 11 月
4 mg 錠		172402641	2019 年 1 月
		162395412	2017 年 11 月
		172402642	2019 年 1 月
		162395413	2017 年 11 月
6 mg 錠	有効成分としてダプロデュスタットを 6 mg 含有する、直径 9.0 mm の両凸円形白色フィルムコーティング錠	162401269	2018 年 10 月
		162395414	2017 年 12 月

ダプロデュスタットは各含量の錠剤が高密度ポリエチレンボトルに 35 錠ずつ包装されていた。被験者は各来院時に指示された投与量に応じてダプロデュスタット各含量の錠剤を 1～4 錠（表 3）、1 日 1 回水とともに服用した。ダプロデュスタットは、食事や腹膜透析のタイミング・有無に関わらず服用することができた。

表 3　ダプロデュスタット投与量及び投与錠数

ダプロデュスタット投与量（1 日 1 回）	1 mg	2 mg	4 mg	6 mg	8 mg	12 mg	18 mg	24 mg
ダプロデュスタット投与錠数	1 mg 錠 x1	2 mg 錠 x1	4 mg 錠 x1	6 mg 錠 x1	4 mg 錠 x2	6 mg 錠 x2	6 mg 錠 x3	6 mg 錠 x4

エポエチンベータペゴル（対照薬）

対照薬のエポエチンベータペゴル（市販名：ミルセラ注シリンジ）は、市販品が治験依頼者より提供された（表 4）。

表 4　エポエチンベータペゴルの性状

エポエチンベータペゴルの用量	詳細	バッチ番号	使用期限
25 µg	ガラス製のシリンジ（0.3 mL）中に、有効成分としてエポエチンベータペゴルを 25 µg、50 µg、75 µg、100 µg、150 µg、200 µg 又は 250 µg を含む液剤（無色～微黄色の澄明な液）が充填された注射剤	15I010Z	2017 年 8 月
		16F050Z	2018 年 5 月
		17B030Z	2019 年 1 月
50 µg		15I020Z	2017 年 8 月
		16F060Z	2018 年 5 月
		17B010Z	2019 年 1 月
		17G030Z	2019 年 6 月
75 µg		15I040Z	2017 年 8 月
		16D040Z	2018 年 3 月
		17A040Z	2018 年 12 月
		17F030Z	2019 年 5 月
100 µg		15I050Z	2017 年 8 月
		16F030Z	2018 年 5 月
		17B040Z	2019 年 1 月
		17G040Z	2019 年 6 月
150 µg		15I060Z	2017 年 8 月
		16C030Z	2018 年 2 月
		17B050Z	2019 年 1 月
		17E070Z	2019 年 4 月
200 µg		15I070Z	2017 年 8 月
		16D060Z	2018 年 3 月
		17A060Z	2018 年 12 月
		17G060Z	2019 年 6 月
250 µg		15L050Z	2017 年 11 月
		16F040Z	2018 年 5 月
		16I060Z	2018 年 8 月
		17B060Z	2019 年 1 月
		17D100Z	2019 年 3 月

被験者は、治験実施医療機関において、エポエチンベータペゴルを 2 週間又は 4 週間に 1 回、皮下投与を受けた（表 5）。

表 5　エポエチンベータペゴル投与量及び皮下投与回数

エポエチンベータペゴル投与量（2 週間又は 4 週間に 1 回）	25 µg	50 µg	75 µg	100 µg	150 µg	200 µg	250 µg
エポエチンベータペゴル皮下投与回数	25 µg 注 x1	50 µg 注 x1	75 µg 注 x1	100 µg 注 x1	150 µg 注 x1	200 µg 注 x1	250 µg 注 x1

10.2. 投与スケジュール（開始用量、用量調節、投与頻度）

10.2.1. ダプロデュスタット群

ダプロデュスタット群に割り付けられた ND 患者及び PD 患者には ESA 非使用又は ESA 使用により以下の投与レジメンでダプロデュスタットを投与した。

＜開始用量＞

Cohort 1（ND 患者）及び Cohort 2（PD 患者）

ESA 非使用者及び ESA 使用者共に、ダプロデュスタット開始用量 4 mg の 1 日 1 回経口投与を開始し（投与 1 日目）、用量を変更せずに 4 週時の当日まで投与した。

Cohort 3（ND 患者）

- ESA 非使用でベースラインの Hgb 値が 8.0 g/dL 以上 9.0 g/dL 未満の被験者は、4 mg の 1 日 1 回経口投与を開始し（投与 1 日目）、用法を変更せずに 4 週時の当日まで投与した。
- ESA 非使用でベースラインの Hgb 値が 9.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満の被験者は、2 mg の 1 日 1 回経口投与を開始し（投与 1 日目）、用法を変更せずに 4 週時の当日まで投与した。
- ESA 使用者は 4 mg の 1 日 1 回経口投与を開始し（投与 1 日目）、用法を変更せずに 4 週時の当日まで投与した。

Cohort 3 の ND 患者では、投与 2 週時にヘモキューを用いて Hgb 値を測定し、被験者の安全性を確認した。2 週間当たりの Hgb 上昇が 1.0 g/dL 超の場合、投与 2 週時にダプロデュスタットを 1 段階減量した。

なお、いずれの Cohort においても ESA 使用者では投与 1 日目当日に前治療の ESA の投与は行わずダプロデュスタットの投与を開始した。

＜維持用量＞

4 週～52 週時には、いずれの Cohort においてもヘモキューによる 4 週間毎の Hgb 値が目標値（11.0～13.0 g/dL）を達成・維持できるよう、ダプロデュスタット維持用量 1～24 mg の範囲内（表 6）で、Hgb 値に基づく用量調節アルゴリズム（表 7）に従い休薬又は用量調節を行った。

用量の変更は 4 週間毎に行った。維持用量の最低用量（1 mg）投与時に 1 段階減量の基準に該当した場合は、休薬し、1 段階増量の基準に該当した後に 1 mg の投与を再開した。又、

維持用量の最高用量（24 mg）投与時に 1 段階増量の基準に該当した場合は、24 mg の投与を継続した。

表 6　ダプロデュスタット維持用量

用量段階	1	2	3	4	5	6	7	8
ダプロデュスタット投与量（1 日 1 回）	1 mg	2 mg	4 mg	6 mg	8 mg	12 mg	18 mg	24 mg
ダプロデュスタット投与錠数	1 mg 錠 x1	2 mg 錠 x1	4 mg 錠 x1	6 mg 錠 x1	4 mg 錠 x2	6 mg 錠 x2	6 mg 錠 x3	6 mg 錠 x4

表 7　用量調節アルゴリズム（ダプロデュスタット）

Hgb 値（g/dL）	4 週間の Hgb 増加量（g/dL）	投与
>13.0	NA	Hgb が 12.5 g/dL 未満に下がるまで休薬。その後 1 段階低い用量で再開（1 mg 投与後に休薬した場合は、その後、1 段階増量の基準に該当した後に 1 mg の投与を再開）
12.5～13.0	NA	1 段階減量
11.5～<12.5	>2.0[1)]	1 段階減量
	≤2.0	現在の用量を維持
7.5～<11.5	>2.0[1)]	1 段階減量
	0.5～2.0	現在の用量を維持
	<0.5	1 段階増量
<7.5	NA	永続的に中止し[2)]、適切な治療を開始

1）Cohort 3 のみ：投与 4 週時では、2 週間当たりの Hgb 増加量（>1.0 g/dL）が適応された。ただし、投与 4 週時で 2 週間当たり Hgb 増加量 1.0 g/dL 超に該当しない場合には、4 週間の Hgb 増加量 2.0 g/dL 超での 1 段階減量以外のアルゴリズムに準じた。

2）1 回目の測定で<7.5 g/dL に該当した場合、同一来院時（同一検体）に再測定を行い、2 回の平均値を算出した。平均値が再度、Hgb 中止基準に該当する場合、治験薬の投与を中止した。

10.2.2.　エポエチンベータペゴル群（ND 患者のみ）

エポエチンベータペゴル群に割り付けられた ND 患者（Cohort 1 及び Cohort 3）に対して、ESA 非使用又は ESA 使用により、以下の投与レジメンでエポエチンベータペゴルを皮下投与した。

＜ESA 非使用者の開始用量＞

ESA 非使用者では、エポエチンベータペゴル 25 μg を 2 週に 1 回から投与開始した（投与 1 日目）。ヘモキューで 4 週毎に測定する Hgb 値が 11.0 g/dL（目標値下限）以上となるまで、初期用量 25～150 μg の範囲内（表 8）で用量調節基準（表 9）に従い用量の調節を行った。なお、用量の変更は 4 週間毎に行った。エポエチンベータペゴル 25 μg 投与時に表 9 の減量基準に該当した場合は休薬し、減量基準に該当しなくなった後に 25 μg から投与再開した。

Cohort 3 では投与 2 週時にヘモキューにて Hgb 値を測定し、被験者の安全性を確認した。投与 2 週時に 2 週間当たりの Hgb 上昇が 1.0 g/dL 超の場合、投与 2 週時に 1 段階減量（休薬）することとした。

表 8　エポエチンベータペゴル初期用量（ESA 非使用者）

用量段階	1	2	3	4	5
エポエチンベータペゴル投与量（2 週間に 1 回）	25 μg	50 μg	75 μg	100 μg	150 μg

表 9　エポエチンベータペゴル初期用量の調節基準（ESA 非使用者）

Hgb 値	投与
投与前 4 週間の Hgb 増加量が 1.0 g/dL 未満、 又は Hgb 値が 10.0 g/dL 未満かつ投与前 4 週間の Hgb 増加が 2.0 g/dL 以下	1 段階増量
投与前 4 週間の Hgb 増加量が 2.0 g/dL 超 [1)]	1 段階減量
上記以外	現在の用量を維持

1）Cohort 3 のみ：投与 2 週時では、2 週間当たりの Hgb 増加量（>1.0 g/dL）が適応することとした。

Hgb 値が 11.0 g/dL 以上に達したら用量調節アルゴリズム（表 13）に従い用量調節を行った。以下の基準を全て満たした場合に、投与間隔を 2 週に 1 回投与から 4 週に 1 回投与に変更し、投与間隔変更時の切替え用量（表 10）に変更した。

- Hgb 値が目標値内（11.0～13.0 g/dL）
- 投与前 4 週間の Hgb 変化が 2.0 g/dL 以下
- 同一用量を 2 回投与（少なくとも 4 週間）

表 10　エポエチンベータペゴル投与間隔変更時の切替え用量（ESA 非使用者）

エポエチンベータペゴル初期用量 （2 週間に 1 回投与）		エポエチンベータペゴル切替え用量 （4 週間に 1 回投与）
25 μg	→	50 μg
50 μg	→	100 μg
75 μg	→	150 μg
100 μg	→	200 μg
150 μg	→	250 μg

＜ESA 使用者の切替え用量＞

ESA 使用者では、投与 1 日目に前治療の ESA に相当する用量のエポエチンベータペゴルの 4 週に 1 回投与に切り替えた（表 11）。

Cohort 3 では投与 2 週時にヘモキューにて Hgb 値を測定し、被験者の安全性を確認した。投与 2 週時に 2 週間当たりの Hgb 上昇が 1.0 g/dL 超の場合、投与 4 週時に 1 段階減量（休薬を含む）した。

表 11　エポエチンベータペゴルの切替え初回用量（ESA 使用者）

前治療の ESA		エポエチンベータペゴル
エポエチン	<4500 IU、週当たり	100 μg、4 週に 1 回
	≥4500 IU、週当たり	150 μg、4 週に 1 回
ダルベポエチンアルファ	30 μg、4 週に 1 回*	25 μg、4 週に 1 回
	60 μg、4 週に 1 回*	50 μg、4 週に 1 回
	90 μg、4 週に 1 回*	75 μg、4 週に 1 回
	120 μg、4 週に 1 回*	100 μg、4 週に 1 回
	180 μg、4 週に 1 回*	150 μg、4 週に 1 回
エポエチンベータペゴル	25, 50, 75, 100, 150, 200, 250 μg、4 週に 1 回*	25, 50, 75, 100, 150, 200, 250 μg、4 週に 1 回

*：±1 週間のアローアンス

投与 4 週時より、次項に記載する維持用量の投与に進んだ。

＜ESA 非使用者及び ESA 使用者の維持用量＞

ESA 非使用者では Hgb 値が 11.0 g/dL 以上に達し投与間隔を 4 週に 1 回投与に変更してから 52 週時まで、ESA 使用者では 4 週～52 週時の間は、エポエチンベータペゴルを 4 週に 1 回投与した。

ヘモキューによる 4 週間毎の Hgb 値が目標値（11.0～13.0 g/dL）を達成・維持できるよう、エポエチンベータペゴル維持用量 25～250 μg の範囲内（表 12）で、用量調節アルゴリズム（表 13）に従い休薬又は用量調節を行った。維持用量の最低用量（25 μg）投与時に 1 段階減量の基準に該当した場合は休薬し、減量基準に該当しなくなった後に 25 μg の投与を再開した。又、維持用量の最高用量（250 μg）投与時に 1 段階増量の基準に該当した場合は、250 μg の投与を継続した。

表 12　エポエチンベータペゴルの維持用量

用量段階	1	2	3	4	5	6	7
エポエチンベータペゴル投与量（4 週間に 1 回）	25 μg	50 μg	75 μg	100 μg	150 μg	200 μg	250 μg

表 13　用量調節アルゴリズム（エポエチンベータペゴル）

Hgb 値（g/dL）	4 週間の Hgb 増加量（g/dL）	投与
>13.0	NA	Hgb が 12.5 g/dL 未満に下がるまで休薬 その後 1 段階低い用量で再開（25 μg 投与後に休薬した場合は 25 μg の投与を再開）
12.5～13.0	NA	1 段階減量
11.5～<12.5	>2.0	1 段階減量
	≤2.0	現在の用量を維持
7.5～<11.5	>2.0	1 段階減量
	1.0～2.0	現在の用量を維持
	<1.0	1 段階増量
<7.5	NA	永続的に中止し*、適切な治療を開始

*: 1 回目の測定で<7.5 g/dL に該当した場合、同一来院時（同一検体）に再測定を行い、2 回の平均値を算出した。平均値が再度、Hgb 中止基準に該当する場合、治験薬の投与を中止した。

10.3. 併用可能薬・併用禁止薬

鉄を含有する高リン血症治療薬（クエン酸第二鉄水和物等）については、他の高リン血症治療薬の使用が適切ではない場合に限り、投与 4 週時以降の新たな使用を可能とした。鉄を含有する高リン血症治療薬を使用する場合は可能な限り、試験期間中は使用を継続することとした。

強力な CYP2C8 阻害薬（gemfibrozil）及び中程度の CYP2C8 誘導薬（rifampin／リファンピシン）の使用をスクリーニングから治験薬投与終了日の 7 日後まで禁止した。

治験依頼者より提供されるエポエチンベータペゴル（市販名：ミルセラ注シリンジ）を除き、ESA 非使用者はスクリーニング時の 8 週間前から治療期終了まで、ESA 使用者は治療期中、エリスロポエチン製剤（エポエチン、ダルベポエチンアルファ、エポエチンベータペゴル等）の使用を禁止した。

11. 統計手法

11.1. 目標症例数及び症例数の設定根拠

11.1.1. 被験者数の仮定

ND 患者における有効性主要評価期間中の平均 Hgb 値の非劣性に関して、非劣性限界値を -1.0 g/dL、投与群間の差を 0.0 g/dL、標準偏差（SD）を 1.5 g/dL と仮定し、有意水準片側 2.5%（両側 5%）の 2 標本 t 検定において、各群 100 例であれば検出力は 99%以上となる。治験計画時は、約 25%の脱落を考慮し、各群 135 例をランダム化することとした。類薬（ダルベポエチンアルファ、エポエチンベータペゴル、peginesatide）の過去の非劣性試験に基づき、非劣性限界値は-1.0 g/dL とした。なお、腎性貧血に関する日本のガイドラインでは、1.0 g/dL は貧血改善の目安とされており、非劣性限界値-1.0 g/dL は腎性貧血における臨床的に許容できる差の限界であると考えられている。

本試験は試験途中で、ESA 非使用の ND 患者に対するダプロデュスタット群における開始用量を変更する治験実施計画書の改訂（03 版）を行い、Cohort 1 における ESA 非使用者を有効性の主要な解析に用いないこととした。又、ND 患者の治験薬投与後の脱落率を 25%から 30%に想定し直し、ランダム化例数を各群 143 例（合計 286 例）とする治験実施計画書の改訂（04 版）を行った。有効性の主要な解析及び安全性解析の対象集団及び症例数を表 14 に示す。

非劣性を検証するための症例数を 204 例とするとき、前述の有効性に関する仮定及び非劣性マージンの下で、約 30%の脱落を考慮した試験完了例 140 例のみによる検出力は 97%以上となり、十分な検出力が確保されている。又、主要評価項目に対する ESA 使用の有無に関する部分集団解析を、各部分集団の症例数を可能な限り均等にして実施するために、Cohort 3 に組み入れる ESA 非使用の ND 患者数を 80 例以上とした。

表 14　ND 患者における有効性の主要な解析及び安全性解析の対象集団

<table>
<tr><th colspan="2">ND 患者</th><th>投与群</th><th>開始用量</th><th colspan="2">ランダム化例数</th><th colspan="2">解析対象集団</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Cohort 1</td><td rowspan="2">ESA 非使用者</td><td>ダプロデュスタット</td><td>4 mg</td><td rowspan="2">82 例</td><td rowspan="4">169 例</td><td rowspan="2"></td><td rowspan="6">286 例：
安全性解析の対象集団</td></tr>
<tr><td>エポエチンベータペゴル</td><td>-</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ESA 使用者</td><td>ダプロデュスタット</td><td>4 mg</td><td rowspan="2">87 例</td><td rowspan="2">204 例：
有効性の主要な解析の対象集団</td></tr>
<tr><td>エポエチンベータペゴル</td><td>-</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Cohort 3</td><td rowspan="2">ESA 非使用者</td><td>ダプロデュスタット</td><td>2 mg 又は 4 mg</td><td rowspan="4">ESA 非使用者を 80 例以上ランダム化する</td><td rowspan="4">117 例</td></tr>
<tr><td>エポエチンベータペゴル</td><td>-</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ESA 使用者</td><td>ダプロデュスタット</td><td>4 mg</td></tr>
<tr><td>エポエチンベータペゴル</td><td>-</td></tr>
</table>

注：Cohort 1 では、適格基準を満たした ND 患者 169 例について、ESA 使用の有無及びベースラインの Hgb 値（ESA 非使用者：≤9.5 g/dL、>9.5 g/dL、ESA 使用者：<11.0 g/dL、≥11.0 g/dL）で層別し、ダプロデュスタット群又はエポエチンベータペゴル群に 1：1 の比でランダム化した。Cohort 3 においても同様の方法でランダム化を行った。

PD 患者における被験者数は実施可能性に基づき決定した。2013 年のデータとして国内の PD 患者は 9392 人（うち、1920 人が血液透析、血液透析濾過、血液吸着透析、血液濾過などを併用）との報告があり[政金, 2015]、日本における対象患者が少ないことから、ESA 非使用者数及び ESA 使用者数それぞれの組入れ目標例数は規定しなかった。治験薬投与後の脱落率を 25%と想定し 52 週投与完了例としては 38 例と推定された。被験者数を 38 例、SD を 1.5 g/dL と仮定すると、有効性主要評価期間中の平均 Hgb 値の 95%信頼区間の幅の半分は、0.493 g/dL となる。

11.2. 解析対象集団

- All Screening 集団：被験者番号を与えられ、スクリーニング時に人口統計学的情報等のデータが得られた全ての被験者。
- Enrolled 集団：All Screening 集団のうち、スクリーニング脱落例（再スクリーニング後も不適格と判断された被験者）を除く被験者。
- Randomized 集団：治験薬の投与の有無にかかわらず、ランダム化番号を与えられた全ての被験者。
- Safety 集団：治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者。被験者は実際に服用した治験薬に従って解析された。本解析対象集団は安全性の評価に用いた。
- Efficacy ND 集団：ランダム化番号を与えられた Cohort 1 及び Cohort 3 の被験者のうち、ベースライン時及びベースライン後の予定来院時の少なくとも 1 時点で Hgb 評価が行われた被験者。ランダム化された投与群に従い解析された。
- Efficacy PD 集団：ランダム化番号を与えられた Cohort 2 の被験者のうち、ベースライン時及びベースライン後の予定来院時の少なくとも 1 時点で Hgb 評価が行われた被験者。

- Intent-to-Treat（ITT）集団：治験薬の投与の有無に関わらず、ランダム化番号を与えられた Cohort 1 の ESA 使用中の ND 患者及び Cohort 3 の被験者のうち、ベースライン時及びベースライン後の予定来院時の少なくとも 1 時点で Hgb 評価が行われた被験者。ランダム化された投与群に従い解析された。本解析対象集団を非劣性の検証における主要な解析対象集団とした。なお、治験実施計画書改訂（03 版）に伴い Cohort 1 の ESA 非使用者は ITT 集団から除外された。
- modified ITT（mITT）集団：ITT 集団のうち、有効性主要評価期間中に一度でも Hgb 評価が行われた全ての被験者。ランダム化された投与群に従い解析された。本解析対象集団を優越性の検証における主要な解析対象集団とした。
- Per-Protocol（PP）集団：mITT 集団のうち、治験実施計画書からの主要な逸脱がない被験者。本解析対象集団は有効性の感度分析に用いた。
- PK 集団：ダプロデュスタットの投与を受けた被験者のうち、PK 検体を採取し分析が行われた全ての被験者。

11.3. 有効性の解析方法

有効性解析において Hgb 値は、特に記載のない限り、中央測定による値を用いた。中央測定での Hgb 値が欠測していた場合は該当する評価時点及び被験者のヘモキューでの Hgb 値を用いることとした。

主要な有効性の解析

主要評価項目である有効性主要評価期間中の平均 Hgb 値について、ND 患者におけるダプロデュスタットのエポエチンベータペゴルに対する非劣性を検証した。

反復測定混合効果モデル解析（MMRM）により、投与群毎に有効性主要評価期間中の平均 Hgb 値及び 95%信頼区間を算出した。モデルには、投与群、ベースライン Hgb 値、時点、投与群と時点の交互作用項、ベースライン Hgb 値と時点の交互作用項を含めた。事前検討として、ダプロデュスタット群において有効性主要評価期間中の平均 Hgb 値が目標範囲（11.0～13.0 g/dL）内に含まれることを最初に確認した。ダプロデュスタット群における平均 Hgb 値の 95%信頼区間の下限及び上限が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）に含まれるとき、証明されることとした。又、有効性主要評価期間中の平均 Hgb 値の投与群間差（ダプロデュスタットーエポエチンベータペゴル）の点推定値及びその 95%信頼区間を算出した。群間差の 95%信頼区間の下限が-1.0 g/dL より大きいとき、非劣性が証明されることとした（有意水準片側 2.5%）。群間差の 95%信頼区間が完全に負であったとしても（-1.0 以上 0 g/dL 未満の範囲内）、ダプロデュスタット群における平均 Hgb 値の 95%信頼区間が目標範囲内にあれば、非劣性は証明できるものとした。主要な有効性の解析対象集団は ITT 集団とし、結論の頑健性を評価するため、mITT 集団、PP 集団においても同様の解析を繰り返した。又、前治療の ESA 使用の有無に関して、部分集団解析を実施した。

試験結果の頑健性を評価するため、以下の感度分析を実施した。

- Cohort 3 で投与 2 週時に用量を 1 段階減量した ESA 使用中の ND 患者がいた場合は、主要評価項目の解析から当該患者を除いた感度分析を実施した。

- Cohort 1 及び Cohort 3 の ND 患者全体の集団を用いて、主要な有効性の解析に対する感度分析を実施した。
- 輸血や市販 ESA 製剤の影響を受けたと考えられる Hgb 値があった場合は、主要評価項目の解析から当該 Hgb 値を除いた感度分析を実施した。
- MMRM に対する感度分析として、共分散分析（ANCOVA）を行った。ANCOVA モデルには、投与群、前治療の ESA 使用の有無、ベースライン Hgb 値を含めた。解析対象集団は mITT 集団とし、PP 集団においても同様の解析を繰り返した。
- 欠測値の仮定に対する感度分析として、多重補完法に基づく Tipping point 解析を行った。この解析では、欠測値に対する仮定を変更して補完を繰り返し、最終的に非劣性が検証できなくなる値（Tipping point）を探索した。解析対象集団は ITT 集団とし、mITT 集団、PP 集団においても同様の解析を繰り返すこととした。

重要な副次的有効性の解析

重要な副次評価項目である有効性主要評価期間中の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者の割合について、ND 患者におけるダプロデュスタットのエポエチンベータペゴルに対する優越性を検証した。mITT 集団を対象に、投与群、前治療の ESA 使用の有無、ベースライン Hgb 値を共変量に含むロジスティック回帰モデルにより、オッズ比（ダプロデュスタット／エポエチンベータペゴル）の点推定値及びその 95%信頼区間を算出した。主要な解析において非劣性が証明されたとき、本解析により有意水準片側 2.5%で優越性を検証した。オッズ比の 95%信頼区間の下限が 1.0 より大きいとき、優越性が証明されることとした。

その他の副次的有効性の解析

副次的評価項目のうち、有効性主要評価期間のうち Hgb が目標範囲内にあった時間の割合、52 週時までのいずれかの 4 週間に 2 g/dL 超の Hgb 増加があった被験者の割合、鉄代謝に関するパラメータ（フェリチン、TSAT、ヘプシジン、血清鉄、TIBC）の変化量については、ND 患者における投与群間差（又はオッズ比）の点推定値及びその 95%信頼区間を算出した。その他の副次的評価項目については、投与群毎に要約を行った。PD 患者における有効性の評価項目は、記述的に要約した。

患者報告アウトカム

各評価時点における SF-36 の HR-QOL スコア（PCS、MCS、及び 8 つの下位尺度）及びベースラインからの変化量は投与群別に記述統計量で要約した。又、前治療 ESA 使用の有無別の要約も行った。

EQ-5D-5L の各カテゴリーの効用値について各評価時点における被験者数及び割合を投与群別に示した。又 EQ-5D-5L 効用値、EQ-VAS スコアの値及びベースラインからの変化量を各評価時点における投与群別に示した。ベースラインからの変化量の群間差について、MMRM で調整した平均値及び 95%信頼区間を示した。

これらの解析は ND 患者では ITT 集団に実施し、PD 患者では EfficacyPD 集団に基づいて実施した。

11.4. 安全性の解析方法

安全性の評価は原則 Safety 集団を対象とし、ND 患者別及び PD 患者別に投与群毎に要約した。

有害事象のコーディングには ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 21.1 を使用した。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（合理的な可能性がある／なし）で判定した。全ての有害事象、治験薬と因果関係のある有害事象、よくみられた有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象、特に関心のある有害事象のそれぞれについて発現例数及び発現割合を要約した。治験薬投与開始日から投与終了日の翌日までに発現した有害事象を治療期の有害事象として集計した。

特に関心のある有害事象についてはグラクソ・スミスクライン株式会社の社員を含む社内安全性レビューチームが個々の症例の詳細をもとに盲検下で定期的に評価し判断した。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
- 癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発
- 食道及び胃粘膜びらんの発現
- 増殖性網膜症、黄斑浮腫、脈絡膜血管新生
- 関節リウマチの増悪

臨床検査、バイタルサイン及び心電図について測定値及びベースラインからの変化量を来院日別に要約統計量を算出した。

臨床検査についていずれかの評価時点で測定値が基準範囲から変化した被験者及び測定値が臨床的に重要となる可能性のある基準に合致した被験者について被験者数及び割合を集計した。バイタルサインについても、いずれかの評価時点で測定値が臨床的に重要となる可能性のある基準に合致した被験者数及び割合を集計した。脂質パラメータ［総コレステロール、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、LDL/HDL コレステロール比］については変化率による集計も行った。又、血圧上昇のために降圧剤の治療内容（降圧剤の種類、投与量）を変更した被験者数（%）を集計した。

11.5. 薬物動態の解析方法

PK 解析は PK 集団に基づいて行った。

ダプロデュスタットの血漿中濃度データを被験者毎に一覧にし、投与量毎に各評価時点での要約統計量を算出した。PK パラメータ（AUC0-4、Cmax）について、投与量毎に要約統計量を算出するとともに、投与量に対する PK パラメータの散布図を作成した。

12. ND 患者の結果

12.1. 治験対象集団

12.1.1. 被験者の内訳

本試験では ND 患者及び PD 患者計 455 例がスクリーニングされ、そのうち 355 例（78%）が本試験に組み入れられた（表 15）。

本試験に組み入れられた被験者 355 例の内訳は、ND 患者が 299 例、PD 患者が 56 例であった。PD 患者については 13 項で述べる。

表 15　スクリーニングを受けた被験者及びスクリーニング脱落理由（All Screening 集団）

	Screened Subjects (N=455)
Screening status, n (%)	
ENROLLED	355 (78)
FAILED	100 (22)
Reason for failure, n (%)	
DID NOT MEET INCLUSION/EXCLUSION CRITERIA	74 (16)
PROTOCOL DEVIATION	0
STUDY TERMINATED BY SPONSOR	0
PHYSICIAN DECISION	15 (3)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	11 (2)
ADVERSE EVENT [a]	0

Data Source: 201753 CSR Table 1.5
Note: Reasons for rescreen subjects who initially failed but subsequently enrolled are not included.
a. Subjects who failed screening due to SAEs are included.

ND 患者 299 例のうち、Cohort 1 の被験者は 169 例（ESA 非使用者 82 例、使用者 87 例）、Cohort 3 の被験者は 130 例（ESA 非使用者 100 例、使用者 30 例）（図 2）であった。Cohort 1 の被験者 169 例では 84 例がダプロデュスタット群に、85 例がエポエチンベータペゴル群にランダム化され、Cohort 3 の被験者 130 例では、65 例がダプロデュスタット群及びエポエチンベータペゴル群それぞれに均等にランダム化された。ランダム化された ND 患者 299 例のうち、Cohort 1 の ESA 非使用者 82 例は ITT 集団から除外された。本試験では有効性評価の対象集団を、開始用量変更後にランダム化された ND 患者のみと変更したため、医薬品医療機器総合機構からの助言に従い Cohort 1 の ESA 非使用者は ITT 集団から除外した。

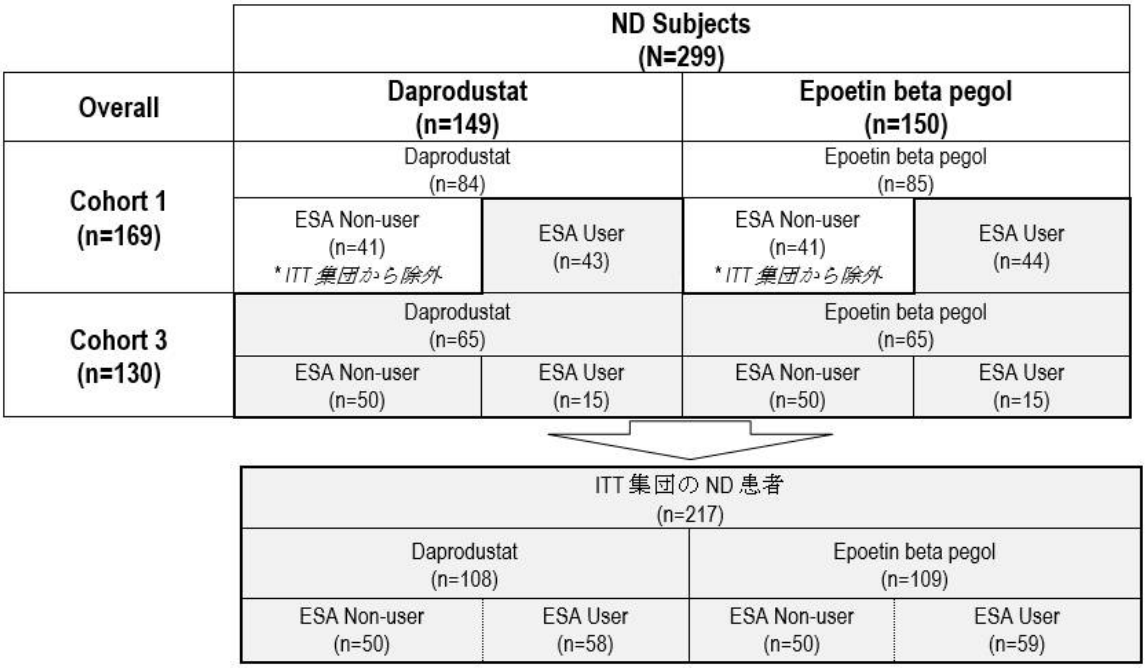


図 2　　ND 患者の Cohort 別及び前治療の ESA 非使用者・使用者別の内訳（ND - Randomized 集団）

Data Source: 201753 CSR Table 1.17

ランダム化された ND 患者 299 例（ダプロデュスタット群 149 例、エポエチンベータペゴル群 150 例）のうち、ダプロデュスタット群の 111 例（74%）及びエポエチンベータペゴル群の 113 例（75%）の被験者が治験薬投与を完了し、本試験を完了した（表 16）。試験を中止した 75 例については治験薬投与中止例と同一であったため、中止理由については後述する。

表 16　　被験者の内訳及び試験中止理由（ND - Randomized 集団）

	Daprodustat (N=149) n (%)	Epoetin beta pegol (N=150) n (%)	Total (N=299) n (%)
Subject Status			
COMPLETED [a]	111 (74)	113 (75)	224 (75)
WITHDRAWN	38 (26)	37 (25)	75 (25)
Primary Reason for Study Withdrawal [b]			
ADVERSE EVENT	12 (8)	13 (9)	25 (8)
LACK OF EFFICACY	0	0	0
PROTOCOL DEVIATION	0	0	0
PROTOCOL-SPECIFIED WITHDRAWAL CRITERION MET	21 (14)	22 (15)	43 (14)
STUDY TERMINATED BY SPONSOR	0	0	0
LOST TO FOLLOW-UP	0	0	0
INVESTIGATOR SITE CLOSED	0	0	0
PHYSICIAN DECISION	0	1 (<1)	1 (<1)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	5 (3)	1 (<1)	6 (2)

Data Source: 201753 CSR Table 1.1
a. Completed follow-up visit.
b. Subjects have only one primary reason for withdrawal.

治験薬の投与状況及び治験薬投与中止の理由を表 17 に示す。

治験薬投与を中止した被験者の割合は両群で同程度であった。治験薬投与の中止理由で最も多かったものは、いずれの群においても治験実施計画書に規定した中止基準に合致であり［ダプロデュスタット群：21 例（14%）、エポエチンベータペゴル群：22 例（15%）］、次いで有害事象［ダプロデュスタット群：12 例（8%）、エポエチンベータペゴル群：13 例（9%）］であった。

治験実施計画書に規定した中止基準への合致により治験薬投与を中止した被験者では、維持透析導入による中止が多くを占めた［ダプロデュスタット群：16 例（11%）、エポエチンベータペゴル群：19 例（13%）］。維持透析導入により中止した被験者並びに腎移植を受けることとなった被験者の割合は両群で同程度であった。Hgb 中止基準（7.5 g/dL 未満）に合致した被験者はダプロデュスタット群の 1 例（<1%）にみられ、エポエチンベータペゴル群ではみられなかった。

表 17　治験薬投与の状況及び治験薬投与中止の理由（ND - Safety 集団）

	Daprodustat (N=149) n (%)	Epoetin beta pegol (N=150) n (%)	Total (N=299) n (%)
Treatment Status			
COMPLETED	111 (74)	113 (75)	224 (75)
PREMATURELY DISCONTINUED	38 (26)	37 (25)	75 (25)
Primary Reason [a]/Subreason [b] for Treatment Discontinuation			
ADVERSE EVENT	12 (8)	13 (9)	25 (8)
PROTOCOL DEVIATION WITHDRAWAL CRITERION MET	0	0	0
NEED FOR CHRONIC USE OF PROHIBITED MEDICATION	0	0	0
PROTOCOL-SPECIFIED WITHDRAWAL CRITERION MET	21 (14)	22 (15)	43 (14)
SUBJECT MET HEMOGLOBIN PROTOCOL DEFINED STOPPING CRITERIA	1 (<1)	0	1 (<1)
SUBJECT HAD RENAL TRANSPLANT	3 (2)	0	3 (1)
CANCER EVENT	1 (<1)	3 (2)	4 (1)
SUBJECT MET GSK DEFINED LIVER CHEMISTRY STOPPING CRITERIA	0	0	0
SUBJECT NEEDS MAINTENANCE DIALYSIS OR CHANGES DIALYSIS MODALITY	16 (11)	19 (13)	35 (12)
STUDY TERMINATED BY SPONSOR	0	0	0
LOST TO FOLLOW-UP	0	0	0
PHYSICIAN DECISION	0	1 (<1)	1 (<1)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	5 (3)	1 (<1)	6 (2)
SPONSOR TERMINATED STUDY TREATMENT	0	0	0
INVESTIGATOR SITE CLOSED	0	0	0

Data Source: 201753 CSR Table 1.3

a. Subjects have only one primary reason.

b. Percentages for subreasons may sum to more or less than 100%. Subjects may have more than one subreason underneath a single primary reason. Subjects are not required to indicate subreasons.

12.1.2.　解析対象集団

本試験における ND 被験者の解析対象集団を表 18 に示す。

ランダム化された被験者 299 例のうち、全ての被験者が治験薬の投与を 1 回以上受け、これを Safety 集団とした。Safety 集団の被験者 299 例のうち、ダプロデュスタット群の 1 例（ESA 非使用者）を除き、ベースライン時及びベースライン後の予定来院時の少なくとも 1

時点で Hgb 評価が行われた被験者 298 例を Efficacy ND 集団とした。Efficacy ND 集団の被験者 298 例のうち、Cohort 1 の ESA 非使用の被験者 81 例を除いた被験者 217 例を ITT 集団とした。ITT 集団の被験者 217 例のうち、有効性評価期間中に一度でも Hgb 評価が行われた被験者 175 例を mITT 集団とした。mITT 集団の被験者 175 例のうち、主要な治験実施計画書からの逸脱のない被験者 165 例を PP 集団とした。ダプロデュスタットの投与を受けた ND 被験者のうち、PK 検体が採取され分析が行われた被験者 142 例を PK 集団とした。

表 18　解析対象集団（全体及び Cohort 別）（ND - Randomized 集団）

Population	ND subjects						
	Daprodustat			Epoetin beta pegol			Total (N=299)
	Cohort 1 (N=84)	Cohort 3 (N=65)	Daprodustat Total (N=149)	Cohort 1 (N=85)	Cohort 3 (N=65)	Epoetin beta pegol Total (N=150)	
Safety, n	84	65	149	85	65	150	299
Efficacy ND, n	83	65	148	85	65	150	298
ITT, n	43	65	108	44	65	109	217
mITT, n	33	55	88	37	50	87	175
PP, n	31	53	84	36	45	81	165
PK, n	79	63	142	0	0	0	142

Data Source: 201753 CSR Table 1.12, Table 1.13, Table 1.14
Note: Subjects are included in Efficacy ND Population if they have been randomized in Cohort 1 (both ESA users and ESA non-users) or Cohort 3 (both ESA users and ESA non-users) and have a baseline and at least one post baseline schedule Hgb assessment.
Note: Subjects are included in the ITT Population if they have been included in Efficacy ND population and included in Cohort 1 (only ESA users) or Cohort 3 (both ESA users and ESA non-users).
Note: Subjects are included in the mITT Population if they have been included in the ITT Population and have at least one Hgb measurement during the primary efficacy evaluation period.
Note: Subjects are included in the PP Population if they have been included in the mITT Population and have no major protocol violations.

12.1.3.　人口統計学的及び他の基準値の特性

12.1.3.1.　人口統計学的特性

安全性解析対象集団（Safety 集団）

ND 被験者の Safety 集団において、人口統計学的特性はダプロデュスタット群及びエポエチンベータペゴル群との間で概ね類似していた（表 19）。人種は全ての被験者が日本人であった。全体として男性の割合が 63%であり、平均年齢は 69.3 歳、大多数（88%）の CKD ステージは 4 又は 5 であった。eGFR の平均値はダプロデュスタット群（18.4 mL/min/1.73 m^2）及びエポエチンベータペゴル群（18.1 mL/min/1.73 m^2）との間で同程度であった。なお、65 歳以上の被験者の割合がダプロデュスタット群（70%）ではエポエチンベータペゴル群（84%）に比べて低かったが、平均年齢はダプロデュスタット群（68.2 歳）及びエポエチンベータペゴル群（70.3 歳）の間で同様であった。

表 19　人口統計学的特性（ND - Safety 集団）

	Overall		
	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Total (N=299)
Sex			
n	149	150	299
Female, n (%)	53 (36)	58 (39)	111 (37)
Male, n (%)	96 (64)	92 (61)	188 (63)
Age (YEARS) [a]			
n	149	150	299
Mean (SD)	68.2 (11.57)	70.3 (9.09)	69.3 (10.44)
Median	71.0	71.0	71.0
Min, Max	2[redacted], 8[redacted]	3[redacted], 8[redacted]	2[redacted], 8[redacted]
Age Group (YEARS) [a]			
≤18, n (%)	0	0	0
19-64, n (%)	45 (30)	24 (16)	69 (23)
≥65, n (%)	104 (70)	126 (84)	230 (77)
Ethnicity			
n	149	150	299
HISPANIC OR LATINO, n (%)	0	0	0
NOT HISPANIC OR LATINO, n (%)	149 (100)	150 (100)	299 (100)
Race Detail			
ASIAN - JAPANESE HERITAGE, n (%)	149 (100)	150 (100)	299 (100)
Height (cm)			
n	149	150	299
Mean (SD)	160.8 (8.88)	159.7 (9.21)	160.3 (9.05)
Median	161.0	161.0	161.0
Min, Max	133, 181	135, 182	133, 182
Weight (kg)			
n	149	150	299
Mean (SD)	60.27 (11.773)	61.97 (13.598)	61.12 (12.729)
Median	58.40	59.85	58.90
Min, Max	34.8 (94.4)	35.3 (120.4)	34.8 (120.4)
Body Mass Index (BMI)(kg/m^2)			
n	149	150	299
Mean (SD)	23.196 (3.4268)	24.168 (4.1538)	23.684 (3.8335)
Median	22.539	23.638	23.100
Min, Max	17.02, 33.67	17.29, 43.17	17.02, 43.17
CKD Stage [b]			
n	149	150	299
Stage 3 (30≤ eGFR <60 mL/min/1.73 m^2), n (%)	15 (10)	20 (13)	35 (12)
Stage 4 (15≤ eGFR <30 mL/min/1.73 m^2), n (%)	74 (50)	63 (42)	137 (46)
Stage 5 (eGFR <15 mL/min/1.73 m^2), n (%)	60 (40)	67 (45)	127 (42)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)			
n	149	150	-
Mean (SD)	18.4 (8.60)	18.1 (9.50)	-
Median	17.0	15.0	-
Min, Max	6, 46	6, 58	-

Data Source: 201753 CSR Table 1.20, Table 3.99
a. Age is imputed when full date of birth is not provided.
b. CKD Stage was determined by eGFR (mL/min/1.73 m^2) at screening.

有効性解析対象集団（ITT 集団）

ND 被験者の ITT 集団においても Safety 集団と同じように、人口統計学的特性はダプロデュスタット群及びエポエチンベータペゴル群との間で概ね類似していた（表 20）。65 歳以上の被験者の割合はダプロデュスタット群（72%）ではエポエチンベータペゴル群（85%）

に比べて低かったが、平均年齢はダプロデュスタット群（68.9 歳）及びエポエチンベータペゴル群（71.0 歳）の間で同様であった。CKD 重症度は、ダプロデュスタット群［CKD ステージ 3（7%）、ステージ 5（43%）］ではエポエチンベータペゴル群［CKD ステージ 3（16%）、ステージ 5（40%）］に比べてわずかに高い傾向がみられた。

表 20　人口統計学的特性（ITT 集団）

	Overall		
	Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)	Total (N=217)
Sex			
n	108	109	217
Female, n (%)	42 (39)	40 (37)	82 (38)
Male, n (%)	66 (61)	69 (63)	135 (62)
Age (YEARS) [a]			
n	108	109	217
Mean (SD)	68.9 (11.34)	71.0 (9.09)	69.9 (10.30)
Median	71.5	72.0	72.0
Min, Max	2[redacted], 8[redacted]	3[redacted], 8[redacted]	2[redacted], 8[redacted]
Age Group (YEARS) [a]			
≤18, n (%)	0	0	0
19-64, n (%)	30 (28)	16 (15)	46 (21)
≥65, n (%)	78 (72)	93 (85)	171 (79)
Ethnicity			
n	108	109	217
HISPANIC OR LATINO, n (%)	0	0	0
NOT HISPANIC OR LATINO, n (%)	108 (100)	109 (100)	217 (100)
Race Detail			
ASIAN - JAPANESE HERITAGE, n (%)	108 (100)	109 (100)	217 (100)
Height (cm)			
n	108	109	217
Mean (SD)	160.1 (8.85)	159.7 (8.61)	159.9 (8.71)
Median	160.0	161.0	161.0
Min, Max	133, 179	140, 179	133, 179
Weight (kg)			
n	108	109	217
Mean (SD)	59.19 (11.203)	60.59 (11.867)	59.89 (11.536)
Median	58.25	58.70	58.40
Min, Max	34.8, 89.9	35.3, 120.4	34.8, 120.4
Body Mass Index (BMI)(kg/m^2)			
n	108	109	217
Mean (SD)	22.967 (3.2832)	23.661 (3.6622)	23.316 (3.4881)
Median	22.528	23.224	22.918
Min, Max	17.02, 31.74	17.56, 43.17	17.02, 43.17
CKD Stage [b]			
n	108	109	217
Stage 3 (30 ≤ eGFR <60 mL/min/1.73 m^2), n (%)	8 (7)	17 (16)	25 (12)
Stage 4 (15 ≤ eGFR <30 mL/min/1.73 m^2), n (%)	54 (50)	48 (44)	102 (47)
Stage 5 (eGFR <15 mL/min/1.73 m^2), n (%)	46 (43)	44 (40)	90 (41)

Data Source: 201753 CSR Table 1.18
a. Age is imputed when full date of birth is not provided.
b. CKD Stage was determined by eGFR (mL/min/1.73 m^2) at screening.

Cohort 1 の ESA 非使用者も含めた Efficacy ND 集団でも、人口統計学的特性は 65 歳以上の被験者の割合がダプロデュスタット群（70%）でエポエチンベータペゴル群（84%）に比べて低かったことを除き、両群で概ね類似していた。Efficacy ND 集団を Cohort 別でみると、

Cohort 1 及び Cohort 3 の人口統計学的特性は概ね類似しており、治験実施計画書の改訂前後で ND 被験者集団の差異はないと考えられた。

12.1.3.2. その他のベースライン特性

ND 患者の Safety 集団では、心血管系疾患のリスク因子の家族歴及び嗜好性はダプロデュスタット群及びエポエチンベータペゴル群との間で概ね同様であった（表 21）。全体として若年性冠動脈疾患の家族歴を有する被験者は 16 例（5%）であった。被験者の大半（87%）は現喫煙者ではなく、被験者の過半数（60%）はアルコールを摂取していなかった。

表 21 心血管系疾患のリスク因子の家族歴及び嗜好性（喫煙歴）（ND - Safety 集団）

	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Total (N=299)
Family History of Premature Coronary Artery Disease			
n	149	150	299
Yes, n (%)	10 (7)	6 (4)	16 (5)
No, n (%)	131 (88)	140 (93)	271 (91)
Unknown, n (%)	8 (5)	4 (3)	12 (4)
Smoking History			
n	149	150	299
NEVER SMOKED, n (%)	66 (44)	68 (45)	134 (45)
CURRENT SMOKER, n (%)	19 (13)	19 (13)	38 (13)
FORMER SMOKER, n (%)	64 (43)	63 (42)	127 (42)

Data Source: 201753 CSR Table 1.37, Table 1.39
Note: History in first degree relatives only (biological mother or father, biological brother or sister).

前治療の ESA

ND 患者の Safety 集団では、ESA 使用者が使用していた前治療 ESA 注射剤は両群共にエポエチンベータペゴルが多く、次いでダルベポエチンアルファであった。エポエチンを使用していた被験者はいなかった（表 22）。

投与経路は、いずれの ESA 注射剤も両群において 2/3 以上の被験者で皮下投与であった。前治療 ESA 注射剤の 1 週間当たりの平均用量［エポエチン静注換算値（IU/週）］及びエリスロポエチン抵抗性指数（ERI）では両群に大きな差異はなかった。前治療 ESA 注射剤の 1 週間当たりの平均用量［エポエチン静注換算値（IU/週）］は、エポエチンベータペゴル及びダルベポエチンアルファのいずれにおいても両群で同様であった。

ITT 集団でも同様の結果が得られた。

表 22　前治療の ESA（ND - Safety 集団）

	Daprodustat (N=149)				Epoetin beta pegol (N=150)				Total (N=299)			
	Epoetin	Epoetin beta pegol	Darbepoetin alfa	Overall	Epoetin	Epoetin beta pegol	Darbepoetin alfa	Overall	Epoetin	Epoetin beta pegol	Darbepoetin alfa	Overall
Number of Subjects with Prior ESA Medication, n (%)	0	33 (22)	25 (17)	58 (39)	0	38 (25)	21 (14)	59 (39)	0	71 (24)	46 (15)	117 (39)
Dosing route [a], n (%)												
n	0	33	25	58	0	38	21	59	0	71	46	117
Intravenous	0	11 (33)	8 (32)	19 (33)	0	10 (26)	4 (19)	14 (24)	0	21 (30)	12 (26)	33 (28)
Subcutaneous	0	25 (76)	17 (68)	42 (72)	0	29 (76)	17 (81)	46 (78)	0	54 (76)	34 (74)	88 (75)
Prior dose (Unit [b])												
n	0	33	25	58	0	38	21	59	0	71	46	117
Mean	-	18.1	16.0	3864.8 [c]	-	16.3	16.6	3658.0 [c]	-	17.1	16.3	3760.5 [c]
SD	-	9.71	9.27	2137.36 [c]	-	9.04	10.23	2155.74 [c]	-	9.34	9.61	2139.90 [c]
Median	-	16.9	15.0	3750.0 [c]	-	12.5	15.0	2600.0 [c]	-	12.7	15.0	3508.4 [c]
Min.	-	6	6	1300 [c]	-	6	6	1300 [c]	-	6	6	1300 [c]
Max.	-	38	45	11250 [c]	-	38	36	9000 [c]	-	38	45	11250 [c]
ERI [d] (IU/kg/wk/g/dL)												
n	58				59				117			
Mean	6.4				5.6				6.0			
SD	4.30				3.71				4.02			
Median	5.5				4.2				5.1			
Min.	1				2				1			
Max.	22				18				22			

Data Source: 201753 CSR Table 1.29

a. Percentages for dosing route may sum to more than 100%. Subjects may have both IV dosing and SC dosing before treatment.

b. Units of epoetin, epoetin beta pegol, darbepoetin alfa are IU/week, µg/week, µg/week, respectively.

c. ESA dose during the period of 12 weeks prior to randomization is standardized in terms of epoetin IV (IU/week).
For subjects taking darbepoetin alfa, standardized dose (IU/week) =250*darbepoetin alfa dose (µg/week).
For subjects taking epoetin beta pegol, standardized dose (IU/week) =208*epoetin beta pegol dose (µg/week).

d. ERI = Erythropoietin Resistance Index, calculated based on standardized dose divided by weight in screening and Hgb in Day 1.

12.1.4. 既往歴及び合併症

ND 患者の Safety 集団では、全ての被験者が一つ以上の合併症を有していた（表 23）。全体として、主な合併症は心血管系疾患のリスク因子（98%）、腎および尿路障害（76%）、胃腸障害（35%）、眼の障害（29%）及び心血管系障害（27%）であった。これらの合併症を有する被験者の割合は両群間で同程度であった。末期腎不全の主要な原疾患である糖尿病性腎症及び糸球体腎炎はそれぞれ 31%及び 25%の被験者で合併症として報告された。

表 23　主な合併症（合計で 5%以上の被験者）（ND - Safety 集団）

Classification	Daprodustat (N=149) n (%)	Epoetin beta pegol (N=150) n (%)	Total (N=299) n (%)
Any Condition	149 (100)	150 (100)	299 (100)
CARDIOVASCULAR RISK FACTOR	144 (97)	149 (>99)	293 (98)
HYPERTENSION	141 (95)	145 (97)	286 (96)
HYPERLIPIDEMIA	91 (61)	105 (70)	196 (66)
DIABETES	65 (44)	69 (46)	134 (45)
ANGINA PECTORIS	12 (8)	10 (7)	22 (7)
RENAL AND URINARY DISORDER	111 (74)	115 (77)	226 (76)
DIABETIC RENAL DISEASE	45 (30)	47 (31)	92 (31)
GLOMERULONEPHRITIS	38 (26)	38 (25)	76 (25)
HYPERTENSIVE RENAL DISEASE	32 (21)	35 (23)	67 (22)
RENAL STONES	13 (9)	8 (5)	21 (7)
NEPHROTIC SYNDROME	9 (6)	7 (5)	16 (5)
GASTROINTESTINAL DISORDER	50 (34)	54 (36)	104 (35)
GASTRITIS	34 (23)	35 (23)	69 (23)
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	19 (13)	28 (19)	47 (16)
EYE DISORDER	45 (30)	43 (29)	88 (29)
DIABETIC RETINOPATHY	42 (28)	39 (26)	81 (27)
CARDIOVASCULAR DISORDER	41 (28)	39 (26)	80 (27)
ARRYTHMIA	13 (9)	18 (12)	31 (10)
LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY	13 (9)	14 (9)	27 (9)
VALVULAR HEART DISEASE	12 (8)	6 (4)	18 (6)
CORONARY ARTERY DISEASE	12 (8)	5 (3)	17 (6)
CONGESTIVE HEART FAILURE	8 (5)	8 (5)	16 (5)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDER	18 (12)	23 (15)	41 (14)
GOUT	14 (9)	14 (9)	28 (9)
HEPATOBILIARY DISORDER	20 (13)	19 (13)	39 (13)
CHOLELITHIASIS	11 (7)	12 (8)	23 (8)
DIABETES RELATED	19 (13)	14 (9)	33 (11)
DIABETIC NEUROPATHY PERIPHERAL	17 (11)	14 (9)	31 (10)
DIABETIC AUTONOMIC NEUROPATHY	8 (5)	6 (4)	14 (5)
OTHER (GENERAL)	147 (99)	150 (100)	297 (>99)

Data Source: 201753 CSR Table 1.41

主な既往症は心血管系疾患のリスク因子（23%）及び胃腸障害（21%）であった（表 24）。

表 24　主な既往症（合計で 5%以上の被験者）（ND - Safety 集団）

Classification	Daprodustat (N=149) n (%)	Epoetin beta pegol (N=150) n (%)	Total (N=299) n (%)
Any Condition	106 (71)	113 (75)	219 (73)
CARDIOVASCULAR RISK FACTOR	35 (23)	35 (23)	70 (23)
STROKE	18 (12)	20 (13)	38 (13)
MYOCARDIAL INFARCTION	12 (8)	9 (6)	21 (7)
GASTROINTESTINAL DISORDER	30 (20)	34 (23)	64 (21)
GASTRIC ULCER	14 (9)	12 (8)	26 (9)
GASTRITIS	8 (5)	17 (11)	25 (8)
RENAL AND URINARY DISORDER	28 (19)	15 (10)	43 (14)
NEPHROTIC SYNDROME	10 (7)	6 (4)	16 (5)
HEPATOBILIARY DISORDER	19 (13)	22 (15)	41 (14)
CHOLELITHIASIS	7 (5)	13 (9)	20 (7)
CARDIOVASCULAR DISORDER	12 (8)	19 (13)	31 (10)
CONGESTIVE HEART FAILURE	8 (5)	7 (5)	15 (5)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDER	3 (2)	11 (7)	14 (5)
GOUT	3 (2)	11 (7)	14 (5)
OTHER (GENERAL)	56 (38)	61 (41)	117 (39)

Data Source: 201753 CSR Table 1.43

12.1.5.　併用療法及び血液製剤

ND 患者の Safety 集団では、治療期間中、両群共にほとんどの被験者が降圧薬を使用しており、降圧薬を使用した被験者の割合は両群で概ね同様であった（ダプロデュスタット群：94%、エポエチンベータペゴル群：98%）。

治療期間中に血液製剤の投与を受けた被験者はダプロデュスタット群及びエポエチンベータペゴル群のいずれにおいても 2 例（1%）であった（表 25）。ダプロデュスタット群の 1 例が、ヒト血清アルブミン製剤の投与を受けた。

表 25　血液製剤（治療期間、ND - Safety 集団）

		Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Total (N=299)
Number of Subjects, n (%)		2 (1)	2 (1)	4 (1)
Pre-transfusion Hgb Level, n (%)	<7.5	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
	≥7.5	1 (<1)	2 (1)	3 (1)
Type of Blood Product, n (%)	BLOOD PRODUCT	2 (1)	2 (1)	4 (1)
	RED BLOOD CELLS	1 (<1)	2 (1)	3 (1)
	WHOLE BLOOD	0	0	0
	OTHERS	1 (<1) [a]	0	1 (<1)
	BLOOD SUPPORTIVE CARE PRODUCT	0	0	0
Reason for Transfusion, n (%)	ACTIVE BLEEDING OTHER THAN GI	1 (<1)	0	1 (<1)
	ACTIVE GI BLEEDING	0	1 (<1)	1 (<1)
	CKD	1 (<1)	0	1 (<1)
	PRE OR POST SURGICAL PROCEDURES	0	1 (<1)	1 (<1)

Data Source: 201753 CSR Table 1.53
Note: Subjects may take more than one blood product
a. Human serum albumin

12.1.6. 治療の遵守状況

治療の遵守状況は、投与開始後 4 週間、有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）及び治療期間全体のいずれにおいても両群共に 97%以上の被験者で良好（80%以上 120%以下）であった（表 26）。

ダプロデュスタット群において、4 mg で投与開始した被験者 1 例の遵守率が投与開始後 2 週間に 120%を超えた（129.4%）。本被験者では投与 4 週時にベースラインから 2 g/dL 超の Hgb 上昇がみられた。本試験においてダプロデュスタットの用法は 1 日 1 回であったにもかかわらず、この被験者はダプロデュスタットを朝だけでなく夕方にも服薬した可能性を治験責任（分担）医師に伝えており、残薬の錠数に基づきダプロデュスタットを 1 日 2 回 5 日間服薬したと報告された。エポエチンベータペゴル群では、投与開始後 2 週間あるいは投与 2 週時から投与 4 週時の 2 週間における服薬遵守率が 120%を超えた被験者 5 例が認められた。この被験者 5 例は許容される最短の間隔で来院しており来院間隔を分母とする計算式から服薬遵守率が 120%を超えたが、治験薬は治験実施計画書通りに投与されていた。

治験実施計画書に規定された過量投与（本試験で定めた 1 日最大投与量を超える量を投与）に該当する被験者は認められなかった。

表 26　治療の遵守状況（ND - Safety 集団）

		Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Total (N=299)
DAY 1 to WEEK 2	n	65	65	130
	Under Compliant, n (%)	3 (5)	0	3 (2)
	Compliant, n (%)	61 (94)	62 (95)	123 (95)
	Over Compliant, n (%)	1 (2)	3 (5)	4 (3)
DAY 1 to WEEK 4	n	149	150	299
	Under Compliant, n (%)	4 (3)	0	4 (1)
	Compliant, n (%)	145 (97)	150 (100)	295 (99)
	Over Compliant, n (%)	0	0	0
WEEK 2 to 4	n	64	50	114
	Under Compliant, n (%)	0	1 (2)	1 (<1)
	Compliant, n (%)	64 (100)	47 (94)	111 (97)
	Over Compliant, n (%)	0	2 (4)	2 (2)
WEEK 40 to 52	n	114	120	234
	Under Compliant, n (%)	0	1 (<1)	1 (<1)
	Compliant, n (%)	114 (100)	119 (>99)	233 (>99)
	Over Compliant, n (%)	0	0	0
Overall	n	149	150	299
	Under Compliant, n (%)	2 (1)	1 (<1)	3 (1)
	Compliant, n (%)	147 (99)	149 (>99)	296 (99)
	Over Compliant, n (%)	0	0	0

Data Source: 201753 Post-hoc Table 100.4
Note: Under Compliant: <80%, Compliant: ≥80% and ≤120%, Over Compliant: >120%
Note: Only subjects who have been randomized in Cohort 3 have Week 2 visit. "Day 1 to WEEK 2" and "WEEK 2 to 4" are summarized only for subjects in cohort 3.

12.2. 有効性

Hgb を指標とした有効性評価は、原則、中央検査施設で測定された Hgb 値を用いた。中央検査施設の Hgb 測定値が得られなかった場合はヘモキューによる測定値を有効性評価に用いることとしたが、予定来院時の Hgb 値に関して中央測定値の欠測はなかった。

12.2.1. 主要評価項目

事前検討を行った結果、ダプロデュスタット群の有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）の平均 Hgb 値 11.95 g/dL［OC（Observed Case）］、mITT 集団の 95%信頼区間（11.84～12.06 g/dL）の下限及び上限が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）に含まれていることが確認された。したがって、解析計画に沿って非劣性の検証を行った。

主解析

ITT 集団を対象に、主要評価項目である有効性主要評価期間の平均 Hgb 値を MMRM にて解析した結果、各群の点推定値はダプロデュスタット群で 11.97 g/dL、エポエチンベータペゴル群で 11.86 g/dL であった（表 27）。群間差の点推定値は 0.10 g/dL（95%信頼区間：-0.07～0.28 g/dL）であり、95%信頼区間の下限が事前に設定した非劣性マージン（-1.0 g/dL）より大きいことから、ダプロデュスタットのエポエチンベータペゴルに対する非劣性が検証された。

表 27　投与 40～52 週時の平均 Hgb 値の MMRM 解析（ITT 集団）

	Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)
Mean Hgb (g/dL)		
Estimate	11.97	11.86
SE	0.061	0.063
95% CI	(11.84, 12.09)	(11.74, 11.99)
Treatment Difference (g/dL) Daprodustat vs Epoetin beta pegol		
Estimate	0.10	
SE	0.088	
95% CI	(-0.07, 0.28)	

Data Source: 201753 CSR Table 2.12
CI = confidence interval
Note: Analysis is performed by a MMRM with covariates of treatment, baseline Hgb, visit, treatment-by-visit interaction, baseline Hgb-by-visit interaction.
Note: Subjects who have Hgb at only baseline and Week 2 are not included in the analysis.

感度分析

感度分析として、主解析と同様の解析を mITT 集団、PP 集団及び Cohort 1 と Cohort 3 の全ての ND 被験者集団（Efficacy ND 集団）を対象として行った結果、並びに輸血や市販 ESA 注射剤の影響を受けたと考えられる Hgb 値を除いて解析した結果（Evaluable Hgb 値を用いた結果）のいずれにおいても、群間差の 95%信頼区間の下限が事前に設定した非劣性マージン（-1.0 g/dL）より大きく、主解析における結果と一貫していた（表 28）。なお、感度分析で計画していた投与 2 週時に Hgb が急激に上昇し用量を 1 段階減量した ESA 使用中の ND 患者を除く解析は、該当する被験者がいなかった。又、mITT 集団及び PP 集団を対象

に ANCOVA を行ったところ、同様の結果が得られた。これらの感度分析を通して、主解析における結果の頑健性が示された。

表 28　投与 40～52 週時の平均 Hgb 値の感度分析

	Daprodustat	Epoetin beta pegol
Analysis of MMRM [a] (mITT)		
Mean Hgb (g/dL)	(N=88)	(N=87)
Estimate	11.96	11.87
SE	0.061	0.062
95% CI	(11.84, 12.09)	(11.75, 11.99)
Treatment Difference (g/dL) Darodustat vs Epoetin beta pegol		
Estimate	0.09	
SE	0.088	
95% CI	(-0.08, 0.27)	
Analysis of MMRM [a] (PP)		
Mean Hgb (g/dL)	(N=84)	(N=81)
Estimate	11.98	11.87
SE	0.063	0.064
95% CI	(11.86, 12.11)	(11.74, 12.00)
Treatment Difference (g/dL) Darodustat vs Epoetin beta pegol		
Estimate	0.11	
SE	0.090	
95% CI	(-0.07, 0.29)	
Analysis of MMRM [a, b] (Efficacy ND)		
Mean Hgb (g/dL)	(N=148)	(N=150)
Estimate	11.99	11.86
SE	0.054	0.053
95% CI	(11.88, 12.09)	(11.76, 11.97)
Treatment Difference (g/dL) Darodustat vs Epoetin beta pegol		
Estimate	0.12	
SE	0.076	
95% CI	(-0.03, 0.27)	
Analysis of MMRM [a, b] Using Evaluable Hgb [c] (ITT)		
Mean Hgb (g/dL)	(N=108)	(N=109)
Estimate	11.97	11.88
SE	0.059	0.061
95% CI	(11.85, 12.09)	(11.76, 12.00)
Treatment Difference (g/dL) Darodustat vs Epoetin beta pegol		
Estimate	0.09	
SE	0.085	
95% CI	(-0.08, 0.26)	
ANCOVA [d] (mITT)		
Mean Hgb (g/dL)	(N=88)	(N=87)
Estimate	11.96	11.87
SE	0.061	0.062
95% CI	(11.84, 12.09)	(11.75, 12.00)
Treatment Difference (g/dL) Darodustat vs Epoetin beta pegol		
Estimate	0.09	
SE	0.088	
95% CI	(-0.08, 0.26)	

Data Source: 201753 CSR Table 2.13, Table 2.14, Table 2.15, Table 2.18, Table 2.19

a. Analysis is performed by MMRM with covariates of treatment, baseline Hgb, visit, treatment-by-visit interaction, baseline Hgb-by-visit interaction.

b. Subjects who have Hgb at only baseline and Week 2 are not included in the analysis.

c. Evaluable Hgb is based on Hgb values that are not taken within the 8 weeks following a transfusion or a nonrandomized ESA medication during treatment period.

d. Analysis is performed by ANCOVA with covariates of treatment, baseline Hgb, and baseline ESA use. Subject average Hgb is calculated for each subject first and the summary statistics are calculated based on the subject average Hgb.

更に、欠測メカニズムの仮定に対する感度分析として、治験薬投与中止による Hgb 欠測値に対して Missing Not At Random を仮定した Tipping point 解析（ITT 集団）を行った（図 3）。すなわち、各群における欠測値に対して様々なシナリオにおいて中止後 4 週毎に Δ の値を加えながら補完を繰り返した。補完に際しては Hgb 値にカットオフ値（7.0～14.0 g/dL）を設けた。ダプロデュスタットの非劣性が結論付けられなくなる値（tipping point）を Δ = -4.0～4.0 g/dL の範囲で探索した結果、ダプロデュスタット群における Δ が -1.1 g/dL、エポエチンベータペゴル群における Δ が 0 g/dL であるシナリオで Tipping point が確認された。つまり、エポエチンベータペゴルに対するダプロデュスタットが非劣性を示さなくなるためには、中止後 4 週毎にダプロデュスタット群における中止例の Hgb 値が 1.1 g/dL ずつ低下し、エポエチンベータペゴル群における中止例の Hgb 値が変動しない必要がある。中止例の割合及び中止理由について、群間で差はみられなかったことから、非劣性を示さなくなるための上記のような仮定は妥当でないと考えられる。したがって、Tipping point 解析の結果は、主解析の結果を支持するものであった。

mITT 集団を対象とした Tipping point 解析では非劣性を示さなくなるシナリオは確認されなかった。PP 集団では中止例はエポエチンベータペゴル群の 2 例のみであり、欠測データの割合が非常に小さく解析上の影響はないと考えられたため、PP 集団に対する Tipping point 解析は実施しなかった。

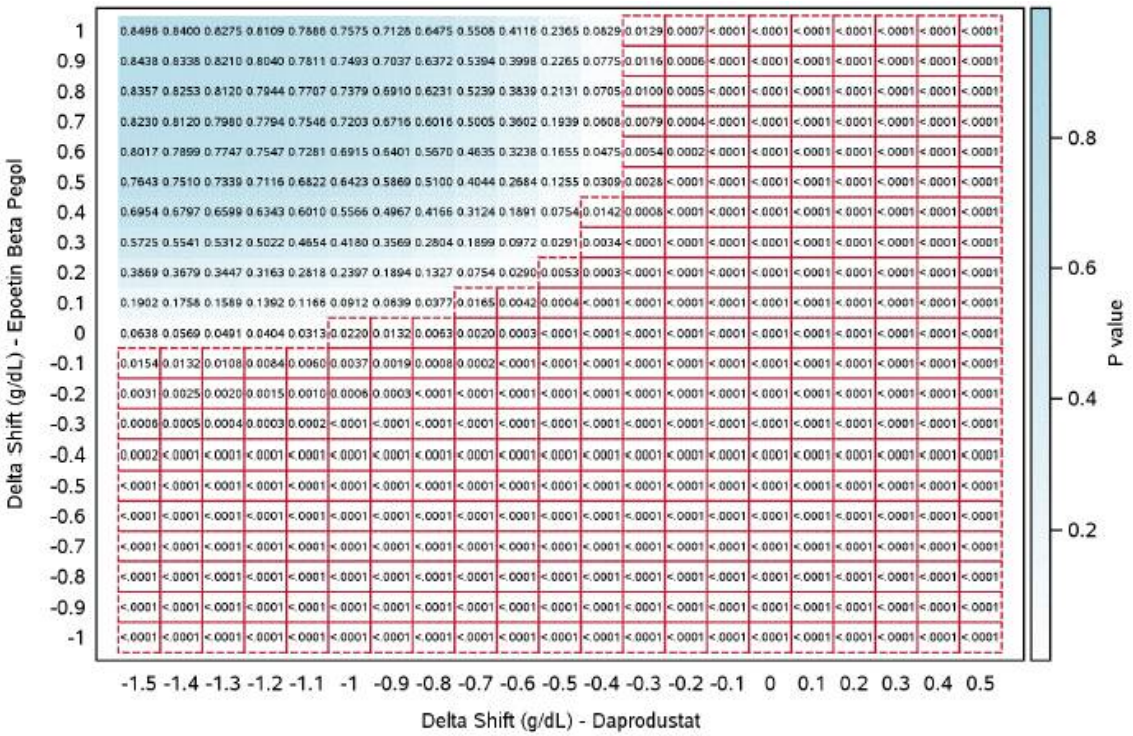


図 3　　主解析に対する Tipping Point 解析（ITT 集団）

Data Source: 201753 CSR Figure 2.18
Note: Delta Dapro range from -1.5 to 0.5 g/dL, Delta Epo range from -1.0 to 1.0 g/dL with a 0.1 g/dL increment.
Note: The part surrounded by the red frame (P value<0.025) is Non-inferiority concluded.

サブグループ解析

主要評価項目である有効性主要評価期間の平均 Hgb 値（MMRM）について、前治療の ESA 使用の有無、ベースラインの Hgb 値、年齢、性別、前治療 ESA の投与量・種類、ERI、ベースラインの体重、BMI 及び糖尿病の既往・合併の有無、CKD ステージ別によるサブグループ解析を行った。

有効性主要評価期間の平均 Hgb 値（推定値）は、全てのサブグループ集団を通して両群共に目標範囲内であった（表 29）。群間差の 95%信頼区間の下限はいずれのサブグループにおいても-1.0 g/dL を上回っており、全体集団と一致した結果であった（図 4）。

前治療の ESA 使用の有無別に解析した有効性主要評価期間の平均 Hgb 値は、ESA 非使用者ではダプロデュスタット群で 11.90 g/dL、エポエチンベータペゴル群で 11.66 g/dL、ESA 使用者では、ダプロデュスタット群で 12.00 g/dL、エポエチンベータペゴル群で 12.01 g/dL であり、ESA 非使用者／使用者共にそれぞれ両群で同程度であった（表 29）。又、ESA 使用者のうち、ESA 前治療にも関わらずベースラインの Hgb 値が目標範囲下限未満であった被験者（Hgb 値 11.0g/dL 未満）及び目標範囲内であった被験者（Hgb 値 11.0 g/dL 以上）においても共に、それぞれ有効性主要評価期間の平均 Hgb 値は両群で同程度であった。

表 29　サブグループ解析：投与 40～52 週時の平均 Hgb 値（g/dL）（MMRM）（ITT 集団）

	Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)
Prior ESA user		
Non-user	n=50	n=50
Estimate (95% CI)	11.90 (11.75, 12.04)	11.66 (11.50, 11.83)
User	n=58	n=59
Estimate (95% CI)	12.00 (11.82, 12.19)	12.01 (11.84, 12.19)
Baseline Hgb		
ESA non-user, Baseline Hgb ≤9.5 g/dL	n=16	n=15
Estimate (95% CI)	11.67 (11.30, 12.05)	11.71 (11.27, 12.14)
ESA non-user, Baseline Hgb >9.5 g/dL	n=34	n=35
Estimate (95% CI)	11.90 (11.75, 12.06)	11.63 (11.45, 11.81)
ESA user, Baseline Hgb <11.0 g/dL	n=26	n=25
Estimate (95% CI)	11.88 (11.52, 12.24)	11.76 (11.39, 12.13)
ESA user, Baseline Hgb ≥11.0 g/dL	n=32	n=34
Estimate (95% CI)	12.12 (11.89, 12.34)	12.09 (11.90, 12.29)
Age (year)		
<65	n=30	n=16
Estimate (95% CI)	11.87 (11.65, 12.09)	12.23 (11.93, 12.52)
≥65	n=78	n=93
Estimate (95% CI)	12.00 (11.86, 12.14)	11.81 (11.67, 11.95)
Sex		
Female	n=42	n=40
Estimate (95% CI)	11.97 (11.77, 12.18)	11.76 (11.55, 11.98)
Male	n=66	n=69
Estimate (95% CI)	11.98 (11.83, 12.13)	11.95 (11.80, 12.10)
Prior ESA dose (IU/week)		
<4,500	n=40	n=40
Estimate (95% CI)	12.12 (11.88, 12.35)	12.10 (11.90, 12.30)
≥4,500	n=18	n=19
Estimate (95% CI)	11.81 (11.46, 12.15)	11.81 (11.46, 12.16)

	Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)
Prior ESA type		
Epoetin beta pegol	n=33	n=38
Estimate (95% CI)	11.96 (11.72, 12.20)	12.00 (11.79, 12.21)
Darbepoetin alfa	n=25	n=21
Estimate (95% CI)	12.01 (11.69, 12.32)	12.10 (11.78, 12.43)
ERI (IU/kg/week/g/dL)		
<5.27	n=28	n=34
Estimate (95% CI)	12.10 (11.88, 12.32)	12.20 (12.03, 12.37)
≥5.27	n=30	n=25
Estimate (95% CI)	11.93 (11.62, 12.23)	11.71 (11.37, 12.05)
Baseline Weight (kg)		
<55	n=40	n=36
Estimate (95% CI)	11.90 (11.67, 12.12)	11.66 (11.43, 11.89)
≥55	n=68	n=73
Estimate (95% CI)	12.01 (11.87, 12.16)	11.96 (11.81, 12.10)
Baseline BMI (kg/m^2)		
<20	n=21	n=15
Estimate (95% CI)	11.92 (11.57, 12.27)	11.44 (11.05, 11.83)
≥20	n=87	n=94
Estimate (95% CI)	12.00 (11.87, 12.12)	11.94 (11.81, 12.06)
History of Diabetes		
No	n=60	n=52
Estimate (95% CI)	12.00 (11.84, 12.15)	11.70 (11.53, 11.86)
Yes	n=48	n=57
Estimate (95% CI)	11.97 (11.78, 12.15)	12.01 (11.83, 12.19)
CKD stage		
Stage 3	n=8	n=17
Estimate (95% CI)	12.00 (11.64, 12.36)	12.08 (11.84, 12.33)
Stage 4	n=54	n=48
Estimate (95% CI)	11.98 (11.83, 12.13)	11.99 (11.81, 12.16)
Stage 5	n=46	n=44
Estimate (95% CI)	11.90 (11.65, 12.15)	11.63 (11.38, 11.87)

Data Source: 201753 CSR Table 2.16
Note: Analysis is performed by a MMRM with covariates of treatment, baseline Hgb, visit, treatment-by-visit interaction, baseline Hgb-by-visit interaction
Note: Subjects who have Hgb at only baseline and Week 2 are not included in the analysis.

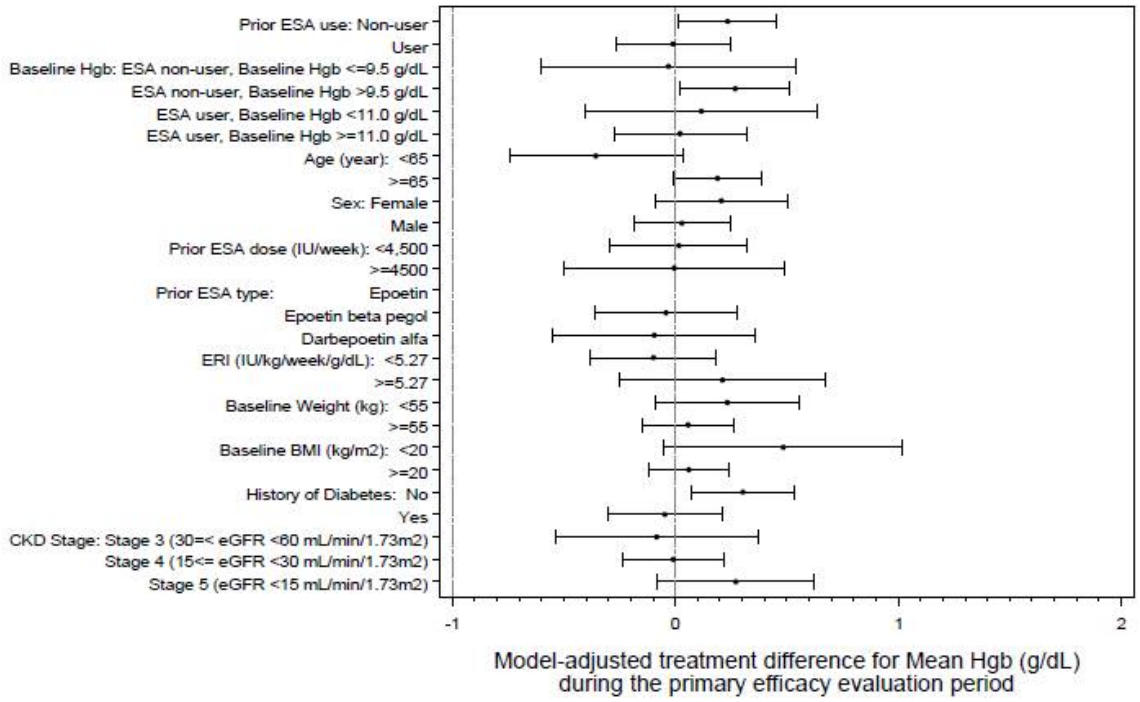


図 4　サブグループ解析：投与 40～52 週時の平均 Hgb 値（MMRM）のモデル調整済み群間差の Forest Plot（ITT 集団）

Data Source: 201753 CSR Figure 2.15
Note: Treatment difference = Daprodustat - Epoetin beta pegol.
Note: Estimates and 95% CIs are shown. Reference line at -1.0 denotes the non-inferiority margin.
Note: Analysis is performed by a MMRM with covariates of treatment, baseline Hgb, visit, treatment-by-visit interaction, baseline Hgb-by-visit interaction.

12.2.2.　重要な副次評価項目

主要評価項目の解析によりダプロデュスタットのエポエチンベータペゴルに対する非劣性が検証されたため、重要な副次評価項目である有効性主要評価期間の平均 Hgb 値が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）であった被験者割合において優越性の検証を行った。

mITT 集団において、有効性主要評価期間の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合はダプロデュスタット群及びエポエチンベータペゴル群のいずれも 92%であった（表 30）。ロジスティック回帰モデルにて解析した結果、ダプロデュスタットのエポエチンベータペゴルに対するオッズ比は 1.01（95%信頼区間：0.33～3.04）であり、95%信頼区間の下限は 1.0 より小さく、ダプロデュスタットのエポエチンベータペゴルに対する優越性は示されなかった。

表 30　投与 40～52 週時の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合（mITT 集団）

	Daprodustat (N=88)	Epoetin beta pegol (N=87)
Response, n (%)		
Responder [a]	81 (92)	80 (92)
Non Responder [a]	7 (8)	7 (8)
Odds ratio		
Estimate [b]	1.01	
95% CI [b]	(0.33, 3.04)	

Data Source: 201753 CSR Table 2.25
a. Responder is defined as subjects with the mean Hgb within target range during the primary efficacy evaluation period.
b. Analysis is performed by logistic regression with covariates of treatment, baseline Hgb, and baseline ESA use.

感度分析

PP 集団を対象とした感度分析においてもダプロデュスタットのエポエチンベータペゴルに対するオッズ比の 95%信頼区間の下限は 1.0 より小さく、mITT 集団を対象とした解析と同様の結果が得られた。又、Efficacy ND 集団及び ITT 集団を対象に投与 40 週時より前に中止となった被験者を Non responder と扱った解析においても、同様の結果が得られた。

サブグループ解析

重要な副次評価項目である有効性主要評価期間の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合についても、主要評価項目と同じサブグループ集団を用いてサブグループ解析を行った。サブグループ集団毎の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合を表 31 に、平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合のダプロデュスタットのエポエチンベータペゴルに対するオッズ比を図 5 に示す。

前治療の ESA 使用の有無別による有効性主要評価期間の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合は、ESA 非使用者ではダプロデュスタット群で 96%（43/45 例）、エポエチンベータペゴル群で 89%（32/36 例）であり、ESA 使用者ではダプロデュスタット群で 88%（38/43 例）、エポエチンベータペゴル群で 94%（48/51 例）であり、両群共に同程度であった（表 31）。又、ESA 使用者のうち、ESA 前治療にも関わらずベースラインの Hgb 値が目標範囲下限より低かった被験者割合（Hgb 値 11.0 g/dL 未満）はダプロデュスタット群で 85%（17/20 例）、エポエチンベータペゴル群で 90%（18/20 例）、目標範囲内に達していた被験者割合（Hgb 値 11.0 g/dL 以上）はダプロデュスタット群で 91%（21/23 例）、エポエチンベータペゴル群で 97%（30/31 例）であり、それぞれ有効性主要評価期間の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合は両群で同程度であった。

表 31　サブグループ解析：投与 40～52 週時の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合（mITT 集団）

	Daprodustat (N=88)	Epoetin beta pegol (N=87)
Prior ESA user		
Non-user	n=45	n=36
Responder, n (%)	43 (96)	32 (89)
User	n=43	n=51
Responder, n (%)	38 (88)	48 (94)

	Daprodustat (N=88)	Epoetin beta pegol (N=87)
Baseline Hgb		
ESA non-user, Baseline Hgb ≤9.5g/dL	n=13	n=10
Responder, n (%)	11 (85)	10 (100)
ESA non-user, Baseline Hgb >9.5g/dL	n=32	n=26
Responder, n (%)	32 (100)	22 (85)
ESA user, Baseline Hgb<11.0g/dL	n=20	n=20
Responder, n (%)	17 (85)	18 (90)
ESA user, Baseline Hgb ≥11.0g/dL	n=23	n=31
Responder, n (%)	21 (91)	30 (97)
Age (year)		
<65	n=23	n=13
Responder, n (%)	21 (91)	13 (100)
≥65	n=65	n=74
Responder, n (%)	60 (92)	67 (91)
Sex		
Female	n=35	n=31
Responder, n (%)	33 (94)	27 (87)
Male	n=53	n=56
Responder, n (%)	48 (91)	53 (95)
Prior ESA dose (IU/week)		
<4,500	n=26	n=35
Responder, n (%)	23 (88)	34 (97)
≥4,500	n=17	n=16
Responder, n (%)	15 (88)	14 (88)
Prior ESA type		
Epoetin beta pegol	n=25	n=33
Responder, n (%)	23 (92)	31 (94)
Darbepoetin alfa	n=18	n=18
Responder, n (%)	15 (83)	17 (94)
ERI (IU/kg/week/g/dL)		
<5.27	n=19	n=31
Responder, n (%)	17 (89)	31 (100)
≥5.27	n=24	n=20
Responder, n (%)	21 (88)	17 (85)
Baseline Weight (kg)		
<55	n=32	n=29
Responder, n (%)	30 (94)	25 (86)
≥55	n=56	n=58
Responder, n (%)	51 (91)	55 (95)
Baseline BMI (kg/m^2)		
<20	n=16	n=13
Responder, n (%)	15 (94)	11 (85)
≥20	n=72	n=74
Responder, n (%)	66 (92)	69 (93)
History of Diabetes		
No	n=47	n=42
Responder, n (%)	45 (96)	38 (90)
Yes	n=41	n=45
Responder, n (%)	36 (88)	42 (93)
CKD stage		
Stage 3	n=8	n=16
Estimate (95% CI)	7 (88)	16 (100)
Stage 4	n=50	n=39
Estimate (95% CI)	46 (92)	37 (95)
Stage 5	n=30	n=32
Estimate (95% CI)	28 (93)	27 (84)

Data Source: 201753 CSR Table 2.29

Note: Responder is defined as subjects with the mean Hgb within target range during the primary efficacy evaluation period.

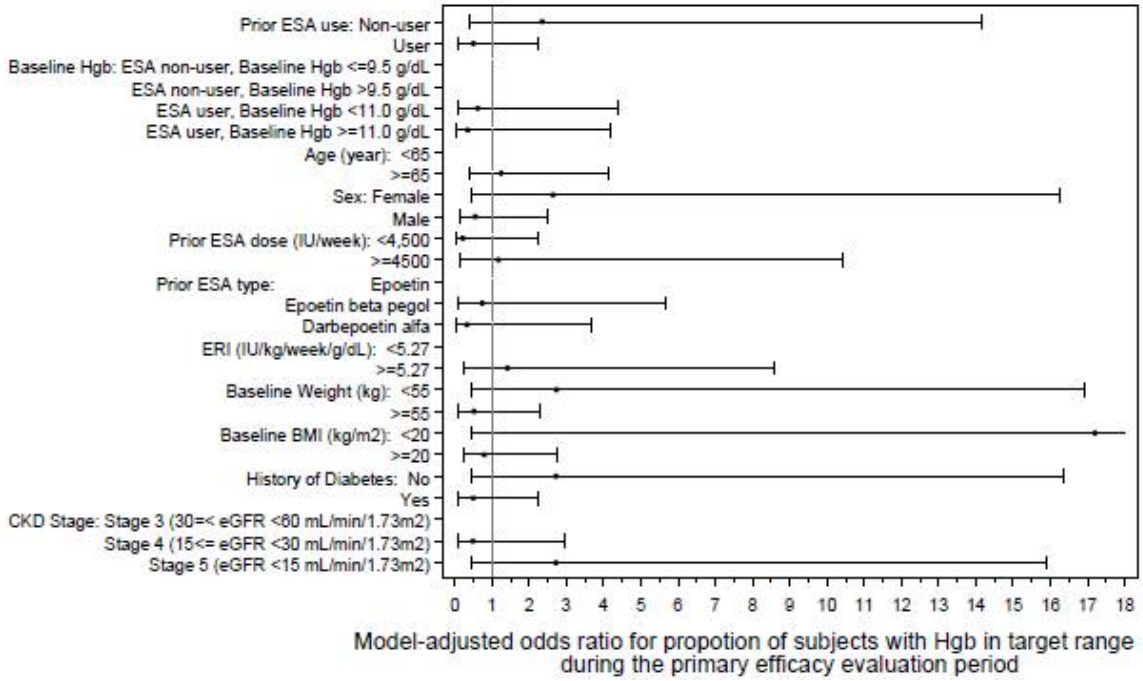


図 5　サブグループ解析：投与 40～52 週時の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合のモデル調整済みオッズ比の Forest Plot（mITT 集団）

Data Source: 201753 CSR Figure 2.21
Note: Odds ratio = Daprodustat / Epoetin beta pegol
Note: Estimates and 95% CIs are shown.
Note: Analysis is performed by logistic regression with covariates of treatment, prior ESA use, and baseline Hgb.
Note: When odds ratio is undefined (e.g. 100% responder in a group), it will not be presented
Note: The x-axis is cut off at 18. An upper limit of 95% CI is not presented where the value is out of x-axis range.

12.2.3.　その他の副次評価項目

12.2.3.1.　ヘモグロビン値

12.2.3.1.1.　投与開始 4 週間の Hgb 値

ITT 全体集団において、ベースラインの Hgb 平均値はダプロデュスタット群で 10.48 g/dL、エポエチンベータペゴル群で 10.68 g/dL であった（表 32）。投与開始後、Hgb 平均値は両群共にベースラインから上昇し、投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの平均変化量は、ダプロデュスタット群で 0.47 g/dL、エポエチンベータペゴル群で 0.26 g/dL であった。

表 32　投与 2 週時及び 4 週時の Hgb 値（g/dL）及びベースラインからの変化量（ITT 集団）

Visit	ESA non-user		ESA user						Overall	
			Baseline Hgb <11.0 g/dL		Baseline Hgb ≥11.0 g/dL		Total			
	Daprodustat (N=50)	Epoetin beta pegol (N=50)	Daprodustat (N=26)	Epoetin beta pegol (N=25)	Daprodustat (N=32)	Epoetin beta pegol (N=34)	Daprodustat (N=58)	Epoetin beta pegol (N=59)	Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)
Day 1 (Baseline), n	50	50	26	25	32	34	58	59	108	109
Mean (SD)	9.77 (0.681)	9.96 (0.769)	10.13 (0.545)	10.52 (0.540)	11.88 (0.748)	11.84 (0.661)	11.10 (1.098)	11.28 (0.895)	10.48 (1.140)	10.68 (1.066)
95% CI	(9.57, 9.96)	(9.74, 10.18)	(9.91, 10.35)	(10.30, 10.75)	(11.61, 12.15)	(11.61, 12.07)	(10.81, 11.39)	(11.05, 11.52)	(10.26, 10.70)	(10.47, 10.88)
Median	9.80	10.10	10.10	10.60	11.75	11.80	11.10	11.10	10.25	10.60
Min, Max	8.2, 11.1	8.1, 11.3	9.1, 11.0	9.0, 11.8	10.9, 13.5	10.8, 13.4	9.1, 13.5	9.0, 13.4	8.2, 13.5	8.1, 13.4
Week 2[a], n	50	50	9	8	6	7	15	15	65	65
Mean (SD)	10.21 (0.679)	10.14 (0.796)	10.31 (0.499)	10.76 (0.590)	11.60 (0.666)	11.64 (0.683)	10.83 (0.853)	11.17 (0.762)	10.35 (0.763)	10.38 (0.898)
95% CI	(10.01, 10.40)	(9.91, 10.36)	(9.93, 10.69)	(10.27, 11.26)	(10.90, 12.30)	(11.01, 12.27)	(10.35, 11.30)	(10.75, 11.60)	(10.16 ,10.54)	(10.15, 10.60)
Median	10.20	10.15	10.40	10.75	11.25	11.90	10.60	11.10	10.30	10.40
Min, Max	8.6, 11.9	8.1, 11.8	9.5, 11.2	9.7, 11.5	11.0, 12.5	10.5, 12.3	9.5, 12.5	9.7, 12.3	8.6, 12.5	8.1, 12.3
Change from baseline at Week 2[a], n	50	50	9	8	6	7	15	15	65	65
Mean (SD)	0.44 (0.459)	0.17 (0.578)	0.01 (0.662)	0.27 (0.345)	-0.52 (0.659)	-0.27 (0.621)	-0.20 (0.691)	0.02 (0.552)	0.29 (0.583)	0.14 (0.571)
95% CI	(0.31, 0.57)	(0.01, 0.34)	(-0.50, 0.52)	(-0.01, 0.56)	(-1.21, 0.17)	(-0.85, 0.30)	(-0.58, 0.18)	(-0.29, 0.33)	(0.15, 0.44)	(-0.00, 0.28)
Median	0.45	0.30	-0.40	0.30	-0.55	0.00	-0.50	0.10	0.30	0.20
Min, Max	-0.3, 1.7	-1.2, 1.2	-0.6, 0.8	-0.3, 0.8	-1.1, 0.7	-1.3, 0.5	-1.1, 0.8	-1.3, 0.8	-1.1, 1.7	-1.3, 1.2
Week 4, n	50	50	25	25	32	34	57	59	107	109
Mean (SD)	10.53 (0.702)	10.53 (0.923)	10.40 (1.080)	10.65 (0.732)	12.04 (0.926)	11.75 (0.887)	11.32 (1.285)	11.28 (0.984)	10.95 (1.122)	10.94 (1.024)
95% CI	(10.33, 10.73)	(10.27, 10.79)	(9.95, 10.85)	(10.35, 10.95)	(11.71, 12.38)	(11.44, 12.06)	(10.98, 11.66)	(11.02, 11.54)	(10.74, 11.17)	(10.74, 11.13)
Median	10.60	10.70	10.40	10.60	12.05	11.60	11.30	11.20	10.80	10.90
Min, Max	8.8, 11.7	7.6, 11.8	7.5, 12.0	9.6, 12.4	10.4, 13.8	9.6, 13.4	7.5, 13.8	9.6, 13.4	7.5, 13.8	7.6, 13.4
Change from baseline at Week 4, n	50	50	25	25	32	34	57	59	107	109
Mean (SD)	0.76 (0.592)	0.57 (0.658)	0.29 (0.963)	0.12 (0.525)	0.16 (1.049)	-0.09 (0.724)	0.22 (1.005)	-0.00 (0.651)	0.47 (0.878)	0.26 (0.711)
95% CI	(0.60, 0.93)	(0.38, 0.76)	(-0.11, 0.69)	(-0.09, 0.34)	(-0.22, 0.54)	(-0.35, 0.16)	(-0.05, 0.48)	(-0.17, 0.17)	(0.30, 0.64)	(0.13, 0.40)
Median	0.80	0.50	0.40	0.00	0.10	-0.05	0.20	0.00	0.60	0.30
Min, Max	-0.7, 2.5	-2.0, 1.7	-1.8, 1.6	-0.6, 1.6	-2.2, 2.9	-2.2, 1.6	-2.2, 2.9	-2.2, 1.6	-2.2, 2.9	-2.2, 1.7

Data Source: 201753 CSR Table 2.1, Table 2.3, Table 2.5, Table 2.7

a. Only subjects who have been randomized in Cohort 3 have Week 2 visit.

投与 2 週時及び 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量のカテゴリー別被験者分布を表 33 に示す。

ITT 全体集団において、投与 2 週時の Hgb 値がベースラインから 1.0 g/dL 超の変動（上昇又は低下）を示した被験者割合は、両群共に 8%（5 例）であった。投与 4 週時には Hgb 値の大きな変動を示した被験者が減少し、2.0 g/dL 超（上昇又は低下）の変動を示した被験者割合はダプロデュスタット群で 3%（3 例）、エポエチンベータペゴル群で<1%（1 例）であった。

表 33　投与 2 週時及び 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量のカテゴリー別の被験者分布（ITT 集団）

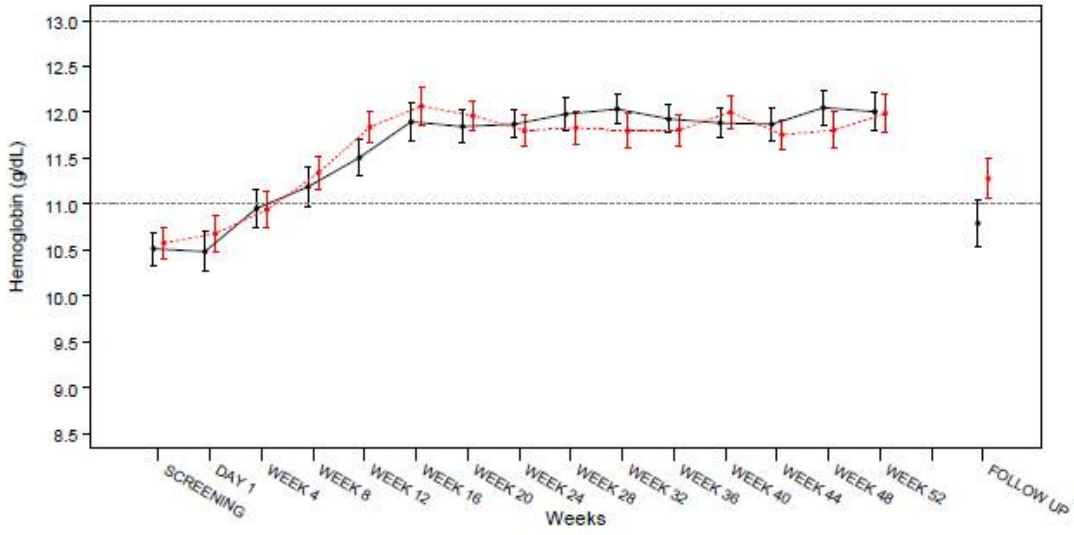
Category (g/dL)	ESA non-user		ESA user						Overall	
			Baseline Hgb <11.0 g/dL		Baseline Hgb ≥11.0 g/dL		Total			
	Daprodustat (N=50)	Epoetin beta pegol (N=50)	Daprodustat (N=26)	Epoetin beta pegol (N=25)	Daprodustat (N=32)	Epoetin beta pegol (N=34)	Daprodustat (N=58)	Epoetin beta pegol (N=59)	Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)
Week 2, n (%)										
n	50	50	9	8	6	7	15	15	65	65
≤ -1.0	0	2 (4)	0	0	2 (33)	1 (14)	2 (13)	1 (7)	2 (3)	3 (5)
> -1.0 and ≤ -0.5	0	5 (10)	4 (44)	0	3 (50)	2 (29)	7 (47)	2 (13)	7 (11)	7 (11)
> -0.5 and ≤ 0	12 (24)	13 (26)	1 (11)	2 (25)	0	2 (29)	1 (7)	4 (27)	13 (20)	17 (26)
> 0 and ≤ 0.5	16 (32)	16 (32)	1 (11)	5 (63)	0	2 (29)	1 (7)	7 (47)	17 (26)	23 (35)
> 0.5 and ≤ 1.0	19 (38)	12 (24)	3 (33)	1 (13)	1 (17)	0	4 (27)	1 (7)	23 (35)	13 (20)
> 1.0	3 (6)	2 (4)	0	0	0	0	0	0	3 (5)	2 (3)
within ± 0.5	28 (56)	30 (60)	3 (33)	7 (88)	2 (33)	4 (57)	5 (33)	11 (73)	33 (51)	41 (63)
over ± 1.0	3 (6)	4 (8)	0	0	2 (33)	1 (14)	2 (13)	1 (7)	5 (8)	5 (8)
Week 4, n (%)										
n	50	50	25	25	32	34	57	59	107	109
≤ -2.0	0	1 (2)	0	0	1 (3)	1 (3)	1 (2)	1 (2)	1 (<1)	2 (2)
> -2.0 and ≤ -1.0	0	1 (2)	2 (8)	0	2 (6)	2 (6)	4 (7)	2 (3)	4 (4)	3 (3)
> -1.0 and ≤ 0	7 (14)	3 (6)	9 (36)	14 (56)	12 (38)	16 (47)	21 (37)	30 (51)	28 (26)	33 (30)
> 0 and ≤ 1.0	26 (52)	32 (64)	7 (28)	10 (40)	10 (31)	14 (41)	17 (30)	24 (41)	43 (40)	56 (51)
> 1.0 and ≤ 2.0	16 (32)	13 (26)	7 (28)	1 (4)	6 (19)	1 (3)	13 (23)	2 (3)	29 (27)	15 (14)
> 2.0	1 (2)	0	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0	2 (2)	0
within ± 1.0	33 (66)	36 (72)	16 (64)	24 (96)	23 (72)	30 (88)	39 (68)	54 (92)	72 (67)	90 (83)
over ± 2.0	1 (2)	0	0	0	2 (6)	1 (3)	2 (4)	1 (2)	3 (3)	1 (<1)

Data Source: 201753 CSR Table 2.32, Table 2.34
Note: Only subjects who have been randomized in Cohort 3 have Week 2 visit.

12.2.3.1.2. Hgb 値の経時的推移

ITT 全体集団において、Hgb 平均値は両群共にベースラインから上昇して投与 8 週時に目標範囲に到達し、投与 52 週時まで目標範囲内で維持された（図 6、表 34）。

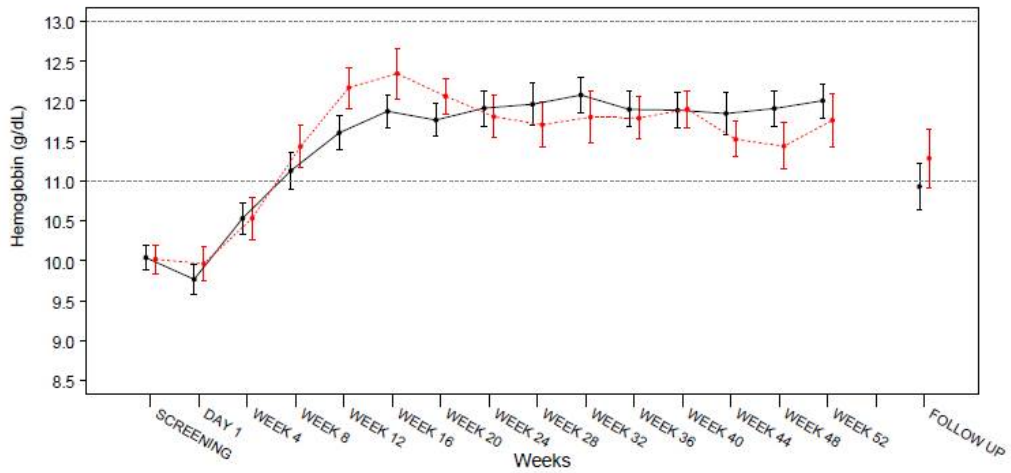
Overall



Number of Subjects at Visits

Daprodustat	108	108	107	107	106	104	102	99	96	92	92	88	88	87	87	104
Epoetin beta pegol	109	109	109	109	107	105	103	99	93	90	88	87	86	83	81	106

Prior ESA use: Non-user



Number of Subjects at Visits

Daprodustat	50	50	50	50	50	50	50	49	49	46	46	45	45	44	44	50
Epoetin beta pegol	50	50	50	50	50	48	46	45	40	38	36	36	36	33	33	49

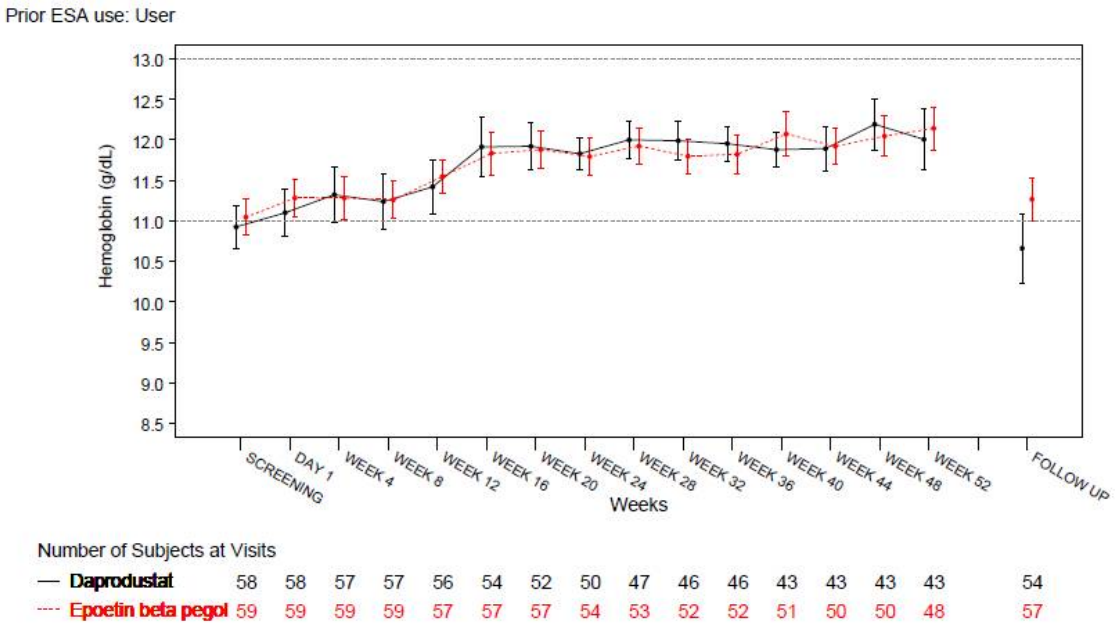


図 6　　Hgb 値の推移（ITT 集団）

Data Source: 201753 CSR Figure 2.5, Figure 2.7

表 34　Hgb 値（g/dL）及びベースラインからの変化量の推移（ITT 集団）

	ESA non-user						ESA user						Overall					
	Daprodustat (N=50)			Epoetin beta pegol (N=50)			Daprodustat (N=58)			Epoetin beta pegol (N=59)			Daprodustat (N=108)			Epoetin beta pegol (N=109)		
	n	Mean	95% CI	n	Mean	95% CI	n	Mean	95% CI	n	Mean	95% CI	n	Mean	95% CI	n	Mean	95% CI
Baseline	50	9.77	(9.57, 9.96)	50	9.96	(9.74, 10.18)	58	11.10	(10.81, 11.39)	59	11.28	(11.05, 11.52)	108	10.48	(10.26, 10.70)	109	10.68	(10.47, 10.88)
Week 2[a]	50	10.21	(10.01, 10.40)	50	10.14	(9.91, 10.36)	15	10.83	(10.35, 11.30)	15	11.17	(10.75, 11.60)	65	10.35	(10.16, 10.54)	65	10.38	(10.15, 10.60)
Week 4	50	10.53	(10.33, 10.73)	50	10.53	(10.27, 10.79)	57	11.32	(10.98, 11.66)	59	11.28	(11.02, 11.54)	107	10.95	(10.74, 11.17)	109	10.94	(10.74, 11.13)
Week 8	50	11.13	(10.90, 11.36)	50	11.43	(11.17, 11.70)	57	11.24	(10.89, 11.58)	59	11.26	(11.03, 11.49)	107	11.19	(10.98, 11.40)	109	11.34	(11.17, 11.51)
Week 12	50	11.60	(11.39, 11.82)	50	12.17	(11.91, 12.43)	56	11.42	(11.09, 11.75)	57	11.55	(11.35, 11.75)	106	11.51	(11.31, 11.70)	107	11.84	(11.67, 12.01)
Week 16	50	11.87	(11.66, 12.08)	48	12.35	(12.03, 12.66)	54	11.91	(11.55, 12.28)	57	11.83	(11.57, 12.10)	104	11.90	(11.68, 12.11)	105	12.07	(11.86, 12.28)
Week 20	50	11.76	(11.56, 11.97)	46	12.06	(11.84, 12.29)	52	11.92	(11.63, 12.21)	57	11.88	(11.65, 12.11)	102	11.84	(11.67, 12.02)	103	11.96	(11.80, 12.12)
Week 24	49	11.91	(11.69, 12.13)	45	11.81	(11.54, 12.08)	50	11.83	(11.63, 12.03)	54	11.79	(11.57, 12.02)	99	11.87	(11.72, 12.02)	99	11.80	(11.63, 11.97)
Week 28	49	11.96	(11.70, 12.23)	40	11.71	(11.42, 11.99)	47	12.00	(11.77, 12.23)	53	11.92	(11.70, 12.15)	96	11.98	(11.81, 12.15)	93	11.83	(11.65, 12.01)
Week 32	46	12.08	(11.85, 12.31)	38	11.80	(11.47, 12.13)	46	11.99	(11.75, 12.23)	52	11.80	(11.58, 12.01)	92	12.03	(11.87, 12.20)	90	11.80	(11.62, 11.98)
Week 36	46	11.90	(11.68, 12.12)	36	11.79	(11.53, 12.05)	46	11.95	(11.74, 12.17)	52	11.82	(11.59, 12.06)	92	11.93	(11.77, 12.08)	88	11.81	(11.64, 11.98)
Week 40	45	11.89	(11.66, 12.12)	36	11.90	(11.67, 12.13)	43	11.88	(11.66, 12.10)	51	12.07	(11.80, 12.34)	88	11.88	(11.73, 12.04)	87	12.00	(11.82, 12.18)
Week 44	45	11.85	(11.59, 12.11)	36	11.52	(11.30, 11.74)	43	11.89	(11.62, 12.16)	50	11.92	(11.70, 12.15)	88	11.87	(11.69, 12.05)	86	11.75	(11.59, 11.92)
Week 48	44	11.91	(11.69, 12.13)	33	11.44	(11.14, 11.73)	43	12.19	(11.88, 12.51)	50	12.05	(11.80, 12.30)	87	12.05	(11.86, 12.24)	83	11.80	(11.61, 12.00)
Week 52	44	12.01	(11.79, 12.22)	33	11.76	(11.43, 12.09)	43	12.01	(11.62, 12.39)	48	12.14	(11.88, 12.41)	87	12.01	(11.79, 12.22)	81	11.99	(11.78, 12.19)
Follow up	50	10.93	(10.64, 11.22)	49	11.28	(10.92, 11.65)	54	10.66	(10.24, 11.09)	57	11.27	(11.00, 11.53)	104	10.79	(10.53, 11.05)	106	11.27	(11.06, 11.49)
Change from baseline																		
Week 2 [a]	50	0.44	(0.31, 0.57)	50	0.17	(0.01, 0.34)	15	-0.20	(-0.58, 0.18)	15	0.02	(-0.29, 0.33)	65	0.29	(0.15, 0.44)	65	0.14	(-0.00, 0.28)
Week 4	50	0.76	(0.60, 0.93)	50	0.57	(0.38, 0.76)	57	0.22	(-0.05, 0.48)	59	-0.00	(-0.17, 0.17)	107	0.47	(0.30, 0.64)	109	0.26	(0.13, 0.40)
Week 8	50	1.36	(1.16, 1.56)	50	1.47	(1.21, 1.73)	57	0.13	(-0.16, 0.43)	59	-0.02	(-0.22, 0.17)	107	0.71	(0.49, 0.92)	109	0.66	(0.45, 0.87)
Week 12	50	1.84	(1.59, 2.09)	50	2.21	(1.90, 2.52)	56	0.33	(-0.02, 0.68)	57	0.28	(0.04, 0.52)	106	1.04	(0.78, 1.30)	107	1.18	(0.92, 1.45)
Week 16	50	2.11	(1.86, 2.36)	48	2.39	(2.02, 2.76)	54	0.85	(0.45, 1.25)	57	0.57	(0.27, 0.87)	104	1.45	(1.19, 1.72)	105	1.40	(1.11, 1.69)
Week 20	50	2.00	(1.73, 2.27)	46	2.07	(1.76, 2.37)	52	0.80	(0.41, 1.19)	57	0.62	(0.30, 0.94)	102	1.39	(1.13, 1.65)	103	1.26	(1.00, 1.52)
Week 24	49	2.14	(1.87, 2.41)	45	1.80	(1.50, 2.10)	50	0.69	(0.32, 1.06)	54	0.52	(0.19, 0.86)	99	1.41	(1.14, 1.68)	99	1.10	(0.85, 1.36)
Week 28	49	2.19	(1.88, 2.50)	40	1.65	(1.36, 1.95)	47	0.86	(0.47, 1.26)	53	0.64	(0.33, 0.95)	96	1.54	(1.26, 1.82)	93	1.08	(0.84, 1.31)
Week 32	46	2.32	(2.02, 2.62)	38	1.76	(1.44, 2.07)	46	0.88	(0.49, 1.27)	52	0.51	(0.16, 0.86)	92	1.60	(1.31, 1.88)	90	1.04	(0.76, 1.31)
Week 36	46	2.14	(1.84, 2.44)	36	1.77	(1.40, 2.14)	46	0.84	(0.50, 1.19)	52	0.54	(0.21, 0.87)	92	1.49	(1.23, 1.75)	88	1.04	(0.77, 1.32)
Week 40	45	2.12	(1.80, 2.43)	36	1.88	(1.46, 2.30)	43	0.74	(0.33, 1.15)	51	0.81	(0.48, 1.14)	88	1.44	(1.15, 1.73)	87	1.26	(0.98, 1.53)
Week 44	45	2.08	(1.72, 2.43)	36	1.51	(1.15, 1.86)	43	0.75	(0.33, 1.17)	50	0.65	(0.35, 0.96)	88	1.43	(1.12, 1.73)	86	1.01	(0.77, 1.25)
Week 48	44	2.15	(1.83, 2.47)	33	1.42	(0.97, 1.86)	43	1.05	(0.62, 1.49)	50	0.78	(0.48, 1.08)	87	1.61	(1.32, 1.89)	83	1.03	(0.78, 1.29)
Week 52	44	2.25	(1.94, 2.55)	33	1.74	(1.23, 2.25)	43	0.87	(0.35, 1.38)	48	0.84	(0.46, 1.22)	87	1.56	(1.24, 1.89)	81	1.21	(0.89, 1.52)
Follow up	50	1.16	(0.85, 1.47)	49	1.33	(0.90, 1.76)	54	-0.48	(-0.92, -0.04)	57	-0.02	(-0.38, 0.33)	104	0.31	(-0.00, 0.62)	106	0.60	(0.30, 0.91)

Data Source: 201753 CSR Table 2.1, Table 2.3, Table 2.5, Table 2.7
a. Only subjects who have been randomized in Cohort 3 have Week 2 visit.

12.2.3.1.3. Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合の推移

ITT 全体集団において、ベースラインに Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合は、ダプロデュスタット群で 27%、エポエチンベータペゴル群で 33%であった。両群共に、投与 12 週時には大多数の被験者（ダプロデュスタット群 74%、エポエチンベータペゴル群 79%、以降同順）が目標範囲内に達し、投与 52 週時まで推移した（77%、73%）（図 7）。

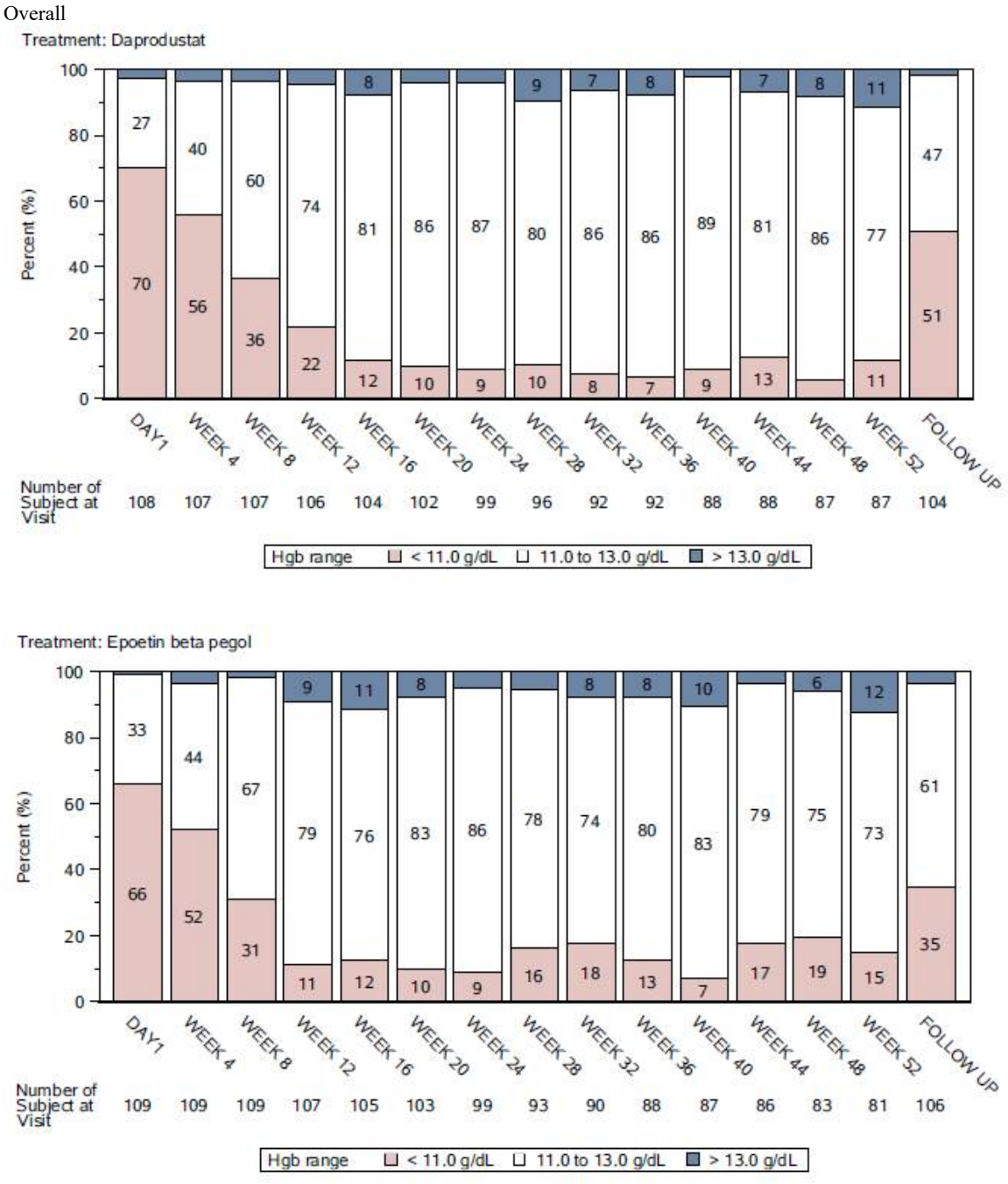


図 7 Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合の推移（ITT 集団）

Data Source: 201753 CSR Figure 2.22

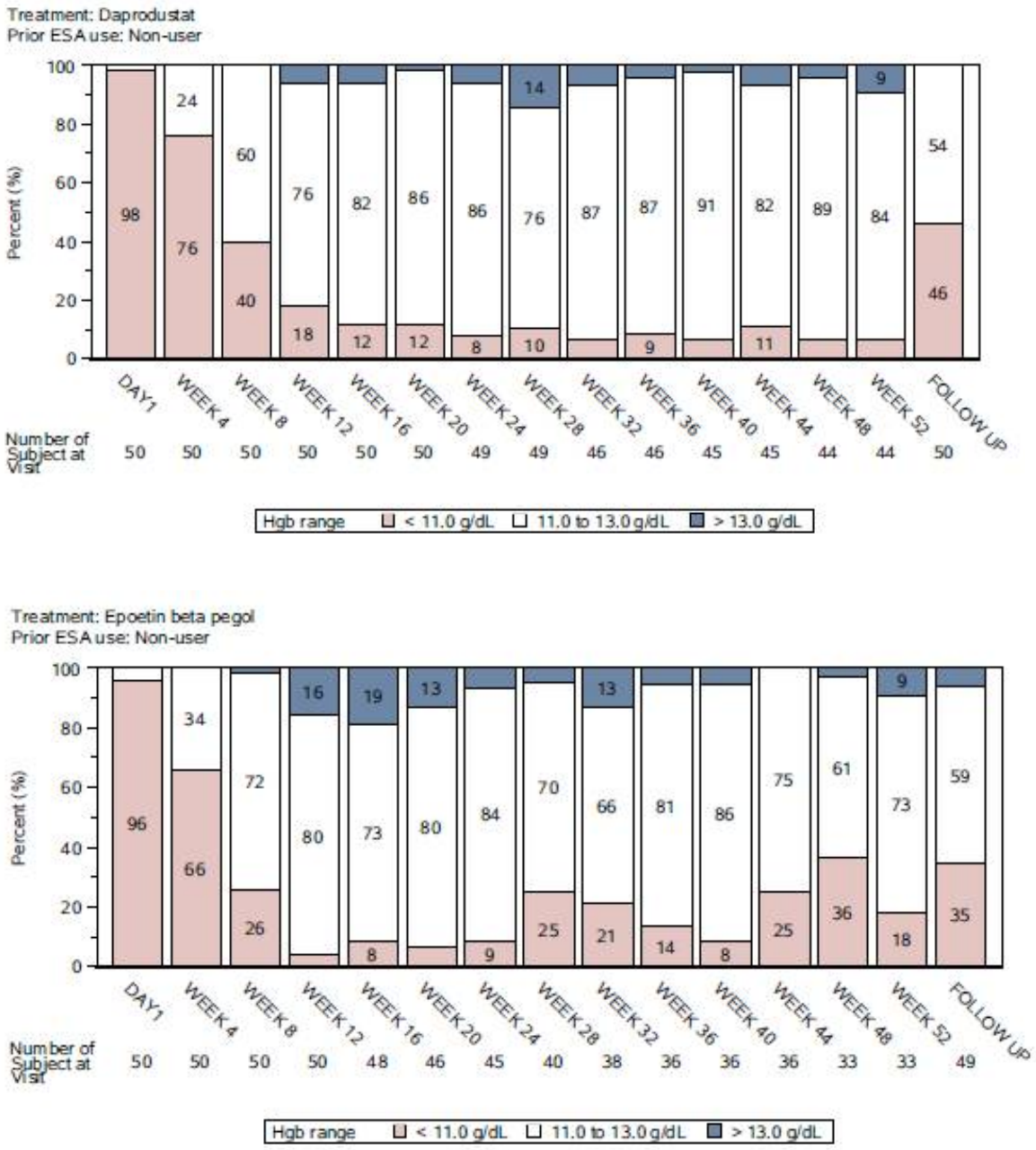


図 8　Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合の推移：ESA 非使用者の Post-hoc 解析（ITT 集団）

Data Source: 201753 CSR Figure 200.1 (post-hoc)

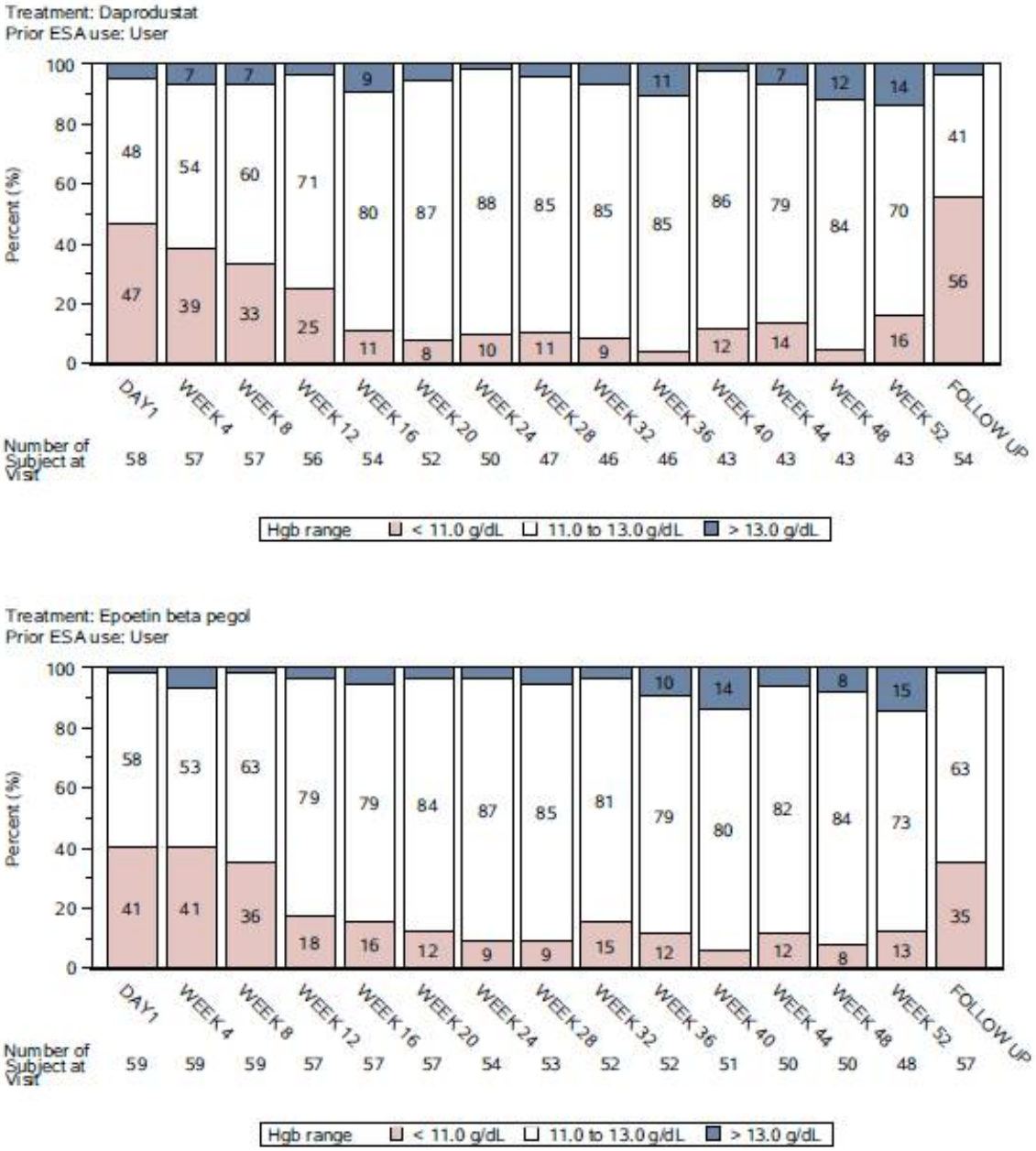


図 9　Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合の推移：ESA 使用者の Post-hoc 解析（ITT 集団）

Data Source: 201753 CSR Figure 200.1 (post-hoc)

12.2.3.1.4.　有効性主要評価期間に Hgb 値が目標範囲内にあった期間の割合

ITT 全体集団において、投与 40～52 週時に Hgb 値が目標範囲内にあった期間とその割合の平均値は、ダプロデュスタット群では 10.22 週間（85.44%）、エポエチンベータペゴル群では 9.40 週間（80.57%）であった（表 35）。

表 35　投与 40～52 週時に Hgb 値が目標範囲内にあった期間の割合（ITT 集団）

	ESA non-user		ESA user		Overall	
	Daprodustat (N=50)	Epoetin beta pegol (N=50)	Daprodustat (N=58)	Epoetin beta pegol (N=59)	Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)
Percent of time within target range						
n	45	36	43	51	88	87
Mean (SD)	89.23 (20.455)	76.50 (28.644)	81.47 (24.008)	83.44 (23.784)	85.44 (22.473)	80.57 (25.973)
P25	89.47	56.70	66.67	76.10	74.26	64.64
Median	100.00	88.73	92.14	91.67	100.00	91.04
P75	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Min, Max	21.5, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0
Treatment difference [a]	12.73		-1.97		4.87	
95% CI	(1.86, 23.60)		(-11.79, 7.86)		(-2.37, 12.11)	
Time (weeks) within target range						
n	45	36	43	51	88	87
Mean (SD)	10.52 (2.578)	8.70 (3.649)	9.90 (2.930)	9.90 (3.021)	10.22 (2.757)	9.40 (3.328)
P25	10.44	5.85	8.00	8.71	8.97	7.50
Median	12.00	10.01	11.06	11.00	11.86	10.66
P75	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00
Min, Max	2.6, 12.6	0.0, 12.3	0.0, 13.0	0.0, 12.6	0.0, 13.0	0.0, 12.6
Treatment difference [a]	1.82		0.00		0.82	
95% CI	(0.44, 3.20)		(-1.22, 1.23)		(-0.10, 1.73)	

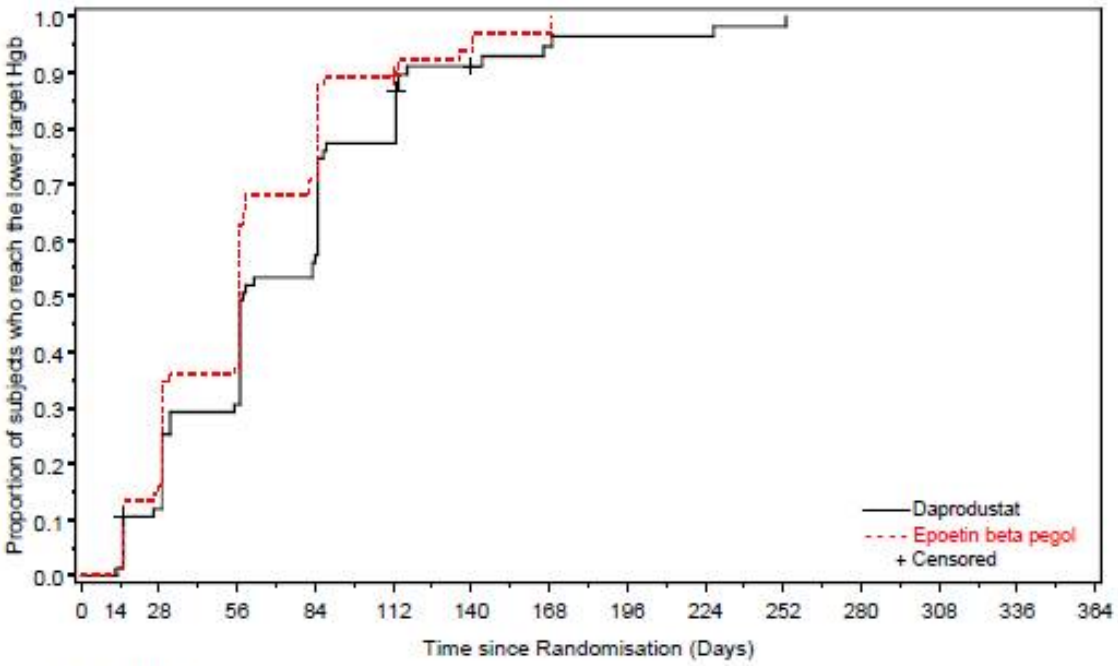
Data Source: 201753 CSR Table 2.38, Table 2.40
Note: Percent of time in range is calculated for subjects who have Hgb measurement on and after Week 40.
Note: On-therapy Hgb levels observed in both scheduled and unscheduled visits are included in a summary.
a. Treatment difference (daprodustat - epoetin beta pegol) for the time (weeks or percentage) within the target range is provided.

12.2.3.1.5.　Hgb 値が目標範囲内に入るまでの時間

Hgb のベースラインが 11.0 g/dL 未満であった被験者を対象として、Hgb 値が目標範囲下限（11.0 g/dL）に到達するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 10 に示す。

ITT 全体集団において、Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでの時間の中央値（25%点、75%点）は、ダプロデュスタット群で 58.0 日（29.0、87.0）、エポエチンベータペゴル群で 57.0 日（29.0、85.0）であった（図 10、表 36）。

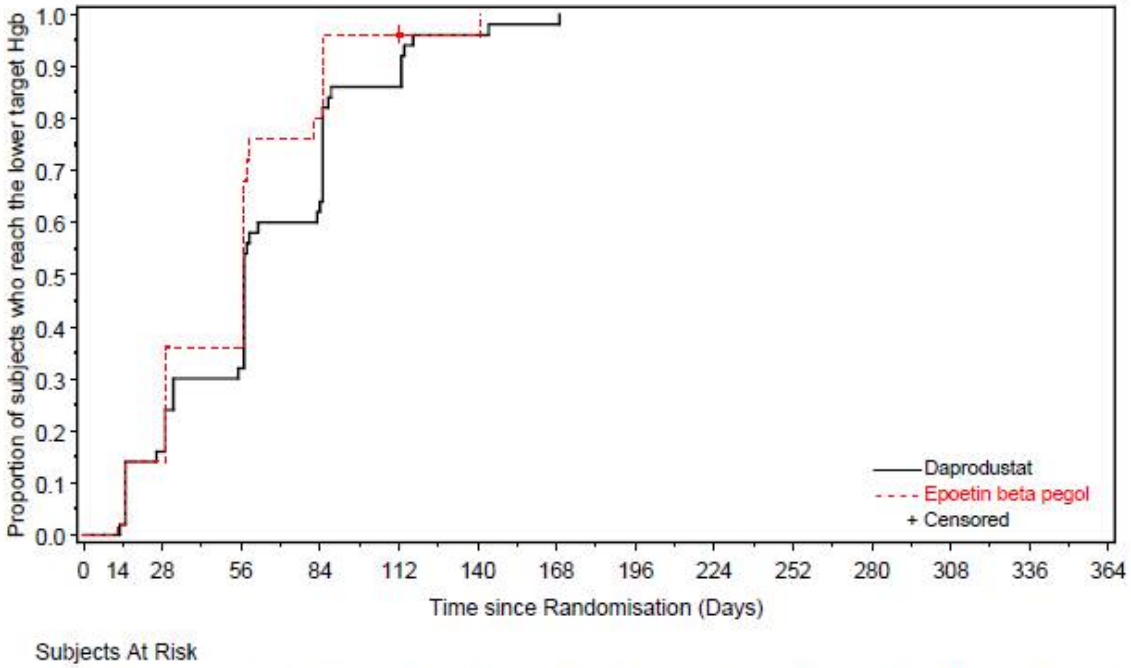
Overall



Subjects At Risk

76	75	66	52	32	17	5	3	2	2	1	0	0	0	0
75	74	63	47	22	7	4	2	0	0	0	0	0	0	0

Prior ESA Use: Non-user



Subjects At Risk

50	49	42	34	18	7	2	1	0	0	0	0	0	0	0
50	49	43	32	10	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0

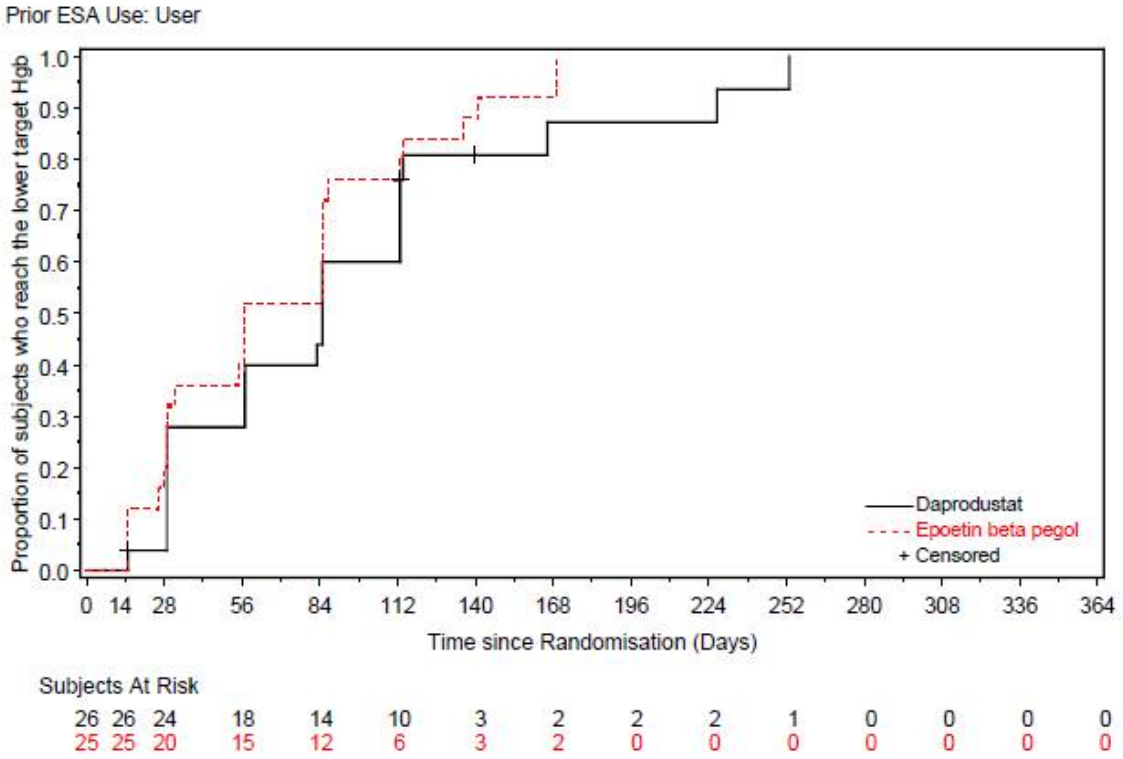


図 10　　Hgb 目標値下限に到達するまでの時間（日数）の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

Data Source: 201753 CSR Figure 2.24, Figure 2.26
Note: Subjects who did not reach the lower Hgb target are considered as censored cases.
Note: Subjects who was randomized as Hgb ≥11.0 g/dL is excluded in this summary.
Note: On-therapy Hgb levels observed in both scheduled and unscheduled visits are included in a summary.

表 36　　Hgb 目標値下限に到達するまでの時間（日数）（ITT 集団）

	ESA non-user		ESA user		Overall	
	Daprodustat (N=50)	Epoetin beta pegol (N=50)	Daprodustat (N=58)	Epoetin beta pegol (N=59)	Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)
Time (days) to reach the lower target						
n	50	50	26	25	76	75
P25	32.0	29.0	29.0	29.0	29.0	29.0
Median	57.0	57.0	85.0	57.0	58.0	57.0
P75	85.0	59.0	113.0	87.0	87.0	85.0
Number of subjects who reach the lower target, n (%)	50 (100)	49 (98)	23 (88)	25 (100)	73 (96)	74 (99)

Data Source: 201753 CSR Table 2.42, Table 2.44
Note: Summary statistics are based on Kaplan-Meier estimation.
Note: Subjects who did not reach the lower Hgb target are considered as censored cases.
Note: Subjects who were randomized as Hgb ≥ 11.0 g/dL are excluded in this summary.
Note: On-therapy Hgb levels observed in both scheduled and unscheduled visits are included in a summary.

12.2.3.1.6.　　Hgb 値が 7.5 g/dL 未満となった被験者割合

治療期間中に Hgb 値が 7.5 g/dL 未満となった被験者は、ダプロデュスタット群の 1 例（ESA 使用者）であった（表 37）。本被験者はヘモキュー値でも 7.5 g/dL 未満（治験薬投与中止基準）に該当し、出血は認められなかったものの、投与 20 週時に試験中止となった。

投与 16 週時に処方された最終投与量は 18 mg であった。エポエチンベータペゴル群では、Hgb 値が 7.5 g/dL 未満に該当した被験者はいなかった。

表 37　Hgb 値が 7.5 g/dL 未満となった被験者割合（ITT 集団）

	ESA non-user		ESA user		Overall	
	Daprodustat (N=50)	Epoetin beta pegol (N=50)	Daprodustat (N=58)	Epoetin beta pegol (N=59)	Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)
Number of subjects, n (%)	0	0	1 (2)	0	1 (<1)	0

Data Source: 201753 CSR Table 2.46, Table 2.48
Note: On-therapy Hgb levels observed in both scheduled and unscheduled visits are included in a summary.

12.2.3.1.7.　治療期間のいずれかの 4 週間に 2.0 g/dL 超の Hgb 上昇があった被験者割合

ITT 集団全体において、治療期間中いずれかの 4 週間で 2.0 g/dL 超の Hgb 上昇がみられた被験者割合は、ダプロデュスタット群で 16%、エポエチンベータペゴル群で 10%であり、ダプロデュスタット群ではエポエチンベータペゴル群に比べやや高かった（表 38）。

表 38　治療期間のいずれかの 4 週間に 2.0 g/dL 超の Hgb 上昇があった被験者割合（ITT 集団）

	ESA non-user		ESA user		Overall	
	Daprodustat (N=50)	Epoetin beta pegol (N=50)	Daprodustat (N=58)	Epoetin beta pegol (N=59)	Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)
Number of subjects, n (%)	7 (14)	7 (14)	10 (17)	4 (7)	17 (16)	11 (10)
Odds ratio [a]						
Estimate	0.83		2.26		1.43	
95% CI	(0.25, 2.79)		(0.76, 9.05)		(0.62, 3.31)	

Data Source: 201753 CSR Table 2.50, Table 2.52
Note: On-therapy Hgb levels are included in a summary.
a. Analysis is performed by logistic regression with covariates of treatment, prior ESA use and baseline Hgb.

12.2.3.1.8.　Hgb 値が 13.0 g/dL 超となった被験者割合及び回数

ITT 集団全体において、治療期間中に Hgb 値が 13.0 g/dL を超えた被験者割合は、ダプロデュスタット群で 45%、エポエチンベータペゴル群で 48%であり、両群で同程度であった（表 39）。

表 39　Hgb 値が 13.0 g/dL を超えた被験者数（割合）及び回数（ITT 集団）

	ESA non-user		ESA user		Overall	
	Daprodustat (N=50)	Epoetin beta pegol (N=50)	Daprodustat (N=58)	Epoetin beta pegol (N=59)	Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)
Number of subjects, n (%)	20 (40)	26 (52)	29 (50)	26 (44)	49 (45)	52 (48)
Number of episodes, n	32	42	44	46	76	88

Data Source: 201753 CSR Table 2.54, Table 2.56
Note: Only subjects who have Hgb > 13.0 g/dL in central laboratory values are included. Subjects who have HemoCue Hgb > 13.0 g/dL may not be included.
Note: On-therapy Hgb values observed in both scheduled and unscheduled visits are included in a summary.

12.2.3.2. 用量調節

12.2.3.2.1. 投与量及び投与量の分布

ダプロデュスタットは 2 mg 又は 4 mg で投与開始したのち、投与 4 週時以降は 4 週毎に用量調節を行った（Cohort 3 の被験者では投与 2 週時に減量基準あり）。ダプロデュスタットの治療期間中の投与量の要約統計量を表 40 に示す。ITT 全体集団では、最終投与時（投与中止も含む）の投与量の平均値（SD）は 5.6 mg（5.16）、中央値（25%点～75%点）は 4.0 mg（2.0～8.0）であった。

表 40 ダプロデュスタットの投与量（mg/日）の要約（ITT 集団）

Visit	n	Mean	SD	Min.	P25	Median	P75	Mode	Max.
ESA non-user (N=50)									
Day 1	50	2.2	0.66	2	2.0	2.0	2.0	2	4
Week 2	50	2.2	0.65	1	2.0	2.0	2.0	2	4
Week 4	50	2.8	1.24	1	2.0	2.0	4.0	2	6
Week 8	50	3.4	1.55	0	2.0	4.0	4.0	4	8
Week 12	50	3.8	2.18	0	2.0	4.0	6.0	4	12
Week 16	50	3.9	2.72	0	2.0	4.0	6.0	2	12
Week 20	50	4.6	3.40	0	2.0	4.0	6.0	2	18
Week 24	49	4.9	3.73	0	2.0	4.0	6.0	4	18
Week 28	48	4.4	4.13	0	2.0	4.0	6.0	2	24
Week 32	46	3.8	3.76	0	2.0	4.0	6.0	2	24
Week 36	45	4.1	3.82	0	2.0	4.0	6.0	2	24
Week 40	45	4.4	3.14	1	2.0	4.0	6.0	4	18
Week 44	45	4.4	3.22	0	2.0	4.0	6.0	2	18
Week 48	44	4.3	3.51	0	2.0	4.0	6.0	4	18
Final [a]	50	4.4	3.34	0	2.0	4.0	6.0	4	18
Week 40 to 52 [b]	45	4.4	2.99	1	2.3	4.0	6.0	3	18
ESA user (N=58)									
Day 1	58	4.0	0.00	4	4.0	4.0	4.0	4	4
Week 2	14	4.0	0.00	4	4.0	4.0	4.0	4	4
Week 4	56	4.5	1.76	0	4.0	4.0	6.0	6	6
Week 8	56	5.2	2.46	0	4.0	6.0	8.0	6	8
Week 12	56	6.1	3.33	0	4.0	6.0	8.0	6	12
Week 16	53	5.8	4.57	0	2.0	4.0	8.0	4	18
Week 20	50	6.3	4.83	0	2.0	5.0	8.0	8	24
Week 24	47	6.7	5.13	1	4.0	4.0	8.0	4	24
Week 28	46	6.6	5.77	0	2.0	5.0	8.0	2	24
Week 32	46	6.4	6.38	0	2.0	4.0	8.0	2	24
Week 36	44	7.2	6.76	0	2.0	4.0	10.0	4	24
Week 40	43	7.5	6.71	0	4.0	6.0	8.0	4	24
Week 44	43	7.4	6.88	0	4.0	4.0	12.0	4	24
Week 48	43	6.8	6.57	0	4.0	4.0	8.0	4	24
Final [a]	58	6.7	6.17	0	4.0	4.0	8.0	4	24
Week 40 to 52 [b]	43	7.2	6.48	0	3.3	5.3	7.3	4	24
Overall (N=108)									
Day 1	108	3.2	0.99	2	2.0	4.0	4.0	4	4
Week 2	64	2.6	0.96	1	2.0	2.0	4.0	2	4
Week 4	106	3.7	1.76	0	2.0	4.0	6.0	4	6
Week 8	106	4.4	2.26	0	2.0	4.0	6.0	4	8
Week 12	106	5.0	3.06	0	2.0	4.0	6.0	6	12
Week 16	103	4.9	3.89	0	2.0	4.0	8.0	2	18
Week 20	100	5.5	4.24	0	2.0	4.0	8.0	2	24
Week 24	96	5.7	4.54	0	2.0	4.0	8.0	4	24
Week 28	94	5.5	5.10	0	2.0	4.0	8.0	2	24

Visit	n	Mean	SD	Min.	P25	Median	P75	Mode	Max.
Week 32	92	5.1	5.37	0	2.0	4.0	6.0	2	24
Week 36	89	5.6	5.65	0	2.0	4.0	6.0	4	24
Week 40	88	5.9	5.39	0	2.0	4.0	6.0	4	24
Week 44	88	5.8	5.51	0	2.0	4.0	7.0	4	24
Week 48	87	5.5	5.37	0	2.0	4.0	6.0	4	24
Final [a]	108	5.6	5.16	0	2.0	4.0	8.0	4	24
Week 40 to 52 [b]	88	5.8	5.18	0	3.0	4.0	6.7	3	24

Data Source: 201753 Post-hoc Table 200.18, Table 200.20
Note: Actual dose is used in a summary. Only subj. who have been randomized in Cohort 3 have Week 2 visit.
Note: Dose of Daprodustat is mg per day.
a. Last visit of treatment exposure for each subject
b. Includes subjects who have at least one exposure record during Week 40 to 52.

エポエチンベータペゴルの 4 週間当たりの投与量の要約統計量を表 41 に示す。ITT 全体集団では、最終投与時（投与中止も含む）の投与量の平均値（SD）は 114.7 μg/4 週（72.19）、中央値（25%点～75%点）は 100.0 μg/4 週（75.0～150.0）であった。

表 41　エポエチンベータペゴルの投与量（μg/4 週間）の要約（ITT 集団）

Visit	n	Mean	SD	Min.	P25	Median	P75	Mode	Max.
ESA non-user (N=50)									
Day 1	50	50.0	0.00	50	50.0	50.0	50.0	50	50
Week 2	50	50.0	0.00	50	50.0	50.0	50.0	50	50
Week 4	50	87.0	22.15	50	50.0	100.0	100.0	100	100
Week 8	50	95.5	41.86	0	50.0	100.0	150.0	100	150
Week 12	48	86.5	64.61	0	50.0	75.0	125.0	100	200
Week 16	47	73.9	71.28	0	0.0	50.0	100.0	0	250
Week 20	45	84.4	65.34	0	50.0	75.0	100.0	75	250
Week 24	43	89.0	67.33	0	50.0	75.0	100.0	50	250
Week 28	39	94.2	68.46	0	50.0	75.0	100.0	50	250
Week 32	38	87.5	65.95	0	50.0	75.0	100.0	50	250
Week 36	36	92.4	67.56	0	75.0	75.0	100.0	75	250
Week 40	36	93.8	66.38	0	50.0	75.0	100.0	100	250
Week 44	34	112.5	64.33	25	75.0	100.0	150.0	75	250
Week 48	33	120.5	67.16	0	75.0	100.0	150.0	100	250
Final [a]	50	117.5	68.19	0	75.0	100.0	150.0	100	250
Week 40 to 52 [b]	36	107.1	61.89	25	62.5	91.7	133.3	50	250
ESA user (N=59)									
Day 1	59	61.0	36.04	25	25.0	50.0	100.0	25	150
Week 4	59	78.0	48.71	0	50.0	75.0	100.0	75	200
Week 8	57	94.7	58.01	0	50.0	75.0	100.0	75	250
Week 12	57	105.3	66.94	0	50.0	100.0	150.0	100	250
Week 16	57	107.0	78.03	0	50.0	100.0	150.0	50	250
Week 20	55	107.3	81.18	0	50.0	75.0	150.0	75	250
Week 24	54	113.4	81.66	0	50.0	75.0	200.0	75	250
Week 28	53	110.8	81.53	0	50.0	75.0	150.0	250	250
Week 32	52	114.9	77.37	0	62.5	100.0	150.0	100	250
Week 36	52	117.8	74.97	0	75.0	100.0	150.0	75	250
Week 40	51	104.9	78.74	0	50.0	100.0	150.0	100	250
Week 44	50	116.5	75.70	0	50.0	100.0	150.0	150	250
Week 48	49	109.2	76.32	0	50.0	100.0	150.0	50	250
Final [a]	59	112.3	75.91	0	50.0	100.0	150.0	75	250
Week 40 to 52 [b]	51	110.6	73.79	8	50.0	91.7	150.0	250	250
Overall (N=109)									
Day 1	109	56.0	26.98	25	50.0	50.0	50.0	50	150
Week 2	50	50.0	0.00	50	50.0	50.0	50.0	50	50
Week 4	109	82.1	38.95	0	50.0	75.0	100.0	100	200

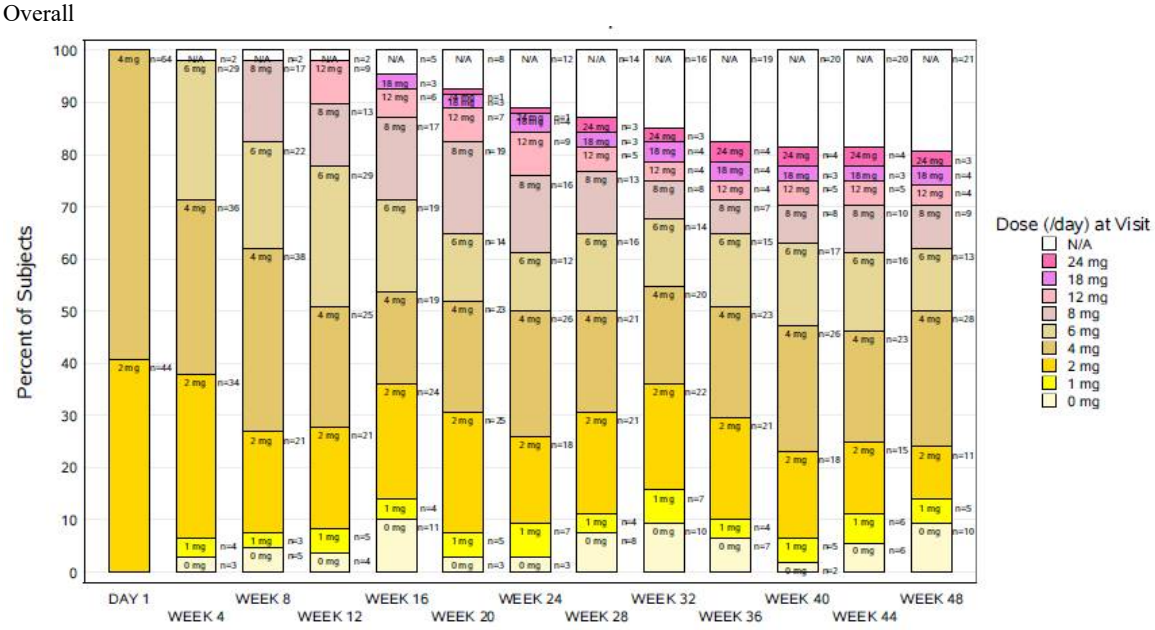
Visit	n	Mean	SD	Min.	P25	Median	P75	Mode	Max.
Week 8	107	95.1	50.87	0	50.0	100.0	100.0	100	250
Week 12	105	96.7	66.24	0	50.0	100.0	150.0	100	250
Week 16	104	92.1	76.50	0	25.0	75.0	150.0	50	250
Week 20	100	97.0	74.98	0	50.0	75.0	150.0	75	250
Week 24	97	102.6	76.25	0	50.0	75.0	150.0	50	250
Week 28	92	103.8	76.31	0	50.0	75.0	150.0	50	250
Week 32	90	103.3	73.65	0	50.0	75.0	150.0	100	250
Week 36	88	107.4	72.73	0	75.0	75.0	150.0	75	250
Week 40	87	100.3	73.68	0	50.0	75.0	150.0	100	250
Week 44	84	114.9	70.94	0	62.5	100.0	150.0	100	250
Week 48	82	113.7	72.56	0	75.0	100.0	150.0	100	250
Final [a]	109	114.7	72.19	0	75.0	100.0	150.0	100	250
Week 40 to 52 [b]	87	109.1	68.76	8	58.3	91.7	150.0	75	250

Data Source: 201753 Post-hoc Table 200.18, Table 200.20
Note: Actual dose is used in a summary. Only subj. who have been randomized in Cohort 3 have Week 2 visit.
Note: Dose of epoetin beta pegol is µg per 4 weeks. Dose of epoetin beta pegol at a scheduled visit is converted to dose per 4 weeks when the dose frequency is every 2 weeks.
a. Last visit of treatment exposure for each subject
b. Includes subjects who have at least one exposure record during Week 40 to 52.

ダプロデュスタット投与量の被験者分布を図 11 に示す。

ダプロデュスタットは 2 mg 又は 4 mg で投与開始した後、投与 4 週時以降は 4 週毎に用量調節を行い、投与量は 0～24 mg の範囲に分布した。ITT 全体集団では最終投与時（投与中止も含む）の用量は 1～12 mg を使用した被験者が 81%（88 例）と大部分を占め、18 mg 使用例が 5%（5 例）、24 mg 使用例が 3%（3 例）であった。

Overall



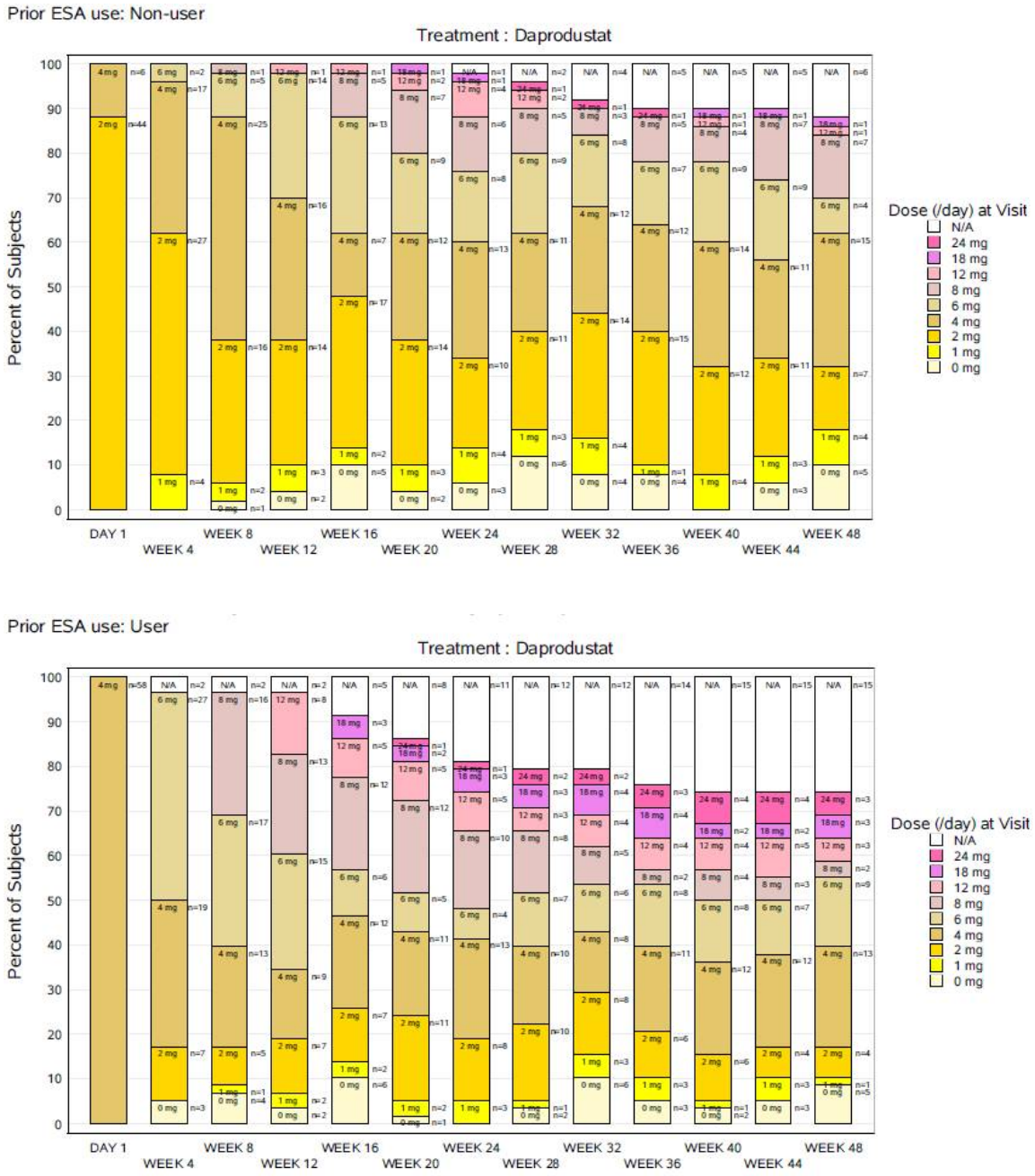
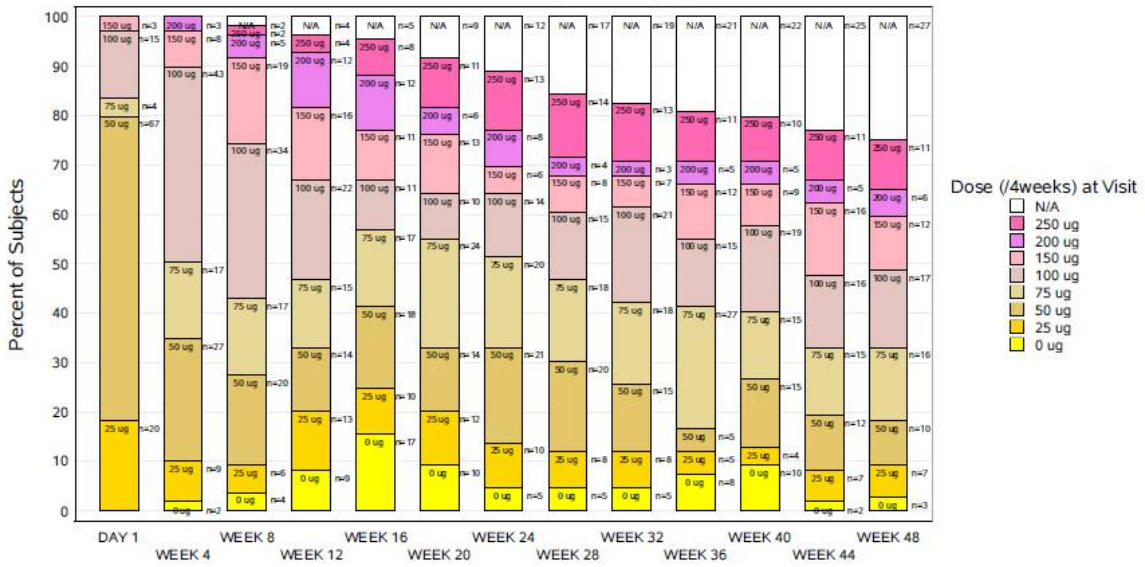


図 11　　ダプロデュスタット投与量の被験者分布（ITT 集団）

Data Source: 201753 Post-hoc Figure 200.17, Figure 200.20
Note: Dose subjects have actually taken is used for the graph.
Note: The final visit will be the last visit of treatment exposure for each subject.

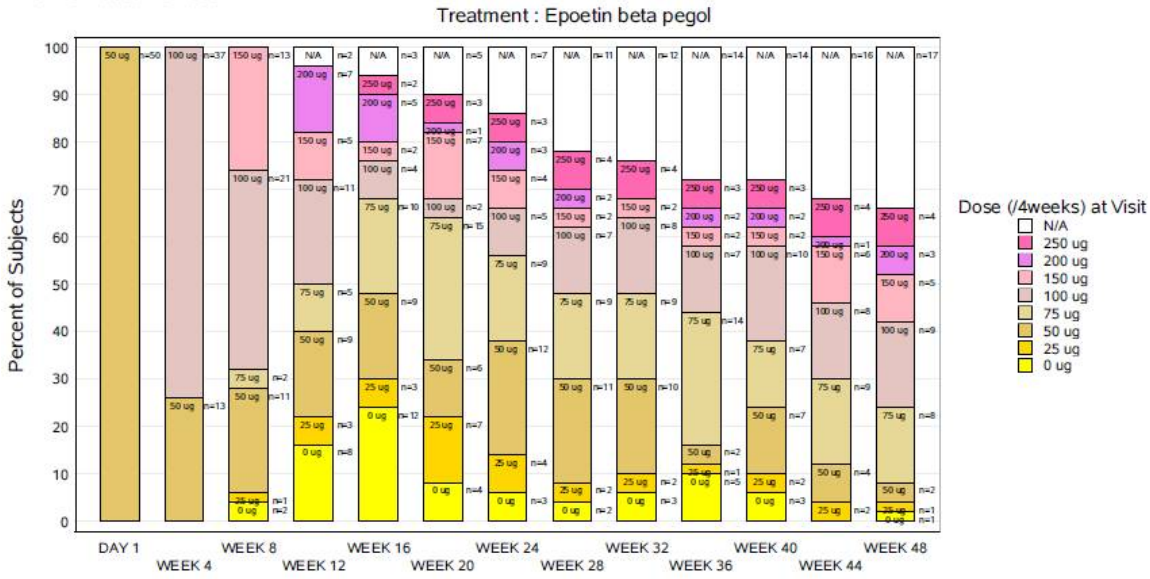
エポエチンベータペゴルの投与量分布の推移を図 12 に示す。

Overall



Prior ESA use: Non-user

Treatment : Epoetin beta pegol



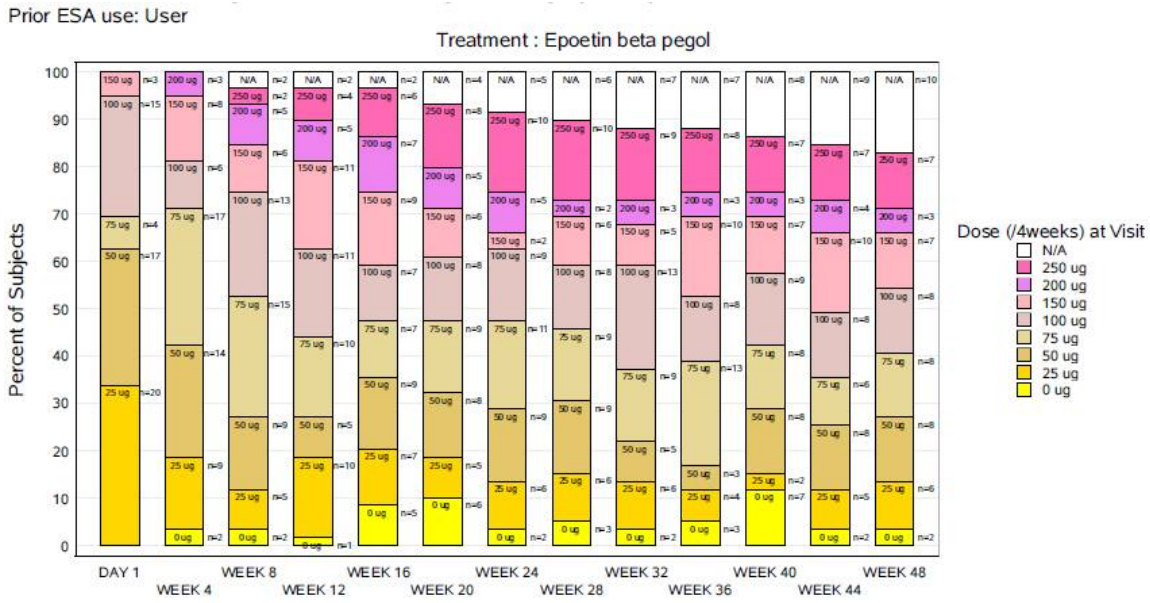


図 12　　エポエチンベータペゴル投与量の被験者分布（ITT 集団）

Data Source: 201753 Post-hoc Figure 200.18, Figure 200.21
Note: Dose subjects have actually taken is used for the graph.
Note: The final visit will be the last visit of treatment exposure for each subject.
Note: Dose of epoetin beta pegol at a scheduled visit is converted to dose per 4wks when the dose frequency is every 2wks.

12.2.3.2.2.　　Hgb 値が 13.0 g/dL 超となり休薬した期間

ITT 全体集団において、ヘモキューによる Hgb 測定値が 13.0 g/dL 超となり休薬した被験者割合は両群で同程度であり（ダプロデュスタット群：39%、エポエチンベータペゴル群：36%）、休薬期間の中央値（25%点～75%点）はダプロデュスタット群で 28.0 日（28.0～56.0）、エポエチンベータペゴル群で 28.0 日（28.0～56.0）と同じであった（表 42）。

表 42　　Hgb 値が 13.0 g/dL 超となりダプロデュスタットを休薬した期間（日数）（ITT 集団）

	ESA non-user		ESA user		Overall	
	Daprodustat (N=50)	Epoetin beta pegol (N=50)	Daprodustat (N=58)	Epoetin beta pegol (N=59)	Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)
n[a] (%)	21 (42)	20 (40)	21 (36)	19 (32)	42 (39)	39 (36)
Mean (SD)	42.0 (16.71)	50.3 (29.64)	41.4 (25.34)	36.5 (16.18)	41.7 (21.20)	43.5 (24.74)
P25	28.0	28.0	28.0	28.0	28.0	28.0
Median	28.0	28.0	28.0	28.0	28.0	28.0
P75	56.0	71.5	56.0	36.0	56.0	56.0
Min, Max	25, 84	26, 113	14, 111	27, 84	14, 111	26, 113

Data Source: 201753 CSR Table 2.62, Table 2.64
Note: Hemocue Hgb values are used for making decision of treatment interruption.
Note: On-therapy Hgb values at scheduled visit are included in a summary.
a. Only subjects who have Hgb > 13.0 g/dL of Hemocue are included.

12.2.3.2.3.　　用量調節の回数

ITT 全体集団において、治療期間の用量調節の回数に両群で大きな違いはみられなかった（表 43）。

表 43　用量調節の回数・時期の要約（ITT 集団）

		ESA non-user		ESA user		Overall	
		Daprodustat (N=50)	Epoetin beta pegol (N=50)	Daprodustat (N=58)	Epoetin beta pegol (N=59)	Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)
Number of Subjects with Dose Adjustments [a], n (%)		49 (98)	50 (100)	56 (97)	59 (100)	105 (97)	109 (100)
Number of Dose Adjustments [a]	n [c]	50	50	58	59	108	109
	Mean (SD)	5.3 (2.15)	6.0 (2.33)	4.7 (2.02)	5.3 (2.47)	5.0 (2.08)	5.6 (2.42)
	Min, Max	0, 9	2, 10	0, 9	1, 10	0, 9	1, 10
	Median	5.0	6.0	5.0	5.0	5.0	6.0
	Mode	5	7	4	5	6	8
Dose Adjustments Frequency [a], n (%)	0	1 (2)	0	2 (3)	0	3 (3)	0
	1	1 (2)	0	0	4 (7)	1 (<1)	4 (4)
	2	3 (6)	3 (6)	7 (12)	5 (8)	10 (9)	8 (7)
	3	7 (14)	6 (12)	6 (10)	6 (10)	13 (12)	12 (11)
	4	5 (10)	7 (14)	13 (22)	8 (14)	18 (17)	15 (14)
	5	9 (18)	5 (10)	7 (12)	10 (17)	16 (15)	15 (14)
	6	9 (18)	6 (12)	11 (19)	7 (12)	20 (19)	13 (12)
	7	6 (12)	8 (16)	8 (14)	4 (7)	14 (13)	12 (11)
	8	7 (14)	8 (16)	3 (5)	9 (15)	10 (9)	17 (16)
	9	2 (4)	3 (6)	1 (2)	4 (7)	3 (3)	7 (6)
	10	0	4 (8)	0	2 (3)	0	6 (6)
	11	0	0	0	0	0	0
	12 or more	0	0	0	0	0	0
Timing of Dose Adjustments [b], n (%)	Week 2	3 (6)	0	0	0	3 (3)	0
	Week 4	20 (40)	46 (92)	37 (64)	49 (83)	57 (53)	95 (87)
	Week 8	25 (50)	38 (76)	34 (59)	37 (63)	59 (55)	75 (69)
	Week 12	18 (36)	30 (60)	27 (47)	23 (39)	45 (42)	53 (49)
	Week 16	22 (44)	27 (54)	28 (48)	27 (46)	50 (46)	54 (50)
	Week 20	21 (42)	27 (54)	19 (33)	23 (39)	40 (37)	50 (46)
	Week 24	22 (44)	25 (50)	21 (36)	23 (39)	43 (40)	48 (44)
	Week 28	26 (52)	17 (34)	16 (28)	17 (29)	42 (39)	34 (31)
	Week 32	25 (50)	21 (42)	24 (41)	24 (41)	49 (45)	45 (41)
	Week 36	17 (34)	19 (38)	19 (33)	22 (37)	36 (33)	41 (38)
	Week 40	21 (42)	18 (36)	17 (29)	23 (39)	38 (35)	41 (38)
	Week 44	22 (44)	19 (38)	18 (31)	24 (41)	40 (37)	43 (39)
	Week 48	21 (42)	13 (26)	14 (24)	20 (34)	35 (32)	33 (30)
	Unscheduled	0	0	0	0	0	0

Data Source: 201753 Post-hoc Table 200.22, Table 200.24
Note: Dose subjects have actually taken is used to count the number of dose adjustments.
Note: Only subjects who have been randomized in Cohort 3 have Week 2 visit.
a. Dose Adjustment algorithm is based on HemoCue Hgb values at scheduled visits.
b. % for timing of dose adjustments may sum to more than 100%. Subj. may have more than one adjustment.
c. All subjects, including those without dose adjustments, are included.

12.2.3.2.4.　Hgb 値が目標範囲の下限に到達するまでに行った用量調節の回数

ITT 全体集団において、Hgb 値が目標範囲の下限（11.0 g/dL）に到達するまでに行った用量調節の回数に両群で大きな違いはみられなかった（表 44）。

表 44　Hgb 値が目標範囲の下限に到達するまでに行った用量調節の回数・時期の要約（ITT 集団）

		ESA non-user		ESA user		Overall	
		Daprodustat (N=50)	Epoetin beta pegol (N=50)	Daprodustat (N=58)	Epoetin beta pegol (N=59)	Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)
Number of Subjects with Dose Adjustments [a], n (%)		29 (58)	29 (59)	16 (70)	16 (64)	45 (62)	45 (61)
Number of Dose Adjustments [a]	n [c]	50	49	23	25	73	74
	Mean (SD)	0.8 (0.91)	0.8 (0.77)	1.6 (1.53)	1.6 (1.66)	1.1 (1.18)	1.1 (1.20)
	Min, Max	0, 4	0, 3	0, 5	0, 5	0, 5	0, 5
	Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	Mode	0	1	0	0	0	0
Dose Adjustments Frequency [a], n (%)	0	21 (42)	20 (41)	7 (30)	9 (36)	28 (38)	29 (39)
	1	19 (38)	21 (43)	5 (22)	5 (20)	24 (33)	26 (35)
	2	8 (16)	7 (14)	7 (30)	4 (16)	15 (21)	11 (15)
	3	1 (2)	1 (2)	1 (4)	3 (12)	2 (3)	4 (5)
	4	1 (2)	0	1 (4)	2 (8)	2 (3)	2 (3)
	5	0	0	2 (9)	2 (8)	2 (3)	2 (3)
	6	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0
	8	0	0	0	0	0	0
	9	0	0	0	0	0	0
	10	0	0	0	0	0	0
	11	0	0	0	0	0	0
	12 or more	0	0	0	0	0	0
Timing of Dose Adjustments [b], n (%)	Week 2	1 (2)	0	0	0	1 (1)	0
	Week 4	17 (34)	29 (59)	12 (52)	16 (64)	29 (40)	45 (61)
	Week 8	15 (30)	7 (14)	10 (43)	11 (44)	25 (34)	18 (24)
	Week 12	7 (14)	2 (4)	8 (35)	6 (24)	15 (21)	8 (11)
	Week 16	1 (2)	0	2 (9)	4 (16)	3 (4)	4 (5)
	Week 20	1 (2)	0	1 (4)	2 (8)	2 (3)	2 (3)
	Week 24	0	0	0	1 (4)	0	1 (1)
	Week 28	0	0	2 (9)	0	2 (3)	0
	Week 32	0	0	0	0	0	0
	Week 36	0	0	0	0	0	0
	Week 40	0	0	1 (4)	0	1 (1)	0
	Week 44	0	0	0	0	0	0
	Week 48	0	0	0	0	0	0
	Unscheduled	0	0	0	0	0	0

Data Source: 201753 Post-hoc Table 200.26, Table 200.28
Note: Dose subjects have actually taken is used to count the number of dose adjustments. Only subjects who have been randomized in Cohort 3 have Week 2 visit.
a. Dose Adjustment algorithm is based on HemoCue Hgb values at scheduled visits.
b. % for timing of dose adjustments may sum to more than 100%. Subj. may have more than one adjustment.
c. Subj. who were randomized as Hgb ≥11.0 g/dL or who does not reach the lower Hgb target during treatment period will be excluded from the summary.

12.2.3.3.　鉄使用

12.2.3.3.1.　鉄剤を使用した被験者割合

ITT 全体集団において、治療期間中に鉄剤を使用した被験者割合は、ダプロデュスタット群ではエポエチンベータペゴル群に比べやや多かった（表 45）。使用された鉄剤の投与経路はほとんどが経口鉄であり、静注鉄はダプロデュスタット群の 1 例（ESA 使用者）にのみ使用がみられた。

表 45　治療期間中に鉄剤を使用した被験者割合（ITT 集団）

		ESA non-user		ESA user		Overall	
		Daprodustat (N=50)	Epoetin beta pegol (N=50)	Daprodustat (N=58)	Epoetin beta pegol (N=59)	Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)
Baseline, n (%)	n	50	50	58	59	108	109
	Number of subjects with iron use	16 (32)	13 (26)	14 (24)	16 (27)	30 (28)	29 (27)
	Oral	16 (32)	13 (26)	14 (24)	16 (27)	30 (28)	29 (27)
	Other than Ferric citrate	14 (28)	12 (24)	14 (24)	15 (25)	28 (26)	27 (25)
	Ferric citrate	2 (4)	1 (2)	0	1 (2)	2 (2)	2 (2)
	Intravenous	0	0	0	0	0	0
Overall, n (%)	n	50	50	58	59	108	109
	Number of subjects with iron use	23 (46)	24 (48)	33 (57)	25 (42)	56 (52)	49 (45)
	Oral	23 (46)	24 (48)	33 (57)	25 (42)	56 (52)	49 (45)
	Other than Ferric citrate	21 (42)	22 (44)	33 (57)	23 (39)	54 (50)	45 (41)
	Ferric citrate	3 (6)	2 (4)	0	2 (3)	3 (3)	4 (4)
	Intravenous	0	0	1 (2)	0	1 (<1)	0
Week 40 to 52, n (%)	n	45	36	43	51	88	87
	Number of subjects with iron use	15 (33)	11 (31)	19 (44)	17 (33)	34 (39)	28 (32)
	Oral	15 (33)	11 (31)	19 (44)	17 (33)	34 (39)	28 (32)
	Other than Ferric citrate	14 (31)	9 (25)	19 (44)	16 (31)	33 (38)	25 (29)
	Ferric citrate	2 (4)	2 (6)	0	1 (2)	2 (2)	3 (3)
	Intravenous	0	0	0	0	0	0

Data Source: 201753 CSR Table 2.86, Table 200.12 (post-hoc)
Note: Percentages for subjects with iron use may sum to more or less than 100%. Subjects may take bothoral and IV iron dose.
Note: Subjects who used ferric citrate are counted as oral iron use.

12.2.3.3.2.　治療期間中の経口鉄の投与量

治療期間中に経口鉄を使用した被験者における経口鉄の用量の月平均値、及び全ての被験者を対象とした経口鉄の投与量の月平均値を表 46 に示す。

ITT 全体集団において、治療期間中に使用した経口鉄の使用量に、ダプロデュスタット群及びエポエチンベータペゴル群の間で臨床的に意義のある差はみられなかった。

表 46　治療期間中における経口鉄の用量の月平均値（ITT 集団）

		Overall	
		Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)
Monthly average (mg) in only subjects using oral iron [a]			
Baseline	n	31	29
	Mean (SD)	2722.68 (1367.043)	2435.00 (1019.640)
	P25	1521.88	1521.88
	Median	3043.75	3043.75
	P75	3195.94	3043.75
	Min, Max	1521.9, 6087.5	1521.9, 5661.4
Overall	n	56	49
	Mean (SD)	1614.93 (1251.230)	1661.78 (1151.154)
	P25	693.42	850.87
	Median	1405.13	1521.88
	P75	2613.01	2576.76
	Min, Max	45.9, 5390.7	4.2, 5661.4

		Overall	
		Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)
Primary Efficacy Evaluation Period	n	34	28
	Mean (SD)	2503.90 (2259.867)	2416.39 (2110.325)
	P25	1521.88	1521.88
	Median	1704.50	1521.88
	P75	3043.75	3043.75
	Min, Max	184.0, 13241.8	34.2, 11322.8
Overall [b]			
Baseline	n	108	109
	Mean (SD)	781.51 (1433.594)	647.84 (1199.192)
	P25	0.00	0.00
	Median	0.00	0.00
	P75	1521.88	1521.88
	Min, Max	0.0, 6087.5	0.0, 5661.4
Overall	n	108	109
	Mean (SD)	837.37 (1209.100)	747.04 (1130.767)
	P25	0.00	0.00
	Median	83.46	0.00
	P75	1521.88	1342.59
	Min, Max	0.0, 5390.7	0.0, 5661.4
Primary Efficacy Evaluation Period	n	88	87
	Mean (SD)	967.41 (1854.896)	777.69 (1639.331)
	P25	0.00	0.00
	Median	0.00	0.00
	P75	1521.88	1521.88
	Min, Max	0.0, 13241.8	0.0, 11322.8

Data Source: 201753 CSR Table 2.80
Note: Generally, Primary Efficacy Evaluation Period = Week 40, Week 52.
Note: Baseline is defined as a monthly average from screening to Day 1. Sucroferric oxyhydroxide is not included as an oral iron in this summary.
a. Summary statistics are based on subjects who used oral iron during the treatment period.
b. Summary statistics are based on all subjects including those who did not use oral iron during the treatment period.

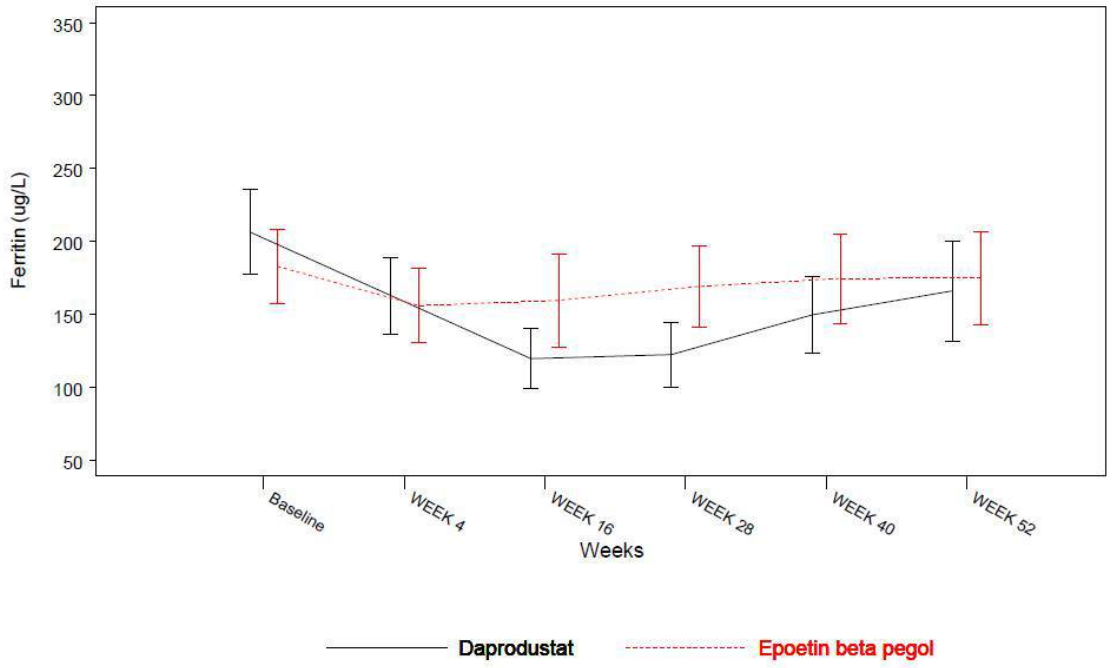
12.2.3.4. 鉄代謝の指標

12.2.3.4.1. フェリチン、トランスフェリン飽和度（TSAT）

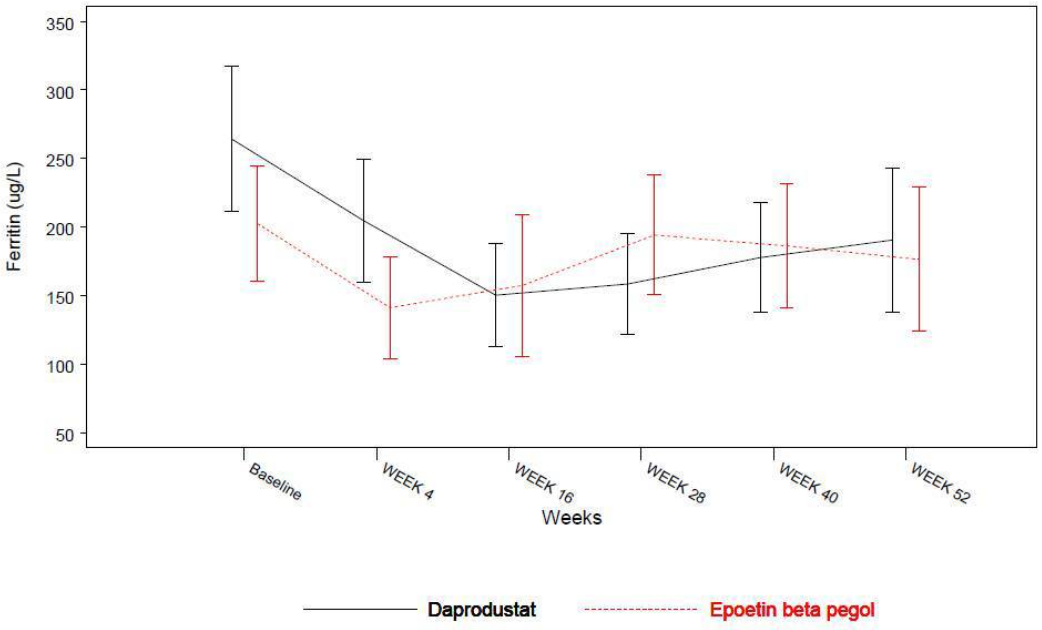
フェリチン

ITT 全体集団において、フェリチンは両群共に治療期間を通してベースラインから低下した（図 13、表 47）。

Overall



Prior ESA use: Non-user



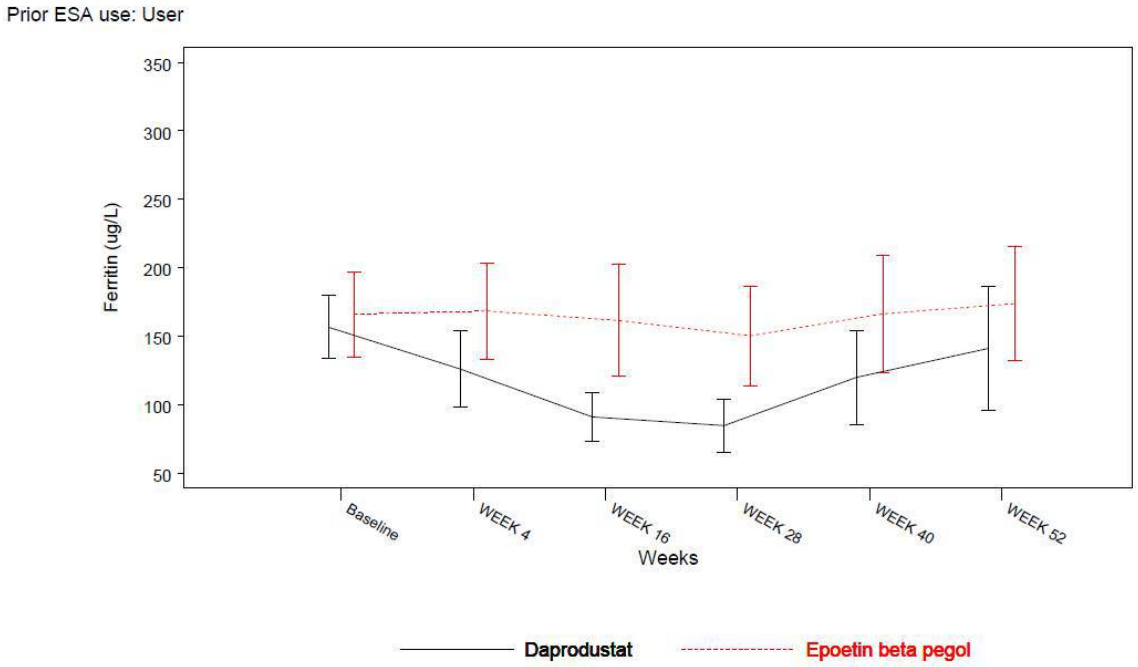
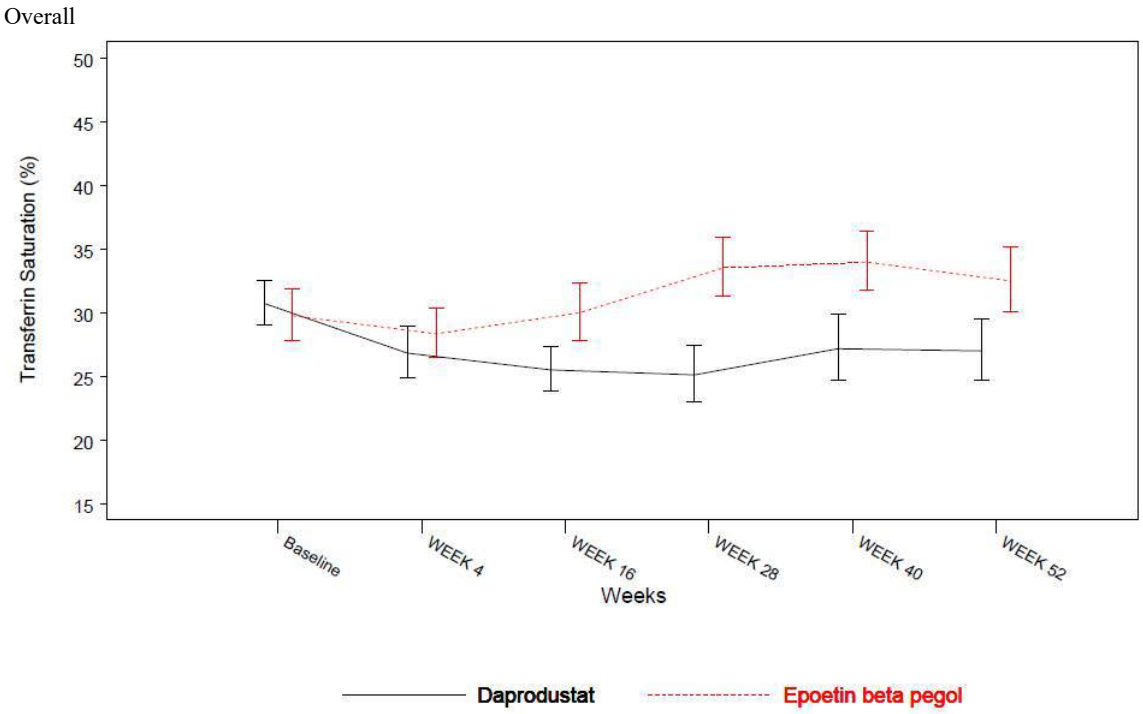


図 13　　フェリチンの平均値及び 95%信頼区間の経時的推移（ITT 集団）

Data Source: 201753 CSR Figure 2.58, Figure 200.9 (post-hoc)

トランスフェリン飽和度（TSAT）

ITT 全体集団において、TSAT はダプロデュスタット群では治療期間を通してベースラインからわずかに低下したが、エポエチンベータペゴル群では上昇を認めた（図 14、表 48）



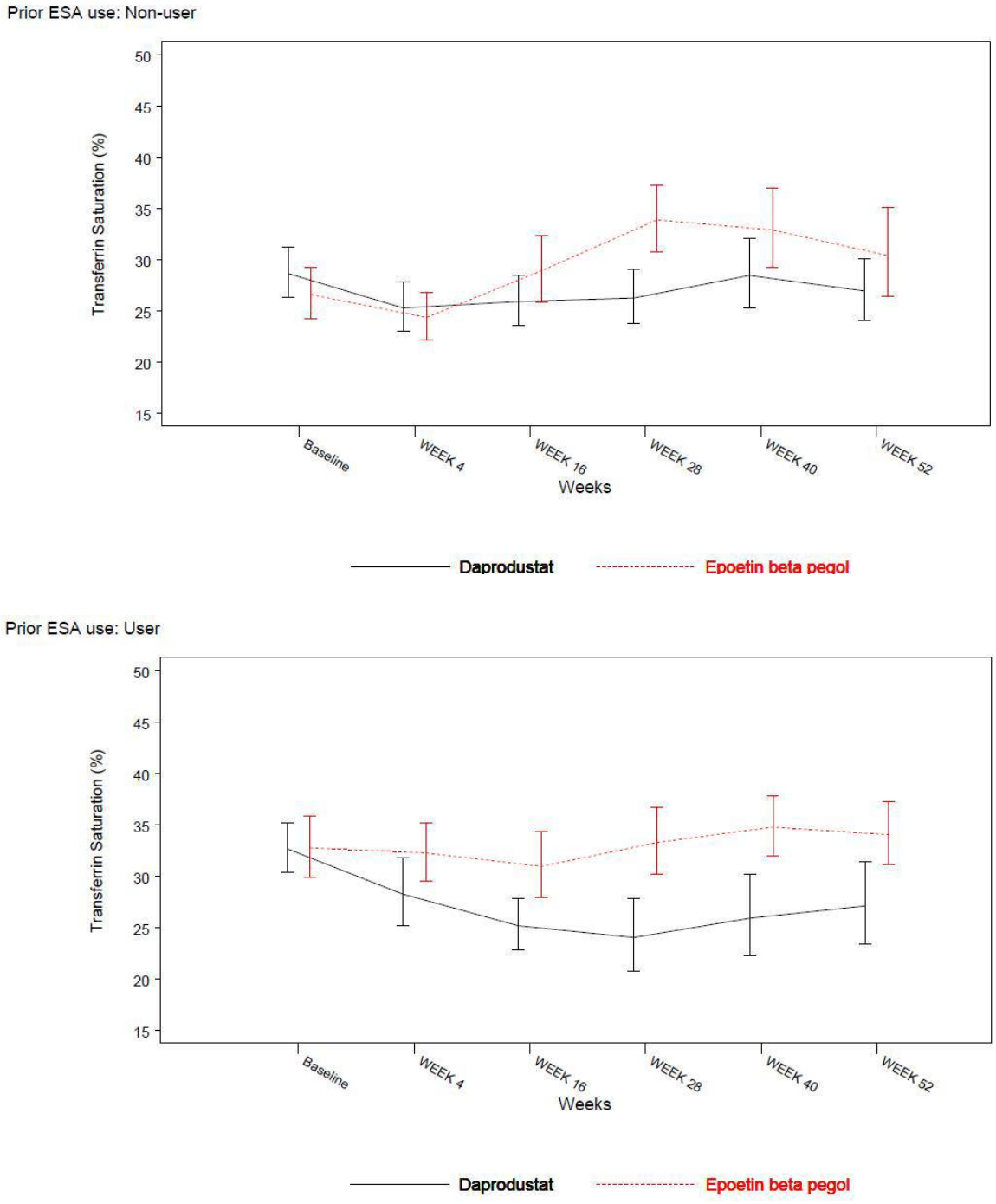


図 14　　TSAT の幾何平均値及び 95%信頼区間の経時的推移（ITT 集団）

Data Source: 201753 CSR Figure 2.60, Figure 200.11 (post-hoc)

表 47　フェリチンのベースラインからの変化量（μg/L）の調整済み平均値と 95%信頼区間（ITT 集団）

Visit	ESA non-user						ESA user						Overall					
	Daprodustat (N=50)			Epoetin beta pegol (N=50)			Daprodustat (N=58)			Epoetin beta pegol (N=59)			Daprodustat (N=108)			Epoetin beta pegol (N=109)		
	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI
Baseline	50	264.4	(211.3, 317.5)	50	202.4	(160.1, 244.6)	58	156.5	(133.5, 179.5)	59	166.1	(135.0, 197.2)	108	206.5	(177.5, 235.4)	109	182.7	(157.2, 208.2)
Change from baseline																		
Week 4	50	-53.9	(-72.1, -35.6)	50	-69.7	(-88.1, -51.3)	57	-28.4	(-42.1, -14.8)	59	1.9	(-11.5, 15.4)	107	-41.4	(-53.7, -29.2)	109	-29.0	(-41.1, -16.9)
Week 16	50	-104.7	(-137.3, -72.2)	48	-62.6	(-95.9, -29.3)	54	-62.7	(-85.2, -40.1)	57	-3.3	(-25.3, 18.8)	104	-83.4	(-102.8, -64.0)	105	-29.3	(-48.6, -10.0)
Week 28	49	-94.2	(-122.3, -66.1)	40	-22.4	(-52.7, 7.9)	47	-66.4	(-86.6, -46.3)	53	-9.7	(-28.7, 9.3)	96	-80.1	(-96.4, -63.8)	93	-16.6	(-33.1, -0.1)
Week 40	45	-77.7	(-111.5, -43.9)	36	-41.0	(-77.6, -4.3)	43	-35.1	(-68.0, -2.2)	51	5.1	(-25.1, 35.3)	88	-56.3	(-79.1, -33.4)	87	-16.0	(-38.9, 6.9)
Week 52	44	-71.7	(-110.9, -32.5)	33	-41.0	(-84.3, 2.4)	43	-16.6	(-54.3, 21.2)	48	9.1	(-26.7, 44.9)	87	-42.7	(-68.9, -16.4)	81	-14.0	(-40.9, 13.0)

Data Source: 201753 CSR Table 2.90, Table 2.92, Table 2.110, Table 2.112

Note: Baseline value is derived from the latest pre-dose assessment. Baseline is shown as 'Mean' and '95% CI' in this table.

Note: For adjusted values, analysis is performed by a MMRM with covariates of treatment, baseline, visit, treatment-by-visit interaction, baseline-by-visit interaction.

表 48　TSAT のベースラインからの変化率の調整済み幾何平均値と 95%信頼区間（ITT 集団）

Visit	ESA non-user						ESA user						Overall					
	Daprodustat (N=50)			Epoetin beta pegol (N=50)			Daprodustat (N=58)			Epoetin beta pegol (N=59)			Daprodustat (N=108)			Epoetin beta pegol (N=109)		
	n	Adjusted Geometric Mean	95% CI	n	Adjusted Geometric Mean	95% CI	n	Adjusted Geometric Mean	95% CI	n	Adjusted Geometric Mean	95% CI	n	Adjusted Geometric Mean	95% CI	n	Adjusted Geometric Mean	95% CI
Baseline [a] (%)	50	28.6	(26.3, 31.2)	50	26.6	(24.2, 29.2)	58	32.6	(30.3, 35.1)	59	32.7	(29.9, 35.8)	108	30.7	(29.0, 32.5)	109	29.7	(27.8, 31.8)
Percent change from baseline [b]																		
Week 4	50	-10.2	(-17.6, -2.2)	50	-10.4	(-17.7, -2.4)	57	-13.8	(-21.1, -5.9)	59	-1.6	(-9.7, 7.3)	107	-12.4	(-17.6, -6.8)	109	-5.4	(-11.1, 0.5)
Week 16	50	-7.4	(-16.1, 2.2)	48	5.2	(-4.8, 16.3)	54	-23.3	(-29.7, -16.4)	57	-4.9	(-12.6, 3.5)	104	-16.3	(-21.6, -10.6)	105	-0.3	(-6.6, 6.5)
Week 28	49	-6.0	(-13.8, 2.5)	40	23.3	(12.2, 35.4)	47	-27.3	(-35.0, -18.7)	53	1.9	(-8.3, 13.2)	96	-17.5	(-23.2, -11.4)	93	10.6	(2.9, 18.9)
Week 40	45	1.5	(-8.3, 12.4)	36	21.7	(8.7, 36.2)	43	-22.1	(-30.5, -12.5)	51	6.1	(-4.5, 18.0)	88	-11.2	(-17.8, -4.1)	87	12.5	(4.1, 21.5)
Week 52	44	-3.4	(-13.6, 8.0)	33	11.2	(-2.1, 26.3)	43	-18.4	(-27.0, -8.8)	48	3.3	(-7.0, 14.7)	87	-11.7	(-18.3, -4.6)	81	7.0	(-1.3, 15.9)

Data Source: 201753 CSR Table 2.94, Table 2.96, Table 2.114, Table 2.116

Note: Baseline value is derived from the latest pre-dose assessment. Baseline values are shown as “Geometric Mean” and “95% CI” in this table.

Note: For adjusted values, analysis is performed by a MMRM with covariates of treatment, baseline, visit, treatment-by-visit interaction, baseline-by-visit interaction.

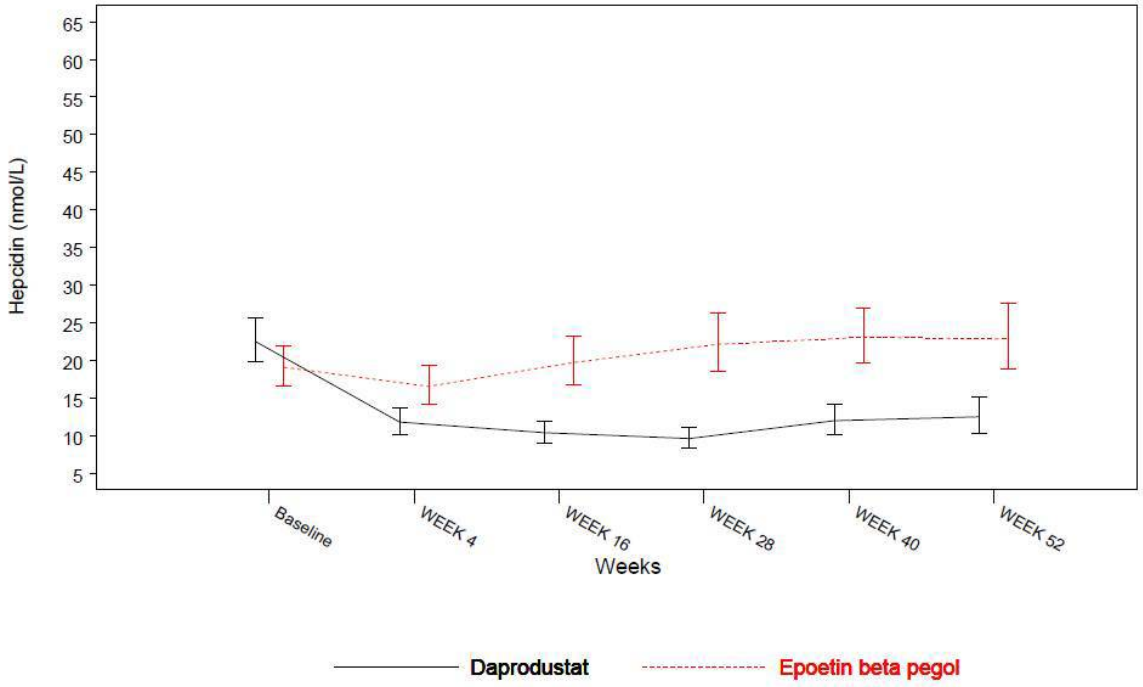
a. Geometric Mean: exp(mean on log scale). 95% CI for Geometric Mean: [exp(lower limit on log scale), exp(upper limit on log scale)]

b. This is relative % (% of a %), not absolute. % Change: 100*(exp(mean change on log scale)-1). % Change 95% CI: [100*(exp(lower limit on log scale)-1), 100*(exp(upper limit on log scale)-1)]

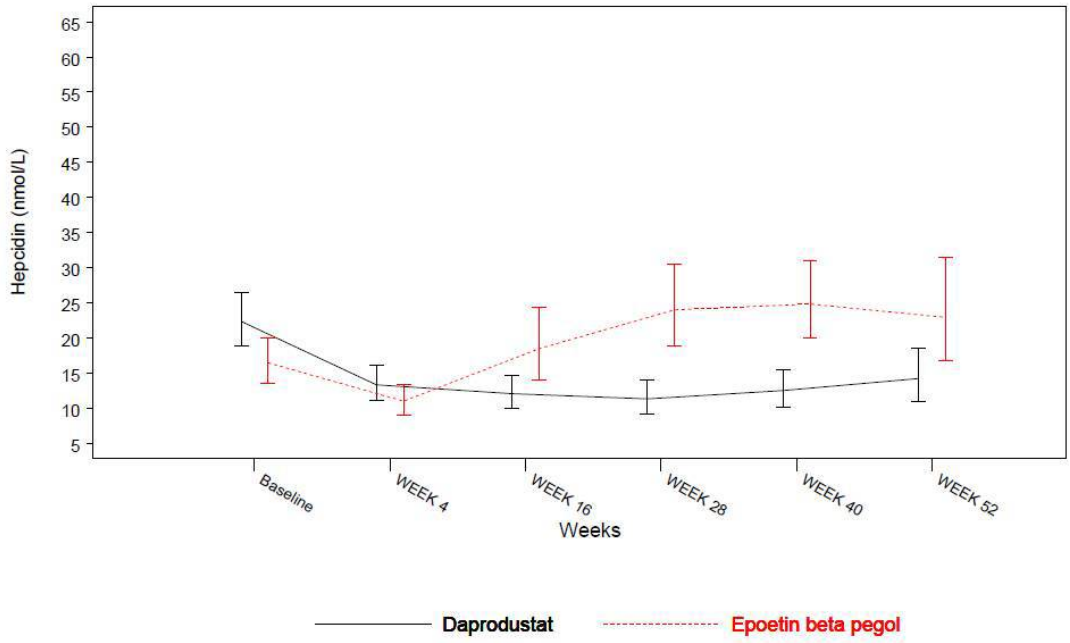
12.2.3.4.2. ヘプシジン

ITT 全体集団において、ヘプシジンはダプロデュスタット群では治療期間を通してベースラインから低下したが、エポエチンベータペゴル群ではわずかにベースラインから上昇した（図 15、表 49）。

Overall



Prior ESA use: Non-user



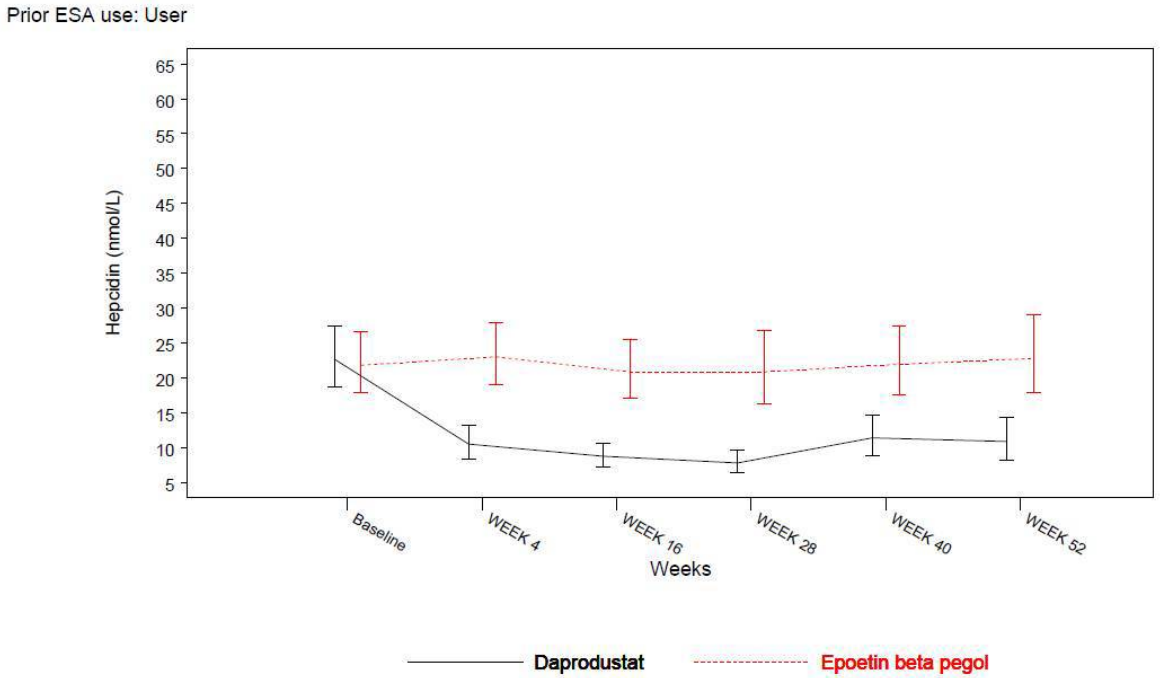


図 15　　ヘプシジンの幾何平均値及び 95%信頼区間の経時的推移（ITT 集団）

Data Source: 201753 CSR Figure 2.62, Figure 200.13 (post-hoc)
Note: If a laboratory value had a non-detectable level reported in the database, where the numeric value was missing, the value was not included in a summary.

表 49　ヘプシジンのベースラインからの変化率の調整済み幾何平均値と 95%信頼区間（ITT 集団）

Visit	ESA non-user						ESA user						Overall					
	Daprodustat (N=50)			Epoetin beta pegol (N=50)			Daprodustat (N=58)			Epoetin beta pegol (N=59)			Daprodustat (N=108)			Epoetin beta pegol (N=109)		
	n	Adjusted Geometric Mean	95% CI	n	Adjusted Geometric Mean	95% CI	n	Adjusted Geometric Mean	95% CI	n	Adjusted Geometric Mean	95% CI	n	Adjusted Geometric Mean	95% CI	n	Adjusted Geometric Mean	95% CI
Baseline (nmol/L) [a]	49	22.36	(18.92, 26.42)	50	16.45	(13.55, 19.97)	58	22.67	(18.69, 27.50)	55	21.81	(17.83, 26.68)	107	22.53	(19.83, 25.59)	105	19.07	(16.57, 21.95)
Percent change from baseline [b]																		
Week 4	47	-39.32	(-47.59, -29.75)	46	-40.42	(-48.60, -30.94)	52	-56.00	(-62.23, -48.75)	54	4.06	(-10.34, 20.79)	99	-49.13	(-54.63, -42.97)	100	-19.20	(-27.82, -9.55)
Week 16	46	-45.28	(-55.73, -32.36)	47	-0.51	(-19.52, 22.99)	40	-64.18	(-70.44, -56.60)	52	-5.78	(-20.58, 11.79)	86	-55.67	(-61.60, -48.82)	99	-3.73	(-15.95, 10.27)
Week 28	45	-46.57	(-55.94, -35.20)	38	22.24	(-0.78, 50.61)	36	-65.25	(-71.98, -56.90)	47	-2.36	(-19.55, 18.50)	81	-56.67	(-62.53, -49.90)	85	7.61	(-6.75, 24.18)
Week 40	43	-42.61	(-53.08, -29.81)	34	18.51	(-5.15, 48.06)	33	-51.23	(-61.58, -38.08)	46	2.59	(-16.57, 26.15)	76	-47.77	(-55.10, -39.23)	80	9.54	(-5.62, 27.12)
Week 52	39	-33.99	(-49.05, -14.47)	31	14.76	(-13.98, 53.11)	37	-54.38	(-64.78, -40.91)	43	7.15	(-15.79, 36.33)	76	-45.27	(-54.32, -34.43)	74	10.13	(-8.27, 32.21)

Data Source: 201753 CSR Table 2.98, Table 2.100, Table 2.118, Table 2.120

Note: Baseline value is derived from the latest pre-dose assessment. Baseline values are shown as “Geometric Mean” and “95% CI” in this table.

Note: For adjusted values, analysis is performed by a MMRM with covariates of treatment, baseline, visit, treatment-by-visit interaction, baseline-by-visit interaction.

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

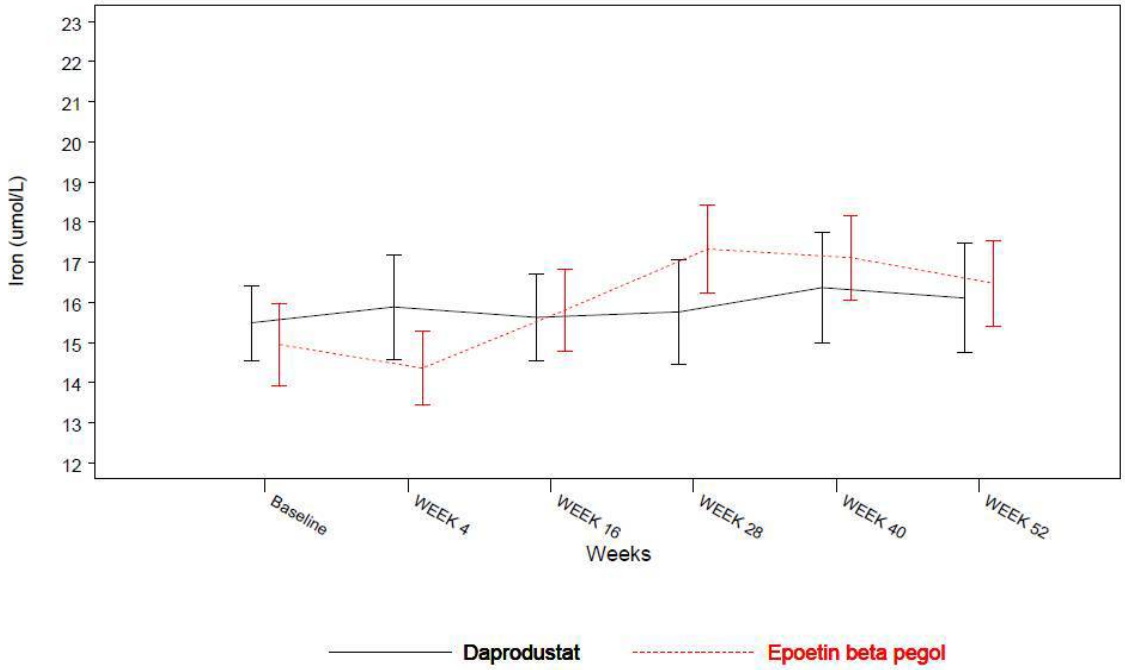
b. % Change: 100*(exp(mean change on log scale)-1). % Change 95% CI: [100*(exp(lower limit on log scale)-1), 100*(exp(upper limit on log scale)-1)]

12.2.3.4.3. 血清鉄、総鉄結合能（TIBC）

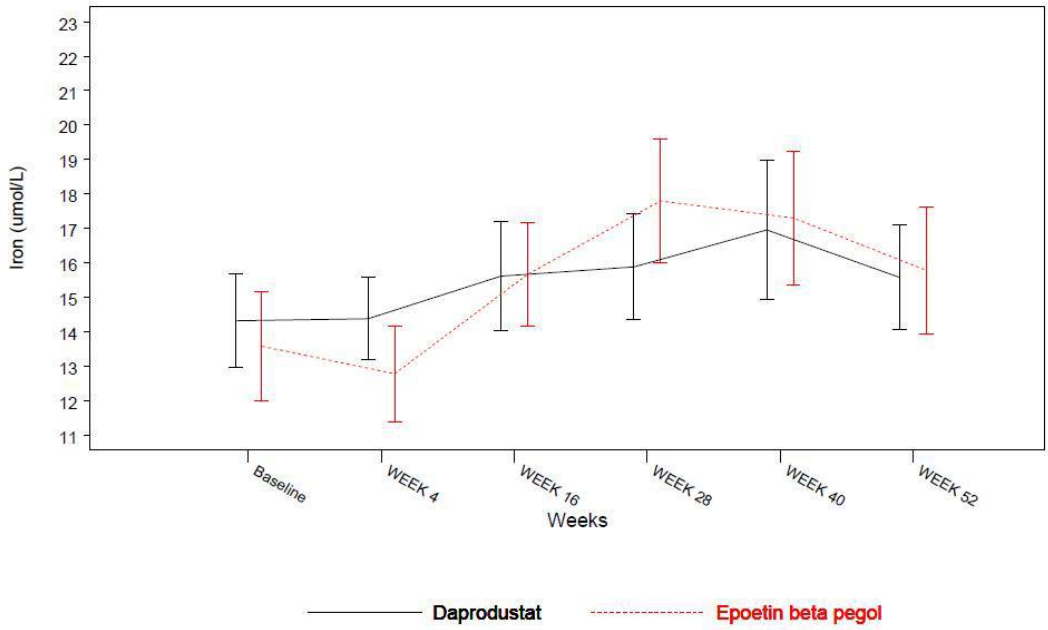
血清鉄

ITT 全体集団において、血清鉄はダプロデュスタット群ではベースライン付近を推移したが、エポエチンベータペゴル群では投与 28～52 週時にベースラインからわずかに上昇した（図 16、表 50）。

Overall



Prior ESA use: Non-user



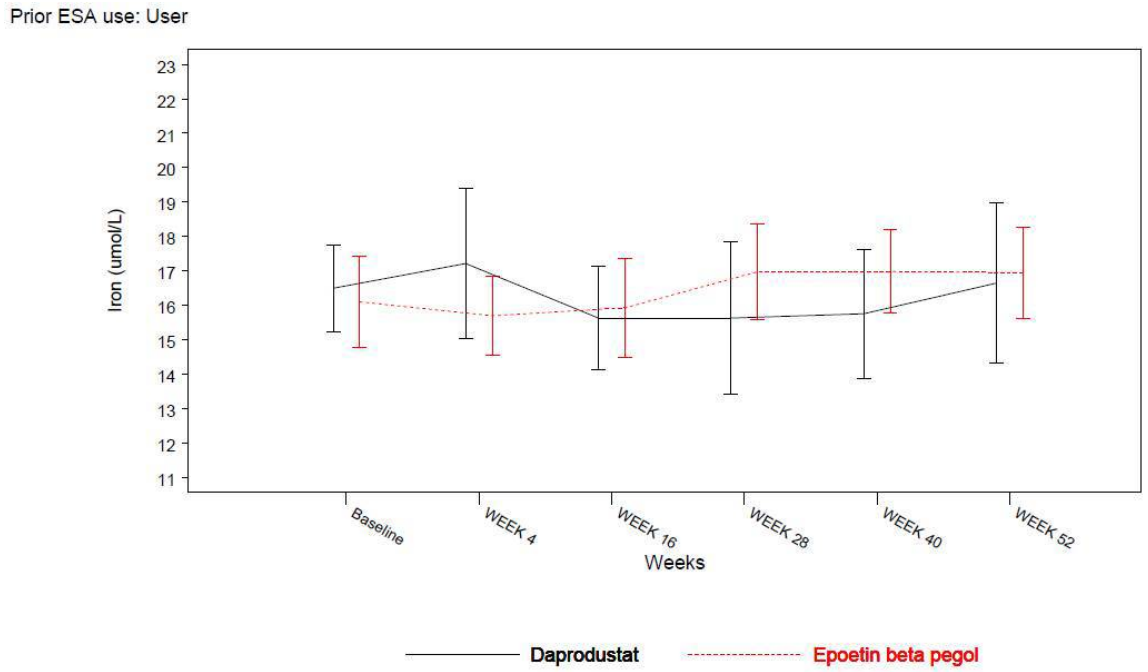
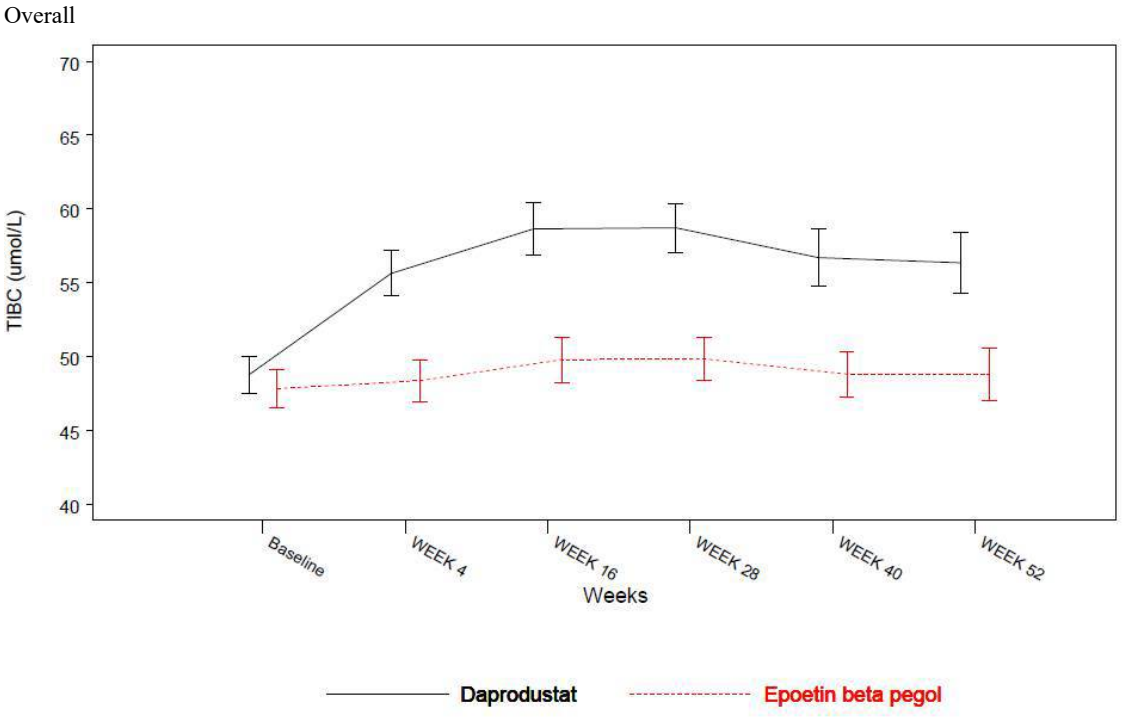


図 16　　血清鉄の平均値及び 95%信頼区間の経時的推移（ITT 集団）

Data Source: 201753 CSR Figure 2.64, Figure 200.15 (post-hoc)

総鉄結合能（TIBC）

ITT 全体集団において、TIBC はダプロデュスタット群では治療期間を通してベースラインから上昇したが、エポエチンベータペゴル群ではベースライン付近を推移した（図 17、表 51）。



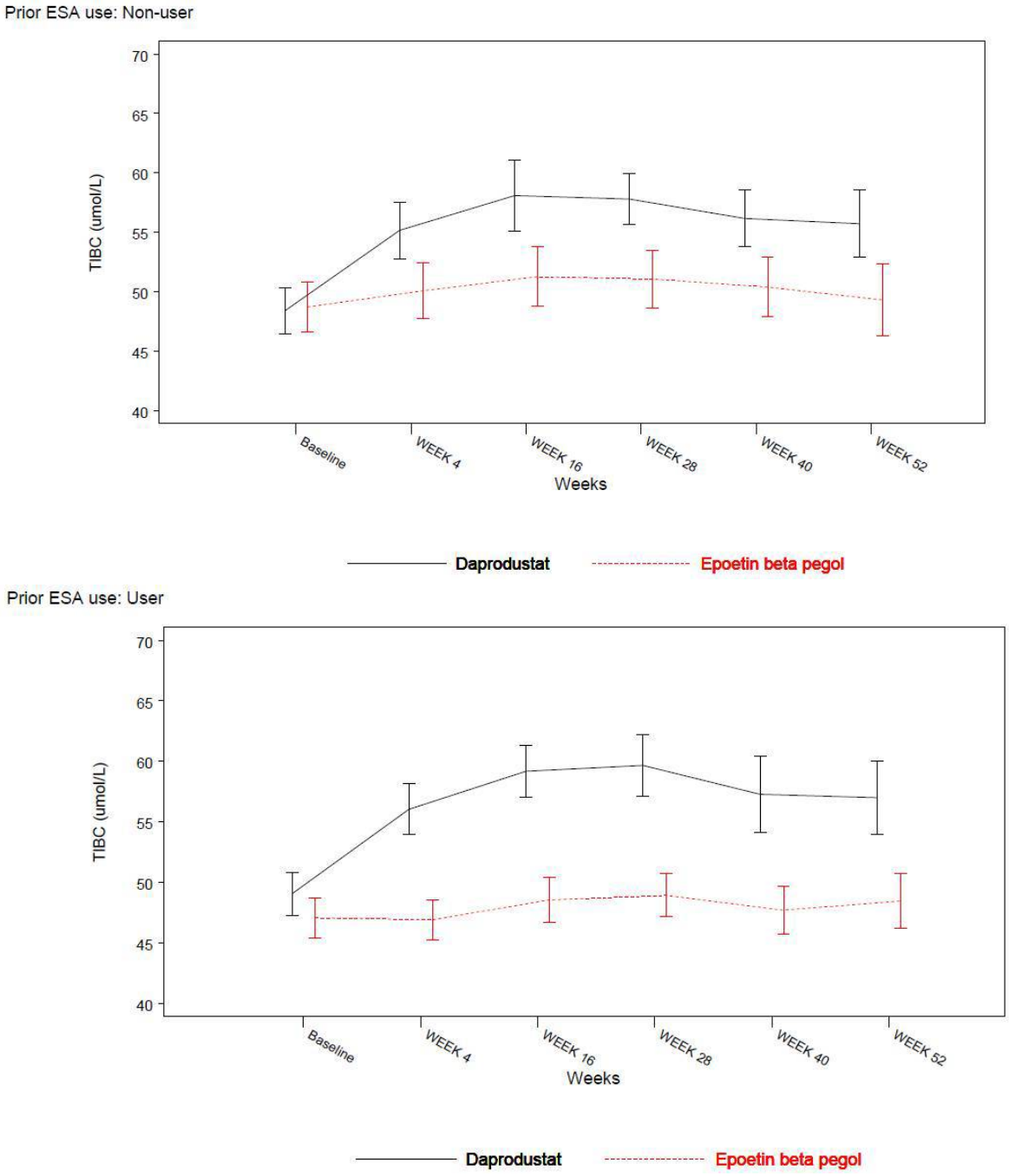


図 17　　TIBC の平均値及び 95%信頼区間の経時的推移（ITT 集団）

Data Source: 201753 CSR Figure 2.66, Figure 200.17 (post-hoc)

表 50　血清鉄のベースラインからの変化量（μmol/L）の調整済み平均値と 95%信頼区間（ITT 集団）

Visit	ESA non-user						ESA user						Overall					
	Daprodustat (N=50)			Epoetin beta pegol (N=50)			Daprodustat (N=58)			Epoetin beta pegol (N=59)			Daprodustat (N=108)			Epoetin beta pegol (N=109)		
	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI
Baseline	50	14.3	(13.0, 15.7)	50	13.6	(12.0, 15.2)	58	16.5	(15.2, 17.8)	59	16.1	(14.8, 17.4)	108	15.5	(14.5, 16.4)	109	14.9	(13.9, 16.0)
Change from baseline																		
Week 4	50	0.2	(-1.0, 1.5)	50	-1.1	(-2.3, 0.1)	57	0.7	(-0.9, 2.3)	59	-0.6	(-2.2, 1.0)	107	0.5	(-0.6, 1.5)	109	-0.8	(-1.8, 0.2)
Week 16	50	1.5	(0.0, 3.0)	48	1.7	(0.2, 3.3)	54	-0.9	(-2.3, 0.5)	57	-0.3	(-1.7, 1.0)	104	0.3	(-0.8, 1.3)	105	0.6	(-0.4, 1.6)
Week 28	49	1.8	(0.3, 3.3)	40	3.8	(2.2, 5.5)	47	-1.1	(-2.8, 0.6)	53	0.6	(-1.0, 2.2)	96	0.3	(-0.8, 1.5)	93	2.0	(0.8, 3.1)
Week 40	45	2.9	(1.1, 4.6)	36	3.4	(1.4, 5.3)	43	-1.0	(-2.5, 0.6)	51	0.6	(-0.8, 2.0)	88	0.9	(-0.2, 2.1)	87	1.8	(0.6, 2.9)
Week 52	44	1.5	(0.1, 3.0)	33	1.8	(0.1, 3.5)	43	-0.2	(-1.8, 1.4)	48	0.6	(-0.9, 2.0)	87	0.7	(-0.4, 1.8)	81	1.1	(-0.1, 2.2)

Data Source: 201753 CSR Table 2.102, Table 2.104, Table 2.122, Table 2.124
Note: Baseline value is derived from the latest pre-dose assessment. Baseline is shown as 'Mean' and '95% CI' in this table.
Note: For adjusted values, analysis is performed by a MMRM with covariates of treatment, baseline, visit, treatment-by-visit interaction, baseline-by-visit interaction.

表 51　TIBC のベースラインからの変化量（μmol/L）の調整済み平均値と 95%信頼区間（ITT 集団）

Visit	ESA non-user						ESA user						Overall					
	Daprodustat (N=50)			Epoetin beta pegol (N=50)			Daprodustat (N=58)			Epoetin beta pegol (N=59)			Daprodustat (N=108)			Epoetin beta pegol (N=109)		
	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI
Baseline	50	48.4	(46.4, 50.3)	50	48.7	(46.6, 50.8)	58	49.1	(47.3, 50.8)	59	47.1	(45.4, 48.7)	108	48.7	(47.4, 50.0)	109	47.8	(46.5, 49.1)
Change from baseline																		
Week 4	50	6.8	(5.7, 7.9)	50	1.4	(0.2, 2.5)	57	7.1	(6.1, 8.1)	59	-0.3	(-1.2, 0.7)	107	6.9	(6.2, 7.7)	109	0.5	(-0.2, 1.3)
Week 16	50	9.7	(7.9, 11.5)	48	3.0	(1.1, 4.9)	54	10.1	(8.6, 11.6)	57	0.9	(-0.5, 2.4)	104	9.9	(8.7, 11.0)	105	1.9	(0.8, 3.1)
Week 28	49	9.2	(7.6, 10.8)	40	2.2	(0.5, 4.0)	47	10.6	(8.9, 12.3)	53	0.7	(-0.9, 2.4)	96	9.9	(8.7, 11.1)	93	1.4	(0.2, 2.6)
Week 40	45	7.7	(6.0, 9.4)	36	1.3	(-0.6, 3.1)	43	8.4	(6.1, 10.7)	51	-0.7	(-2.8, 1.5)	88	8.0	(6.6, 9.4)	87	0.2	(-1.2, 1.7)
Week 52	44	7.4	(5.3, 9.6)	33	0.3	(-2.1, 2.8)	43	7.9	(5.7, 10.0)	48	-0.1	(-2.1, 1.9)	87	7.8	(6.3, 9.3)	81	0.1	(-1.4, 1.7)

Data Source: 201753 CSR Table 2.106, Table 2.108, Table 2.126, Table 2.128
Note: Baseline value is derived from the latest pre-dose assessment. Baseline is shown as 'Mean' and '95% CI' in this table.
Note: For adjusted values, analysis is performed by a MMRM with covariates of treatment, baseline, visit, treatment-by-visit interaction, baseline-by-visit interaction.

12.2.4. 探索的評価項目

CKD 進行に関する指標として、eGFR、血清クレアチニン、尿中クレアチニン、尿中アルブミン、尿中アルブミン／クレアチニン比を探索的に評価した（表 52）。

ITT 全体集団において、eGFR は両群共に治療期間を通してベースラインからわずかに低下した。血清クレアチニンは両群共に治療期間を通してベースラインからの上昇がみられたが、ダプロデュスタット群ではエポエチンベータペゴル群より上昇幅が小さかった。尿中アルブミン／クレアチニン比は、両群共に投与 24 週時に上昇したが、投与 52 週時はベースラインレベルに低下した。

表 52　CKD 進行に関する指標のベースラインから変化量（ITT 集団）

	Overall					
	Daprodustat (N=108)			Epoetin beta pegol (N=109)		
Visit	n	Mean	95% CI	n	Mean	95% CI
eGFR (mL/min/1.73m^2)						
Baseline	108	17.8	(16.3, 19.3)	109	18.6	(16.6, 20.5)
Week 28	96	17.9	(16.0, 19.8)	93	17.8	(15.6, 20.1)
Week 52	87	17.4	(15.4, 19.4)	81	18.5	(16.0, 21.1)
Change from baseline at						
Week 28	96	-0.6	(-1.3, 0.1)	93	-1.4	(-2.1, -0.8)
Week 52	87	-1.9	(-2.8, -0.9)	81	-1.7	(-2.7, -0.8)
Serum Creatinine (µmol/L)						
Baseline	108	277.1	(253.6, 300.6)	109	281.2	(257.0, 305.4)
Week 28	96	291.5	(261.8, 321.2)	93	315.9	(279.8, 351.9)
Week 52	87	294.3	(265.3, 323.2)	81	321.0	(275.9, 366.0)
Change from baseline at						
Week 28	96	30.5	(14.1, 46.9)	93	43.7	(26.6, 60.7)
Week 52	87	46.1	(30.7, 61.4)	81	63.1	(36.1, 90.1)
Urine Creatinine (µmol/L)						
Baseline	108	6907.4	(6107.1, 7707.7)	109	6522.8	(5889.8, 7155.7)
Week 24	97	5622.8	(5022.6, 6223.0)	97	5938.8	(5368.2, 6509.5)
Week 52	87	6344.9	(5443.8, 7246.0)	80	6681.7	(5881.0, 7482.4)
Change from baseline at						
Week 24	97	-1339.7	(-2109.5, -569.8)	97	-631.6	(-1272.5, 9.2)
Week 52	87	-804.7	(-1618.4, 8.9)	80	104.9	(-672.5, 882.3)
Urine Albumin (mg/L)						
Baseline	108	793.4	(589.0, 997.8)	109	675.6	(530.2, 820.9)
Week 24	97	852.7	(605.8, 1099.7)	97	755.7	(606.4, 904.9)
Week 52	87	615.1	(423.5, 806.7)	79	667.0	(498.8, 835.2)
Change from baseline at						
Week 24	97	95.5	(-82.4, 273.5)	97	146.6	(35.3, 257.9)
Week 52	87	-114.2	(-261.6, 33.2)	79	136.4	(17.7, 255.0)
Urine Albumin/Creatinine (g/mol)						
Baseline	108	118.3	(92.9, 143.7)	109	122.2	(87.7, 156.7)
Week 24	97	152.5	(117.3, 187.8)	97	147.5	(118.2, 176.7)
Week 52	87	108.2	(79.3, 137.1)	79	115.4	(87.6, 143.3)
Change from baseline at						
Week 24	97	38.8	(14.0, 63.6)	97	39.5	(18.1, 61.0)
Week 52	87	2.7	(-19.0, 24.3)	79	19.8	(-8.2, 47.7)

Data Source: 201753 CSR Table 2.130, Table 2.131
Note: Baseline value is derived from the latest pre-dose assessment.

投与開始後に eGFR のベースラインから 30%以上の低下を示した被験者は、両群共に治療期間を通して増加し、投与 52 週時の被験者割合はダプロデュスタット群で 20%、エポエチンベータペゴル群で 21%であった（表 53）。

表 53　eGFR がベースラインから 30%以上の低下を示した被験者割合の推移（ITT 集団）

Visit		Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)
Week 4	n	107	109
	Decrease≥30%, n (%)	2 (2)	0
Week 16	n	104	105
	Decrease≥30%, n (%)	9 (9)	7 (7)
Week 28	n	96	93
	Decrease≥30%, n (%)	9 (9)	15 (16)
Week 40	n	88	87
	Decrease≥30%, n (%)	9 (10)	12 (14)
Week 52	n	87	81
	Decrease≥30%, n (%)	17 (20)	17 (21)
Follow up	n	104	106
	Decrease≥30%, n(%)	23 (22)	33 (31)

Data Source: 201753 CSR Table 2.132
Note: Baseline value is derived from the latest pre-dose assessment.

投与開始後に血清クレアチニンがベースラインから 2 倍超の上昇を示した被験者は、治療期間を通して両群共にいなかった（表 54）。

表 54　血清クレアチニンがベースラインから 2 倍超の上昇を示した被験者割合の推移（ITT 集団）

Visit		Daprodustat (N=108)	Epoetin beta pegol (N=109)
Week 4	n	107	109
	Increase of More than Double, n (%)	0	0
Week 16	n	104	105
	Increase of More than Double, n (%)	0	0
Week 28	n	96	93
	Increase of More than Double, n (%)	0	0
Week 40	n	88	87
	Increase of More than Double, n (%)	0	0
Week 52	n	87	81
	Increase of More than Double, n (%)	0	0
Follow up	n	104	106
	Increase of More than Double, n (%)	0	1 (<1)

Data Source: 201753 CSR Table 2.133
Note: Baseline value is derived from the latest pre-dose assessment.

12.2.5.　患者報告アウトカム

12.2.5.1.　SF-36

SF-36 の身体的側面の QOL サマリースコア（PCS）、精神的側面の QOL サマリースコア（MCS）及び 8 つの下位尺度のスコアのベースラインの平均値は、ダプロデュスタット群及びエポエチンベータペゴル群で同程度であった（表 55）。両群共に、SF-36 のほとんどの

領域において投与 12 週時、28 週時及び 52 週時にベースラインからの低下がみられたが、全体として両群間で明らかな差はみられなかった。

表 55　SF-36 スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

Visit	ESA non-user						ESA user						Overall					
	Daprodustat (N=50)			Epoetin beta pegol (N=50)			Daprodustat (N=58)			Epoetin beta pegol (N=59)			Daprodustat (N=108)			Epoetin beta pegol (N=109)		
	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI
Physical Component Summary (PCS)																		
Day 1 (Baseline)	50	50.351	-	50	49.528	-	58	50.736	-	59	48.461	-	108	50.557	-	109	48.951	-
Change from baseline																		
Week 12	-	-0.527	(-1.836, 0.782)	-	0.024	(-1.287, 1.335)	-	-0.782	(-2.106, 0.542)	-	-0.143	(-1.457, 1.171)	-	-0.657	(-1.578, 0.264)	-	-0.068	(-0.986, 0.851)
Week 28	-	-1.344	(-2.864, 0.176)	-	0.762	(-0.874, 2.399)	-	-1.212	(-2.499, 0.074)	-	-0.507	(-1.727, 0.713)	-	-1.310	(-2.292, -0.328)	-	0.046	(-0.947, 1.039)
Week 52	-	-1.646	(-3.194, -0.097)	-	-0.292	(-2.016, 1.431)	-	-0.991	(-2.562, 0.579)	-	-0.188	(-1.681, 1.305)	-	-1.362	(-2.446, -0.277)	-	-0.232	(-1.347, 0.883)
Mental Component Summary (MCS)																		
Day 1 (Baseline)	50	52.607	-	50	51.502	-	58	52.645	-	59	53.295	-	108	52.627	-	109	52.472	-
Change from baseline																		
Week 12	-	-0.136	(-2.110, 1.837)	-	0.400	(-1.573, 2.373)	-	-0.524	(-2.440, 1.391)	-	-1.866	(-3.764, 0.033)	-	-0.342	(-1.701, 1.018)	-	-0.809	(-2.162, 0.544)
Week 28	-	0.256	(-1.560, 2.072)	-	0.535	(-1.472, 2.543)	-	-0.507	(-2.650, 1.636)	-	-2.077	(-4.119, -0.036)	-	-0.141	(-1.539, 1.258)	-	-0.803	(-2.220, 0.615)
Week 52	-	-1.732	(-4.224, 0.760)	-	-0.965	(-3.792, 1.862)	-	-1.638	(-3.996, 0.720)	-	-3.496	(-5.733, -1.259)	-	-1.703	(-3.387, -0.019)	-	-2.421	(-4.155, -0.687)
Physical Functioning (norm-based score)																		
Day 1 (Baseline)	50	51.347	-	50	48.955	-	58	50.081	-	59	48.704	-	108	50.667	-	109	48.820	-
Change from baseline																		
Week 12	-	-1.104	(-2.274, 0.067)	-	0.582	(-0.596, 1.759)	-	-0.115	(-1.327, 1.096)	-	-0.704	(-1.905, 0.497)	-	-0.575	(-1.417, 0.267)	-	-0.114	(-0.953, 0.726)
Week 28	-	-0.994	(-2.368, 0.380)	-	0.611	(-0.861, 2.082)	-	-0.642	(-2.150, 0.866)	-	-0.240	(-1.670, 1.190)	-	-0.778	(-1.790, 0.233)	-	0.110	(-0.913, 1.134)
Week 52	-	-1.923	(-3.861, 0.016)	-	-1.466	(-3.604, 0.673)	-	-0.525	(-2.015, 0.965)	-	-0.706	(-2.124, 0.712)	-	-1.270	(-2.469, -0.072)	-	-0.980	(-2.209, 0.248)

Visit	ESA non-user						ESA user						Overall					
	Daprodustat (N=50)			Epoetin beta pegol (N=50)			Daprodustat (N=58)			Epoetin beta pegol (N=59)			Daprodustat (N=108)			Epoetin beta pegol (N=109)		
	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI
Role-Physical (norm-based score)																		
Day 1 (Baseline)	50	53.113	-	50	50.823	-	58	53.096	-	59	51.187	-	108	53.104	-	109	51.020	-
Change from baseline																		
Week 12	-	-1.327	(-3.223, 0.569)	-	0.246	(-1.657, 2.148)	-	-1.432	(-3.438, 0.573)	-	-0.556	(-2.546, 1.434)	-	-1.380	(-2.750, -0.011)	-	-0.185	(-1.551, 1.181)
Week 28	-	-1.080	(-2.728, 0.568)	-	0.744	(-1.077, 2.564)	-	-1.300	(-3.423, 0.823)	-	-1.848	(-3.850, 0.153)	-	-1.165	(-2.510, 0.181)	-	-0.737	(-2.101, 0.627)
Week 52	-	-2.239	(-4.776, 0.298)	-	-0.056	(-2.906, 2.794)	-	-1.276	(-3.373, 0.820)	-	-1.331	(-3.312, 0.649)	-	-2.217	(-3.832, -0.602)	-	-0.760	(-2.427, 0.907)
Bodily Pain (norm-based score)																		
Day 1 (Baseline)	50	52.036	-	50	52.493	-	58	53.097	-	59	51.229	-	108	52.606	-	109	51.809	-
Change from baseline																		
Week 12	-	-0.353	(-2.896, 2.191)	-	-1.724	(-4.267, 0.819)	-	-1.015	(-3.141, 1.111)	-	-0.486	(-2.595, 1.623)	-	-0.671	(-2.301, 0.960)	-	-1.105	(-2.727, 0.518)
Week 28	-	-1.545	(-3.553, 0.463)	-	1.023	(-1.166, 3.212)	-	-1.807	(-4.046, 0.432)	-	-1.008	(-3.127, 1.110)	-	-1.680	(-3.167, -0.192)	-	-0.157	(-1.666, 1.351)
Week 52	-	-1.077	(-3.500, 1.347)	-	-0.792	(-3.560, 1.976)	-	-1.282	(-3.826, 1.263)	-	-1.874	(-4.287, 0.539)	-	-1.188	(-2.917, 0.540)	-	-1.430	(-3.214, 0.355)
General Health (norm-based score)																		
Day 1 (Baseline)	50	43.990	-	50	44.547	-	58	45.743	-	59	44.430	-	108	44.931	-	109	44.483	-
Change from baseline																		
Week 12	-	0.974	(-0.921, 2.869)	-	2.233	(0.337, 4.129)	-	-0.417	(-1.874, 1.040)	-	-0.819	(-2.264, 0.626)	-	0.249	(-0.933, 1.431)	-	0.586	(-0.590, 1.762)
Week 28	-	0.024	(-1.768, 1.817)	-	0.990	(-0.949, 2.930)	-	-0.053	(-1.589, 1.484)	-	-0.400	(-1.852, 1.052)	-	-0.007	(-1.174, 1.160)	-	0.171	(-1.010, 1.353)
Week 52	-	-0.744	(-2.381, 0.893)	-	0.410	(-1.425, 2.246)	-	-0.363	(-2.144, 1.417)	-	-0.642	(-2.336, 1.051)	-	-0.651	(-1.846, 0.544)	-	-0.017	(-1.247, 1.212)

Visit	ESA non-user						ESA user						Overall					
	Daprodustat (N=50)			Epoetin beta pegol (N=50)			Daprodustat (N=58)			Epoetin beta pegol (N=59)			Daprodustat (N=108)			Epoetin beta pegol (N=109)		
	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI
Vitality (norm-based score)																		
Day 1 (Baseline)	50	55.051	-	50	53.908	-	58	55.823	-	59	54.618	-	108	55.466	-	109	54.292	-
Change from baseline																		
Week 12	-	0.451	(-1.534, 2.436)	-	0.293	(-1.693, 2.278)	-	-0.119	(-2.093, 1.855)	-	-2.239	(-4.195, -0.283)	-	0.149	(-1.243, 1.542)	-	-1.054	(-2.439, 0.332)
Week 28	-	-1.360	(-3.418, 0.698)	-	0.864	(-1.405, 3.132)	-	-2.047	(-4.087, -0.007)	-	-2.226	(-4.165, -0.287)	-	-1.699	(-3.146, -0.252)	-	-0.834	(-2.301, 0.632)
Week 52	-	-2.520	(-4.791, -0.250)	-	-0.572	(-3.161, 2.018)	-	-3.373	(-5.661, -1.085)	-	-2.087	(-4.268, 0.093)	-	-2.905	(-4.496, -1.314)	-	-1.296	(-2.933, 0.341)
Social Functioning (norm-based score)																		
Day 1 (Baseline)	50	53.477	-	50	53.674	-	57	53.357	-	59	53.556	-	107	53.413	-	109	53.610	-
Change from baseline																		
Week 12	-	-1.039	(-2.743, 0.666)	-	-0.844	(-2.548, 0.861)	-	-0.195	(-1.979, 1.588)	-	-1.087	(-2.836, 0.663)	-	-0.574	(-1.805, 0.657)	-	-0.985	(-2.204, 0.234)
Week 28	-	-1.163	(-2.784, 0.459)	-	0.103	(-1.676, 1.882)	-	0.054	(-1.665, 1.772)	-	-1.059	(-2.683, 0.565)	-	-0.544	(-1.737, 0.650)	-	-0.597	(-1.806, 0.613)
Week 52	-	-1.476	(-4.036, 1.083)	-	-3.047	(-6.002, -0.091)	-	-0.703	(-2.616, 1.210)	-	-2.372	(-4.184, -0.560)	-	-1.087	(-2.646, 0.472)	-	-2.624	(-4.238, -1.011)
Role-Emotional (norm-based score)																		
Day 1 (Baseline)	50	50.525	-	50	48.235	-	58	50.901	-	59	50.270	-	108	50.727	-	109	49.336	-
Change from baseline																		
Week 12	-	-0.962	(-3.518, 1.594)	-	0.407	(-2.154, 2.969)	-	-0.990	(-3.344, 1.364)	-	-2.998	(-5.331, -0.664)	-	-1.002	(-2.726, 0.722)	-	-1.371	(-3.088, 0.346)
Week 28	-	1.860	(-0.201, 3.921)	-	1.045	(-1.238, 3.328)	-	-1.076	(-3.713, 1.562)	-	-2.851	(-5.356, -0.347)	-	0.485	(-1.179, 2.149)	-	-0.911	(-2.601, 0.778)
Week 52	-	-2.543	(-5.710, 0.624)	-	-1.195	(-4.771, 2.382)	-	0.132	(-2.851, 3.114)	-	-3.684	(-6.500, -0.868)	-	-1.374	(-3.539, 0.791)	-	-2.716	(-4.951, -0.481)

Visit	ESA non-user						ESA user						Overall					
	Daprodustat (N=50)			Epoetin beta pegol (N=50)			Daprodustat (N=58)			Epoetin beta pegol (N=59)			Daprodustat (N=108)			Epoetin beta pegol (N=109)		
	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI
Mental Health (norm-based score)																		
Day 1 (Baseline)	50	52.169	-	50	50.782	-	58	51.226	-	59	52.092	-	108	51.663	-	109	51.491	-
Change from baseline																		
Week 12	-	0.298	(-1.897, 2.493)	-	0.475	(-1.717, 2.666)	-	-0.707	(-2.699, 1.285)	-	-0.117	(-2.088, 1.854)	-	-0.241	(-1.694, 1.211)	-	0.164	(-1.282, 1.610)
Week 28	-	-0.639	(-2.847, 1.569)	-	0.011	(-2.428, 2.450)	-	-0.035	(-2.233, 2.163)	-	-0.796	(-2.889, 1.298)	-	-0.415	(-1.957, 1.128)	-	-0.379	(-1.942, 1.184)
Week 52	-	-0.803	(-3.483, 1.876)	-	-0.389	(-3.449, 2.670)	-	-2.227	(-4.664, 0.209)	-	-2.405	(-4.727, -0.082)	-	-1.549	(-3.324, 0.226)	-	-1.526	(-3.353, 0.301)

Data Source: 201753 CSR Table 4.1, Table 4.3, Table 4.29, Table 4.30

Note: Baseline values are shown as “Mean.”

Note: For the respective QoL parameter, analysis is performed by a MMRM with covariates of treatment, baseline, visit, treatment-by-visit interaction, baseline-by-visit interaction.

Note: 2009 U.S. general population was used for the calculation of norm-based score.

12.2.5.2. EQ-5D-5L、EQ-VAS

EQ-5D-5L 効用値のベースラインは両群で同程度であった（表 56）。

投与 12 週時、28 週時及び 52 週時において、両群共に EQ-5D-5L 効用値のベースラインからの明らかな変化はみられなかった。

EQ-VAS スコアのベースラインは両群で同程度であった（表 57）。

投与 12 週時、28 週時及び 52 週時において、両群共に EQ-VAS スコアのベースラインからの明らかな変化はみられなかった。

表 56　EQ-5D-5L 効用値のベースラインからの変化量（ITT 集団）

Visit	ESA non-user						ESA user						Overall					
	Daprodustat (N=50)			Epoetin beta pegol (N=50)			Daprodustat (N=58)			Epoetin beta pegol (N=59)			Daprodustat (N=108)			Epoetin beta pegol (N=109)		
	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI
Day 1 (Baseline)	50	0.8502	-	50	0.8716	-	58	0.8442	-	59	0.8598	-	108	0.8470	-	109	0.8652	-
Change from baseline																		
Week 12	-	-0.0036	(-0.0388, 0.0316)	-	-0.0273	(-0.0625, 0.0079)	-	0.0180	(-0.0164, 0.0524)	-	-0.0276	(-0.0616, 0.0064)	-	0.0072	(-0.0174, 0.0317)	-	-0.0273	(-0.0518, -0.0029)
Week 28	-	-0.0167	(-0.0513, 0.0179)	-	-0.0200	(-0.0576, 0.0177)	-	-0.0227	(-0.0567, 0.0112)	-	-0.0411	(-0.0734, -0.0089)	-	-0.0196	(-0.0435, 0.0043)	-	-0.0321	(-0.0563, -0.0079)
Week 52	-	-0.0189	(-0.0642, 0.0264)	-	-0.0438	(-0.0945, 0.0069)	-	0.0105	(-0.0245, 0.0454)	-	-0.0520	(-0.0851, -0.0188)	-	-0.0067	(-0.0350, 0.0216)	-	-0.0481	(-0.0773, -0.0190)

Data Source: 201753 CSR Table 4.13, Table 4.15, Table 4.31, Table 4.32
Note: Baseline values are shown as “Mean.”
Note: Analysis is performed by a MMRM with covariates of treatment, baseline, visit, treatment-by-visit interaction, baseline-by-visit interaction.
Note: Index values are carried out using "EQ-5D-5L_Crosswalk_Index_Value_Calculator.v2" (can be downloaded from the EuroQol website). Japan specific value set is used.

表 57　EQ-VAS スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

Visit	ESA non-user						ESA user						Overall					
	Daprodustat (N=50)			Epoetin beta pegol (N=50)			Daprodustat (N=58)			Epoetin beta pegol (N=59)			Daprodustat (N=108)			Epoetin beta pegol (N=109)		
	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI
Day 1 (Baseline)	50	76.5	-	50	75.2	-	58	72.8	-	59	74.3	-	108	74.5	-	109	74.7	-
Change from baseline																		
Week 12	-	1.8960	(-2.1936, 5.9856)	-	0.6608	(-3.4282, 4.7498)	-	1.9588	(-1.9238, 5.8414)	-	1.4540	(-2.4002, 5.3083)	-	1.9362	(-0.8430, 4.7155)	-	1.0828	(-1.6841, 3.8497)
Week 28	-	-0.0379	(-4.0092, 3.9333)	-	2.1455	(-2.1962, 6.4871)	-	1.5843	(-2.4013, 5.5699)	-	-0.3211	(-4.1188, 3.4767)	-	0.9207	(-1.8659, 3.7072)	-	0.6948	(-2.1260, 3.5156)
Week 52	-	0.4252	(-3.8635, 4.7140)	-	-2.3801	(-7.2777, 2.5174)	-	3.1025	(-1.1118, 7.3168)	-	-2.2782	(-6.2970, 1.7406)	-	1.8592	(-1.1341, 4.8526)	-	-2.2917	(-5.3754, 0.7920)

Data Source: 201753 CSR Table 4.21, Table 4.23, Table 4.33, Table 4.34
Note: Baseline values are shown as “Mean.”
Note: Analysis is performed by a MMRM with covariates of treatment, baseline, visit, treatment-by-visit interaction, baseline-by-visit interaction.

12.2.6. Cohort 1 の ESA 非使用者での結果

治験実施計画書第 03 版改訂前の Cohort 1 に組み入れられた ESA 非使用者では、ダプロデュスタットの開始用量はベースラインの Hgb 値に関わらず一律 4 mg が投与された（Cohort 1 の ESA 非使用者は ITT 集団に含めなかった）。当該集団に対しダプロデュスタットを一律 4 mg 投与したときの Hgb 値を評価するため、post-hoc 解析を行った（ダプロデュスタット群 40 例、エポエチンベータペゴル群 41 例）。

ベースラインの Hgb 平均値はダプロデュスタット群で 9.85 g/dL、エポエチンベータペゴル群で 9.80 g/dL であった。投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの平均変化量は、ダプロデュスタット群で 1.17 g/dL、エポエチンベータペゴル群で 0.74 g/dL であった。

投与 4 週時に 2.0 g/dL 超の上昇を示した被験者割合は、ダプロデュスタット群［15%（6 例）］ではエポエチンベータペゴル群［5%（2 例）］に比べ高かった（表 58）。

表 58　投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量のカテゴリー別の被験者分布：Cohort 1 の ESA 非使用者（Efficacy ND 集団）

Category (g/dL)	Daprodustat (N=40) n (%)	Epoetin beta pegol (N=41) n (%)
n	40	41
≤ -2.0	0	0
> -2.0 and ≤ -1.0	0	0
> -1.0 and ≤ 0	1 (3)	6 (15)
> 0 and ≤ 1.0	18 (45)	21 (51)
> 1.0 and ≤ 2.0	15 (38)	12 (29)
> 2.0	6 (15)	2 (5)
within ± 1.0	19 (48)	27 (66)
over ± 2.0	6 (15)	2 (5)

Data Source: 201753 CSR Table 200.9 (post-hoc)

12.3. 安全性

12.3.1. 治験薬の曝露

曝露期間の中央値はダプロデュスタット群で 365.0 日（範囲 6～372 日）、エポエチンベータペゴル群で 365.0 日（範囲 56～370 日）であった（表 59）。

実薬の投与量の中央値及び平均値（±SD）は、ダプロデュスタット群でそれぞれ 4.0 mg/日及び 4.9±2.93 mg/日であり、エポエチンベータペゴル群でそれぞれ 92.8 µg/月及び 104.4±53.74 µg/月であった。

表 59　治験薬の曝露状況（ND - Safety 集団）

		Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
Time on study treatment [a] (days)	n	149	150
	Mean (SD)	315.2 (94.90)	323.8 (83.74)
	Median	365.0	365.0
	Min, Max	6, 372	56, 370
	<3 months, n (%)	6 (4)	5 (3)
	3 months to 6 months, n (%)	16 (11)	12 (8)
	>6 months to 12 months, n (%)	107 (72)	114 (76)
	>12 months, n (%)	20 (13)	19 (13)
Subject daily dose - daprodustat [b] (mg/day)	n	149	-
	Mean (SD)	4.9 (2.93)	-
	Median	4.0	-
	Min, Max	1, 18	-
Subject monthly dose - epoetin beta pegol [b] (µg/month)	n	-	150
	Mean (SD)	-	104.4 (53.74)
	Median	-	92.8
	Min, Max	-	23, 259
Cumulative dose - daprodustat (mg)	n	149	-
	Mean (SD)	1534.7 (1115.75)	-
	Median	1292.0	-
	Min, Max	24, 6540	-
Cumulative dose - epoetin beta pegol (µg)	n	-	150
	Mean (SD)	-	1107.0 (671.70)
	Median	-	925.0
	Min, Max	-	125, 3100

Data Source: 201753 Post-hoc Table 100.2
Note: 1 month=30.4375 days
a. The time on study drug does not exclude dose interruptions.
b. The subjects daily or monthly dose is calculated for each subject first using actual dose and the summary statistics are calculated based on the daily or monthly average dose.

12.3.2. 有害事象

有害事象の概略を表 60 に示す。

表 60　有害事象の概略（ND - Safety 集団）

	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
On-therapy AEs, n (%)	137 (92)	134 (89)
On-therapy drug-related AEs, n (%)	9 (6)	7 (5)
On-therapy fatal events, n (%)	1 (<1)	2 (1)
On-therapy SAEs, n (%)	34 (23)	43 (29)
On-therapy drug-related SAEs, n (%)	1 (<1)	1 (<1)
Post-therapy AEs, n (%)	31 (21)	21 (14)
Post-therapy drug-related AEs, n (%)	1 (<1)	0
Post-therapy SAEs, n (%)	3 (2)	7 (5)
On-therapy AEs leading to withdrawal from study/permanent discontinuation of study treatment, n (%)	13 (9)	14 (9)
On-therapy AESI, n (%)	18 (12)	21 (14)
Post-therapy AESI, n (%)	6 (4)	2 (1)

Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.23, Table 3.27, Table 3.41, Table 3.55, Table 3.57, Table 3.59, Table 3.61, Table 3.63, Table 3.65, Table 3.67

12.3.2.1.　比較的よくみられた有害事象

52 週間の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で 92%、エポエチンベータペゴル群で 89%であった（表 61）。いずれかの投与群でよくみられた（10%以上に発現した）有害事象は、上咽頭炎（ダプロデュスタット群 33%、エポエチンベータペゴル群 37%、以下同順）及び便秘（7%、12%）であった。

表 61　治療期間中の有害事象（いずれかの投与群で 2%以上に発現した事象）（ND - Safety 集団）

SOC PT	Daprodustat (N=149) n (%)	Epoetin beta pegol (N=150) n (%)
有害事象発現例数	137 (92)	134 (89)
感染症および寄生虫症	68 (46)	76 (51)
上咽頭炎	49 (33)	56 (37)
インフルエンザ	8 (5)	8 (5)
気管支炎	2 (1)	4 (3)
膀胱炎	2 (1)	4 (3)
胃腸炎	3 (2)	3 (2)
肺炎	1 (<1)	3 (2)
歯周炎	3 (2)	0
胃腸障害	36 (24)	49 (33)
便秘	10 (7)	18 (12)
下痢	5 (3)	7 (5)
大腸ポリープ	6 (4)	5 (3)
嘔吐	5 (3)	4 (3)
慢性胃炎	2 (1)	3 (2)
上腹部痛	3 (2)	1 (<1)
胃炎	1 (<1)	3 (2)
悪心	0	4 (3)
歯痛	3 (2)	1 (<1)
裂孔ヘルニア	3 (2)	0
口内炎	0	3 (2)

SOC PT	Daprodustat (N=149) n (%)	Epoetin beta pegol (N=150) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	30 (20)	37 (25)
背部痛	12 (8)	11 (7)
筋痙縮	4 (3)	7 (5)
関節痛	3 (2)	4 (3)
筋骨格痛	3 (2)	4 (3)
筋肉痛	2 (1)	3 (2)
変形性関節症	1 (<1)	3 (2)
四肢痛	3 (2)	0
皮膚および皮下組織障害	35 (23)	25 (17)
そう痒症	12 (8)	5 (3)
湿疹	2 (1)	6 (4)
接触皮膚炎	6 (4)	1 (<1)
腎および尿路障害	27 (18)	29 (19)
腎機能障害	9 (6)	13 (9)
慢性腎臓病	6 (4)	10 (7)
末期腎疾患	3 (2)	0
代謝および栄養障害	27 (18)	25 (17)
高カリウム血症	12 (8)	8 (5)
高尿酸血症	4 (3)	3 (2)
糖尿病	2 (1)	4 (3)
痛風	4 (3)	2 (1)
脱水	2 (1)	3 (2)
食欲減退	1 (<1)	3 (2)
傷害、中毒および処置合併症	21 (14)	23 (15)
挫傷	5 (3)	8 (5)
節足動物刺傷	2 (1)	4 (3)
四肢損傷	3 (2)	1 (<1)
眼障害	19 (13)	24 (16)
白内障	4 (3)	3 (2)
黄斑浮腫	3 (2)	4 (3)
網膜出血	2 (1)	4 (3)
ドライアイ	3 (2)	2 (1)
結膜出血	0	4 (3)
糖尿病網膜症	3 (2)	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (11)	20 (13)
上気道の炎症	6 (4)	1 (<1)
咳嗽	3 (2)	2 (1)
鼻出血	1 (<1)	3 (2)
アレルギー性鼻炎	0	4 (3)
神経系障害	19 (13)	13 (9)
頭痛	4 (3)	6 (4)
浮動性めまい	4 (3)	4 (3)
臨床検査	17 (11)	14 (9)
血圧上昇	8 (5)	4 (3)
血中カリウム増加	4 (3)	2 (1)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (11)	11 (7)
浮腫	4 (3)	1 (<1)
末梢性浮腫	3 (2)	1 (<1)
発熱	1 (<1)	3 (2)

SOC PT	Daprodustat (N=149) n (%)	Epoetin beta pegol (N=150) n (%)
血管障害	8 (5)	12 (8)
高血圧	4 (3)	8 (5)
心臓障害	4 (3)	10 (7)
うっ血性心不全	1 (<1)	5 (3)
精神障害	4 (3)	6 (4)
不眠症	3 (2)	5 (3)
耳および迷路障害	4 (3)	4 (3)
回転性めまい	3 (2)	3 (2)
内分泌障害	4 (3)	4 (3)
続発性副甲状腺機能亢進症	1 (<1)	3 (2)
免疫系障害	3 (2)	3 (2)
季節性アレルギー	3 (2)	3 (2)

Data Source: 201753 CSR Table 3.1
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1

治療期間中にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象において、エポエチンベータペゴル群に対するダプロデュスタット群の相対リスクを算出した。末期腎疾患、裂孔ヘルニア、四肢痛及び歯周炎の 4 事象はダプロデュスタット群のみに発現したため、相対リスクは算出できなかった。

ダプロデュスタット群で相対リスクが高かった上位 10 事象は、接触皮膚炎、上気道の炎症、浮腫、上腹部痛、糖尿病網膜症、四肢損傷、末梢性浮腫、歯痛、そう痒症及び血圧上昇であった。しかしながら、各事象の相対リスクの 95%信頼区間は 1 を含んでおり、全体的に発現割合は低かった。

12.3.2.2. 治験薬と因果関係がある有害事象

治験薬と因果関係が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で 6%、エポエチンベータペゴル群で 5%であった（表 62）。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象は高血圧（ダプロデュスタット群 1 例、エポエチンベータペゴル群 3 例）のみであった。

表 62 治験薬と因果関係がある治療期間中の有害事象（ND - Safety 集団）

SOC PT	Daprodustat (N=149) n (%)	Epoetin beta pegol (N=150) n (%)
有害事象発現例数	9 (6)	7 (5)
臨床検査	3 (2)	1 (<1)
ヘモグロビン増加	1 (<1)	1 (<1)
血圧上昇	1 (<1)	0
好酸球数増加	1 (<1)	0
血管障害	1 (<1)	3 (2)
高血圧	1 (<1)	3 (2)
胃腸障害	3 (2)	0
腹部膨満	1 (<1)	0
上腹部痛	1 (<1)	0
胃食道逆流性疾患	1 (<1)	0

SOC PT	Daprodustat (N=149) n (%)	Epoetin beta pegol (N=150) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (1)
異常感	0	1 (<1)
倦怠感	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (1)
そう痒症	0	1 (<1)
紫斑	0	1 (<1)
皮膚不快感	0	1 (<1)
眼障害	1 (<1)	0
網膜出血	1 (<1)	0
神経系障害	1 (<1)	0
脳梗塞	1 (<1)	0
腎および尿路障害	0	1 (<1)
腎機能障害	0	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (<1)
肺うっ血	0	1 (<1)

Data Source: 201753 CSR Table 3.27
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1

12.3.2.3. 発現時期別の有害事象

12.3.2.3.1. 投与 4 週時までの有害事象

治療期開始後 4 週間以内に有害事象を発現した被験者の割合は、ダプロデュスタット群（32%）でエポエチンベータペゴル群（17%）より高かった（表 63）。いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象は、上咽頭炎（ダプロデュスタット群 9%、エポエチンベータペゴル群 5%、以下同順）、そう痒症（2%、1%）及び接触皮膚炎（2%、0%）であった。

表 63 治療期開始後 4 週間以内に発現した有害事象
（いずれかの投与群で 2%以上に発現した事象）（ND - Safety 集団）

SOC PT	Daprodustat (N=149) n (%)	Epoetin beta pegol (N=150) n (%)
有害事象発現例数	48 (32)	26 (17)
感染症および寄生虫症	14 (9)	12 (8)
上咽頭炎	13 (9)	7 (5)
皮膚および皮下組織障害	8 (5)	4 (3)
そう痒症	3 (2)	2 (1)
接触皮膚炎	3 (2)	0

Data Source: 201753 CSR Table 3.11
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1

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

12.3.2.3.2. 試験期間を通した有害事象

発現時期別の有害事象では、各有害事象を初回発現した被験者数を期間別（治療期開始後4週間以内、及び4週時以降12週間毎）に集計した。

治療期間を通して、発現時期別の有害事象の初回発現例数に両群で明らかな差は認められなかった（表 64）。両群共に発現時期と発現例数に一定の傾向は認められなかった。又、治療期間の後半に発現が大きく偏っている事象もなく、遅発性の有害事象はみられなかった。

表 64　発現時期別の治療期間中の有害事象（いずれかの投与群で 2%以上に発現した事象）（ND - Safety 集団）

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

SOC PT	Daprodustat (N=149)						Epoetin beta pegol (N=150)					
	Time Since Start of Study Medication											
	Overall (N=149) n (%)	≤Week 4 (N=149) n	>Week 4 to ≤Week 16 (N=147) n	>Week 16 to ≤Week 28 (N=140) n	>Week 28 to ≤Week 40 (N=126) n	>Week 40 (N=115) n	Overall (N=150) n (%)	≤Week 4 (N=150) n	>Week 4 to ≤Week 16 (N=150) n	>Week 16 to ≤Week 28 (N=143) n	>Week 28 to ≤Week 40 (N=128) n	>Week 40 (N=120) n
筋骨格系および結合組織障害	30 (20.1)	3	7	7	6	7	37 (24.7)	1	12	5	11	8
背部痛	12 (8.1)	2	5	2	2	1	11 (7.3)	0	3	3	5	0
筋痙縮	4 (2.7)	0	0	2	1	1	7 (4.7)	0	0	1	2	4
関節痛	3 (2.0)	0	1	1	0	1	4 (2.7)	0	1	0	1	2
筋骨格痛	3 (2.0)	1	1	0	0	1	4 (2.7)	0	3	0	0	1
筋肉痛	2 (1.3)	0	1	0	0	1	3 (2.0)	0	1	0	2	0
変形性関節症	1 (0.7)	0	0	1	0	0	3 (2.0)	0	1	0	2	0
四肢痛	3 (2.0)	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	35 (23.5)	7	11	6	5	6	25 (16.7)	4	6	6	7	2
そう痒症	12 (8.1)	3	4	1	1	3	5 (3.3)	2	0	0	3	0
湿疹	2 (1.3)	0	0	0	1	1	6 (4.0)	1	3	0	0	2
接触皮膚炎	6 (4.0)	3	1	1	1	0	1 (0.7)	0	0	0	1	0
腎および尿路障害	27 (18.1)	2	5	9	10	1	29 (19.3)	0	5	10	10	4
腎機能障害	9 (6.0)	0	3	3	3	0	13 (8.7)	0	4	3	4	2
慢性腎臓病	6 (4.0)	0	1	2	3	0	10 (6.7)	0	1	4	3	2
末期腎疾患	3 (2.0)	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	27 (18.1)	2	5	8	2	10	25 (16.7)	1	6	8	7	3
高カリウム血症	12 (8.1)	0	3	4	1	4	8 (5.3)	0	2	2	4	0
高尿酸血症	4 (2.7)	0	0	2	1	1	3 (2.0)	0	1	0	2	0
糖尿病	2 (1.3)	0	2	0	0	0	4 (2.7)	0	0	3	1	0
痛風	4 (2.7)	0	1	0	0	3	2 (1.3)	0	0	0	1	1
脱水	2 (1.3)	0	1	0	0	1	3 (2.0)	1	0	0	1	1
食欲減退	1 (0.7)	0	0	1	0	0	3 (2.0)	0	1	1	0	1
傷害、中毒および処置合併症	21 (14.1)	4	6	4	5	2	23 (15.3)	2	4	10	4	3
挫傷	5 (3.4)	0	1	0	2	2	8 (5.3)	1	1	5	1	0
節足動物刺傷	2 (1.3)	1	1	0	0	0	4 (2.7)	1	2	1	0	0
四肢損傷	3 (2.0)	0	0	0	2	1	1 (0.7)	0	0	1	0	0

SOC PT	Daprodustat (N=149)						Epoetin beta pegol (N=150)					
	Time Since Start of Study Medication											
	Overall (N=149) n (%)	≤Week 4 (N=149) n	>Week 4 to ≤Week 16 (N=147) n	>Week 16 to ≤Week 28 (N=140) n	>Week 28 to ≤Week 40 (N=126) n	>Week 40 (N=115) n	Overall (N=150) n (%)	≤Week 4 (N=150) n	>Week 4 to ≤Week 16 (N=150) n	>Week 16 to ≤Week 28 (N=143) n	>Week 28 to ≤Week 40 (N=128) n	>Week 40 (N=120) n
眼障害	19 (12.8)	1	9	1	4	4	24 (16.0)	0	12	2	2	8
白内障	4 (2.7)	0	1	0	2	1	3 (2.0)	0	1	0	0	2
黄斑浮腫	3 (2.0)	0	0	1	1	1	4 (2.7)	0	3	0	1	0
網膜出血	2 (1.3)	0	1	1	0	0	4 (2.7)	0	3	0	1	0
ドライアイ	3 (2.0)	0	1	0	1	1	2 (1.3)	0	0	1	1	0
結膜出血	0	0	0	0	0	0	4 (2.7)	0	3	0	0	1
糖尿病網膜症	3 (2.0)	0	2	0	1	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (10.7)	2	2	5	5	2	20 (13.3)	1	5	4	5	5
上気道の炎症	6 (4.0)	0	1	2	1	2	1 (0.7)	0	0	0	1	0
咳嗽	3 (2.0)	1	0	0	1	1	2 (1.3)	0	0	2	0	0
鼻出血	1 (0.7)	0	0	1	0	0	3 (2.0)	1	2	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	4 (2.7)	0	1	1	0	2
神経系障害	19 (12.8)	2	3	8	3	3	13 (8.7)	3	1	3	4	2
頭痛	4 (2.7)	0	0	3	1	0	6 (4.0)	2	0	1	1	2
浮動性めまい	4 (2.7)	1	1	0	0	2	4 (2.7)	0	1	1	2	0
臨床検査	17 (11.4)	0	5	10	2	0	14 (9.3)	0	7	4	1	2
血圧上昇	8 (5.4)	0	4	4	0	0	4 (2.7)	0	2	2	0	0
血中カリウム増加	4 (2.7)	0	0	3	1	0	2 (1.3)	0	1	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (10.7)	0	5	2	5	4	11 (7.3)	2	1	2	3	3
浮腫	4 (2.7)	0	4	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1	0
末梢性浮腫	3 (2.0)	0	0	1	2	0	1 (0.7)	0	0	1	0	0
発熱	1 (0.7)	0	1	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0	3
血管障害	8 (5.4)	0	4	3	1	0	12 (8.0)	0	3	5	4	0
高血圧	4 (2.7)	0	1	3	0	0	8 (5.3)	0	2	3	3	0
心臓障害	4 (2.7)	1	0	2	1	0	10 (6.7)	0	0	5	3	2
うっ血性心不全	1 (0.7)	1	0	0	0	0	5 (3.3)	0	0	3	2	0
精神障害	4 (2.7)	1	1	1	0	1	6 (4.0)	0	0	3	1	2
不眠症	3 (2.0)	0	1	1	0	1	5 (3.3)	0	0	3	0	2

SOC PT	Daprodustat (N=149)						Epoetin beta pegol (N=150)					
	Time Since Start of Study Medication											
	Overall (N=149) n (%)	≤Week 4 (N=149) n	>Week 4 to ≤Week 16 (N=147) n	>Week 16 to ≤Week 28 (N=140) n	>Week 28 to ≤Week 40 (N=126) n	>Week 40 (N=115) n	Overall (N=150) n (%)	≤Week 4 (N=150) n	>Week 4 to ≤Week 16 (N=150) n	>Week 16 to ≤Week 28 (N=143) n	>Week 28 to ≤Week 40 (N=128) n	>Week 40 (N=120) n
耳および迷路障害	4 (2.7)	0	1	0	3	0	4 (2.7)	1	0	2	0	1
回転性めまい	3 (2.0)	0	1	0	2	0	3 (2.0)	1	0	2	0	0
内分泌障害	4 (2.7)	0	0	2	1	1	4 (2.7)	0	0	1	3	0
続発性副甲状腺機能亢進症	1 (0.7)	0	0	0	1	0	3 (2.0)	0	0	1	2	0
免疫系障害	3 (2.0)	0	0	2	1	0	3 (2.0)	0	0	1	2	0
季節性アレルギー	3 (2.0)	0	0	2	1	0	3 (2.0)	0	0	1	2	0

Data Source: 201753 CSR Table 3.2101
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: 1 week = 7 days.
注：同一被験者で同じ事象が複数回発現した場合、初回のみカウントした。

12.3.2.4. 重症度別の有害事象

治療期間中の有害事象の多くは、軽度（ダプロデュスタット群 52%、エポエチンベータペゴル群 55%）又は中等度（ダプロデュスタット群 29%、エポエチンベータペゴル群 25%）であった。重度と報告された有害事象の発現割合はダプロデュスタット群で 11%、エポエチンベータペゴル群で 10%であった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象は慢性腎臓病（ダプロデュスタット群 4 例、エポエチンベータペゴル群 4 例、以下同順）、末期腎疾患（3 例、0 例）、腎不全（2 例、1 例）及び腎機能障害（1 例、3 例）であった。

12.3.3. 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

12.3.3.1. 死亡

ダプロデュスタット群で 1 例（出血性ショック）、エポエチンベータペゴル群で 2 例（不整脈及び大動脈解離）の死亡が報告された（表 65）。このうち、出血性ショックが報告されたダプロデュスタット群の被験者は、腹部大動脈瘤、慢性腎臓病、高血圧性腎疾患、及び高血圧を含む合併症を有していた。死亡に至った有害事象は全て治療期間中に発現した事象であり、治験薬との因果関係はないと判断された。

表 65 死亡例一覧（ND - Safety 集団）

Site ID/ Unique Subject/ Treatment	Age(y)/ Sex/ Race Detail/ Weight (kg)	SOC/ PT/ Verbatim Text	Onset Date/ Date of Resolution/ Duration	Time Since 1st Dose/ Time Since Last Dose	Maximum Intensity/ Serious/ Withdrawal	Relation to Study Treatment	On-therapy
[redacted]/ [redacted] Daprodustat	7[redacted]/M/ Asian - Japanese heritage/ 72.4	血管障害/ 出血性ショック/ Hemorrhagic shock	[redacted]-[redacted]-[redacted]/ [redacted]-[redacted]-[redacted]/ 1d	109d/ 1d	Severe/ Yes/ Yes	No	Yes
[redacted]/ [redacted] Epoetin beta pegol	7[redacted]/F/ Asian - Japanese heritage/ 46.7	心臓障害/不整脈/ Lethal arrhythmia	[redacted]-[redacted]-[redacted]/ [redacted]-[redacted]-[redacted]/ 1d	208d/ 12d	Severe/ Yes/ Yes	No	Yes
[redacted]/ [redacted] Epoetin beta pegol	7[redacted]/F/ Asian - Japanese heritage/ 54.7	血管障害/ 大動脈解離/ Acute aortic dissection	[redacted]-[redacted]-[redacted]/ [redacted]-[redacted]-[redacted]/ 1d	232d/ 5d	Severe/ Yes/ Yes	No	Yes

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

12.3.3.2. 重篤な有害事象

治療期間中の重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）の発現割合は、ダプロデュスタット群で 23%、エポエチンベータペゴル群で 29%であった（表 66）。いずれかの投与群で 2 例（1%）以上に発現した重篤な有害事象は、腎機能障害（ダプロデュスタット群 3%、エポエチンベータペゴル群 7%、以下同順）、慢性腎臓病（4%、5%）、末期腎疾患（2%、0%）、うっ血性心不全（0%、3%）、脱水（0%、1%）及び低ナトリウム血症（1%、0%）であった。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、ダプロデュスタット群の脳梗塞（1 例）、及びエポエチンベータペゴル群の肺うっ血（1 例）であった。

表 66　　治療期間中の重篤な有害事象（ND - Safety 集団）

SOC PT	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
有害事象発現例数, n (%)	34 (23)	43 (29)
腎および尿路障害	15 (10)	20 (13)
腎機能障害	5 (3)	11 (7)
慢性腎臓病	6 (4)	8 (5)
末期腎疾患	3 (2)	0
急性腎障害	0	1 (<1)
腎不全	1 (<1)	0
心臓障害	0	7 (5)
うっ血性心不全	0	5 (3)
不整脈	0	1 (<1)
心不全	0	1 (<1)
代謝および栄養障害	4 (3)	3 (2)
脱水	0	2 (1)
高カリウム血症	1 (<1)	1 (<1)
低ナトリウム血症	2 (1)	0
糖尿病	0	1 (<1)
痛風	1 (<1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (2)	3 (2)
肺の悪性新生物	1 (<1)	1 (<1)
乳癌	1 (<1)	0
皮膚転移	0	1 (<1)
卵巣癌	1 (<1)	0
直腸癌	0	1 (<1)
腎癌	0	1 (<1)
胃腸障害	1 (<1)	3 (2)
大腸ポリープ	1 (<1)	1 (<1)
急性膵炎	0	1 (<1)
嘔吐	0	1 (<1)
感染症および寄生虫症	3 (2)	1 (<1)
肺炎	1 (<1)	1 (<1)
胃腸炎	1 (<1)	0
急性腎盂腎炎	1 (<1)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (1)	2 (1)
関節痛	0	1 (<1)
背部痛	1 (<1)	0
骨痛	1 (<1)	0
変形性関節症	0	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	4 (3)
鼻出血	0	1 (<1)
咽頭血腫	0	1 (<1)
胸水	0	1 (<1)
肺うっ血	0	1 (<1)
神経系障害	2 (1)	1 (<1)
脳梗塞	1 (<1)	1 (<1)
くも膜下出血	1 (<1)	0
血管障害	2 (1)	1 (<1)
大動脈解離	0	1 (<1)
出血性ショック	1 (<1)	0
スチール症候群	1 (<1)	0

SOC PT	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
眼障害	1 (<1)	1 (<1)
白内障	1 (<1)	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1)	1 (<1)
浮腫	1 (<1)	0
発熱	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (<1)	1 (<1)
脳挫傷	1 (<1)	0
皮下血腫	0	1 (<1)
耳および迷路障害	1 (<1)	0
突発性難聴	1 (<1)	0
内分泌障害	1 (<1)	0
急性副腎皮質機能不全	1 (<1)	0

Data Source: 201753 CSR Table 3.55
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1

治療期間後に発現した重篤な有害事象の発現割合は、ダプロデュスタット群で 2%、エポエチンベータペゴル群で 5%であった。いずれかの投与群で 2 例（1%）以上に発現した事象は、慢性腎臓病（ダプロデュスタット群 1%、エポエチンベータペゴル群 1%未満）のみであった。治験薬との因果関係があると判断された事象はなかった。

12.3.3.3. 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

治験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、両群共に 9%であった（表 67）。いずれかの投与群で 2 例（1%）以上に発現した事象はエポエチンベータペゴル群の慢性腎臓病（2%）及び腎機能障害（1%）のみであり、ダプロデュスタット群ではなかった。

表 67 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象（ND - Safety 集団）

SOC PT	Daprodustat (N=149) n (%)	Epoetin beta pegol (N=150) n (%)
有害事象発現例数	13 (9)	14 (9)
腎および尿路障害	2 (1)	5 (3)
慢性腎臓病	1 (<1)	3 (2)
腎機能障害	1 (<1)	2 (1)
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）	2 (1)	2 (1)
乳癌	1 (<1)	0
肺の悪性新生物	0	1 (<1)
卵巣癌	1 (<1)	0
腎癌	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	2 (1)	2 (1)
そう痒症	1 (<1)	1 (<1)
接触皮膚炎	1 (<1)	0
紫斑	0	1 (<1)
皮膚不快感	0	1 (<1)

SOC PT	Daprodustat (N=149) n (%)	Epoetin beta pegol (N=150) n (%)
眼障害	1 (<1)	1 (<1)
黄斑浮腫	0	1 (<1)
網膜出血	1 (<1)	0
漿液性網膜剥離	1 (<1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (1)
異常感	0	1 (<1)
倦怠感	0	1 (<1)
神経系障害	2 (1)	0
アルツハイマー型認知症、合併症を伴わない	1 (<1)	0
くも膜下出血	1 (<1)	0
血管障害	1 (<1)	1 (<1)
大動脈解離	0	1 (<1) [a]
出血性ショック	1 (<1) [a]	0
心臓障害	0	1 (<1)
不整脈	0	1 (<1) [a]
内分泌障害	1 (<1)	0
急性副腎皮質機能不全	1 (<1)	0
胃腸障害	1 (<1)	0
上腹部痛	1 (<1)	0
臨床検査	0	1 (<1)
ヘモグロビン増加	0	1 (<1)
代謝および栄養障害	1 (<1)	0
低ナトリウム血症	1 (<1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (<1)
肺うっ血	0	1 (<1)

Data Source: 201753 CSR Table 3.63
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
a. Fatal events

12.3.3.4. 特に関心のある有害事象

治療期間中の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で 12%、エポエチンベータペゴル群で 14%であった（表 68）。カテゴリー内の各事象の発現割合には、両群間で意味のある差異は認められなかった。

表 68 治療期間中の特に関心のある有害事象（ND - Safety 集団）

Adverse Event of Special Interest PT	Daprodustat (N=149) n (%)	Epoetin beta pegol (N=150) n (%)
有害事象発現例数	18 (12)	21 (14)
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	4 (3)	10 (7)
うっ血性心不全	1 (<1)	5 (3)
脳梗塞	1 (<1)	1 (<1)
大動脈解離	0	1 (<1)
不整脈	0	1 (<1)
心不全	0	1 (<1)
深部静脈血栓症	1 (<1)	0
肺うっ血	0	1 (<1)
出血性ショック	1 (<1)	0

Adverse Event of Special Interest PT	Daprodustat (N=149) n (%)	Epoetin beta pegol (N=150) n (%)
増殖性網膜症、黄斑浮腫、脈絡膜血管新生	5 (3)	5 (3)
黄斑浮腫	2 (1)	4 (3)
糖尿病網膜症	2 (1)	1 (<1)
新生血管加齢黄斑変性	1 (<1)	0
食道及び胃粘膜びらんの発現	6 (4)	3 (2)
胃潰瘍	1 (<1)	1 (<1)
胃炎	1 (<1)	1 (<1)
胃食道逆流性疾患	1 (<1)	1 (<1)
バレット食道	1 (<1)	0
慢性胃炎	0	1 (<1)
十二指腸潰瘍	1 (<1)	0
びらん性胃炎	1 (<1)	0
癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発	3 (2)	3 (2)
肺の悪性新生物	1 (<1)	1 (<1)
乳癌	1 (<1)	0
皮膚転移	0	1 (<1)
卵巣癌	1 (<1)	0
直腸癌	0	1 (<1)
腎癌	0	1 (<1)
過度の赤血球生成に続発する血栓症及び／又は組織虚血	0	0
心筋症	0	0
肺動脈性肺高血圧	0	0
関節リウマチの増悪	0	0

Data Source: 201753 CSR Table 3.65
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
NOTE: AEs of special interest are manually-selected at patient-level (ie. following case-by-case review) and not at preferred term level.

12.3.4. 臨床検査値の評価

12.3.4.1. 血液学的検査及び生化学的検査

試験期間中、両群共にベースラインからの臨床的に意義のある変化がみられた臨床検査値はなかった。

試験期間中にいずれかの投与群で臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した被験者の割合が 10%以上であった臨床検査値は、重炭酸塩（低下）、カリウム（上昇）、リン（上昇）、フェリチン（低下）、TSAT（上昇及び低下）及び eGFR（低下）であった（表 69）。

腎機能低下と関連するパラメータとしては、重炭酸塩（低下）、カリウム（上昇）、リン（上昇）、eGFR（低下）の臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した被験者の割合はダプロデュスタット群でエポエチンベータペゴル群に比べて低かった。しかしながら、eGFR 低下と重炭酸塩の低下、又はカリウムの上昇との間に明らかな傾向はみられなかった。

鉄パラメータについては、フェリチン（低下）又は TSAT（低下）の基準に該当した被験者の割合はダプロデュスタット群で高く、一方で TSAT（上昇）の基準に該当した被験者の割合はダプロデュスタット群でエポエチンベータペゴル群よりも低かった。

その他のパラメータには両群間で臨床的に意味のある差異はみられなかった。

表 69　臨床検査値が臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した被験者の割合（ND - Safety 集団）

Test	Change category (lower/upper boundary of clinical concern)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
Chemistry, n (%)			
Albumin	n	149	150
	To low (<30 g/L)	4 (3)	4 (3)
	To within range or no change	145 (97)	146 (97)
	To high (>55 g/L)	0	0
Alanine aminotransferase	n	149	150
	To within range or no change	149 (100)	150 (100)
	To high (≥3×ULRR)	0	0
Aspartate aminotransferase	n	149	150
	To within range or no change	148 (>99)	150 (100)
	To high (≥3×ULRR)	1 (<1)	0
Bicarbonate	n	149	150
	To low (<20 mmol/L)	17 (11)	34 (23)
	To within range or no change	132 (89)	116 (77)
	To high (>32 mmol/L)	1 (<1)	0
Bilirubin	n	149	150
	To within range or no change	149 (100)	150 (100)
	To high (≥2×ULRR)	0	0
Potassium	n	149	150
	To low (>0.5 mmol/L below LLRR)	3 (2)	1 (<1)
	To within range or no change	136 (91)	134 (89)
	To high (>1.0 mmol/L above ULRR)	11 (7)	15 (10)
Phosphate	n	149	150
	To low (<0.81 mmol/L)	12 (8)	12 (8)
	To within range or no change	114 (77)	99 (66)
	To high (>1.77 mmol/L)	24 (16)	39 (26)
Sodium	n	149	150
	To low (<130 mmol/L)	3 (2)	4 (3)
	To within range or no change	146 (98)	146 (97)
	To high (>150 mmol/L)	0	0
Calcium, albumin corrected	n	149	150
	To low (<1.87 mmol/L)	12 (8)	8 (5)
	To within range or no change	136 (91)	139 (93)
	To high (>2.56 mmol/L)	1 (<1)	3 (2)
Hematology, n (%)			
Lymphocytes	n	149	150
	To low (<0.5 GI/L)	7 (5)	5 (3)
	To within range or no change	142 (95)	145 (97)
Neutrophils	n	149	150
	To low (<1.0 GI/L)	0	0
	To within range or no change	149 (100)	150 (100)
Platelets	n	149	150
	To low (<80 GI/L)	2 (1)	1 (<1)
	To within range or no change	147 (99)	149 (>99)
	To high (>500 GI/L)	0	0
Leukocytes	n	149	150
	To low (>1×LLRR)	10 (7)	5 (3)
	To within range or no change	139 (93)	145 (97)
	To high (>5×ULRR)	0	0

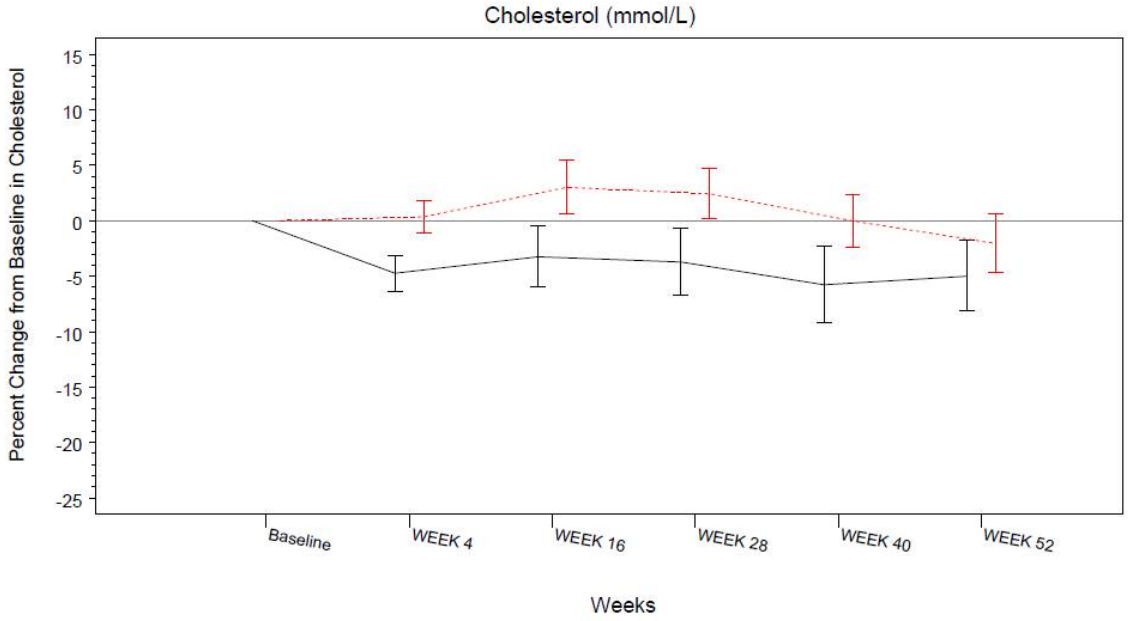
Test	Change category (lower/upper boundary of clinical concern)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
Iron parameter, n (%)			
Ferritin	n	149	150
	To low (<100 µg/L)	77 (52)	57 (38)
	To within range or no change	72 (48)	93 (62)
	To high (>1200 µg/L)	0	0
Transferrin saturation	n	149	150
	To low (<15%)	39 (26)	23 (15)
	To within range or no change	84 (56)	72 (48)
	To high (>40%)	34 (23)	60 (40)
Urinalysis, n (%)			
Urine albumin/creatinine	n	147	149
	To within range or no change	139 (95)	140 (94)
	To high (>3.4 g/mol)	8 (5)	9 (6)
Other laboratory, n (%)			
Parathyroid hormone, intact	n	124	130
	To within range or no change	120 (97)	127 (98)
	To high (>9×ULRR)	4 (3)	3 (2)
eGFR	n	149	150
	To low (≥40% decrease from Baseline)	29 (19)	40 (27)
	To within range or no change	120 (81)	110 (73)

Data Source: 201753 CSR Table 3.77, Table 3.85, Table 3.90, Table 3.97, Table 3.105
ULRR=Upper limit of normal range, LLRR=Lower limit reference range
Note: Subjects are counted in the worst case category that their value changes to (low, within range or no change, or high), unless there is no change in their category. Subjects whose lab value category was unchanged (e.g., High to High), or whose value became within range, are recorded in the “To within Range or No Change” category. Subjects are counted twice if the subject has values that changed “To Low” and” To High", so the percentages may not add to 100%. Subjects with a missing baseline value are assumed to have a within range value.

試験期間中に一部の臨床検査値は基準値外（低値又は高値）へ変動したが、臨床的に重要な変動と考えられるものはなかった。

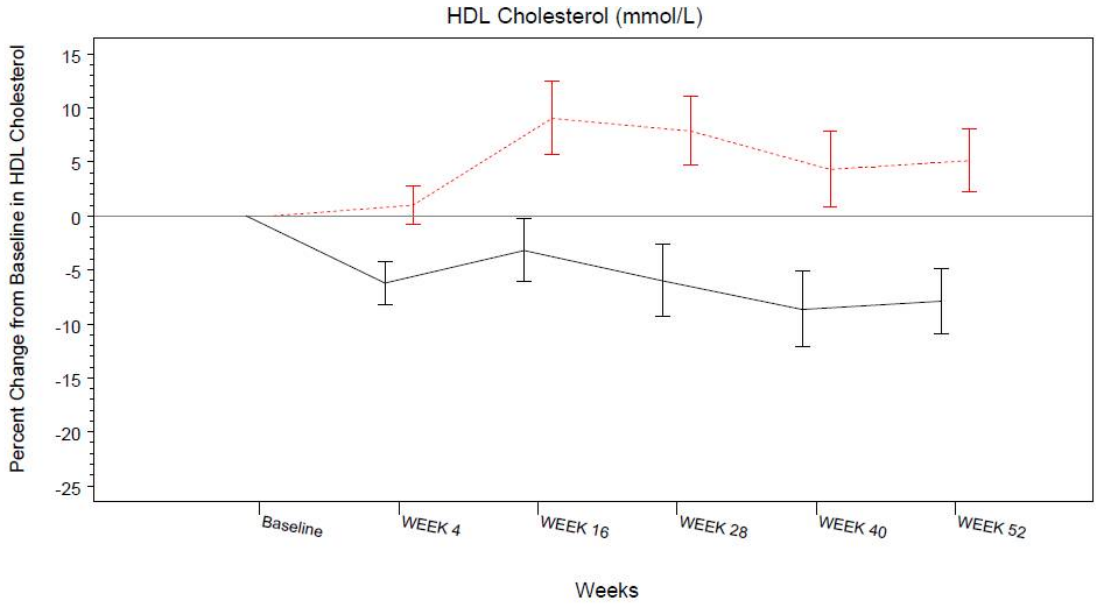
12.3.4.2. 脂質パラメータ

総コレステロール、HDL コレステロール及び LDL コレステロールのベースライン値は両群間で同程度であった。治療期間中、ダプロデュスタット群ではこれらの値に減少傾向がみられたが、エポエチンベータペゴル群では HDL コレステロールに増加傾向がみられ、総コレステロール及び LDL コレステロールにはほとんど変化がみられなかった。（図 18、表 70）。LDL コレステロール／HDL コレステロール比は、ダプロデュスタット群ではベースラインからの明らかな変化はみられず、投与群間でも顕著な差は認められなかった。



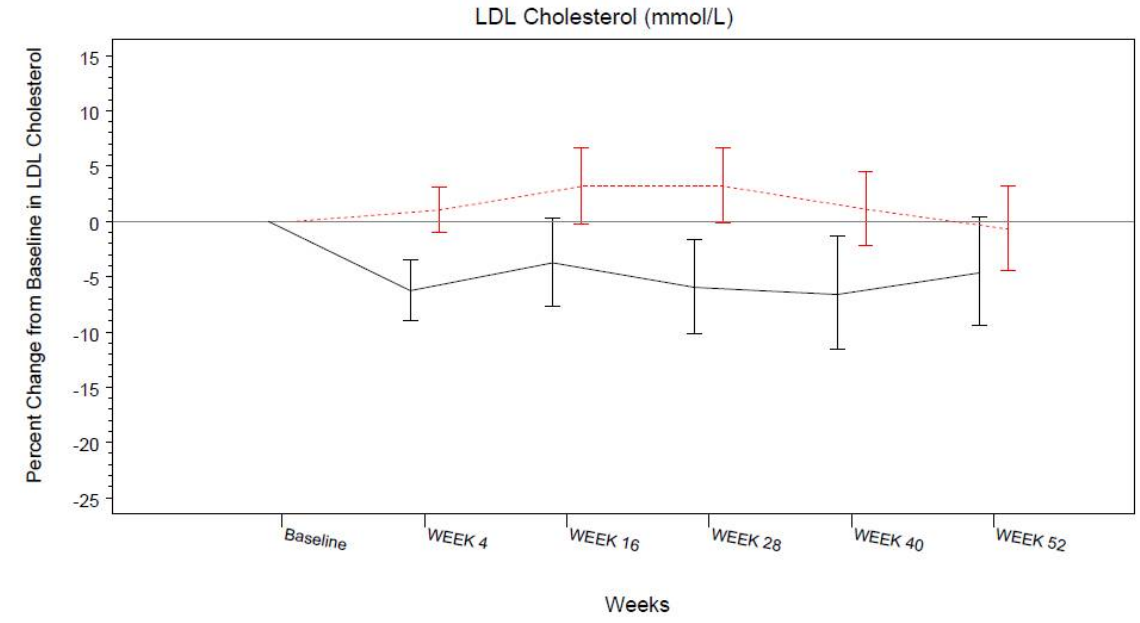
Number of Subjects at Visits

Daprodustat	149	147	140	128	115	111
Epoetin beta pegol	150	150	144	129	120	113

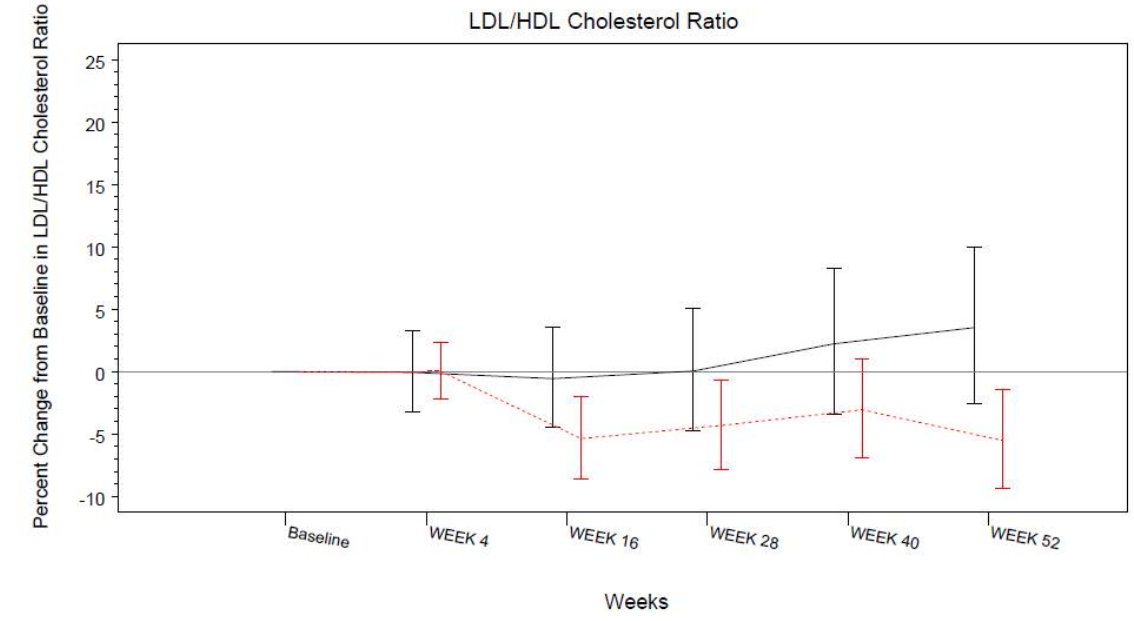


Number of Subjects at Visits

Daprodustat	149	147	140	128	115	111
Epoetin beta pegol	150	150	144	129	120	113



Number of Subjects at Visits						
Daprodustat	149	147	140	128	115	111
Epoetin beta pegol	150	150	144	129	120	113



Number of Subjects at Visits						
Daprodustat	149	147	140	128	115	111
Epoetin beta pegol	150	150	144	129	120	113

図 18　　脂質パラメータのベースラインからの変化率（ND – Safety 集団）

Data Source: 201753 CSR Figure 3.2
Note: Geometric mean and its 95% confidence interval are plotted at each visit.

表 70　脂質パラメータのベースラインからの変化率（ND - Safety 集団）

Lab Test	Visit		Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
Cholesterol (mmol/L)	Baseline [a]	n	149	150
		Geometric Mean[b]	4.4796	4.3876
		CV (%)[c]	21.3	21.8
		95% CI[d]	(4.3296, 4.6348)	(4.2375, 4.5429)
		Median (Min, Max)	4.4996 (2.638, 8.870)	4.4738 (2.121, 9.672)
	Percent change from baseline			
	WEEK 4	n	147	150
		Geometric Mean [e]	-4.743	0.347
		95% CI [f]	(-6.334, -3.126)	(-1.094, 1.809)
		Median (Min, Max)	-5.525 (-26.80, 32.05)	-0.484 (-26.51, 43.82)
	WEEK 28	N	128	129
		Geometric Mean [e]	-3.726	2.427
		95% CI [f]	(-6.654, -0.707)	(0.203, 4.701)
		Median (Min, Max)	-3.391 (-49.40, 50.71)	2.395 (-22.93, 40.26)
	WEEK 52	N	111	113
		Geometric Mean[e]	-4.999	-2.050
		95% CI[f]	(-8.126, -1.765)	(-4.638, 0.609)
		Median (Min, Max)	-4.186 (-52.82, 70.26)	-1.744 (-37.22, 37.91)
HDL Cholesterol (mmol/L)	Baseline [a]	N	149	150
		Geometric Mean [b]	1.3362	1.2377
		CV (%) [c]	29.7	30.2
		95% CI[d]	(1.2747, 1.4006)	(1.1800, 1.2982)
		Median (Min, Max)	1.3447 (0.724, 3.414)	1.2413 (0.621, 2.405)
	Percent change from baseline			
	WEEK 4	n	147	150
		Geometric Mean[e]	-6.218	0.982
		95% CI[f]	(-8.181, -4.213)	(-0.827, 2.823)
		Median (Min, Max)	-5.263 (-32.35, 37.21)	2.003 (-32.76, 38.10)
	WEEK 28	n	128	129
		Geometric Mean[e]	-6.022	7.841
		95% CI[f]	(-9.319, -2.604)	(4.721, 11.055)
		Median (Min, Max)	-5.719 (-50.00, 51.16)	6.579 (-32.76, 75.86)
	WEEK 52	n	111	113
		Geometric Mean[e]	-7.908	5.104
		95% CI[f]	(-10.871, -4.847)	(2.254, 8.034)
		Median (Min, Max)	-7.273 (-53.03, 25.00)	5.172 (-26.32, 58.06)
LDL Cholesterol (mmol/L)	Baseline [a]	n	149	150
		Geometric Mean[b]	2.4106	2.3484
		CV (%)[c]	32.6	32.1
		95% CI[d]	(2.2898, 2.5377)	(2.2326, 2.4702)
		Median (Min, Max)	2.4050 (0.931, 6.336)	2.4567 (0.853, 4.784)
	Percent change from baseline			
	WEEK 4	n	147	150
		Geometric Mean [e]	-6.278	1.008
		95% CI [f]	(-9.003, -3.471)	(-1.032, 3.090)
		Median (Min, Max)	-5.882 (-58.33, 78.31)	0.000 (-27.59, 50.00)

Lab Test	Visit		Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
	WEEK 28	n	128	129
		Geometric Mean [e]	-5.985	3.177
		95% CI [f]	(-10.118, -1.661)	(-0.168, 6.635)
		Median (Min, Max)	-5.392 (-66.43, 117.50)	2.083 (-34.12, 70.00)
	WEEK 52	n	111	113
		Geometric Mean [e]	-4.669	-0.701
		95% CI [f]	(-9.433, 0.346)	(-4.472, 3.219)
		Median (Min, Max)	-5.172 (-71.75, 113.25)	-1.613 (-47.79, 66.67)
LDL/HDL Cholesterol Ratio	Baseline[a]	n	149	150
		Geometric Mean[b]	1.8041	1.8974
		CV (%)[c]	43.6	44.4
		95% CI[d]	(1.6864, 1.9300)	(1.7718, 2.0318)
		Median (Min, Max)	1.8704 (0.508, 6.282)	1.9554 (0.681, 4.500)
	Percent change from baseline			
	WEEK 4	n	147	150
		Geometric Mean[e]	-0.064	0.026
		95% CI[f]	(-3.282, 3.262)	(-2.200, 2.303)
		Median (Min, Max)	-0.298 (-49.35, 136.37)	-0.526 (-31.75, 50.00)
	WEEK 28	n	128	129
		Geometric Mean[e]	0.039	-4.325
		95% CI[f]	(-4.754, 5.073)	(-7.824, -0.693)
		Median (Min, Max)	-1.604 (-53.70, 170.66)	-5.208 (-54.22, 77.69)
	WEEK 52	n	111	113
		Geometric Mean[e]	3.518	-5.523
		95% CI[f]	(-2.559, 9.973)	(-9.399, -1.482)
		Median (Min, Max)	-1.022 (-73.68, 211.68)	-6.540 (-46.92, 79.39)

Data Source: 201753 CSR Table 3.73
a. Baseline value is derived from the latest pre-dose assessment.
b. Geometric Mean: exp(mean on log scale)
c. CV (Coefficient of Variation)=100 * sqrt(exp((SD on log scale)^2)-1)
d. 95% CI for Geometric Mean: [exp(lower limit on log scale), exp(upper limit on log scale)]
e. % Change: 100*(exp(Mean change on log scale)-1)
f. % Change 95% CI: (100*(exp(lower limit on log scale)-1), 100*(exp(upper limit on log scale)-1))

12.3.5. その他の安全性評価項目

12.3.5.1. バイタルサイン

治療期間中、収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数には、両群共にベースラインからの変化はほとんど又は全く認められなかった（表 71）。

表 71　バイタルサインのベースラインからの変化量（ND - Safety 集団）

Test (units)	Treatment	N	Visit	n	Mean	SD	Median	Min	Max
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Daprodustat	149	Baseline	149	135.5	17.02	136.0	94	179
			WEEK 4	147	1.5	15.33	2.0	-35	38
			WEEK 16	140	3.3	15.93	2.0	-39	45
			WEEK 28	128	0.7	18.26	1.0	-41	51
			WEEK 40	115	-0.4	18.20	1.0	-50	50
			WEEK 52	111	-1.5	20.75	1.0	-54	48
			FOLLOW UP	145	-1.5	17.69	0.0	-64	47
	Epoetin beta pegol	150	Baseline	150	136.7	16.59	137.0	98	178
			WEEK 4	150	-0.4	15.66	0.0	-52	70
			WEEK 16	144	2.4	16.70	1.0	-43	51
			WEEK 28	129	0.3	17.47	-1.0	-42	60
			WEEK 40	120	-1.6	17.03	0.0	-60	40
			WEEK 52	113	-0.5	19.06	0.0	-68	52
			FOLLOW UP	147	-0.5	19.28	-1.0	-63	61
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Daprodustat	149	Baseline	149	71.0	12.73	72.0	45	112
			WEEK 4	147	1.7	10.53	1.0	-23	39
			WEEK 16	140	3.6	10.25	3.0	-28	34
			WEEK 28	128	2.1	11.83	2.0	-35	37
			WEEK 40	115	1.4	9.79	0.0	-19	34
			WEEK 52	111	2.2	10.33	2.0	-24	33
			FOLLOW UP	145	1.1	10.76	1.0	-28	26
	Epoetin beta pegol	150	Baseline	150	72.6	11.70	73.0	43	112
			WEEK 4	150	0.6	11.06	0.0	-40	41
			WEEK 16	144	3.2	10.98	3.0	-50	32
			WEEK 28	129	2.1	9.64	3.0	-22	30
			WEEK 40	120	1.7	11.11	1.0	-27	28
			WEEK 52	113	1.6	12.16	3.0	-28	38
			FOLLOW UP	147	0.6	12.26	1.0	-56	30
Pulse Rate (beats/min)	Daprodustat	149	Baseline	149	74.7	11.68	75.0	44	100
			WEEK 4	147	-0.0	8.21	1.0	-25	21
			WEEK 16	140	-0.3	9.25	0.0	-24	31
			WEEK 28	128	1.0	8.84	1.0	-22	23
			WEEK 40	115	-0.2	8.98	-1.0	-30	22
			WEEK 52	111	-0.2	9.02	0.0	-25	29
			FOLLOW UP	145	0.9	9.25	0.0	-22	37
	Epoetin beta pegol	150	Baseline	150	74.7	12.48	74.0	44	105
			WEEK 4	150	1.1	8.86	1.0	-29	26
			WEEK 16	144	1.4	8.71	1.0	-25	33
			WEEK 28	129	2.0	8.90	2.0	-17	32
			WEEK 40	120	1.7	9.43	1.0	-18	27
			WEEK 52	113	1.4	9.48	1.0	-25	40
			FOLLOW UP	147	1.0	9.37	1.0	-29	41

Data Source: 201753 CSR Table 3.115, Table 3.117

試験期間を通して、収縮期血圧又は拡張期血圧が臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した被験者の割合は、両群間で同程度であった（表 72）。心拍数が臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した被験者は、両群共にほとんどみられなかった。

表 72　バイタルサインが臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した被験者の割合（ND - Safety 集団）

Test	Change category (lower/upper boundary of clinical concern)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
Systolic blood pressure, n (%)	n	149	150
	To low (<85 mmHg)	0	0
	To within range or no change	143 (96)	141 (94)
	To high (>180 mmHg)	6 (4)	9 (6)
Diastolic blood pressure, n (%)	n	149	150
	To low (<45 mmHg)	3 (2)	4 (3)
	To within range or no change	146 (98)	144 (96)
	To high (>110 mmHg)	0	2 (1)
Heart rate, n (%)	n	149	150
	To low (<40 beats/min)	0	0
	To within range or no change	146 (98)	149 (>99)
	To high (>110 beats/min)	3 (2)	1 (<1)

Data Source: 201753 CSR Table 3.119
Note: Subjects are counted in the worst case category that their value changes to (low, within range or no change, or high), unless there is no change in their category.
Subjects whose value category was unchanged (e.g., High to High), or whose value became within range, are recorded in the “To within range or no change” category. Subjects are counted twice if the subject has values that changed “To low” and “To high,” so the percentages may not add to 100%.
Subjects with missing baseline value are assumed to have within range value.

しかしながら、治療期間中に血圧上昇のために降圧薬の治療内容を変更した被験者の割合は、ダプロデュスタット群（38%）でエポエチンベータペゴル群（45%）よりも低かった。

12.3.5.2. 12 誘導心電図

24 週時及び 52 週時の心電図で臨床的に重要な異常所見が認められた被験者の割合は、ダプロデュスタット群（24 週時、52 週時共に 1%未満）及びエポエチンベータペゴル群（24 週時、52 週時共に 1%未満）で同程度であった。試験期間を通して心電図検査値では、いずれの投与群でも臨床的に重要な変化はみられず、QT 延長も認められなかった。

12.3.5.3. 眼科検査

ベースラインでは、眼科医判定で異常所見を有する被験者の割合は、両群で同程度であった。治療期間中の眼科検査の要約を表 73 に示す。

治療期間中に眼科医判定でいずれかの所見（前回の検査時から新たに発現したもの）がみられた被験者の割合は、ダプロデュスタット群で 14%、エポエチンベータペゴル群で 13%であった。このうち、いずれかの投与群で 5%以上にみられた所見は、眼に関する有害事象（ダプロデュスタット群 10%、エポエチンベータペゴル群 10%、以下同順）及び臨床的に重要な最良矯正視力（BCVA）の低下（6%、5%）であった。その他にみられた所見は、虹彩、視神経乳頭又は網膜での血管新生、黄斑浮腫、硝子体出血の発現及び黄斑浮腫又は脈絡膜血管新生の悪化であった。各所見がみられた被験者の割合は両群共に同程度であった。

表 73　　治療期間中の眼科検査の結果（ND - Safety 集団）

Question, n (%)	Daprodustat (N=149)			Epoetin beta pegol (N=150)		
	n	Yes	No	n	Yes	No
Any question, overall	148	21 (14)	127 (86)	148	19 (13)	129 (87)
Ocular AE since last study examination, overall	148	15 (10)	133 (90)	148	15 (10)	133 (90)
BCVA clinical decrease, overall	148	9 (6)	139 (94)	148	7 (5)	141 (95)
Iris, optic disc or retinal neovascularization developed, overall	148	2 (1)	146 (99)	148	1 (<1)	147 (>99)
Macular edema developed in either eye, overall	148	2 (1)	146 (99)	148	5 (3)	143 (97)
Choroidal neovascularization developed in either eye, overall	148	0	148 (100)	148	0	148 (100)
Vitreous hemorrhage developed, overall	148	1 (<1)	147 (>99)	148	0	148 (100)
Progressive neovascularization not responsive, overall	148	0	148 (100)	148	0	148 (100)
Worsen macular edema or choroidal neovascularization, overall	148	1 (<1)	147 (>99)	148	0	148 (100)
Neovascular glaucoma developed in either eye, overall	148	0	148 (100)	148	0	148 (100)
Tractional retinal detachment developed or worsened, overall	148	0	148 (100)	148	0	148 (100)

Data Source: 201753 CSR Table 3.123
Note: Assessments within a window from Weeks 10 to 14 and Weeks 48 to 52 are summarized as Week 12 and Week 48, respectively.

12.3.6.　妊娠

本試験では ND 患者に妊娠は報告されなかった。

13. PD 患者の結果

13.1. 治験対象集団

13.1.1. 被験者の内訳

本試験においてスクリーニングを受け組み入れられた ND 患者の詳細は 12.項で述べた。

本試験の Cohort 2 では PD 患者 56 例が組み入れられ、ダプロデュスタットが投与された。PD 患者 56 例のうち ESA 使用者は 53 例（95%）、ESA 非使用者は 3 例（5%）であった。

本試験に組み入れられた PD 患者 56 例のうち、43 例（77%）が治験薬投与を完了し、本試験を完了した（表 74）。試験を中止した 13 例については治験薬投与中止例と同一であったため、中止理由については後述する。

表 74　被験者の内訳及び試験中止の理由（PD - Randomized 集団）

	Daprodustat (N=56) n (%)
Subject Status	
COMPLETED [a]	43 (77)
WITHDRAWN	13 (23)
Primary Reason for Study Withdrawal [b]	
ADVERSE EVENT	7 (13)
LACK OF EFFICACY	0
PROTOCOL DEVIATION	1 (2)
PROTOCOL-SPECIFIED WITHDRAWAL CRITERION MET	5 (9)
STUDY TERMINATED BY SPONSOR	0
LOST TO FOLLOW-UP	0
INVESTIGATOR SITE CLOSED	0
PHYSICIAN DECISION	0
WITHDRAWAL BY SUBJECT	0

Data Source: 201753 CSR Table 1.2
a. Completed follow-up visit.
b. Subjects have only one primary reason for withdrawal.

治験薬の投与状況及び投与中止の理由を表 75 に示す。

治験薬投与を中止した被験者は 13 例（23%）であった。治験薬投与の中止理由で最も多かったものは有害事象（13%）であり、次いで治験実施計画書に規定した中止基準に合致（9%）であった。

治験実施計画書に規定した中止基準への合致により治験薬投与を中止した被験者は、全例が治験期間中の維持透析導入又は透析モダリティーの変更による中止であった。Hgb 中止基準（7.5g/dL 未満）に合致した PD 患者はいなかった。

表 75　治験薬投与の状況及び投与中止の理由（PD - Safety 集団）

	Daprodustat (N=56) n (%)
Treatment Status	
COMPLETED	43 (77)
PREMATURELY DISCONTINUED	13 (23)
Primary Reason [a]/Subreason [b] for Treatment Discontinuation	
ADVERSE EVENT	7 (13)
PROTOCOL DEVIATION WITHDRAWAL CRITERION MET	1 (2)
NEED FOR CHRONIC USE OF PROHIBITED MEDICATION	0
PROTOCOL-SPECIFIED WITHDRAWAL CRITERION MET	5 (9)
SUBJECT MET HEMOGLOBIN PROTOCOL DEFINED STOPPING CRITERIA	0
SUBJECT HAD RENAL TRANSPLANT	0
CANCER EVENT	0
SUBJECT MET GSK DEFINED LIVER CHEMISTRY STOPPING CRITERIA	0
SUBJECT NEEDS MAINTENANCE DIALYSIS OR CHANGES DIALYSIS MODALITY	5 (9)
STUDY TERMINATED BY SPONSOR	0
LOST TO FOLLOW-UP	0
PHYSICIAN DECISION	0
WITHDRAWAL BY SUBJECT	0
SPONSOR TERMINATED STUDY TREATMENT	0
INVESTIGATOR SITE CLOSED	0

Data Source: 201753 CSR Table 1.4
a. Subjects have only one primary reason.
b. Percentages for subreasons may sum to more or less than 100%. Subjects may have more than one subreason underneath a single primary reason. Subjects are not required to indicate subreasons.

13.1.2.　解析対象集団

本試験における PD 患者の解析対象集団を表 76 に示す。

ランダム化された被験者 56 例のうち、全ての被験者が治験薬の投与を 1 回以上受け、これを Safety 集団とした。Safety 集団の被験者 56 例のうち、ESA 使用者 1 例が除外され、ベースライン時及びベースライン後の予定来院時の少なくとも 1 時点で Hgb 評価が行われた被験者 55 例を Efficacy PD 集団とした。ダプロデュスタットの投与を受けた PD 患者のうち、PK 検体が採取され分析が行われた被験者 52 例を PK 集団とした。

表 76　解析対象集団（PD - Randomized 集団）

	Daprodustat (N=56) n (%)
Randomized	56 (100)
Safety	56 (100)
Efficacy PD	55 (98)
PK	52 (93)

Data Source: 201753 CSR Table 1.15
Note: Subjects are included in Efficacy PD population if they have been randomized and have a baseline and at least one post baseline schedule Hgb assessment.

13.1.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

13.1.3.1. 人口統計学的特性

PD 患者の Safety 集団では、人種は全ての被験者が日本人であり、大半の被験者（79%）は男性であった。平均年齢は 64.4 歳であり、腹膜透析の透析期間の中央値は 1.852 年であった（表 77）。

ESA 使用者が PD 患者のほとんどを占めており、前述の Safety 集団の人口統計学的特性は ESA 使用者の特性をよく表していた。ESA 非使用者の被験者 3 例では、人口統計学的特性について特記すべき点はなかった。

Efficacy PD 集団でも同様の結果が得られた。

表 77 人口統計学的特性（PD - Safety 集団）

	ESA Non-user	ESA user	Overall (ESA non-user/user)
	Daprodustat (N=3)	Daprodustat (N=53)	Daprodustat (N=56)
Sex			
N	3	53	56
Female, n (%)	1 (33)	11 (21)	12 (21)
Male, n (%)	2 (67)	42 (79)	44 (79)
Age (YEARS) [a]			
N	3	53	56
Mean (SD)	69.0 (11.53)	64.1 (9.59)	64.4 (9.64)
Median	68.0	67.0	67.0
Min, Max	5[redacted], 8[redacted]	3[redacted], 8[redacted]	3[redacted], 8[redacted]
Age Group (YEARS) [a]			
≤18, n (%)	0	0	0
19-64, n (%)	1 (33)	24 (45)	25 (45)
≥65, n (%)	2 (67)	29 (55)	31 (55)
Ethnicity			
N	3	53	56
HISPANIC OR LATINO, n (%)	0	0	0
NOT HISPANIC OR LATINO, n (%)	3 (100)	53 (100)	56 (100)
Race Detail			
ASIAN - JAPANESE HERITAGE, n (%)	3 (100)	53 (100)	56 (100)
Height (cm)			
N	3	53	56
Mean (SD)	162.0 (13.23)	163.9 (9.12)	163.8 (9.23)
Median	167.0	166.0	166.0
Min, Max	147, 172	144, 183	144, 183
Weight (kg)			
N	3	53	56
Mean (SD)	64.23 (13.596)	64.86 (13.858)	64.83 (13.722)
Median	70.80	65.00	65.10
Min, Max	48.6, 73.3	41.4, 114.1	41.4, 114.1
Body Mass Index (BMI)(kg/m^2)			
N	3	53	56
Mean (SD)	24.235 (1.9142)	23.961 (3.6303)	23.976 (3.5493)
Median	23.932	23.694	23.813
Min, Max	22.49, 26.28	18.41, 39.02	18.41, 39.02

	ESA Non-user	ESA user	Overall (ESA non-user/user)
	Daprodustat (N=3)	Daprodustat (N=53)	Daprodustat (N=56)
Period of Time on Dialysis at Baseline (YEARS)			
N	3	53	56
Mean (SD)	4.298 (2.1191)	2.628 (2.7102)	2.717 (2.6929)
Median	4.561	1.730	1.852
Min, Max	2.06, 6.27	0.13, 14.74	0.13, 14.74

Data Source: 201753 CSR Table 1.22, Table 1.23
a. Age is imputed when full date of birth is not provided.

13.1.3.2. その他のベースライン特性

PD 患者の Safety 集団では、若年性冠動脈疾患の家族歴を有する被験者は 1 例（2%）のみであった（表 78）。大半の被験者は現喫煙者ではなく（93%）、被験者の過半数（57%）はアルコールを摂取していなかった。

表 78　心血管系疾患のリスク因子の家族歴及び嗜好性（PD - Safety 集団）

	Daprodustat (N=56) n (%)
Family History of Premature Coronary Artery Disease	
n	56
Yes, n (%)	1 (2)
No, n (%)	55 (98)
Unknown, n (%)	0
Smoking History	
n	56
NEVER SMOKED, n (%)	19 (34)
CURRENT SMOKER, n (%)	4 (7)
FORMER SMOKER, n (%)	33 (59)

Data Source: 201753 CSR Table 1.38, Table 1.40
Note: History in first degree relatives only (biological mother or father, biological brother or sister).

前治療の ESA

PD 患者の Safety 集団のうち、ESA 使用者が使用していた前治療 ESA 注射剤は、エポエチンベータペゴルが大半を占め、次いでダルベポエチンアルファであった。エポエチンを使用していた被験者はいなかった（表 79）。投与経路は、いずれの ESA 注射剤も大半の被験者で皮下投与であった。前治療 ESA 注射剤の 1 週間当たりの平均用量［エポエチン静注換算値（IU/週）］は 5347.5 IU/週であり、ERI の平均値は 7.7 IU/kg/wk/g/dL であった。

Efficacy PD 集団でも同様の結果が得られた。

表 79　前治療の ESA（PD - Safety 集団）

	Daprodustat (N=56)			
	Epoetin	Epoetin beta pegol	Darbepoetin alfa	Overall
Number of Subjects with Prior ESA Medication, n (%)	0	36 (64)	17 (30)	53 (95)
Dosing Route [a], n (%)				
n	0	36	17	53
Intravenous	0	4 (11)	5 (29)	9 (17)
Subcutaneous	0	33 (92)	14 (82)	47 (89)
Prior Dose (Unit [b])				
n	0	36	17	53
Mean (SD)	-	26.5 (17.88)	20.1 (13.07)	5347.5 [c] (3556.64 [c])
Median	-	19.8	15.0	3900.0 [c]
Min, Max	-	6, 63	5, 46	1250 [c], 13000 [c]
ERI [d] (IU/kg/wk/g/dL)				
n	-	-	-	53
Mean (SD)	-	-	-	7.7 (5.41)
Median	-	-	-	5.5
Min, Max	-	-	-	1, 29

Data Source: 201753 CSR Table 1.30
a. Percentages for dosing route may sum to more than 100%. Subjects may have both IV dosing and SC dosing before treatment.
b. Units of epoetin, epoetin beta pegol, darbepoetin alfa are IU/week, µg/week, µg/week, respectively.
c. ESA dose during the period of 12 weeks prior to randomization is standardized in terms of epoetin IV (IU/week).
For subjects taking darbepoetin alfa, standardized dose (IU/week) =250*darbepoetin alfa dose (µg/week).
For subjects taking epoetin beta pegol, standardized dose (IU/week) =208*epoetin beta pegol dose (µg/week).
d. ERI = Erythropoietin Resistance Index, calculated based on standardized dose divided by weight in screening and Hgb in Day 1.

13.1.4.　既往歴及び合併症

PD 患者の Safety 集団では、全ての被験者が一つ以上の合併症を有していた（表 80）。主な合併症は心血管系疾患のリスク因子（100%）、腎および尿路障害（80%）、胃腸障害（50%）、心血管系障害（41%）及び眼の障害（20%）であった。糖尿病性腎症及び糸球体腎炎はそれぞれ 20%及び 38%の被験者で合併症として報告された。

表 80　主な合併症（5%以上の被験者）（PD - Safety 集団）

Classification	Daprodustat (N=56) n (%)
Any Condition	56 (100)
CARDIOVASCULAR RISK FACTOR	56 (100)
HYPERTENSION	54 (96)
HYPERLIPIDEMIA	34 (61)
DIABETES	13 (23)
ANGINA PECTORIS	8 (14)
RENAL AND URINARY DISORDER	45 (80)
GLOMERULONEPHRITIS	21 (38)
DIABETIC RENAL DISEASE	11 (20)
HYPERTENSIVE RENAL DISEASE	7 (13)
POLYCYSTIC KIDNEY, AUTOSOMAL DOMINANT	5 (9)
GASTROINTESTINAL DISORDER	28 (50)
GASTRITIS	18 (32)
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	12 (21)

Classification	Daprodustat (N=56) n (%)
CARDIOVASCULAR DISORDER	23 (41)
VALVULAR HEART DISEASE	11 (20)
LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY	9 (16)
ARRYTHMIA	7 (13)
CONGESTIVE HEART FAILURE	5 (9)
LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION	5 (9)
CORONARY ARTERY DISEASE	3 (5)
EYE DISORDER	11 (20)
DIABETIC RETINOPATHY	9 (16)
HEPATOBILIARY DISORDER	7 (13)
CHOLELITHIASIS	5 (9)
RESPIRATORY DISORDER	7 (13)
ASTHMA	4 (7)
DIABETES RELATED	4 (7)
DIABETIC NEUROPATHY PERIPHERAL	3 (5)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDER	4 (7)
GOUT	3 (5)
OTHER (GENERAL)	55 (98)

Data Source: 201753 CSR Table 1.42

主な既往歴は胃腸障害（30%）、心血管系障害（27%）、心血管系疾患のリスク因子（20%）、及び腎及び尿路障害（16%）であった（表 81）。

表 81　主な既往歴（5%以上の被験者）（PD - Safety 集団）

Classification	Daprodustat (N=56) n (%)
Any Condition	48 (86)
GASTROINTESTINAL DISORDER	17 (30)
DYSPEPSIA	5 (9)
GASTRIC ULCER	5 (9)
GASTRITIS	4 (7)
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	4 (7)
CARDIOVASCULAR DISORDER	15 (27)
CORONARY ARTERY DISEASE	4 (7)
LEFT VENTRICULAR SYSTOLICDYSFUNCTION	4 (7)
CONGESTIVE HEART FAILURE	3 (5)
CARDIOVASCULAR RISK FACTOR	11 (20)
MYOCARDIAL INFARCTION	6 (11)
STROKE	6 (11)
ANGINA PECTORIS	3 (5)
RENAL AND URINARY DISORDER	9 (16)
HEPATOBILIARY DISORDER	8 (14)
LIVER FUNCTION TEST ABNORMAL	4 (7)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDER	3 (5)
OTHER (GENERAL)	24 (43)

Data Source: 201753 CSR Table 1.44

13.1.5.　併用療法及び血液製剤

PD 患者の Safety 集団では、治療期間中、被験者の大半が降圧薬を使用した（93%）。

治療期間中に血液製剤の投与を受けた被験者は 3 例（5%）であった（表 82）。このうち、1 例が血小板製剤及びヒトアルブミン製剤の投与を受けた。

表 82　　血液製剤（治療期間、PD - Safety 集団）

		Daprodustat (N=56)
Number of Subjects	n	3 (5)
Pre-transfusion Hgb Level, n (%)	<7.5	1 (2)
	≥7.5	2 (4)
Type of Blood Product, n (%)	BLOOD PRODUCT	3 (5)
	RED BLOOD CELLS	3 (5)
	WHOLE BLOOD	1 (2)
	OTHERS	2 (4) [a]
	BLOOD SUPPORTIVE CARE PRODUCT	0
Reason for Transfusion, n (%)	HYPOALBUMINAEMIA	1 (2)
	PRE OR POST SURGICAL PROCEDURES	2 (4)
	UNDERLYING CHRONIC ANEMIA	1 (2)

Data Source: 201753 CSR Table 1.54
Note: Subjects may take more than one blood product
a. Platelet concentrate and albumin preparation used in 1 same subject

13.1.6.　治療の遵守状況

治療の遵守状況は、投与開始後 4 週間、有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）及び治療期間全体のいずれにおいても 98%以上の被験者で良好（80%以上 120%以下）であった（表 83）。治験実施計画書に規定された過量投与に該当する被験者は認められなかった。

表 83　　治療の遵守状況（PD - Safety 集団）

		Daprodustat (N=56)
DAY 1 to WEEK 4	n	56
	Under Compliant, n (%)	0
	Compliant, n (%)	56 (100)
	Over Compliant, n (%)	0
WEEK 40 to 52	n	43
	Under Compliant, n (%)	0
	Compliant, n (%)	43 (100)
	Over Compliant, n (%)	0
Overall	n	56
	Under Compliant, n (%)	1 (2)
	Compliant, n (%)	55 (98)
	Over Compliant, n (%)	0

Data Source: 201753 CSR Table 1.58
Note: Under Compliant: <80%, Compliant: ≥80% and ≤120%, Over Compliant: >120%

13.2. 有効性

13.2.1. その他の副次評価項目

13.2.1.1. ヘモグロビン値

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

Effiacy PD 全体集団において、ダプロデュスタット群の有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）の平均 Hgb 値は 12.09 g/dL（95%信頼区間：11.96～12.21 g/dL）であり、目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）であった（表 84）。

表 84 投与 40～52 週時の平均 Hgb 値（g/dL）（Efficacy PD 集団、OC）

	Daprodustat (N=55)
N	44
Mean (SD)	12.09 (0.426)
95% CI	(11.96, 12.21)
P25	11.81
Median	12.09
P75	12.28
Min., Max.	11.3, 13.3

Data Source: 201753 CSR Table 2.10
Note: Subject average Hgb is calculated for each subject first and the summary statistics are calculated based on the subject average Hgb.

有効性主要評価期間の平均 Hgb 値について、前治療の ESA 使用の有無及びベースラインの Hgb 値によるサブグループ解析を行った（表 85）。

ESA 使用者は、Efficacy PD 集団 55 例のうち 52 例であった。このうち、ベースラインの Hgb 濃度が目標範囲下限より低かった被験者（Hgb 値 11.0 g/dL 未満）の有効性主要評価期間の平均 Hgb 値は 12.22 g/dL、目標範囲内に達していた被験者（Hgb 値 11.0 g/dL 以上）の平均 Hgb 値は 11.99 g/dL であり、いずれのサブグループにおいても目標範囲内であった。

前治療として ESA を使用していなかった被験者（ESA 非使用者）は 3 例のみであった。このうち有効性主要評価期間の平均 Hgb 値が得られた被験者は 2 例であり、いずれも目標範囲内であった。

表 85　サブグループ解析：投与 40～52 週時の平均 Hgb 値（g/dL）（Efficacy PD 集団、OC）

	Daprodustat (N=55)
Prior ESA use	
Non-user	n=2
Mean (95% CI)	11.96 (10.22, 13.71)
User	n=42
Mean (95% CI)	12.09 (11.96, 12.23)
Baseline Hgb	
ESA non-user, Baseline Hgb ≤9.5 g/dL	n=0
Mean (95% CI)	-
ESA non-user, Baseline Hgb >9.5 g/dL	n=2
Mean (95% CI)	11.96 (10.22, 13.71)
ESA user, Baseline Hgb <11.0 g/dL	n=18
Mean (95% CI)	12.22 (11.99, 12.46)
ESA user, Baseline Hgb ≥11.0 g/dL	n=24
Mean (95% CI)	11.99 (11.83, 12.16)

Data Source: 201753 CSR Table 2.11
Note: Subject average Hgb is calculated for each subject first and the summary statistics are calculated based on the subject average Hgb.

13.2.1.1.2.　有効性主要評価期間の平均 Hgb 値が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）であった被験者割合

Effiacy PD 集団において、有効性主要評価期間の平均 Hgb 値が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）であった被験者割合は 95%（42/44 例）であった（表 86）。

表 86　投与 40～52 週時の平均 Hgb 値が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）であった被験者割合の Post-hoc 解析（Efficacy PD 集団）

	Daprodustat (N=55) n (%)
Response	n=44
Responder [a]	42 (95)
Non Responder [a]	2 (5)

Data Source: 201753 CSR Table 200.10 (post-hoc)
a. Responder is defined as subjects with the mean Hgb within target range during the primary efficacy evaluation period.

13.2.1.1.3.　投与開始 4 週間の Hgb 値

Efficacy PD 全体集団において、ベースラインの Hgb 平均値は 10.85 g/dL であり、投与 4 週時のベースラインからの平均変化量は-0.09 g/dL であった（表 87）。

表 87　投与 4 週時の Hgb 値（g/dL）及びベースラインからの変化量（Efficacy PD 集団）

Visit	ESA user			Overall (N=55)
	Baseline Hgb <11.0 g/dL (N=24)	Baseline Hgb ≥11.0 g/dL (N=28)	Total (N=52)	
Day 1 (Baseline), n	24	28	52	55
Mean (SD)	10.14 (0.624)	11.61 (0.522)	10.93 (0.931)	10.85 (0.964)
95% CI	(9.88, 10.41)	(11.41, 11.81)	(10.67, 11.19)	(10.59, 11.12)
Median	10.35	11.45	11.00	11.00
Min, Max	9.1, 10.9	11.0, 12.8	9.1, 12.8	9.1, 12.8
Week 4, n	24	28	52	55
Mean (SD)	10.14 (1.238)	11.34 (0.985)	10.78 (1.253)	10.77 (1.239)
95% CI	(9.61, 10.66)	(10.95, 11.72)	(10.43, 11.13)	(10.43, 11.10)
Median	10.00	11.35	10.90	10.90
Min, Max	7.8, 13.1	9.1, 13.0	7.8, 13.1	7.8, 13.1
Change from baseline at Week 4, n	24	28	52	55
Mean (SD)	-0.00 (0.867)	-0.27 (0.857)	-0.15 (0.864)	-0.09 (0.899)
95% CI	(-0.37, 0.36)	(-0.61, 0.06)	(-0.39, 0.09)	(-0.33, 0.16)
Median	0.05	-0.30	-0.05	0.00
Min, Max	-1.5, 2.2	-1.9, 1.3	-1.9, 2.2	-1.9, 2.2

Data Source: 201753 CSR Table 2.2, Table 2.4, Table 2.6, Table 2.8
Note: ESA non-users are only 3 subjects, and the summary statistics for ESA non-users are not shown in this table.

投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量のカテゴリー別被験者分布を表 88 に示す。Efficacy PD 全体集団において、投与 4 週時に 2.0 g/dL 超の Hgb 上昇を示した被験者が 1 例みられた（ESA 使用者）。2.0 g/dL 以上の Hgb 低下を示した被験者はいなかった。

表 88　投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量のカテゴリー別の被験者分布（Efficacy PD 集団）

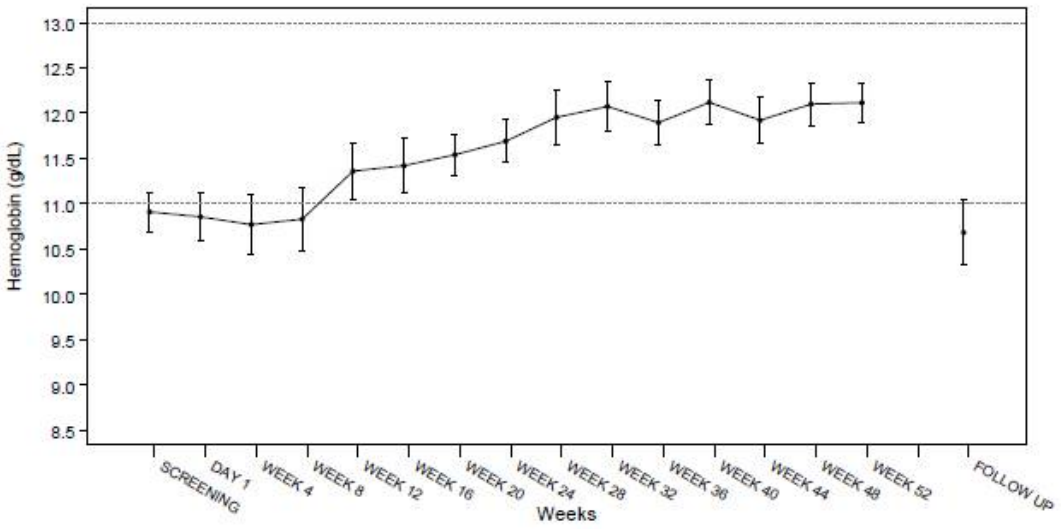
Category (g/dL)	ESA non-user (N=3)	ESA user			Overall (N=55)
		Baseline Hgb <11.0 g/dL (N=24)	Baseline Hgb ≥11.0 g/dL (N=28)	Total (N=52)	
Week 4, n (%)					
n	3	24	28	52	55
≤ -2.0	0	0	0	0	0
> -2.0 and ≤ -1.0	0	3 (13)	7 (25)	10 (19)	10 (18)
> -1.0 and ≤ 0	0	9 (38)	11 (39)	20 (38)	20 (36)
> 0 and ≤ 1.0	2 (67)	10 (42)	8 (29)	18 (35)	20 (36)
> 1.0 and ≤ 2.0	1 (33)	1 (4)	2 (7)	3 (6)	4 (7)
> 2.0	0	1 (4)	0	1 (2)	1 (2)
within ± 1.0	2 (67)	19 (79)	20 (71)	39 (75)	41 (75)
over ± 2.0	0	1 (4)	0	1 (2)	1 (2)

Data Source: 201753 CSR Table 2.33, Table 2.35

13.2.1.1.4.　Hgb 値の経時的推移

Efficacy PD 全体集団において、Hgb 値は投与 12 週時に目標範囲に到達し、投与 52 週時まで目標範囲内に維持された（図 19、表 89）。

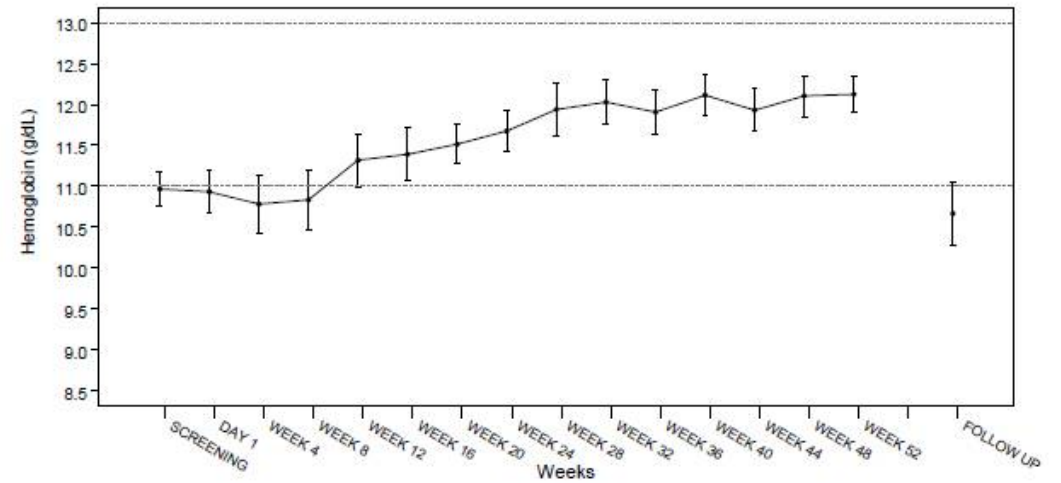
Overall



Number of Subjects at Visits

— Daprodustat	55	55	55	54	52	51	50	49	48	45	45	44	43	43	43	55

Prior ESA use: User



Number of Subjects at Visits

— Daprodustat	52	52	52	51	49	48	47	46	45	42	42	42	41	41	41	52

図 19　　Hgb 値の推移（Efficacy PD 集団）

Data Source: 201753 CSR Figure 2.6, Figure 2.8

表 89　Hgb 値（g/dL）及びベースラインからの変化量の推移（Efficacy PD 集団）

	ESA user			Overall (ESA non-user/user)		
	Daprodustat (N=52)			Daprodustat (N=55)		
	n	Mean	95% CI	n	Mean	95% CI
Baseline	52	10.93	(10.67, 11.19)	55	10.85	(10.59, 11.12)
Week 4	52	10.78	(10.43, 11.13)	55	10.77	(10.43, 11.10)
Week 8	51	10.83	(10.47, 11.20)	54	10.83	(10.49, 11.17)
Week 12	49	11.32	(11.00, 11.64)	52	11.36	(11.05, 11.67)
Week 16	48	11.39	(11.07, 11.71)	51	11.42	(11.12, 11.72)
Week 20	47	11.51	(11.27, 11.76)	50	11.54	(11.31, 11.77)
Week 24	46	11.68	(11.43, 11.92)	49	11.69	(11.46, 11.92)
Week 28	45	11.94	(11.62, 12.26)	48	11.95	(11.65, 12.26)
Week 32	42	12.03	(11.75, 12.31)	45	12.07	(11.81, 12.34)
Week 36	42	11.91	(11.64, 12.18)	45	11.90	(11.64, 12.15)
Week 40	42	12.11	(11.86, 12.37)	44	12.12	(11.88, 12.36)
Week 44	41	11.93	(11.67, 12.19)	43	11.92	(11.67, 12.17)
Week 48	41	12.10	(11.85, 12.36)	43	12.10	(11.86, 12.34)
Week 52	41	12.12	(11.90, 12.35)	43	12.12	(11.90, 12.33)
Follow up	52	10.67	(10.29, 11.05)	55	10.68	(10.32, 11.04)
Change from baseline						
Week 4	52	-0.15	(-0.39, 0.09)	55	-0.09	(-0.33, 0.16)
Week 8	51	-0.14	(-0.45, 0.18)	54	-0.06	(-0.37, 0.25)
Week 12	49	0.32	(0.01, 0.63)	52	0.44	(0.12, 0.77)
Week 16	48	0.40	(0.04, 0.76)	51	0.52	(0.15, 0.88)
Week 20	47	0.51	(0.19, 0.83)	50	0.63	(0.30, 0.96)
Week 24	46	0.63	(0.30, 0.97)	49	0.74	(0.40, 1.08)
Week 28	45	0.89	(0.51, 1.28)	48	1.00	(0.62, 1.39)
Week 32	42	0.98	(0.64, 1.31)	45	1.13	(0.77, 1.48)
Week 36	42	0.86	(0.52, 1.19)	45	0.95	(0.62, 1.28)
Week 40	42	1.06	(0.69, 1.44)	44	1.13	(0.76, 1.50)
Week 44	41	0.84	(0.50, 1.18)	43	0.90	(0.56, 1.24)
Week 48	41	1.02	(0.62, 1.41)	43	1.08	(0.70, 1.46)
Week 52	41	1.04	(0.65, 1.42)	43	1.10	(0.72, 1.47)
Follow up	52	-0.26	(-0.69, 0.17)	55	-0.17	(-0.59, 0.25)

Data Source: 201753 CSR Table 2.2, Table 2.4, Table 2.6, Table 2.8
Note: ESA non-users are only 3 subjects, and the summary statistics for ESA non-users are not shown in this table.

13.2.1.1.5.　Hgb 値が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）にあった被験者割合の推移

Efficacy PD 全体集団において、Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合はベースラインで 51%であった。投与 20 週時には大多数の被験者（76%）が目標範囲内に達し、投与 52 週時は 88%であった（図 20）。

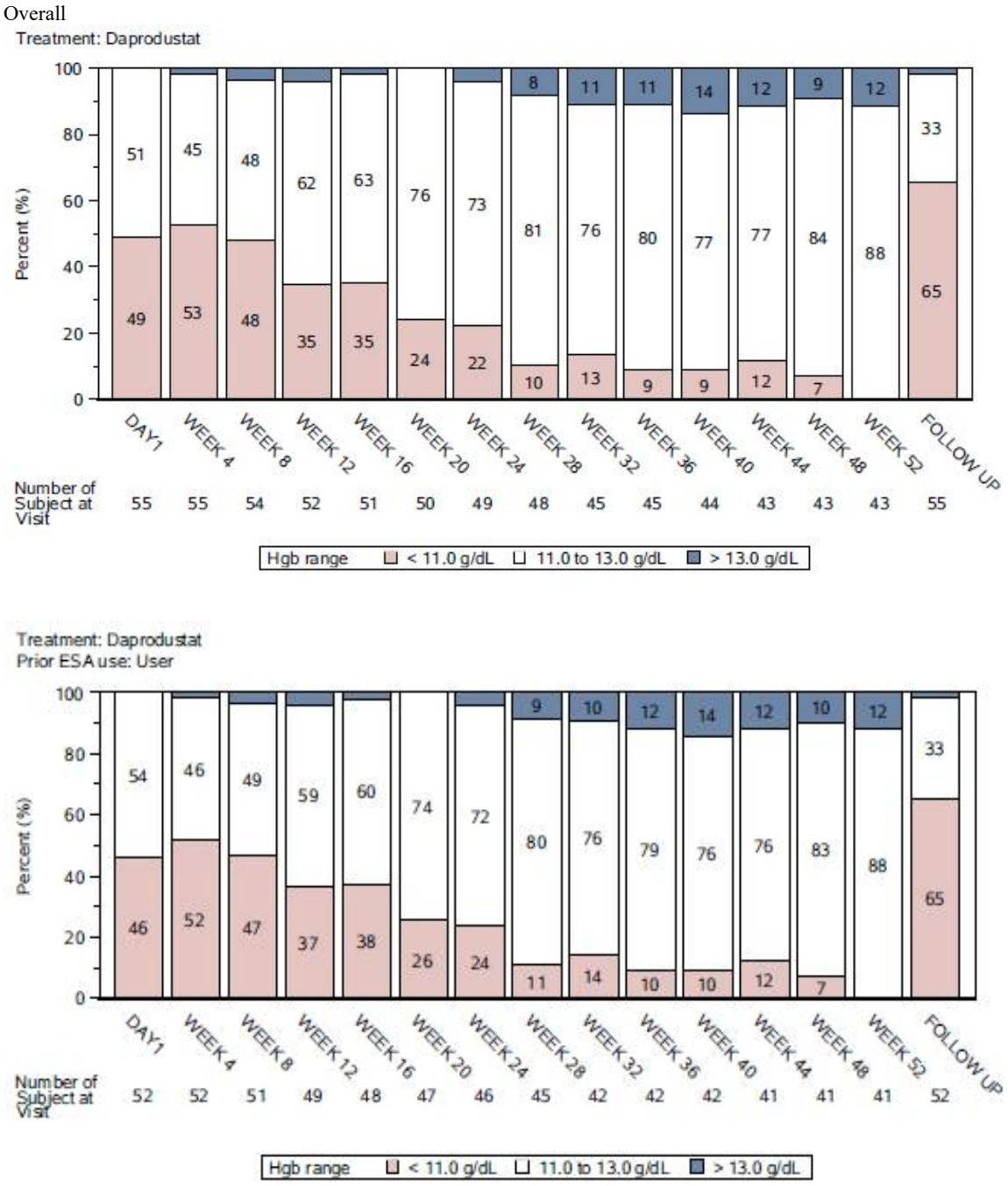


図 20　　Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合の推移（Efficacy PD 集団）

Data Source: 201753 CSR Figure 2.23, Figure 200.2 (post-hoc)

13.2.1.1.6.　有効性主要評価期間に Hgb 値が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）にあった期間の割合

Efficacy PD 全体集団において、投与 40～52 週時に Hgb 値が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）にあった期間及びその割合の平均値は 10.26 週間（85.73%）であった（表 90）。

表 90　投与 40～52 週時に Hgb 値が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）にあった期間の割合 （Efficacy PD 集団）

	ESA user	Overall
	Daprodustat (N=52)	Daprodustat (N=55)
Percent of time within target range		
N	42	44
Mean (SD)	85.05 (20.199)	85.73 (19.974)
P25	73.64	75.16
Median	100.00	100.00
P75	100.00	100.00
Min., Max.	32.5, 100.0	32.5, 100.0
Time (weeks) within target range		
n	42	44
Mean (SD)	10.17 (2.730)	10.26 (2.698)
P25	9.05	9.12
Median	11.95	12.00
P75	12.00	12.00
Min., Max.	1.4, 13.0	1.4, 13.0

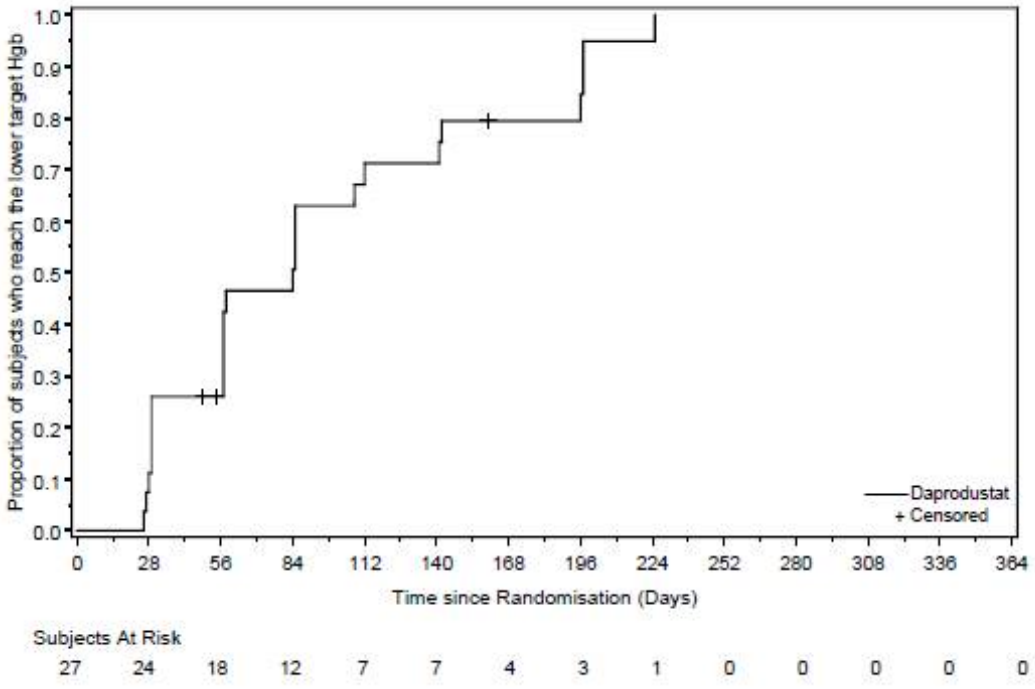
Data Source: 201753 CSR Table 2.39, Table 2.41
Note: Percent of time in range is calculated for subjects who have Hgb measurement on and after Week 40.
Note: On-therapy Hgb levels observed in both scheduled and unscheduled visits are included in a summary.
Note: ESA non-users are only 3 subjects, and the summary statistics for ESA non-users are not shown in this table.

13.2.1.1.7.　Hgb 値が目標範囲内（11.0 g/dL）に入るまでの時間（日数）

Hgb 値のベースラインが 11.0 g/dL 未満であった被験者を対象として、Hgb 値が目標範囲下限（11.0 g/dL）に到達するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 21 に示す。

Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでの時間（中央値）は、Efficacy PD 全体集団で 84.0 日であった（表 91）。

Overall



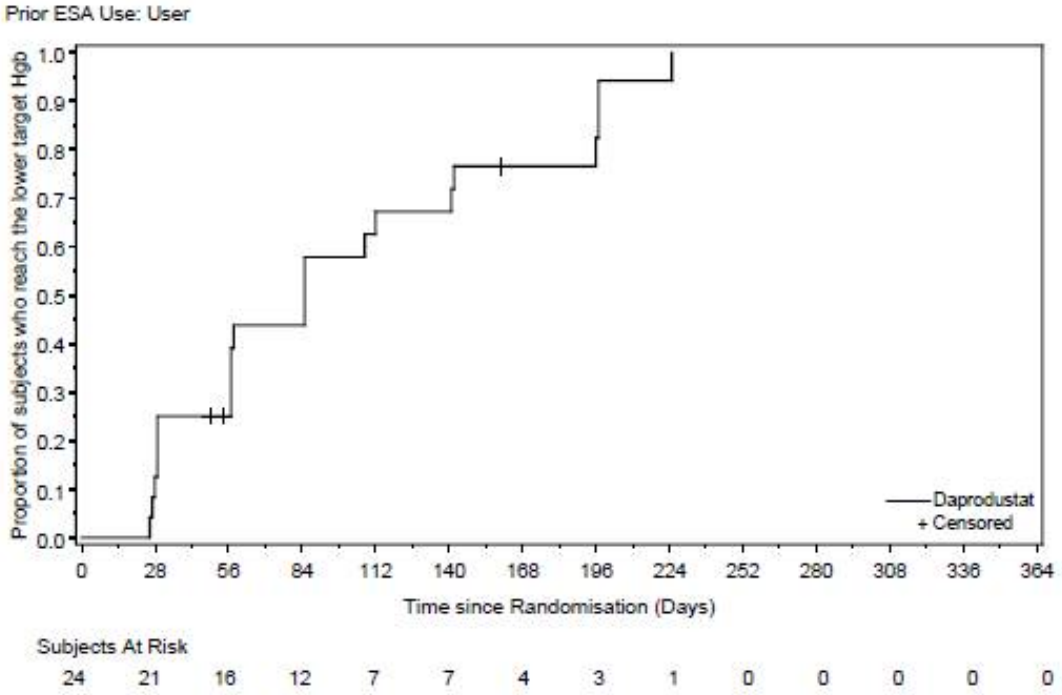


図 21　　Hgb 目標値下限（11.0 g/dL）に到達するまでの時間（日数）の Kaplan-Meier 曲線（Efficacy PD 集団）

Data Source: 201753 CSR Figure 2.25, Figure 2.27
Note: Subjects who did not reach the lower Hgb target are considered as censored cases.
Note: Subjects whose baseline Hgb ≥11.0 g/dL is excluded in this summary
Note: On-therapy Hgb levels observed in both scheduled and unscheduled visits are included in a summary.
Note: ESA non-users are only 3 subjects, and the summary statistics for ESA non-users are not shown in this table.

表 91　　Hgb 目標値下限（11.0 g/dL）に到達するまでの時間（日数）（Efficacy PD 集団）

	ESA user	Overall (ESA non-user/user)
	Daprodustat (N=52)	Daprodustat (N=55)
Time (days) to reach the lower target		
N	24	27
P25	43.0	29.0
Median	85.0	84.0
P75	142.0	141.0
Number of subjects who reach the lower target, n (%)	21 (88)	24 (89)

Data Source: 201753 CSR Table 2.43, Table 2.45
Note: Summary statistics are based on Kaplan-Meier estimation.
Note: Subjects who did not reach the lower Hgb target are considered as censored cases.
Note: Subjects whose baseline Hgb ≥ 11.0 g/dL are excluded in this summary.
Note: On-therapy Hgb levels observed in both scheduled and unscheduled visits are included in a summary.
Note: ESA non-users are only 3 subjects, and the summary statistics for ESA non-users are not shown in this table.

13.2.1.1.8.　　Hgb 値が 7.5 g/dL 未満となった被験者割合

治療期間中に Hgb 値が 7.5 g/dL 未満となった被験者は認められなかった。

13.2.1.1.9. 52 週時までの治療期間のいずれかの 4 週間に 2.0 g/dL 超の Hgb 上昇があった被験者割合

52 週時までの治療期間のいずれかの 4 週間において 2.0 g/dL 超の Hgb 上昇がみられた被験者は 11 例（20%）であった（表 92）。

表 92 52 週時までの治療期間のいずれかの 4 週間に 2.0 g/dL 超の Hgb 上昇があった被験者割合（Efficacy PD 集団）

	ESA non-user	ESA user	Overall (ESA non-user/user)
	Daprodustat (N=3)	Daprodustat (N=52)	Daprodustat (N=55)
Number of subjects, n (%)	0	11 (21)	11 (20)

Data Source: 201753 CSR Table 2.51, Table 2.53
Note: On-therapy Hgb values are included in a summary.

13.2.1.1.10. Hgb 値が 13.0 g/dL 超となった被験者割合及び回数

治療期間で Hgb 値（中央測定値）が 13.0 g/dL を超えた被験者数（割合）と回数は、28 例（51%）に 43 回であった（表 93）。

表 93 Hgb 値が 13.0 g/dL を超えた被験者数（割合）及び回数（Efficacy PD 集団）

	ESA non-user	ESA user	Overall (ESA non-user/user)
	Daprodustat (N=3)	Daprodustat (N=52)	Daprodustat (N=55)
Number of subjects, n (%)	2 (67)	26 (50)	28 (51)
Number of episodes	2	41	43

Data Source: 201753 CSR Table 2.55, Table 2.57
Note: Only subjects who have Hgb > 13.0 g/dL in central laboratory values are included. Subjects who have HemoCue Hgb > 13.0 g/dL may not be included.
Note: On-therapy Hgb levels observed in both scheduled and unscheduled visits are included in a summary.

13.2.1.2. 用量調節

13.2.1.2.1. 投与量及び投与量の分布

ダプロデュスタットの治療期間中の投与量の要約統計量の推移を表 94 に示す。ダプロデュスタットの開始用量は全ての PD 患者で 4 mg であり、投与 4 週時以降は 4 週毎に用量調節を行った。Efficacy PD 全体集団では、最終投与時の投与量の平均値（SD）は 7.5 mg（6.34）、中央値（25%点～75%点）は 6.0 mg（4.0～8.0）であった。

表 94　ダプロデュスタットの投与量（mg/日）の要約（Efficacy PD 集団）

Visit	n	Mean	SD	Min.	P25	Median	P75	Mode	Max.
ESA user (N=52)									
Day 1	52	4.0	0.00	4	4.0	4.0	4.0	4	4
Week 4	52	4.9	1.50	0	4.0	6.0	6.0	6	6
Week 8	49	5.8	2.30	0	4.0	6.0	8.0	6	8
Week 12	49	6.0	3.18	0	4.0	6.0	8.0	6	12
Week 16	48	6.8	3.76	0	4.0	6.0	8.0	4	18
Week 20	47	7.3	4.56	0	4.0	6.0	12.0	4	18
Week 24	45	8.3	5.34	0	4.0	8.0	12.0	4	18
Week 28	42	7.3	5.27	0	4.0	7.0	8.0	8	18
Week 32	42	7.0	5.50	0	4.0	6.0	8.0	8	24
Week 36	42	7.9	5.91	0	4.0	7.0	12.0	8	24
Week 40	42	6.8	6.39	0	2.0	6.0	8.0	4	24
Week 44	41	7.7	6.36	0	2.0	6.0	8.0	8	24
Week 48	41	7.5	6.75	0	2.0	6.0	8.0	8	24
Final [a]	52	7.6	6.50	0	3.0	6.0	8.0	6	24
Week 40 to 52 [b]	42	7.2	5.86	0	2.7	6.0	8.7	3	24
Overall (ESA non-user/user) (N=55)									
Day 1	55	4.0	0.00	4	4.0	4.0	4.0	4	4
Week 4	55	4.9	1.48	0	4.0	6.0	6.0	6	6
Week 8	52	5.7	2.24	0	4.0	6.0	8.0	6	8
Week 12	52	6.0	3.10	0	4.0	6.0	8.0	6	12
Week 16	51	6.8	3.65	0	4.0	6.0	8.0	4	18
Week 20	50	7.3	4.43	0	4.0	6.0	12.0	4	18
Week 24	48	8.3	5.21	0	4.0	8.0	12.0	4	18
Week 28	45	7.3	5.16	0	4.0	8.0	8.0	8	18
Week 32	45	6.8	5.43	0	4.0	6.0	8.0	8	24
Week 36	45	7.8	5.73	0	4.0	8.0	12.0	8	24
Week 40	44	6.7	6.26	0	2.0	6.0	8.0	4	24
Week 44	43	7.6	6.23	0	2.0	6.0	8.0	6	24
Week 48	43	7.3	6.61	0	2.0	6.0	8.0	8	24
Final [a]	55	7.5	6.34	0	4.0	6.0	8.0	6	24
Week 40 to 52 [b]	44	7.1	5.74	0	2.7	5.7	8.7	3	24

Data Source: 201753 Post-hoc Table 200.19, Table 200.21
a. Last visit of treatment exposure for each subject
b. Includes subjects who have at least one exposure record during Week 40 to 52.
Note: Actual dose is used in a summary.
Note: Dose of daprodustat is mg per day.
Note: ESA non-users are only 3 subjects, and the summary statistics for ESA non-users are not shown in this table.

ダプロデュスタット投与量の被験者分布を図 22 に示す。

Efficacy PD 全体集団では、最終投与時（投与中止も含む）の投与量は 1～12 mg を使用した被験者が 76%（42/55 例）を占め、18 mg 使用例が 11%（6/55 例）、24 mg 使用例が 5%（3/55 例）であった。

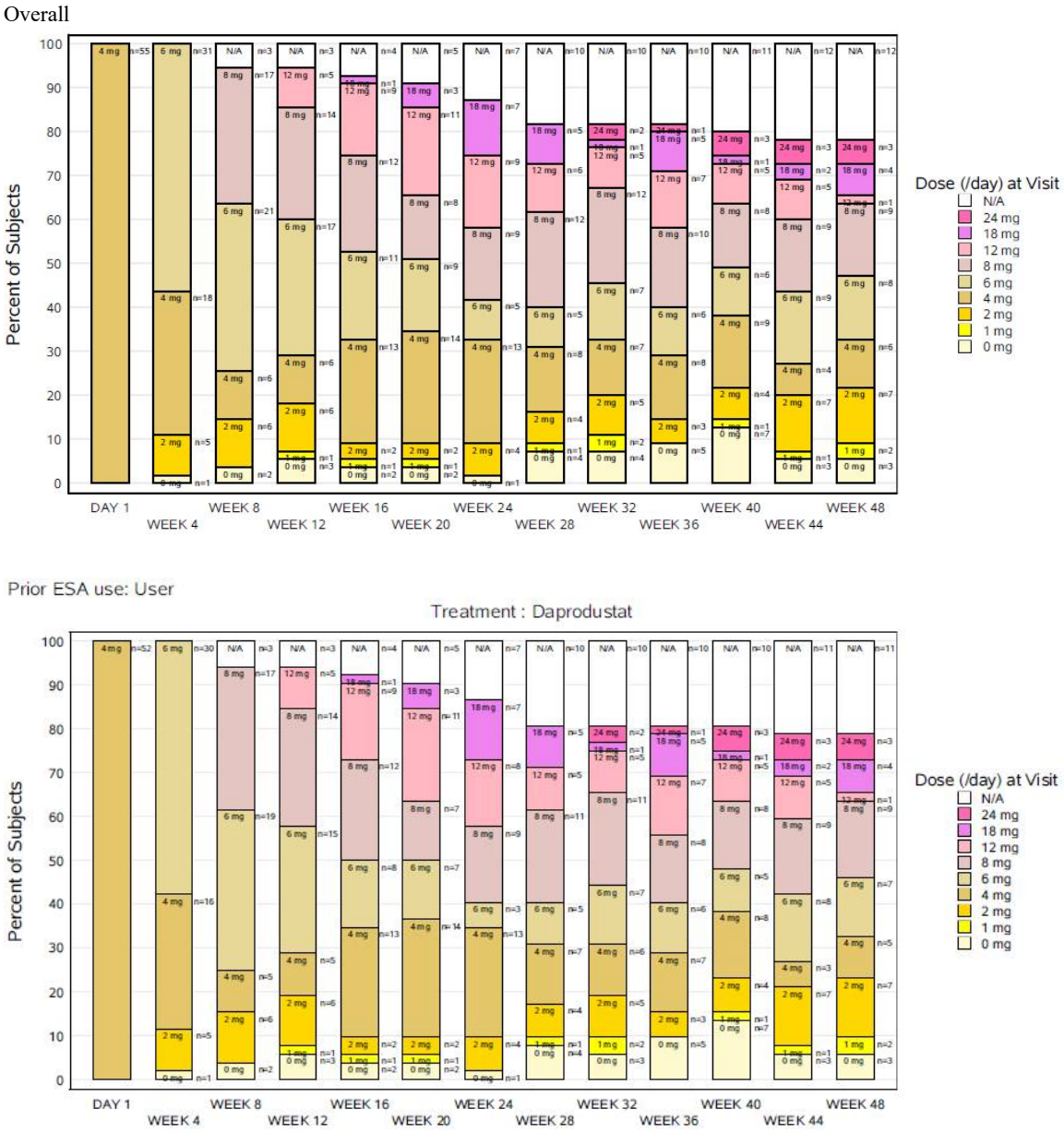


図 22　　ダプロデュスタット投与量の被験者分布（Efficacy PD 集団）

Data Source: 201753 Post-hoc Figure 200.19, Figure 200.22
Note: Dose subjects have actually taken is used for the graph.
Note: The final visit will be the last visit of treatment exposure for each subject.
Note: Only subjects who have been randomized in Cohort 3 have Week 2 visit.
Note: Dose at scheduled visit are summarized regardless of dose frequency.

13.2.1.2.2.　　Hgb 値が 13.0 g/dL 超となり休薬した期間

Efficacy PD 全体集団において、ヘモキューによる Hgb 測定値が 13.0 g/dL 超となり休薬した被験者の割合は 42%であり、休薬期間の中央値は 28.0 日（範囲：19～168 日）であった（表 95）。

表 95　Hgb 値が 13.0 g/dL 超となりダプロデュスタットを休薬した期間（日数）（Efficacy PD 集団）

	ESA user	Overall (ESA non-user/user)
	Daprodustat (N=52)	Daprodustat (N=55)
n [a] (%)	22 (42)	23 (42)
Mean (SD)	40.1 (30.93)	39.6 (30.33)
P25	28.0	28.0
Median	28.0	28.0
P75	50.0	50.0
Min, Max	19, 168	19, 168

Data Source: 201753 CSR Table 2.63, Table 2.65
Note: ESA non-users are only 3 subjects, and the summary statistics for ESA non-users are not shown in this table.
Note: Hemocue Hgb values are used for making decision of treatment interruption.
Note: On-therapy Hgb values at scheduled visit are included in a summary.
a. Only subjects who have Hgb > 13.0 g/dL of Hemocue are included.

13.2.1.2.3.　用量調節の回数

Efficacy PD 全体集団において、被験者のほとんど（98%）が治療期間中に用量調節を 1 回以上行い、用量調節回数の平均値は 5.5 回、中央値は 5.0 回（範囲：0～11 回）であった（表 96）。

表 96　用量調節の回数・時期の要約（Efficacy PD 集団）

		ESA user	Overall (ESA non-user/user)
		Daprodustat (N=52)	Daprodustat (N=55)
Number of Subjects with Dose Adjustments [a], n (%)		51 (98)	54 (98)
Number of Dose Adjustments [a]	n [c]	52	55
	Mean (SD)	5.6 (2.39)	5.5 (2.40)
	Min, Max	0, 11	0, 11
	Median	5.0	5.0
	Mode	5	5
Dose Adjustments Frequency [a], n (%)	0	1 (2)	1 (2)
	1	2 (4)	2 (4)
	2	1 (2)	2 (4)
	3	6 (12)	7 (13)
	4	6 (12)	6 (11)
	5	11 (21)	11 (20)
	6	7 (13)	7 (13)
	7	2 (4)	3 (5)
	8	11 (21)	11 (20)
	9	4 (8)	4 (7)
	10	0	0
	11	1 (2)	1 (2)
	12 or more	0	0

		ESA user	Overall (ESA non-user/user)
		Daprodustat (N=52)	Daprodustat (N=55)
Timing of Dose Adjustments [b], n (%)	Week 4	36 (69)	37 (67)
	Week 8	31 (60)	32 (58)
	Week 12	23 (44)	23 (42)
	Week 16	23 (44)	24 (44)
	Week 20	21 (40)	22 (40)
	Week 24	22 (42)	23 (42)
	Week 28	22 (42)	24 (44)
	Week 32	24 (46)	25 (45)
	Week 36	22 (42)	23 (42)
	Week 40	24 (46)	25 (45)
	Week 44	24 (46)	26 (47)
	Week 48	20 (38)	20 (36)
	Unscheduled	0	0

Data Source: 201753 Post-hoc Table 200.23, Table 200.25
Note: ESA non-users are only 3 subjects, and the summary statistics for ESA non-users are not shown in this table.
Note: Dose subjects have actually taken is used to count the number of dose adjustments.
a. Dose Adjustment algorithm is based on HemoCue Hgb values at scheduled visits.
b. % for timing of dose adjustments may sum to more than 100%. Subj. may have more than one adjustment.
c. All subjects, including those without dose adjustments, are included.

13.2.1.2.4. Hgb 値が目標範囲の下限に到達するまでに行った用量調節の回数

Efficacy PD 全体集団において、Hgb 値が目標範囲の下限に到達するまでに行った用量調節回数の中央値は 1.0 回（範囲：0～4 回）であった（表 97）。

表 97 Hgb 値が目標範囲の下限に到達するまでに行った用量調節の回数・時期の要約（Efficacy PD 集団）

		ESA user	Overall (ESA non-user/user)
		Daprodustat (N=52)	Daprodustat (N=55)
Number of Subjects with Dose Adjustments [a], n (%)		15 (71)	16 (67)
Number of Dose Adjustments [a]	n [c]	21	24
	Mean (SD)	1.6 (1.43)	1.5 (1.41)
	Min, Max	0, 4	0, 4
	Median	1.0	1.0
	Mode	0	0
Dose Adjustments Frequency [a], n (%)	0	6 (29)	8 (33)
	1	5 (24)	6 (25)
	2	4 (19)	4 (17)
	3	3 (14)	3 (13)
	4	3 (14)	3 (13)
	5	0	0
	6	0	0
	7	0	0
	8	0	0
	9	0	0
	10	0	0
	11	0	0
	12 or more	0	0

		ESA user	Overall (ESA non-user/user)
		Daprodustat (N=52)	Daprodustat (N=55)
Timing of Dose Adjustments [b], n (%)	Week 4	14 (67)	15 (63)
	Week 8	9 (43)	9 (38)
	Week 12	4 (19)	4 (17)
	Week 16	2 (10)	2 (8)
	Week 20	2 (10)	2 (8)
	Week 24	2 (10)	2 (8)
	Week 28	1 (5)	1 (4)
	Week 32	0	0
	Week 36	0	0
	Week 40	0	0
	Week 44	0	0
	Week 48	0	0
	Unscheduled	0	0

Data Source: 201753 Post-hoc Table 200.27, Table 200.29
Note: ESA non-users are only 3 subjects, and the summary statistics for ESA non-users are not shown in this table.
Note: Dose subjects have actually taken is used to count the number of dose adjustments.
a. Dose Adjustment algorithm is based on HemoCue Hgb values at scheduled visits.
b. % for timing of dose adjustments may sum to more or less than 100%. Subj. may have more than one dose adjustment.
c. Subj. whose baseline Hgb ≥ 11.0 g/dL or who does not reach the lower Hgb target during treatment period will be excluded from the summary.

13.2.1.3. 鉄使用

13.2.1.3.1. 経口鉄を使用した被験者割合

Efficacy PD 全体集団において、ベースラインで静脈内鉄を投与していた被験者はなく（治験実施計画書で併用禁止と規定）、経口鉄を使用していた被験者が 35%にみられた（表 98）。治療期間で経口鉄を使用した被験者割合は、治療期間全体で 60%、有効性主要評価期間で 50%であった。治療期間中に静脈内鉄を使用した被験者はいなかった。なお、経口鉄の集計には、鉄含有の高リン血症治療薬のうちリオナを含めたがピートルは含めなかった。

表 98 治療期間中に経口鉄を使用した被験者割合（Efficacy PD 集団）

		ESA user	Overall (ESA non-user/user)
		Daprodustat (N=52)	Daprodustat (N=55)
Baseline, n (%)	N	52	55
	Number of subjects with iron use	18 (35)	19 (35)
	Oral	18 (35)	19 (35)
	Other than Ferric citrate	12 (23)	13 (24)
	Ferric citrate	6 (12)	6 (11)
	Intravenous	0	0
Overall, n (%)	N	52	55
	Number of subjects with iron use	31 (60)	33 (60)
	Oral	31 (60)	33 (60)
	Other than Ferric citrate	24 (46)	26 (47)
	Ferric citrate	9 (17)	9 (16)
	Intravenous	0	0

		ESA user	Overall (ESA non-user/user)
		Daprodustat (N=52)	Daprodustat (N=55)
Week 40 to 52, n (%)	N	42	44
	Number of subjects with iron use	21 (50)	22 (50)
	Oral	21 (50)	22 (50)
	Other than Ferric citrate	16 (38)	17 (39)
	Ferric citrate	5 (12)	5 (11)
	Intravenous	0	0

Data Source: 201753 CSR Table 2.87, Table 200.13 (post-hoc)
Note: ESA non-users are only 3 subjects, and the summary statistics for ESA non-users are not shown in this table.
Note: Percentages for subjects with iron use may sum to more or less than 100%. Subjects may take both oral and IV iron dose.
Note: Subjects who used ferric citrate are counted as oral iron use.

13.2.1.3.2. 治療期間中の経口鉄の投与量

治療期間中に経口鉄を使用した被験者における経口鉄の投与量の月平均値、及び全ての被験者を対象とした経口鉄の投与量の月平均値を表 99 に示す。

表 99 治療期間中における経口鉄の用量の月平均値（Efficacy PD 集団）

		Overall (ESA non-user/user)
		Daprodustat (N=55)
Monthly average (mg) in only subjects using Oral iron [a]		
Baseline	N	21
	Mean (SD)	5138.64 (7709.504)
	P25	1521.88
	Median	1521.88
	P75	5661.38
	Min, Max	508.3, 33968.3
Overall	N	33
	Mean (SD)	4114.47 (6524.337)
	P25	1020.11
	Median	1729.67
	P75	3856.81
	Min, Max	175.1, 33968.3
Primary Efficacy Evaluation Period	N	22
	Mean (SD)	6077.35 (7769.057)
	P25	1521.88
	Median	3195.94
	P75	6087.50
	Min, Max	1014.6, 33968.3
Monthly average (mg) in all subjects [b]		
Baseline	N	55
	Mean (SD)	1962.02 (5325.552)
	P25	0.00
	Median	0.00
	P75	1521.88
	Min, Max	0.0, 33968.3
Overall	N	55
	Mean (SD)	2468.68 (5418.767)
	P25	0.00
	Median	700.48
	P75	3043.75
	Min, Max	0.0, 33968.3

		Overall (ESA non-user/user)
		Daprodustat (N=55)
Primary Efficacy Evaluation Period	N	44
	Mean (SD)	3038.67 (6239.034)
	P25	0.00
	Median	507.29
	P75	3195.94
	Min, Max	0.0, 33968.3

Data Source: 201753 CSR Table 2.81
Note: ESA non-users are only 3 subjects, and the summary statistics for ESA non-users are not shown in this table.
Note: Baseline is defined as a monthly average from screening to Day 1. Sucroferric oxyhydroxide is not included as an oral iron in this summary.
a. Summary statistics are based on subjects who used oral iron during the treatment period.
b. Summary statistics are based on all subjects including those who did not use oral iron during the treatment period.

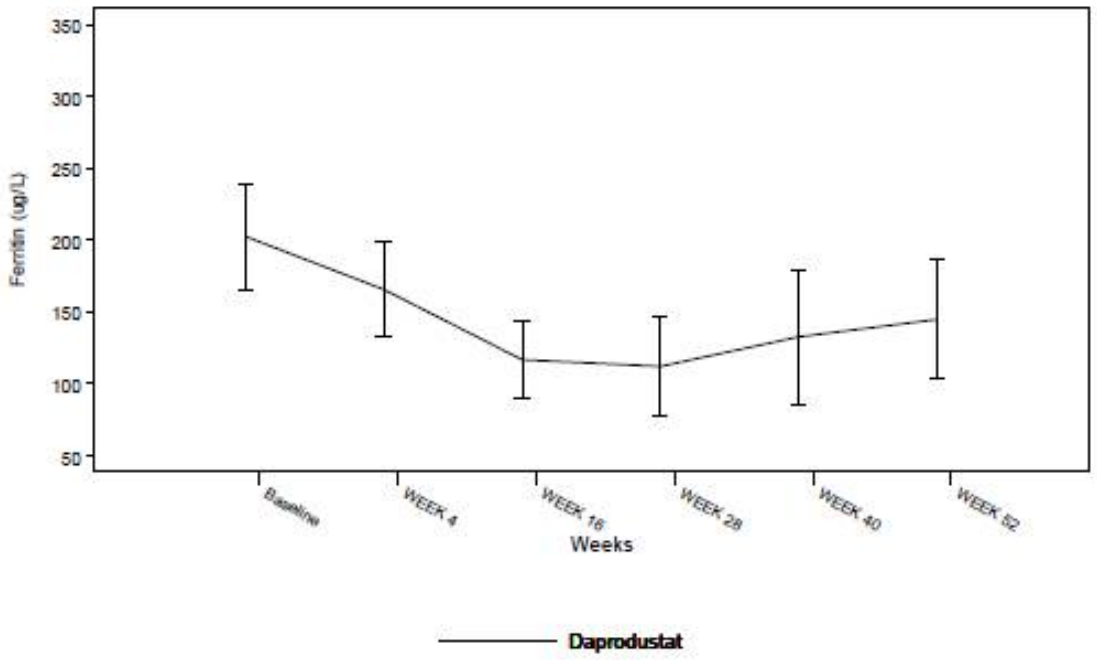
13.2.1.4. 鉄代謝の指標

13.2.1.4.1. フェリチン、トランスフェリン飽和度（TSAT）

フェリチン

Efficacy PD 全体集団において、フェリチンは治療期間を通してベースラインから低下した（図 23、表 100）。

Overall



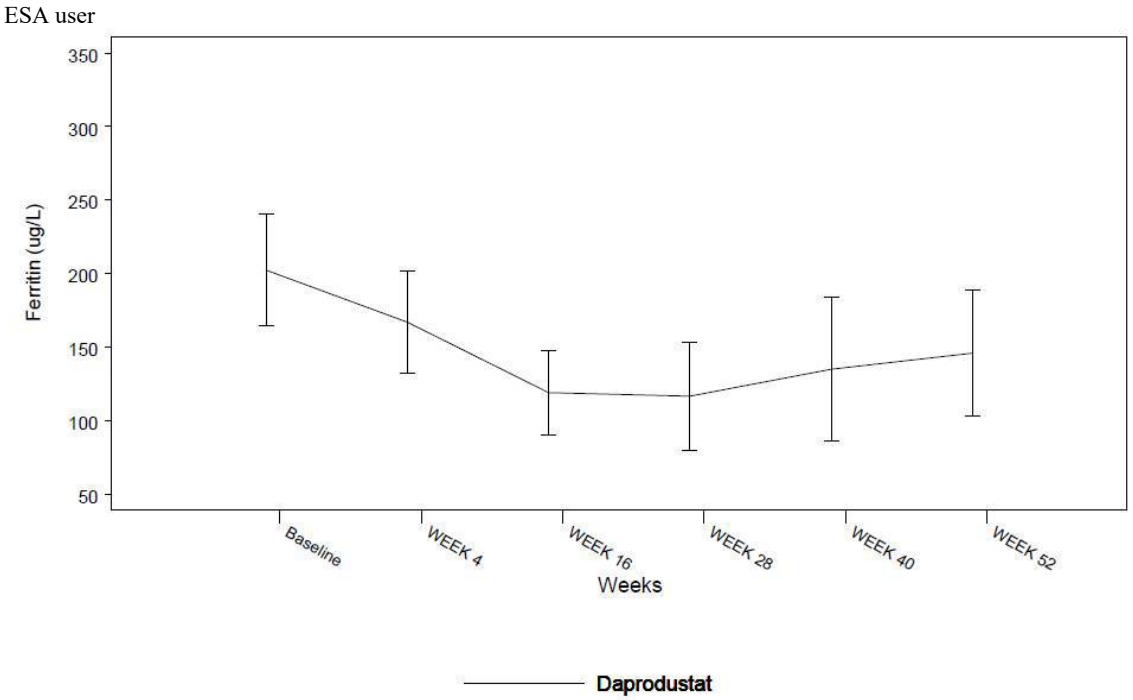


図 23　　フェリチンの平均値及び 95%信頼区間の経時的推移（Efficacy PD 集団）

Data Source: 201753 CSR Figure 2.59, Figure 200.10 (post-hoc)

表 100　　フェリチンのベースラインからの変化量（μg/L）の調整済み平均値と 95%信頼区間（Efficacy PD 集団）

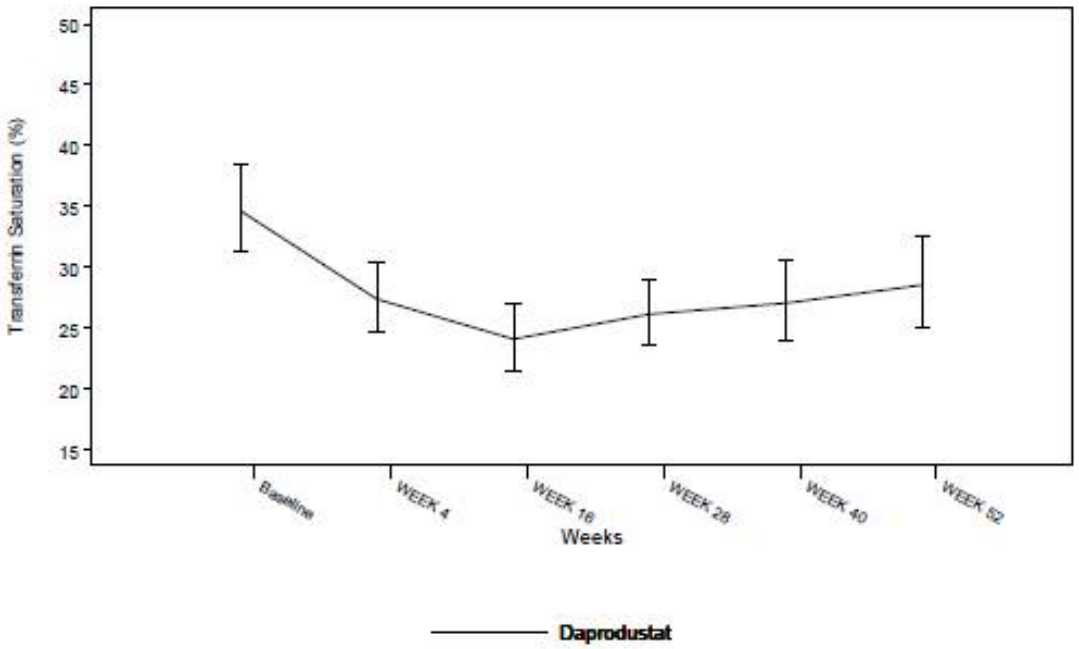
	ESA user			Overall (ESA non-user/user)		
	Daprodustat (N=52)			Daprodustat (N=55)		
Visit	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI
Baseline	52	202.3	(164.1, 240.5)	55	202.5	(165.9, 239.2)
Change from baseline						
Week 4	52	-35.0	(-48.9, -21.2)	55	-36.4	(-49.8, -23.1)
Week 16	48	-80.0	(-103.1, -56.9)	51	-81.8	(-103.7, -59.9)
Week 28	45	-85.0	(-108.1, -62.0)	48	-89.1	(-111.6, -66.7)
Week 40	42	-72.6	(-112.7, -32.5)	44	-74.6	(-112.7, -36.4)
Week 52	41	-63.2	(-102.2, -24.1)	43	-63.6	(-101.0, -26.2)

Data Source: 201753 CSR Table 2.91, Table 2.93, Table 2.111, Table 2.113
Note: ESA non-users are only 3 subjects, and the summary statistics for ESA non-users are not shown in this table.
Note: Baseline value is derived from the latest pre-dose assessment. Baseline is shown as 'Mean' and '95% CI' in this table.
Note: For adjusted values, analysis is performed by a MMRM with covariates of baseline, visit, baseline-by-visit interaction.

トランスフェリン飽和度（TSAT）

Efficacy PD 全体集団において、TSAT は治療期間を通してベースラインから低下した（図 24、表 101）。

Overall



ESA user

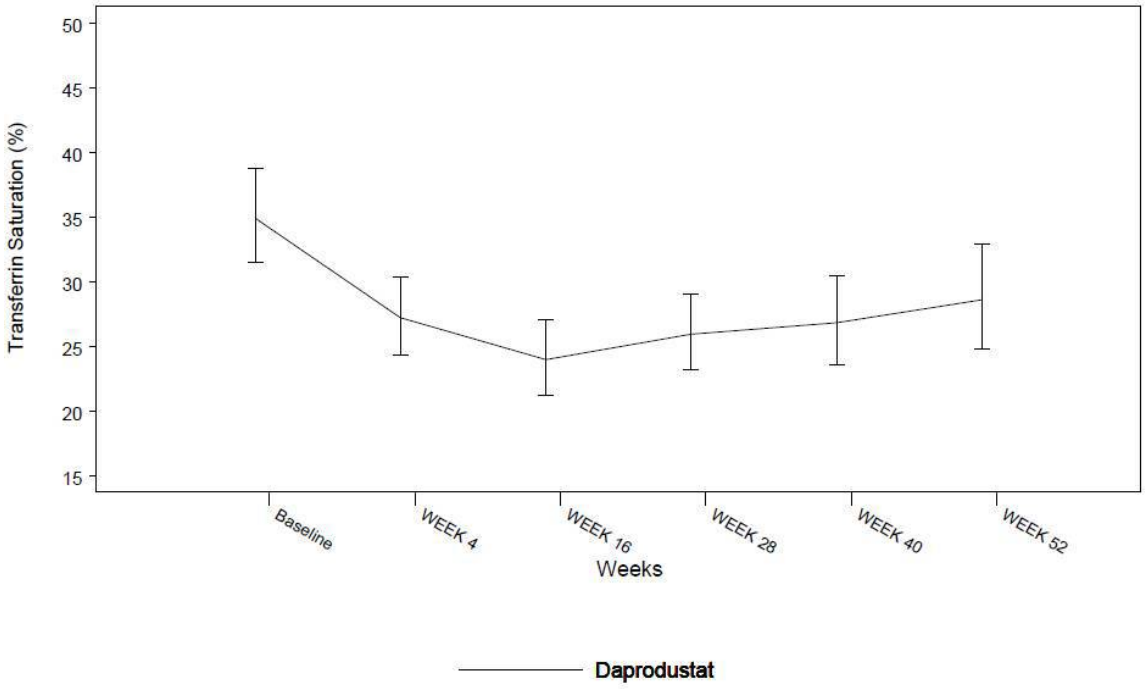


図 24　　TSAT の幾何平均値及び 95%信頼区間の経時的推移（Efficacy PD 集団）

Data Source: 201753 CSR Figure 2.61, Figure 200.12 (post-hoc)

表 101　TSAT のベースラインからの変化率の調整済み幾何平均値と 95%信頼区間（Efficacy PD 集団）

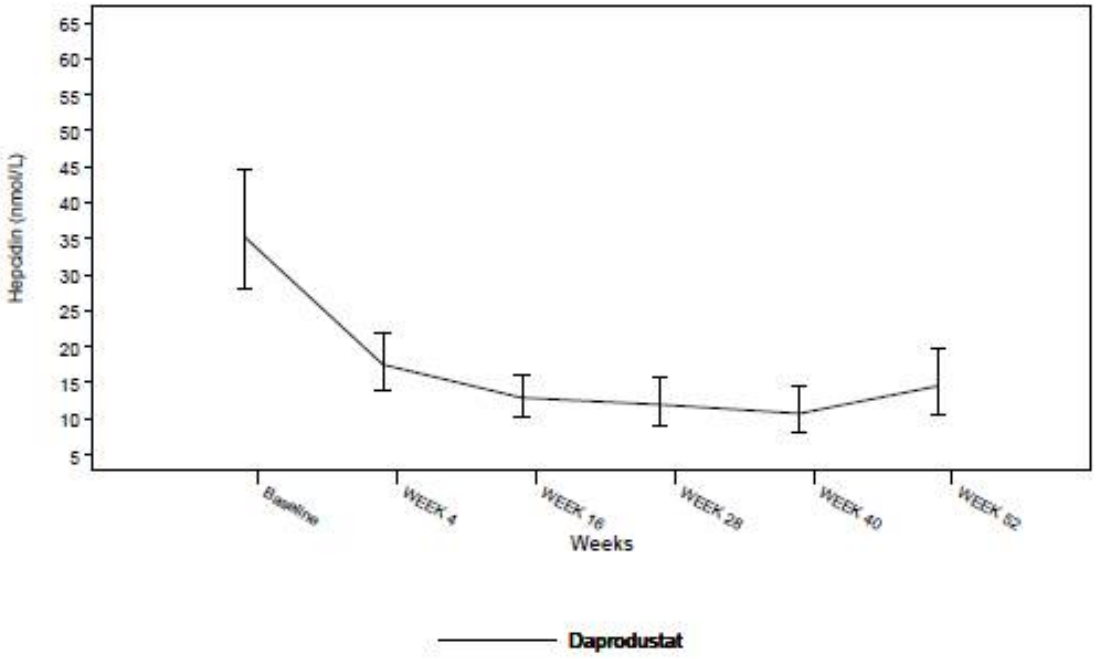
Visit	ESA user			Overall (ESA non-user/user)		
	Daprodustat (N=52)			Daprodustat (N=55)		
	n	Adjusted Geometric Mean	95% CI	n	Adjusted Geometric Mean	95% CI
Baseline [a]	52	34.9	(31.4, 38.7)	55	34.6	(31.2, 38.4)
Percent change from baseline [b]						
Week 4	52	-20.6	(-28.8, -11.5)	55	-19.2	(-27.2, -10.4)
Week 16	48	-30.3	(-38.3, -21.2)	51	-29.1	(-36.9, -20.5)
Week 28	45	-24.0	(-32.0, -15.0)	48	-22.6	(-30.4, -14.0)
Week 40	42	-21.0	(-30.0, -10.8)	44	-19.5	(-28.3, -9.5)
Week 52	41	-15.5	(-26.5, -2.9)	43	-14.7	(-25.4, -2.6)

Data Source: 201753 CSR Table 2.95, Table 2.97, Table 2.115, Table 2.117
Note: ESA non-users are only 3 subjects, and the summary statistics for ESA non-users are not shown in this table.
Note: Baseline value is derived from the latest pre-dose assessment. Baseline values are shown as “Geometric Mean” and “95%CI” in this table.
Note: For adjusted values, analysis is performed by a MMRM with covariates of baseline, visit, baseline-by-visit interaction.
a. Geometric Mean: exp(mean on log scale). 95% CI for Geometric Mean: [exp(lower limit on log scale), exp(upper limit on log scale)]
b. This is relative % (% of a %), not absolute. % Change: 100*(exp(mean change on log scale)-1). % Change 95% CI: [100*(exp(lower limit on log scale)-1), 100*(exp(upper limit on log scale)-1)]

13.2.1.4.2.　ヘプシジン

Efficacy PD 全体集団において、ヘプシジンは治療期間を通してベースラインから低下した（図 25、表 102）。

Overall



ESA user

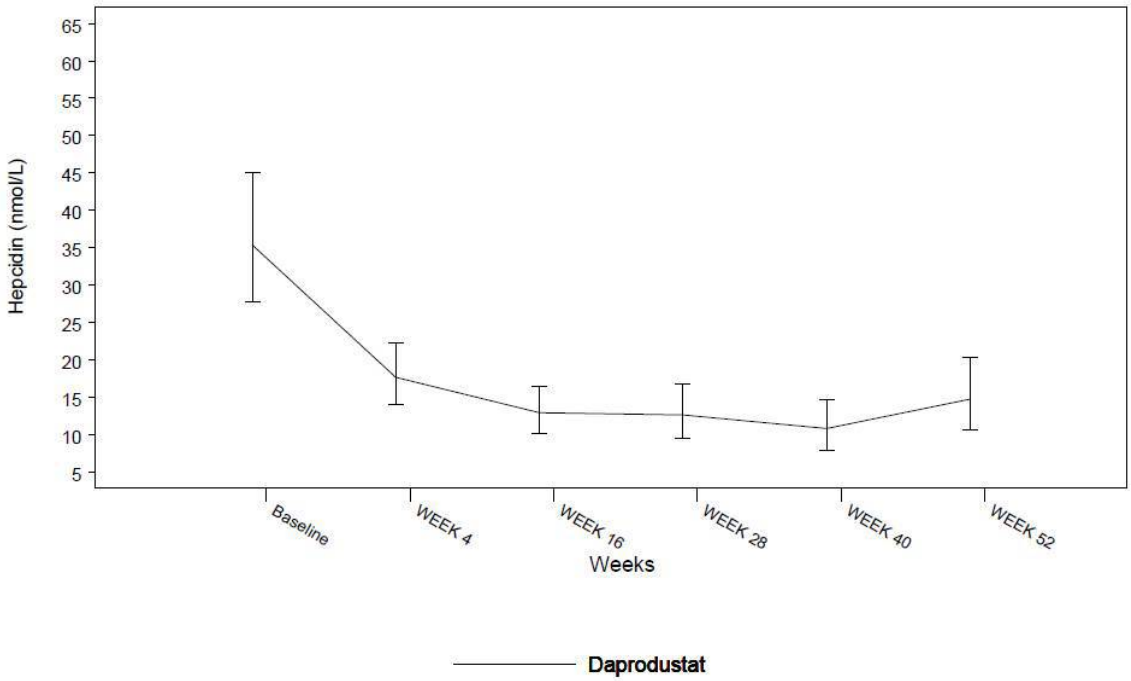


図 25　　ヘプシジンの幾何平均値及び 95%信頼区間の経時的推移（Efficacy PD 集団）

Data Source: 201753 CSR Figure 2.63, Figure 200.14 (post-hoc)
Note: If a laboratory value has a non-detectable level reported in the database, where the numeric value is missing, the value is not included in a summary.

表 102　　ヘプシジンのベースラインからの変化率の調整済み幾何平均値と 95%信頼区間（Efficacy PD 集団）

Visit	ESA user			Overall (ESA non-user/user)		
	Daprodustat (N=52)			Daprodustat (N=55)		
	n	Adjusted Geometric Mean	95% CI	n	Adjusted Geometric Mean	95% CI
Baseline [a] (nmol/L)	52	35.37	(27.74, 45.10)	54	35.30	(27.91, 44.64)
Percent Change from baseline [b]						
Week 4	51	-49.12	(-58.20, -38.07)	53	-49.79	(-58.57, -39.15)
Week 16	46	-62.51	(-70.16, -52.90)	48	-62.59	(-69.95, -53.42)
Week 28	37	-64.20	(-71.89, -54.39)	39	-65.37	(-72.61, -56.22)
Week 40	37	-67.82	(-76.44, -56.04)	39	-67.91	(-76.10, -56.91)
Week 52	38	-54.51	(-67.06, -37.18)	40	-54.77	(-66.82, -38.33)

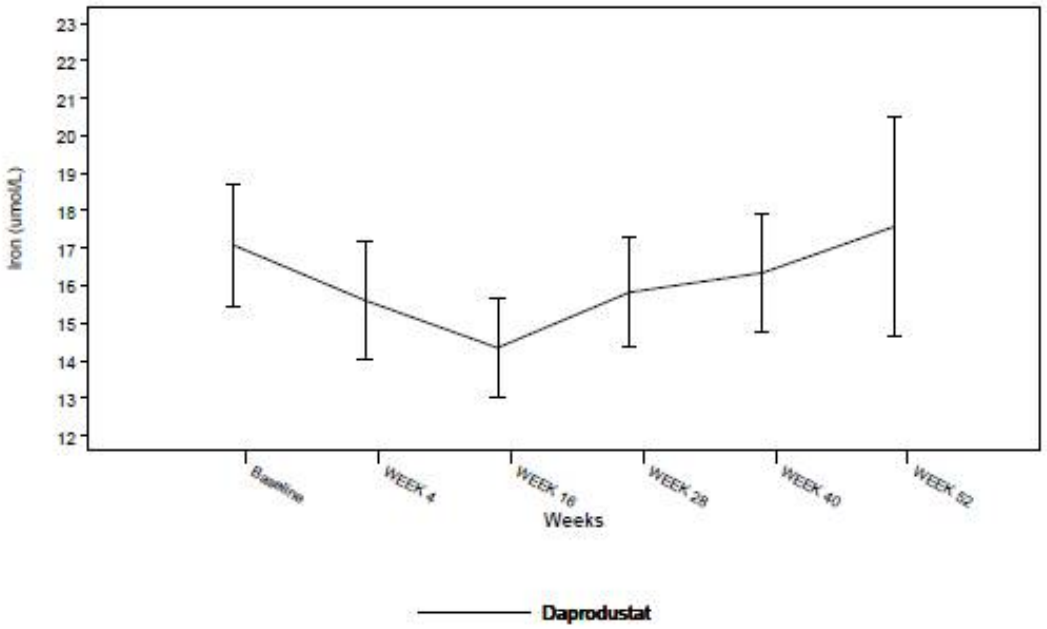
Data Source: 201753 CSR Table 2.99, Table 2.101, Table 2.119, Table 2.121
Note: ESA non-users are only 3 subjects, and the summary statistics for ESA non-users are not shown in this table.
Note: Baseline value is derived from the latest pre-dose assessment. Baseline values are shown as “Geometric Mean” and “95%CI” in this table.
Note: For adjusted values, analysis is performed by a MMRM with covariates of baseline, visit, baseline-by-visit interaction.
a. Geometric Mean: exp(mean on log scale). 95% CI for Geometric Mean: [exp(lower limit on log scale), exp(upper limit on log scale)]
b. % Change: 100*(exp(mean change on log scale)-1). % Change 95% CI: [100*(exp(lower limit on log scale)-1), 100*(exp(upper limit on log scale)-1)]

13.2.1.4.3. 血清鉄、総鉄結合能（TIBC）

血清鉄

Efficacy PD 全体集団において、血清鉄は投与開始後にベースラインから低下したのち、投与 52 週時にはベースライン付近まで上昇した（図 26、表 103）。

Overall



ESA user

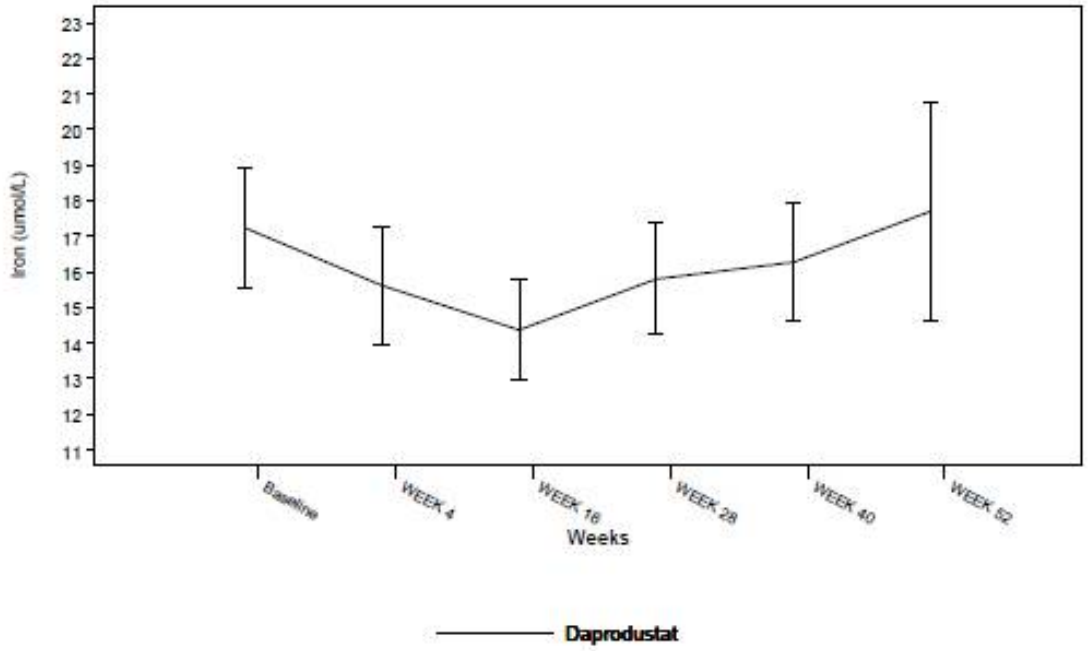


図 26 血清鉄の平均値及び 95%信頼区間の経時的推移（Efficacy PD 集団）

Data Source: 201753 CSR Figure 2.65, Figure 200.16 (post-hoc)

表 103　血清鉄のベースラインからの変化量（μmol/L）の調整済み平均値と 95%信頼区間（Efficacy PD 集団）

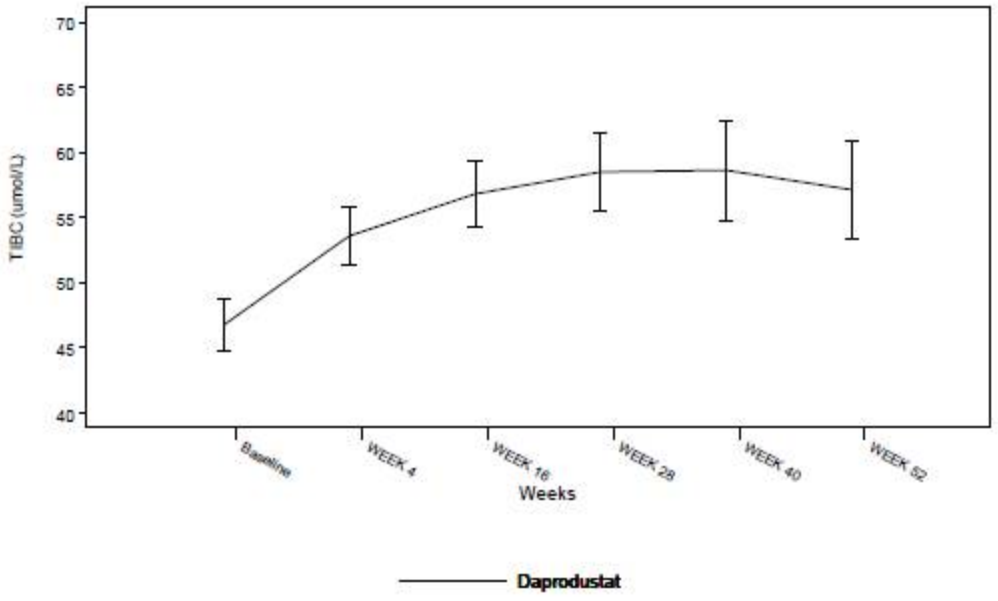
	ESA user			Overall (ESA non-user/user)		
	Daprodustat (N=52)			Daprodustat (N=55)		
Visit	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI
Baseline	52	17.2	(15.6, 18.9)	55	17.1	(15.4, 18.7)
Change from baseline						
Week 4	52	-1.3	(-3.0, 0.3)	55	-1.2	(-2.7, 0.4)
Week 16	48	-2.6	(-4.0, -1.2)	51	-2.4	(-3.8, -1.1)
Week 28	45	-1.2	(-2.8, 0.4)	48	-1.0	(-2.5, 0.5)
Week 40	42	-0.6	(-2.2, 1.0)	44	-0.4	(-1.9, 1.2)
Week 52	41	0.9	(-2.1, 4.0)	43	1.0	(-1.9, 3.9)

Data Source: 201753 CSR Table 2.103, Table 2.105, Table 2.123, Table 2.125
Note: ESA non-users are only 3 subjects, and the summary statistics for ESA non-users are not shown in this table.
Note: Baseline value is derived from the latest pre-dose assessment. Baseline is shown as 'Mean' and '95% CI' in this table.
Note: For adjusted values, analysis is performed by a MMRM with covariates of baseline, visit, baseline-by-visit interaction.

総鉄結合能（TIBC）

Efficacy PD 全体集団において、TIBC は治療期間を通してベースラインから上昇した（図 27、表 104）。

Overall



ESA user

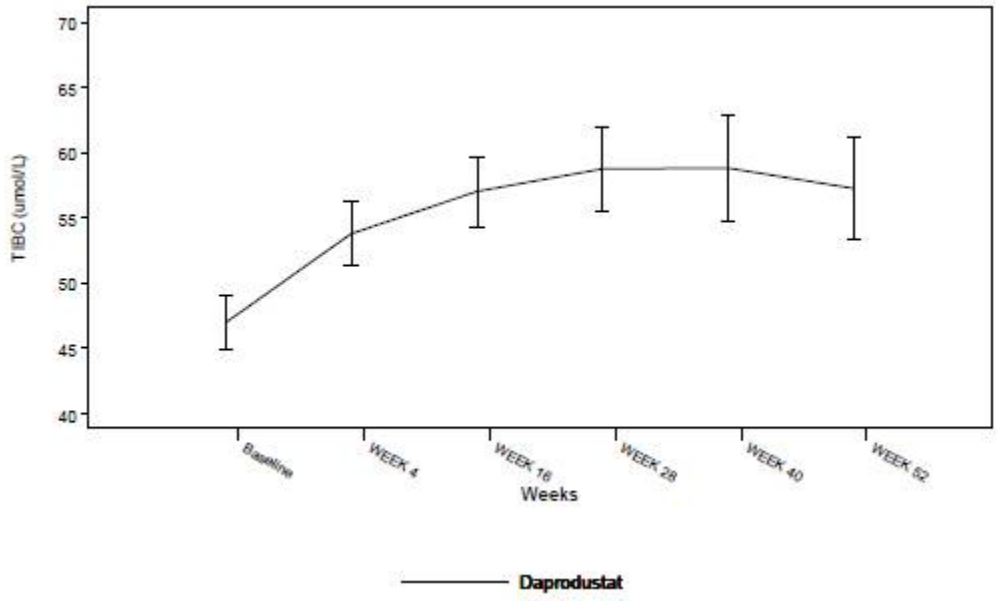


図 27　TIBC の平均値及び 95%信頼区間の経時的推移（Efficacy PD 集団）

Data Source: 201753 CSR Figure 2.67, Figure 200.18 (post-hoc)

表 104　TIBC のベースラインからの変化量（μmol/L）の調整済み平均値と 95%信頼区間（Efficacy PD 集団）

	ESA user			Overall (ESA non-user/user)		
	Daprodustat (N=52)			Daprodustat (N=55)		
Visit	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI
Baseline	52	47.0	(44.9, 49.0)	55	46.8	(44.8, 48.7)
Change from baseline						
Week 4	52	6.8	(5.6, 8.1)	55	6.9	(5.7, 8.0)
Week 16	48	9.5	(7.5, 11.4)	51	9.5	(7.7, 11.3)
Week 28	45	11.0	(8.6, 13.3)	48	11.0	(8.8, 13.2)
Week 40	42	11.0	(7.9, 14.2)	44	11.0	(8.0, 14.0)
Week 52	41	9.7	(6.6, 12.7)	43	9.6	(6.8, 12.5)

Data Source: 201753 CSR Table 2.107, Table 2.109, Table 2.127, Table 2.129
Note: ESA non-users are only 3 subjects, and the summary statistics for ESA non-users are not shown in this table.
Note: Baseline value is derived from the latest pre-dose assessment. Baseline is shown as 'Mean' and '95% CI' in this table.
Note: For adjusted values, analysis is performed by a MMRM with covariates of baseline, visit, baseline-by-visit interaction.

13.2.2.　患者報告アウトカム

13.2.2.1.　SF-36

SF-36 の項目（8 つの項目及びサマリースコア）の全てにおいて、ND 患者と同様に、52 週時にベースラインからの減少を示した。（表 105）。

表 105　SF-36 スコアのベースラインからの変化量（Efficacy PD 集団）

	ESA user			Overall (ESA non-user/user)		
	Daprodustat (N=52)			Daprodustat (N=55)		
Visit	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Physical Component Summary (PCS)						
Baseline	52	49.456	5.7241	55	49.558	5.6195
Change from baseline						
Week 12	49	-1.923	4.6783	52	-1.676	4.6594
Week 28	43	-2.858	4.9337	46	-2.933	5.2149
Week 52	41	-2.631	5.5516	43	-2.786	5.5466
Mental Component Summary (MCS)						
Baseline	52	51.854	8.6169	55	52.166	8.4902
Change from baseline						
Week 12	49	-2.964	11.4625	52	-2.812	11.1400
Week 28	43	0.609	8.8605	46	0.620	8.5701
Week 52	41	-1.657	9.7344	43	-1.682	9.5185
Physical Functioning (norm-based score)						
Baseline	52	49.429	7.8627	55	49.593	7.7558
Change from baseline						
Week 12	49	-2.471	4.3808	52	-2.254	4.3802
Week 28	43	-2.189	5.4405	46	-2.381	5.7602
Week 52	41	-3.613	6.6742	43	-3.579	6.5186
Role-Physical (norm-based score)						
Baseline	52	50.811	8.6982	55	51.155	8.5759
Change from baseline						
Week 12	49	-3.280	9.7862	52	-3.090	9.5253
Week 28	43	0.666	9.2478	46	0.335	9.1656
Week 52	41	-2.148	8.7301	43	-2.355	8.6928
Bodily Pain (norm-based score)						
Baseline	52	54.584	7.5125	55	54.927	7.4416
Change from baseline						
Week 12	49	-2.449	9.6646	52	-2.308	9.3938
Week 28	43	-5.425	9.1370	46	-5.311	8.9396
Week 52	41	-3.254	9.5632	43	-3.543	9.6505
General Health (norm-based score)						
Baseline	52	43.652	6.5364	55	43.427	6.4315
Change from baseline						
Week 12	49	-0.981	5.9226	52	-0.611	5.9709
Week 28	43	-1.077	4.9421	46	-0.796	4.9087
Week 52	41	-0.581	4.7004	43	-0.554	4.6381
Vitality (norm-based score)						
Baseline	52	52.924	8.5386	55	53.017	8.3292
Change from baseline						
Week 12	49	-1.889	7.2476	52	-1.571	7.1771
Week 28	43	-1.962	7.2328	46	-2.071	7.3740
Week 52	41	-2.390	6.3019	43	-2.785	6.8367
Social Functioning (norm-based score)						
Baseline	52	51.131	7.7709	55	51.437	7.6606
Change from baseline						
Week 12	49	-2.824	12.0642	52	-2.661	11.7229
Week 28	43	-0.575	10.6878	46	-0.537	10.3264
Week 52	41	-1.930	11.1011	43	-1.840	10.8413
Role-Emotional (norm-based score)						
Baseline	52	50.208	10.5639	55	50.505	10.3414
Change from baseline						
Week 12	49	-4.674	15.6068	52	-4.405	15.1808
Week 28	43	-0.178	11.8949	46	-0.166	11.4917
Week 52	41	-3.724	13.2080	43	-3.640	12.9022

	ESA user			Overall (ESA non-user/user)		
	Daprodustat (N=52)			Daprodustat (N=55)		
Visit	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Mental Health (norm-based score)						
Baseline	52	52.239	7.9930	55	52.628	7.9569
Change from baseline						
Week 12	49	-1.971	9.2010	52	-1.953	8.9311
Week 28	43	0.692	7.1994	46	0.593	6.9721
Week 52	41	-0.785	7.3999	43	-0.864	7.2508

Data Source: 201753 CSR Table 4.2, Table 4.4, Table 4.6, Table 4.8
Note: ESA non-users are only 3 subjects, and the summary statistics for ESA non-users are not shown in this table.
Note: 2009 U.S. general population was used for the calculation of norm-based score.

13.2.2.2. EQ-5D-5L、EQ-VAS

EQ-5D-5L 効用値は、投与 12 週時、28 週時及び 52 週時にベースラインからの明らかな変化はみられなかった（表 106）。

表 106 EQ-5D-5L 効用値のベースラインからの変化量（Efficacy PD 集団）

	ESA user			Overall (ESA non-user/user)		
	Daprodustat (N=52)			Daprodustat (N=55)		
Visit	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Baseline	52	0.8636	0.14900	55	0.8710	0.14814
Change from baseline						
Week 12	49	-0.0212	0.12603	52	-0.0200	0.12237
Week 28	43	-0.0495	0.10393	46	-0.0503	0.10300
Week 52	41	-0.0521	0.14752	43	-0.0569	0.14958

Data Source: 201753 CSR Table 4.14, Table 4.16, Table 4.18, Table 4.20
Note: ESA non-users are only 3 subjects, and the summary statistics for ESA non-users are not shown in this table.
Note: Index Values are carried out using "EQ-5D-5L_Crosswalk_Index_Value_Calculator.v2" (can be downloaded from the EuroQol website). Japan specific value set is used.

EQ-VAS スコアは、投与 12 週時、28 週時及び 52 週時にベースラインからの明らかな変化はみられなかった（表 107）。

表 107 EQ-VAS スコアのベースラインからの変化量（Efficacy PD 集団）

	ESA user			Overall (ESA non-user/user)		
	Daprodustat (N=52)			Daprodustat (N=55)		
Visit	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Baseline	52	75.7	18.67	55	75.6	18.19
Change from baseline						
Week 12	49	-0.6	18.30	52	0.4	18.36
Week 28	43	-3.3	19.30	46	-2.7	18.85
Week 52	41	-1.3	12.12	43	-1.4	11.90

Data Source: 201753 CSR Table 4.22, Table 4.24, Table 4.26, Table 4.28
Note: ESA non-users are only 3 subjects, and the summary statistics for ESA non-users are not shown in this table.

13.3. 安全性

13.3.1. 治験薬の曝露

曝露期間の中央値は 365.0 日（範囲 27～370 日）であった（表 108）。最も多かった曝露期間カテゴリーは 6 ヵ月超 12 ヵ月であり、63%の被験者が該当した。

1 日投与量の中央値は 5.9 mg/日、平均値（±SD）は 6.4±3.19 mg/日であった。

表 108　治験薬の曝露状況（PD - Safety 集団）

		Daprodustat (N=56)
Time on study treatment [a] (days)	n	56
	Mean (SD)	313.7 (102.87)
	Median	365.0
	Min, Max	27, 370
	<3 months, n (%)	4 (7)
	3 months to 6 months, n (%)	5 (9)
	>6 months to 12 months, n (%)	35 (63)
	>12 months, n (%)	12 (21)
Subject daily dose - daprodustat [b] (mg/day)	n	56
	Mean (SD)	6.4 (3.19)
	Median	5.9
	Min, Max	2, 16
Cumulative dose - daprodustat (mg)	n	56
	Mean (SD)	2057.7 (1336.29)
	Median	1771.0
	Min, Max	108, 5846

Data Source: 201753 post-hoc Table 100.3
Note: 1 month=30.4375 days
a. The time on study drug does not exclude dose interruptions.
b. The subject daily dose (the cumulative dose divided by the duration of exposure) is calculated for each subject first using actual dose and the summary statistics are calculated based on the subject average daily dose.

13.3.2. 有害事象

有害事象の概略を表 109 に示す。

表 109　有害事象の概略（PD - Safety 集団）

	Daprodustat (N=56)
On-therapy AEs, n (%)	54 (96)
On-therapy drug-related AEs, n (%)	8 (14)
On-therapy fatal events, n (%)	0
On-therapy SAEs, n (%)	26 (46)
On-therapy drug-related SAEs, n (%)	1 (2)
Post-therapy AEs, n (%)	15 (27)
Post-therapy drug-related AEs, n (%)	0
Post-therapy SAEs, n (%)	1 (2)
On-therapy AEs leading to withdrawal from study/permanent discontinuation of study treatment, n (%)	7 (13)
On-therapy AESI, n (%)	12 (21)
Post-therapy AESI, n (%)	0

Data Source: 201753 CSR Table 3.2, Table 3.28, Table 3.56, Table 3.60, Table 3.24, Table 3.42, Table 3.58, Table 3.62, Table 3.64, Table 3.66, Table 3.68

13.3.2.1. 比較的よくみられた有害事象

52 週間の治療期間中の有害事象の発現割合は 96%であった（表 110）。よくみられた（10%以上に発現した）有害事象は、上咽頭炎（29%）、カテーテル留置部位感染（18%）、腹膜炎（16%）、下痢（14%）及び悪心（11%）であった。

表 110 治療期間中の有害事象（2 例以上に発現した事象）（PD - Safety 集団）

SOC PT	Daprodustat (N=56) n (%)
有害事象発現例数	54 (96)
感染症および寄生虫症	43 (77)
上咽頭炎	16 (29)
カテーテル留置部位感染	10 (18)
腹膜炎	9 (16)
医療機器関連感染	5 (9)
気管支炎	4 (7)
結膜炎	2 (4)
胃腸炎	2 (4)
歯周炎	2 (4)
咽頭炎	2 (4)
上気道感染	2 (4)
胃腸障害	24 (43)
下痢	8 (14)
悪心	6 (11)
胃食道逆流性疾患	5 (9)
嘔吐	3 (5)
便秘	2 (4)
大腸ポリープ	2 (4)
筋骨格系および結合組織障害	16 (29)
背部痛	5 (9)
関節痛	3 (5)
筋痙縮	2 (4)
筋骨格硬直	2 (4)
四肢痛	2 (4)
皮膚および皮下組織障害	13 (23)
ざ瘡	2 (4)
皮膚乾燥	2 (4)
湿疹	2 (4)
そう痒症	2 (4)
発疹	2 (4)
代謝および栄養障害	12 (21)
食欲減退	5 (9)
鉄欠乏	2 (4)
眼障害	9 (16)
緑内障	2 (4)
網膜出血	2 (4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (16)
咳嗽	3 (5)
心臓障害	8 (14)
うっ血性心不全	3 (5)
心房細動	2 (4)

SOC PT	Daprodustat (N=56) n (%)
血管障害	7 (13)
高血圧	5 (9)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (11)
発熱	4 (7)
傷害、中毒および処置合併症	6 (11)
挫傷	2 (4)
耳および迷路障害	3 (5)
回転性めまい	2 (4)

Data Source: 201753 CSR Table 3.2
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1

13.3.2.2. 治験薬と因果関係がある有害事象

治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象の発現割合は 14%であった（表 111）。2 例以上に発現した事象は悪心のみであった。治験薬と因果関係がある有害事象のうち、肺塞栓症、肺高血圧症、及び深部静脈血栓症は 1 例の同一被験者（ESA 非使用者）で報告されており、ざ瘡様皮膚炎及び咳嗽は他の 1 例の同一被験者（ESA 使用者）で報告された。

表 111 治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象（PD - Safety 集団）

SOC PT	Daprodustat (N=56) n (%)
有害事象発現例数	8 (14)
胃腸障害	3 (5)
悪心	2 (4)
下痢	1 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4)
咳嗽	1 (2)
肺塞栓症	1 (2)
肺高血圧症	1 (2)
眼障害	1 (2)
網膜出血	1 (2)
肝胆道系障害	1 (2)
肝機能異常	1 (2)
臨床検査	1 (2)
ヘモグロビン減少	1 (2)
皮膚および皮下組織障害	1 (2)
ざ瘡様皮膚炎	1 (2)
血管障害	1 (2)
深部静脈血栓症	1 (2)

Data Source: 201753 CSR Table 3.28
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1

13.3.2.3. 発現時期別の有害事象

13.3.2.3.1. 投与 4 週時までの有害事象

治療期開始後 4 週間以内に発現した有害事象のうち、2 例以上の被験者に報告された事象を表 112 に示す。治療期開始後 4 週間以内の有害事象発現割合は 39%であった。

表 112　治療期開始後 4 週間以内に発現した有害事象（2 例以上に発現した有害事象）
（PD - Safety 集団）

SOC PT	Daprodustat (N=56) n (%)
有害事象発現例数	22 (39)
感染症および寄生虫症	12 (21)
気管支炎	3 (5)
上咽頭炎	3 (5)
腹膜炎	3 (5)
カテーテル留置部位感染	2 (4)
胃腸障害	7 (13)
下痢	4 (7)
悪心	2 (4)
代謝および栄養障害	2 (4)
食欲減退	2 (4)

Data Source: 201753 CSR Table 3.12
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1

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

13.3.2.3.2.　試験期間を通した有害事象

発現時期別の有害事象では、各有害事象を初回発現した被験者数を期間別（治療期開始後 4 週間以内、及び 4 週時以降 12 週間毎）に集計した（表 113）。

治療期間を通して、発現時期と有害事象の初回発現例数に一定の傾向は認められなかった。又、治療期間の後半に発現が大きく偏っている事象もなく、遅発性の有害事象はみられなかった。

表 113　発現時期別の治療期間中の有害事象（2 例以上に発現した事象）
（PD - Safety 集団）

SOC PT	Daprodustat (N=56)					
	Time Since Start of Study Medication					
	Overall (N=56) n (%)	≤Week 4 (N=56) n	>Week 4 to ≤Week 16 (N=55) n	>Week 16 to ≤Week 28 (N=51) n	>Week 28 to ≤Week 40 (N=46) n	>Week 40 (N=44) n
有害事象発現例数	54 (96.4)	19	19	10	3	3
感染症および寄生虫症	43 (76.8)	11	12	12	6	2
上咽頭炎	16 (28.6)	2	8	4	1	1
カテーテル留置部位感染	10 (17.9)	2	1	3	2	2
腹膜炎	9 (16.1)	3	1	3	2	0
医療機器関連感染	5 (8.9)	1	0	4	0	0
気管支炎	4 (7.1)	3	0	1	0	0
結膜炎	2 (3.6)	0	0	0	2	0
胃腸炎	2 (3.6)	1	0	0	1	0
歯周炎	2 (3.6)	0	0	0	1	1
咽頭炎	2 (3.6)	0	0	0	0	2

SOC PT	Daprodustat (N=56) Time Since Start of Study Medication					
	Overall (N=56) n (%)	≤Week 4 (N=56) n	>Week 4 to ≤Week 16 (N=55) n	>Week 16 to ≤Week 28 (N=51) n	>Week 28 to ≤Week 40 (N=46) n	>Week 40 (N=44) n
上気道感染	2 (3.6)	0	1	0	1	0
胃腸障害	24 (42.9)	6	9	4	5	0
下痢	8 (14.3)	3	3	1	1	0
悪心	6 (10.7)	2	1	2	1	0
胃食道逆流性疾患	5 (8.9)	1	1	2	1	0
嘔吐	3 (5.4)	1	0	2	0	0
便秘	2 (3.6)	0	0	0	2	0
大腸ポリープ	2 (3.6)	0	1	0	0	1
筋骨格系および結合組織障害	16 (28.6)	2	3	6	2	3
背部痛	5 (8.9)	0	0	1	0	4
関節痛	3 (5.4)	0	2	0	1	0
筋痙縮	2 (3.6)	0	2	0	0	0
筋骨格硬直	2 (3.6)	0	0	2	0	0
四肢痛	2 (3.6)	0	1	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	13 (23.2)	1	5	3	4	0
ざ瘡	2 (3.6)	0	1	1	0	0
皮膚乾燥	2 (3.6)	0	2	0	0	0
湿疹	2 (3.6)	0	1	0	0	1
そう痒症	2 (3.6)	0	0	1	1	0
発疹	2 (3.6)	0	0	0	2	0
代謝および栄養障害	12 (21.4)	1	3	3	4	1
食欲減退	5 (8.9)	1	2	1	1	0
鉄欠乏	2 (3.6)	0	0	2	0	0
眼障害	9 (16.1)	0	5	1	0	3
緑内障	2 (3.6)	0	0	0	0	2
網膜出血	2 (3.6)	0	2	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (16.1)	1	4	3	1	0
咳嗽	3 (5.4)	0	2	1	0	0
心臓障害	8 (14.3)	2	1	2	3	0
うっ血性心不全	3 (5.4)	1	0	1	1	0
心房細動	2 (3.6)	0	1	1	0	0
血管障害	7 (12.5)	0	2	4	1	0
高血圧	5 (8.9)	0	1	4	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (10.7)	1	2	1	1	1
発熱	4 (7.1)	1	1	0	1	1
傷害、中毒および処置合併症	6 (10.7)	0	3	1	0	2
挫傷	2 (3.6)	0	1	0	0	1
耳および迷路障害	3 (5.4)	0	1	0	1	1
回転性めまい	2 (3.6)	0	1	0	0	1

Data Source: 201753 CSR Table 3.2201
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
Note: 1 week = 7 days.

13.3.2.4. 重症度別の有害事象

治療期間中の有害事象の多くは、軽度（39%）又は中等度（43%）であった。重度と報告された有害事象の発現割合は 14%であり、2 例以上に発現した事象はうっ血性心不全（2 例）のみであった。

13.3.3. 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

13.3.3.1. 死亡

PD の被験者では死亡は報告されなかった。

13.3.3.2. 重篤な有害事象

治療期間中の重篤な有害事象の発現割合は 46%であった（表 114）。2 例（4%）以上に発現した重篤な有害事象は、腹膜炎（16%）及びうっ血性心不全（5%）であった。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肺塞栓症（1 例）のみであった。

表 114 治療期間中の重篤な有害事象（PD - Safety 集団）

SOC PT	Daprodustat (N=56) n (%)
有害事象発現例数	26 (46)
感染症および寄生虫症	12 (21)
腹膜炎	9 (16)
気管支炎	1 (2)
カテーテル留置部位感染	1 (2)
咽頭炎	1 (2)
心臓障害	5 (9)
うっ血性心不全	3 (5)
心不全	1 (2)
プリンツメタル狭心症	1 (2)
胃腸障害	2 (4)
下痢	1 (2)
鼠径ヘルニア	1 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4)
胸痛	1 (2)
発熱	1 (2)
代謝および栄養障害	2 (4)
食欲減退	1 (2)
脱水	1 (2)
神経系障害	2 (4)
脊髄小脳障害	1 (2)
一過性脳虚血発作	1 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4)
急性呼吸窮迫症候群	1 (2)
肺塞栓症	1 (2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2)
前腕骨折	1 (2)

SOC PT	Daprodustat (N=56) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2)
背部痛	1 (2)
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）	1 (2)
腎明細胞癌	1 (2)
血管障害	1 (2)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (2)

Data Source: 201753 CSR Table 3.56
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1

治療期間後に発現した重篤な有害事象は腹膜炎（1 例）のみであり、治験薬との因果関係はないと判断された。

13.3.3.3. 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

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は 13%であった（表 115）。このうち、2 例以上に発現した事象は悪心（4%）のみであった。

表 115 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象（PD - Safety 集団）

SOC PT	Daprodustat (N=56) n (%)
有害事象発現例数	7 (13)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (5)
急性呼吸窮迫症候群	1 (2)
咳嗽	1 (2)
肺塞栓症	1 (2)
肺高血圧症	1 (2)
胃腸障害	2 (4)
悪心	2 (4)
臨床検査	1 (2)
ヘモグロビン減少	1 (2)
神経系障害	1 (2)
一過性脳虚血発作	1 (2)
皮膚および皮下組織障害	1 (2)
ざ瘡様皮膚炎	1 (2)
血管障害	1 (2)
深部静脈血栓症	1 (2)

Data Source: 201753 CSR Table 3.64
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1

13.3.3.4. 特に関心のある有害事象

治療期間中の特に関心のある有害事象の発現割合は 21%であった（表 116）。5%以上に発現したカテゴリーは「死亡、心筋梗塞、脳卒中、心不全、血栓塞栓症、血管アクセスの血栓症」（13%）及び「食道及び胃粘膜びらんの発現」（5%）であった。

表 116　治療期間中の特に関心のある有害事象（PD - Safety 集団）

Adverse Event of Special Interest PT	Daprodustat (N=56) n (%)
有害事象発現例数	12 (21)
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	7 (13)
うっ血性心不全	3 (5)
心不全	1 (2)
深部静脈血栓症	1 (2)
心筋虚血の心電図所見	1 (2)
心筋梗塞	1 (2)
プリンツメタル狭心症	1 (2)
食道及び胃粘膜びらんの発現	3 (5)
慢性胃炎	1 (2)
びらん性胃炎	1 (2)
胃食道逆流性疾患	1 (2)
過度の赤血球生成に続発する血栓症及び／又は組織虚血	2 (4)
深部静脈血栓症	1 (2)
心筋梗塞	1 (2)
肺動脈性肺高血圧	1 (2)
肺高血圧症	1 (2)
癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発	1 (2)
腎明細胞癌	1 (2)
増殖性網膜症、黄斑浮腫、脈絡膜血管新生	1 (2)
黄斑浮腫	1 (2)
関節リウマチの増悪	1 (2)
関節リウマチ	1 (2)
心筋症	0

Data Source: 201753 CSR Table 3.66
MedDRA Ver. 21.1/ MedDRA J Ver. 21.1
NOTE: AEs of special interest are manually-selected at patient-level (ie. following case-by-case review) and not at preferred term level.

13.3.4.　臨床検査値の評価

13.3.4.1.　血液学的検査及び生化学的検査

試験期間中にベースラインからの臨床的に意義のある変化がみられた臨床検査値はなかった。

試験期間中に臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した被験者の割合が 10%以上であった臨床検査値は、アルブミン（低下）、重炭酸塩（低下）、リン（上昇）、補正カルシウム（上昇）、フェリチン（低下）及び TSAT（上昇及び低下）であった（表 117）。

鉄パラメータについては、フェリチン（低下）及び TSAT（低下）の臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した被験者の割合は ND 患者でみられた割合と同程度であった。

表 117　臨床検査値が臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した被験者の割合
（PD - Safety 集団）

Test	Change category (lower/upper boundary of clinical concern)	Daprodustat (N=56)
Chemistry, n (%)		
Albumin	n	56
	To low (<30 g/L)	10 (18)
	To within range or no change	46 (82)
	To high (>55 g/L)	0
Alanine aminotransferase	n	56
	To within range or no change	56 (100)
	To high (≥3×ULRR)	0
Aspartate aminotransferase	n	56
	To within range or no change	54 (96)
	To high (≥3×ULRR)	2 (4)
Bicarbonate	n	56
	To low (<20 mmol/L)	11 (20)
	To within range or no change	45 (80)
	To high (>32 mmol/L)	0
Bilirubin	n	56
	To within range or no change	56 (100)
	To high (≥2×ULRR)	0
Potassium	n	56
	To low (>0.5 mmol/L below LLRR)	2 (4)
	To within range or no change	54 (96)
	To high (>1.0 mmol/L above ULRR)	0
Phosphate	n	56
	To low (<0.81 mmol/L)	2 (4)
	To within range or no change	28 (50)
	To high (>1.77 mmol/L)	26 (46)
Sodium	n	56
	To low (<130 mmol/L)	3 (5)
	To within range or no change	53 (95)
	To high (>150 mmol/L)	0
Calcium, albumin corrected	n	56
	To low (<1.87 mmol/L)	3 (5)
	To within range or no change	46 (82)
	To high (>2.56 mmol/L)	7 (13)
Hematology, n (%)		
Lymphocytes	n	56
	To low (<0.5 GI/L)	2 (4)
	To within range or no change	54 (96)
Neutrophils	n	56
	To low (<1.0 GI/L)	0
	To within range or no change	56 (100)
Platelets	n	56
	To low (<80 GI/L)	1 (2)
	To within range or no change	53 (95)
	To high (>500 GI/L)	2 (4)
Leukocytes	n	56
	To low (>1×LLRR)	5 (9)
	To within range or no change	51 (91)
	To high (>5×ULRR)	0
Iron parameter, n (%)		
Ferritin	n	56
	To low (<100 µg/L)	29 (52)
	To within range or no change	27 (48)
	To high (>1200 µg/L)	0

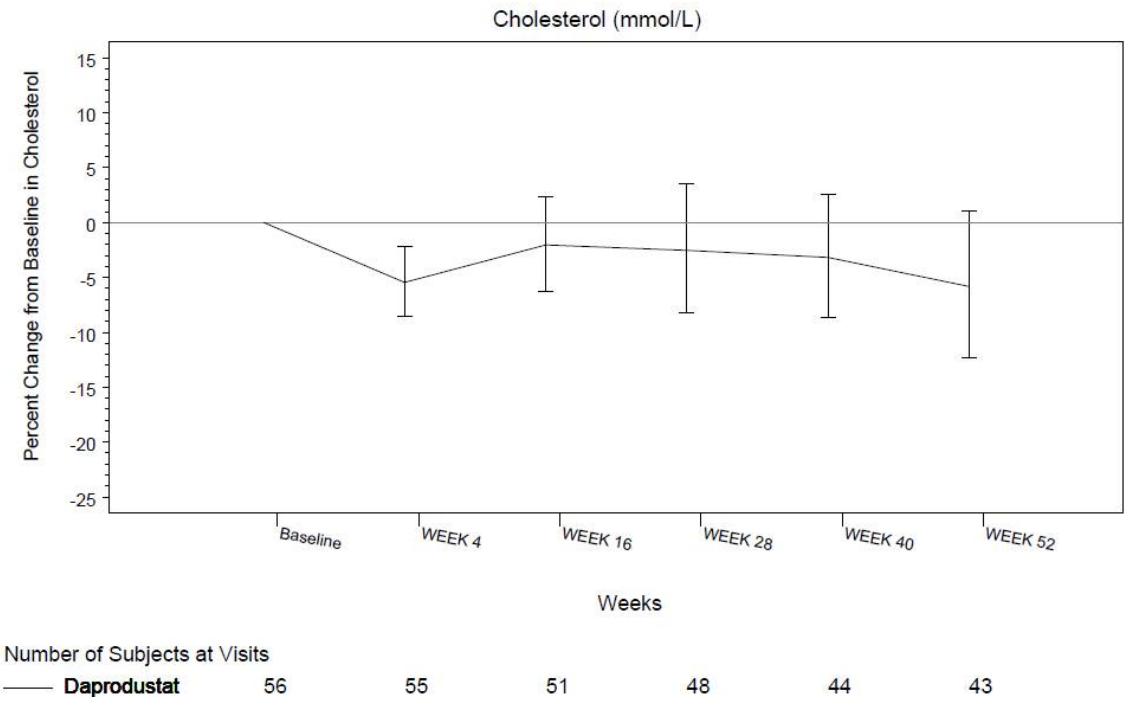
Test	Change category (lower/upper boundary of clinical concern)	Daprodustat (N=56)
Transferrin saturation	n	56
	To low (<15%)	19 (34)
	To within range or no change	30 (54)
	To high (>40%)	9 (16)
Other laboratory, n (%)		
Parathyroid hormone, intact	n	46
	To within range or no change	46 (100)
	To high (>9×ULRR)	0

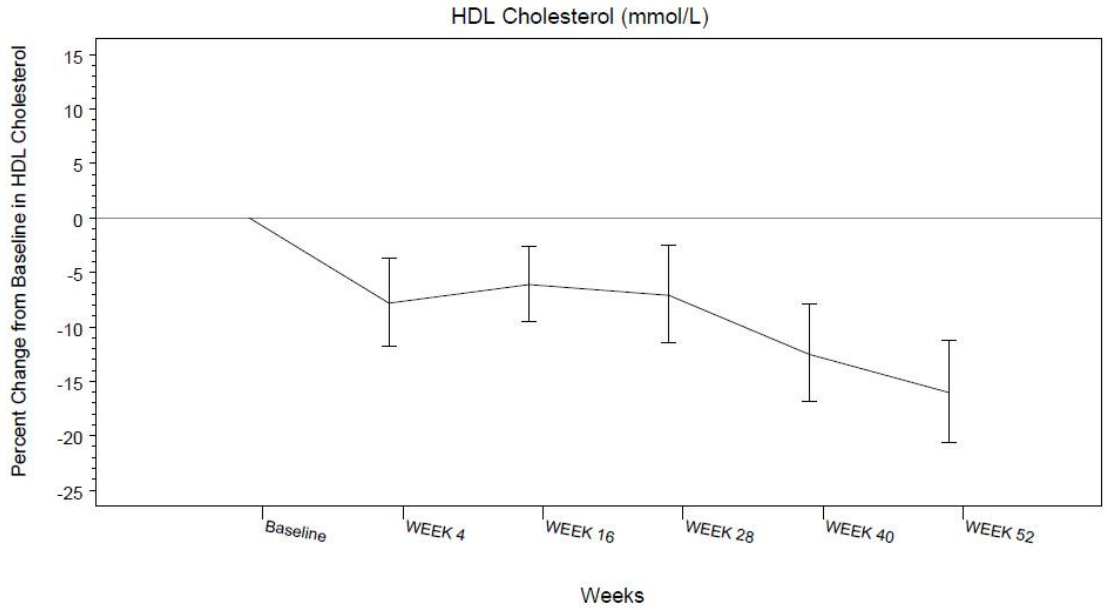
Data Source: 201753 CSR Table 3.78, Table 3.86, Table 3.98, Table 3.106
Note: Subjects are counted in the worst case category that their value changes to (low, within range or no change, or high), unless there is no change in their category. Subjects whose lab value category was unchanged (e.g., High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

試験期間中に一部の臨床検査値は基準値外（低値又は高値）へ変動したが、臨床的に重要な変動と考えられるものはなかった。

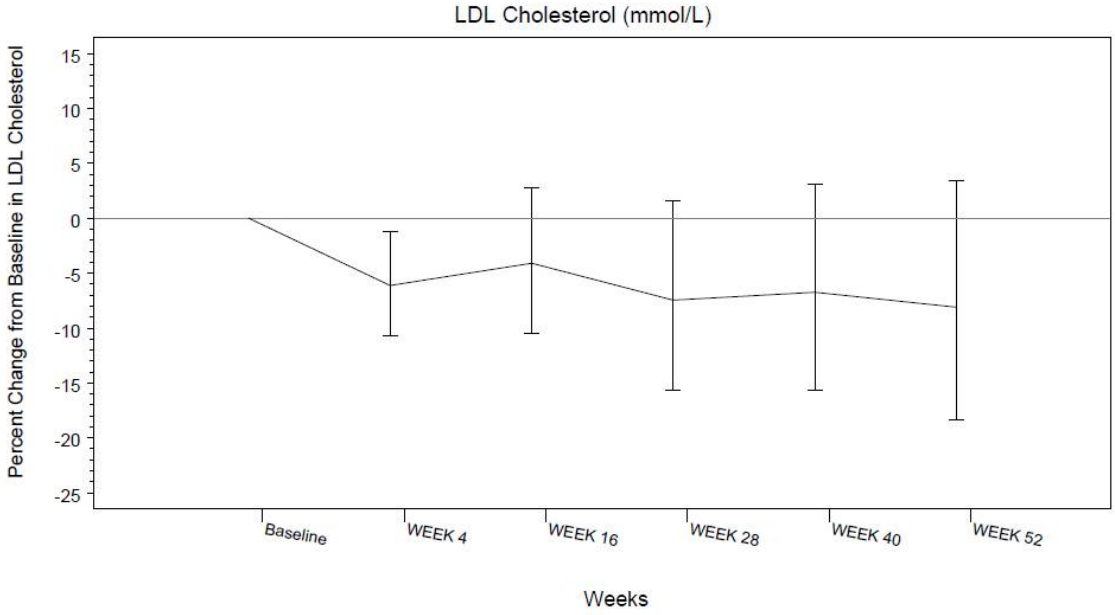
13.3.4.2. 脂質パラメータ

治療期間中に HDL コレステロールの減少が認められた（図 28、表 118）。総コレステロール、LDL コレステロール及び LDL コレステロール／HDL コレステロール比は、ベースラインからの明らかな変化はみられなかった。





Number of Subjects at Visits						
Daprodustat	56	55	51	48	44	43



Number of Subjects at Visits						
Daprodustat	56	55	51	48	44	43

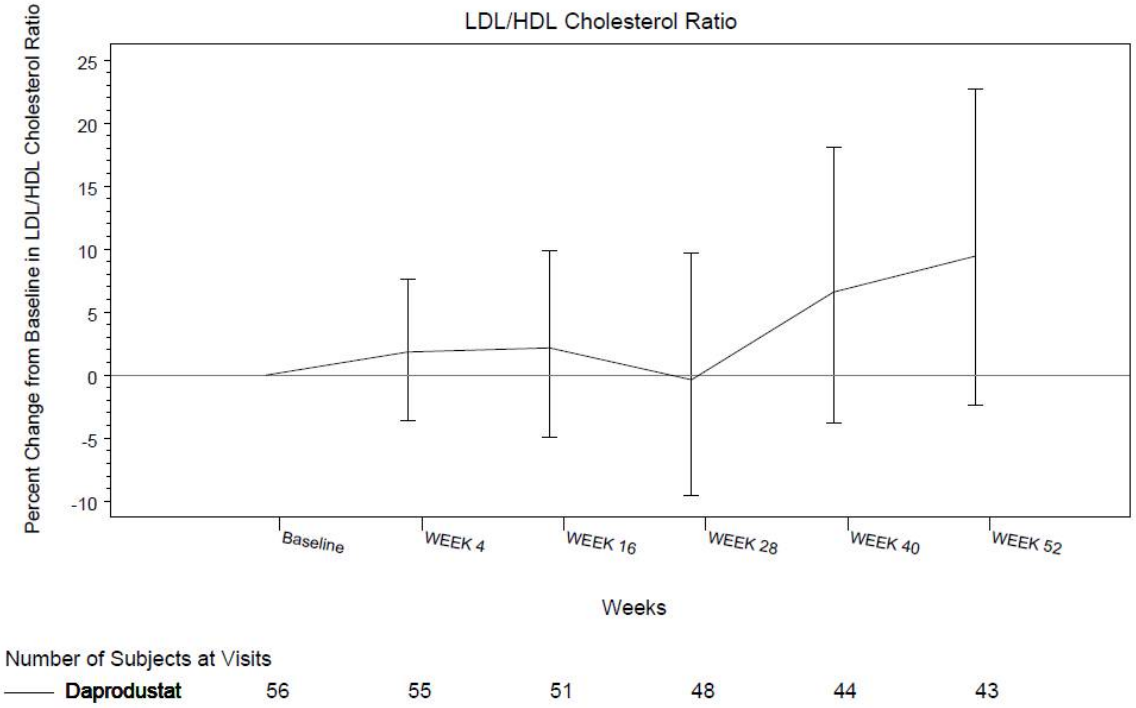


図 28　　脂質パラメータのベースラインからの変化率（PD - Safety 集団）

Data Source: 201753 CSR Figure 3.3
Note: Geometric mean and its 95% confidence interval are plotted at each visit.

表 118　　脂質パラメータのベースラインからの変化率（PD - Safety 集団）

Lab Test	Visit		Daprodustat (N=56)
Cholesterol (mmol/L)	Baseline[a]	n	56
		Geometric Mean [b]	4.6111
		CV (%) [c]	19.0
		95% CI [d]	(4.3839, 4.8500)
		Median (Min, Max)	4.6677 (2.948, 6.051)
	Percent change from baseline		
	WEEK 4	n	55
		Geometric Mean [e]	-5.455
		95% CI [f]	(-8.577, -2.226)
		Median (Min, Max)	-3.804 (-34.96, 29.82)
	WEEK 28	n	48
		Geometric Mean [e]	-2.540
		95% CI [f]	(-8.216, 3.486)
		Median (Min, Max)	-2.139 (-52.21, 56.38)
	WEEK 52	n	43
		Geometric Mean [e]	-5.823
		95% CI [f]	(-12.271, 1.099)
		Median (Min, Max)	-5.031 (-54.87, 51.53)

Lab Test	Visit		Daprodustat (N=56)
HDL Cholesterol (mmol/L)	Baseline[a]	n	56
		Geometric Mean [b]	1.1873
		CV (%)[c]	32.9
		95% CI [d]	(1.0897, 1.2937)
		Median (Min, Max)	1.1637 (0.569, 2.586)
	Percent change from baseline		
	WEEK 4	n	55
		Geometric Mean [e]	-7.816
		95% CI [f]	(-11.730, -3.729)
		Median (Min, Max)	-6.522 (-49.15, 30.56)
	WEEK 28	n	48
		Geometric Mean [e]	-7.104
		95% CI [f]	(-11.481, -2.511)
		Median (Min, Max)	-7.481 (-28.57, 36.11)
	WEEK 52	n	43
		Geometric Mean [e]	-16.020
		95% CI [f]	(-20.590, -11.187)
		Median (Min, Max)	-14.286 (-50.00, 11.86)
LDL Cholesterol (mmol/L)	Baseline[a]	n	56
		Geometric Mean [b]	2.5357
		CV (%) [c]	29.7
		95% CI[d]	(2.3461, 2.7407)
		Median (Min, Max)	2.6765 (1.293, 4.060)
	Percent change from baseline		
	WEEK 4	n	55
		Geometric Mean [e]	-6.126
		95% CI [f]	(-10.747, -1.266)
		Median (Min, Max)	-7.634 (-47.69, 47.06)
	WEEK 28	n	48
		Geometric Mean [e]	-7.456
		95% CI [f]	(-15.706, 1.601)
		Median (Min, Max)	-5.587 (-64.62, 72.84)
	WEEK 52	n	43
		Geometric Mean [e]	-8.100
		95% CI [f]	(-18.341, 3.426)
		Median (Min, Max)	-4.854 (-70.19, 92.16)
LDL/HDL Cholesterol Ratio	Baseline[a]	n	56
		Geometric Mean [b]	2.1357
		CV (%) [c]	45.3
		95% CI [d]	(1.9024, 2.3977)
		Median (Min, Max)	2.2555 (0.530, 4.758)
	Percent change from baseline		
	WEEK 4	n	55
		Geometric Mean [e]	1.834
		95% CI [f]	(-3.637, 7.615)
		Median (Min, Max)	-0.174 (-51.72, 55.92)
	WEEK 28	n	48
		Geometric Mean [e]	-0.379
		95% CI [f]	(-9.530, 9.697)
		Median (Min, Max)	0.920 (-61.40, 137.65)
	WEEK 52	n	43
		Geometric Mean [e]	9.431
		95% CI [f]	(-2.371, 22.660)
		Median (Min, Max)	11.806 (-60.94, 144.44)

Data Source: 201753 CSR Table 3.74

a. Baseline value is derived from the latest pre-dose assessment.

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

c. CV (Coefficient of Variation) = 100 * sqrt(exp((SD on log scale)^2)-1)

d. 95% CI for Geometric Mean: [exp(lower limit on log scale) , exp(upper limit on log scale)]
e. % Change: 100*(exp(Mean change on log scale)-1)
f. % Change 95% CI: (100*(exp(lower limit on log scale)-1), 100*(exp(upper limit on log scale)-1))

13.3.5. その他の安全性評価項目

13.3.5.1. バイタルサイン

治療期間中、収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数には、ベースラインからの変化はほとんど又は全く認められなかった（表 119）。

表 119 バイタルサインのベースラインからの変化量（PD - Safety 集団）

Test (units)	Treatment	N	Visit	n	Mean	SD	Median	Min	Max
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Daprodustat	56	Baseline	56	137.2	20.63	138.5	93	175
			WEEK 4	55	2.1	15.23	1.0	-46	45
			WEEK 16	51	3.3	19.45	4.0	-47	49
			WEEK 28	48	3.8	18.06	6.0	-58	44
			WEEK 40	44	-3.2	25.11	-3.0	-65	52
			WEEK 52	43	0.8	22.21	3.0	-43	50
			FOLLOW UP	56	-1.3	23.88	-0.5	-54	62
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Daprodustat	56	Baseline	56	79.7	14.27	80.5	51	115
			WEEK 4	55	-1.9	10.42	-1.0	-36	31
			WEEK 16	51	-0.2	9.85	1.0	-23	21
			WEEK 28	48	1.6	11.42	1.5	-29	37
			WEEK 40	44	-1.4	14.51	0.0	-41	31
			WEEK 52	43	0.8	12.53	0.0	-26	29
			FOLLOW UP	56	-1.5	14.86	0.0	-46	37
Pulse Rate (beats/min)	Daprodustat	56	Baseline	56	76.6	11.74	76.5	53	103
			WEEK 4	55	0.9	7.80	1.0	-26	21
			WEEK 16	51	3.4	8.74	2.0	-24	24
			WEEK 28	48	0.0	11.04	0.5	-46	27
			WEEK 40	44	1.5	7.34	1.0	-25	17
			WEEK 52	43	3.7	9.27	3.0	-16	25
			FOLLOW UP	56	2.9	10.12	3.0	-33	24

Data Source: 201753 CSR Table 3.116, Table 3.118

試験期間を通して、収縮期血圧が臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した被験者は、低下が 2 例（4%）、上昇が 4 例（7%）であった。拡張期血圧及び心拍数が臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した被験者は、試験期間を通してほとんどみられなかった（表 120）。

表 120　バイタルサインが臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した被験者の割合（PD - Safety 集団）

Test (units)	Change Category	Daprodustat (N=56) n (%)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	n	56
	To Low (< 85 mmHg)	2 (4)
	To within Range or No Change	50 (89)
	To High (> 180 mmHg)	4 (7)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	n	56
	To Low (< 45 mmHg)	0
	To within Range or No Change	55 (98)
	To High (> 110 mmHg)	1 (2)
Pulse Rate (beats/min)	n	56
	To Low (< 40 beats/min)	0
	To within Range or No Change	55 (98)
	To High (> 110 beats/min)	1 (2)

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

又、治療期間中に血圧上昇のために降圧薬の治療内容を変更した被験者の割合は 57%であった。

13.3.5.2.　12 誘導心電図

心電図で臨床的に重要な異常所見が認められたのは、52 週時の 1 例（2%）のみであった。これは治療期間中の「心筋虚血の心電図所見」の有害事象として報告され、治験薬との因果関係はないと判断された。試験期間を通して、心電図検査値には臨床的に重要な変化はみられず、QT 延長も認められなかった。

13.3.5.3.　眼科検査

ベースラインでは、眼科医判定で異常所見を有する被験者の割合は 21%であった。治療期間中の眼科検査の要約を表 121 に示す。

治療期間中に眼科医判定でいずれかの所見（前回の検査時から新たに発現したもの）がみられた被験者の割合は 13%であった。眼科医が判定した眼に関する有害事象は被験者の 5%以上で報告された。その他に報告された所見は、臨床的に重要な BCVA の低下、黄斑浮腫、黄斑浮腫又は脈絡膜血管新生の悪化であった。

表 121　治療期間中の眼科検査の結果（PD - Safety 集団）

Question, n (%)	Daprodustat (N=56)		
	n	Yes	No
Any question, overall	55	7 (13)	48 (87)
Ocular AE since last study examination, overall	55	7 (13)	48 (87)
BCVA clinical decrease, overall	55	1 (2)	54 (98)
Iris, optic disc or retinal neovascularization developed, overall	55	0	55 (100)
Macular edema developed in either eye, overall	55	1 (2)	54 (98)
Choroidal neovascularization developed in either eye, overall	55	0	55 (100)
Vitreous hemorrhage developed, overall	55	0	55 (100)
Progressive neovascularization not responsive, overall	55	0	55 (100)
Worsen macular edema or choroidal neovascularization, overall	55	1 (2)	54 (98)
Neovascular glaucoma developed in either eye, overall	55	0	55 (100)
Tractional retinal detachment developed or worsened, overall	55	0	55 (100)

Data Source: 201753 CSR Table 3.124
Note: Assessments within a window from Weeks 10 to 14 and Weeks 48 to 52 are summarized as Week 12 and Week 48, respectively.

13.3.6.　妊娠

本試験では PD 患者に妊娠は報告されなかった。

14. 薬物動態、薬力学、薬理遺伝学等

ND 患者及び PD 患者のいずれの集団においてもダプロデュスタットの曝露量には大きなばらつきがみられたが、Cmax 及び AUC は概ね用量増加に伴い増加した。

15. 結論

本試験では、腎性貧血を有する日本人 ND 患者において、有効性主要評価期間の平均 Hgb 値に関するダプロデュスタットのエポエチンベータペゴルに対する非劣性が検証された。ダプロデュスタットはエポエチンベータペゴルと同様に Hgb を目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）に到達・維持させた。ESA 非使用者に対して、ダプロデュスタットを開始用量として 4 mg（ベースラインの Hgb 値が 9.0 g/dL 未満）又は 2 mg（ベースラインの Hgb 値が 9.0 g/dL 以上）を投与した結果、Hgb 値は安全かつ効果的に上昇した。ESA 使用者に対して、各種 ESA 注射剤からダプロデュスタット 4 mg へ切り替えた結果、Hgb 平均値は目標範囲内で維持された。ダプロデュスタット維持用量 1～24 mg は適切な用量であると考えられた。ダプロデュスタットは、年齢、性別、前治療の ESA 注射剤使用の有無、前治療の ESA 注射剤の用量及び種類、エリスロポエチン抵抗性指数、ベースラインの体重及び BMI、糖尿病の既往・合併及び CKD ステージにかかわらず、エポエチンベータペゴルと同様に Hgb 値を目標範囲内に維持することが確認された。

腎性貧血を有する日本人 PD 患者においても、ダプロデュスタットは Hgb 値を目標範囲（11.0～13.0 g/dL）に到達・維持させた。開始用量及び切替え用量としてのダプロデュスタット 4 mg 及び維持用量 1～24 mg は、日本人 PD 患者に対して適切な用量であると考えられた。

安全性に関して、ダプロデュスタットは日本人 ND 患者及び PD 患者のいずれにおいても概ね良好な忍容性を示した。ND 患者でみられた有害事象プロファイルは ESA 注射剤治療で

みられたものと同様であり、PD 患者でも同様のプロファイルであった。新たな安全性の懸念は認められなかった。

以上より、本試験の結果は、腎性貧血を有する日本人の ND 患者及び PD 患者に対してダプロデュスタットを 1 年間投与した際のダプロデュスタットの有効性及び安全性を支持するものであった。

16. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

参考文献

政金生人, 中井滋, 尾形聡ら. わが国の慢性透析療法の現況(2013 年 12 月 31 日現在). 透析会誌. 2015;48:1-32.

表201753-1 投与中止に至った有害事象の一覧 -ND-

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
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	7[redacted]/ Female/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Hyponatraemia 低ナトリウム血症	137d	32d	No	MODERATE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	5[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Subarachnoid haemorrhage くも膜下出血	180d	31d	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	4[redacted]/ Female/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Ovarian cancer 卵巣癌	6d	-	No	MILD	Yes	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	6[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Retinal haemorrhage 網膜出血	141d	-	Yes	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
			Serous retinal detachment 漿液性網膜剥離	141d	-	No	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	3[redacted]/ Female/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Renal impairment 腎機能障害	248d	-	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Data Source: 201753 CSR Listing 42
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_withdrawal_nd.sas 1.866.346.020

表201753-1 投与中止に至った有害事象の一覧 -ND-

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
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	8[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Chronic kidney disease 慢性腎臓病	198d	-	No	MODERATE	Yes	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	6[redacted]/ Female/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Abdominal pain upper 上腹部痛	11d	21d	Yes	MILD	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	6[redacted]/ Female/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Breast cancer 乳癌	292d	-	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Data Source: 201753 CSR Listing 42
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_withdrawal_nd.sas 1.866.346.020

表201753-1 投与中止に至った有害事象の一覧 -ND-

ESA non-User

Treatment：Epoetin beta pegol

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
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	8[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Chronic kidney disease 慢性腎臓病	169d	-	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	6[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Malaise 倦怠感	228d	82d	Yes	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	7[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Haemoglobin increased ヘモグロビン増加	29d	43d	Yes	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
			Renal impairment 腎機能障害	29d	-	Yes	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	7[redacted]/ Female/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Chronic kidney disease 慢性腎臓病	183d	-	No	MODERATE	Yes	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	7[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Renal cancer 腎癌	111d	-	No	MODERATE	Yes	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Data Source: 201753 CSR Listing 42
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_withdrawal_nd.sas 1.866.346.020

表201753-1 投与中止に至った有害事象の一覧 -ND-

ESA non-User

Treatment：Epoetin beta pegol

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
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	8[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Lung neoplasm malignant 肺の悪性新生物	119d	-	No	MILD	Yes	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	8[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Macular oedema 黄斑浮腫	82d	-	No	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	7[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Pulmonary congestion 肺うっ血	138d	16d	Yes	MODERATE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	7[redacted]/ Female/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Feeling abnormal 異常感	169d	42d	Yes	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
			Purpura 紫斑	170d	41d	Yes	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
			Skin discomfort 皮膚不快感	170d	41d	Yes	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

Data Source: 201753 CSR Listing 42
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_withdrawal_nd.sas 1.866.346.020

表201753-1 投与中止に至った有害事象の一覧 -ND-

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
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	6[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Adrenocortical insufficiency acute 急性副腎皮質機能不全	113d	22d	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	7[redacted]/ Female/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Dementia of the Alzheimer's type, uncomplicated アルツハイマー型認知症、合併症を伴わない	147d	-	No	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	8[redacted]/ Female/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Dermatitis contact 接触皮膚炎	9d	77d	No	MILD	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	8[redacted]/ Female/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Pruritus そう痒症	9d	35d	No	MILD	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

Data Source: 201753 CSR Listing 42
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_withdrawal_nd.sas 1.866.346.020

表201753-1 投与中止に至った有害事象の一覧 -ND-

ESA User

Treatment：Epoetin beta pegol

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
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	7[redacted]/ Female/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Seizure 痙攣発作	58d	-	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Cerebral haemorrhage 脳出血	59d	-	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Transverse sinus thrombosis 横静脈洞血栓症	59d	-	No	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	6[redacted]/ Female/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Renal impairment 腎機能障害	141d	-	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	5[redacted]/ Female/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Chronic kidney disease 慢性腎臓病	41d	-	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	7[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Pruritus そう痒症	3d	279d	Yes	MILD	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

Data Source: 201753 CSR Listing 42
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_withdrawal_nd.sas 1.866.346.020

表201753-1 投与中止に至った有害事象の一覧 -PD-

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
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	8[redacted]/ Female/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Deep vein thrombosis 深部静脈血栓症	263d	25d	Yes	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
			Pulmonary embolism 肺塞栓症	263d	25d	Yes	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
			Pulmonary hypertension 肺高血圧症	263d	15d	Yes	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

Data Source: 201753 CSR Listing 42
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_withdrawal_pd.sas 1.866.346.020

表201753-1 投与中止に至った有害事象の一覧 -PD-

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
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	6[redacted]/ Female/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Nausea 悪心	144d	37d	Yes	MILD	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	7[redacted]/ Female/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Nausea 悪心	173d	32d	Yes	MILD	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	3[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Acute respiratory distress syndrome 急性呼吸窮迫症候群	51d	-	No	MODERATE	Yes	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	4[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Dermatitis acneiform ざ瘡様皮膚炎	83d	-	Yes	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
			Cough 咳嗽	85d	141d	Yes	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

Data Source: 201753 CSR Listing 42
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_withdrawal_pd.sas 1.866.346.020

表201753-1 投与中止に至った有害事象の一覧 -PD-

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
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	5[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Transient ischaemic attack 一過性脳虚血発作	116d	33d	No	MODERATE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	7[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Haemoglobin decreased ヘモグロビン減少	20d	18d	Yes	SEVERE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

Data Source: 201753 CSR Listing 42
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_withdrawal_pd.sas 1.866.346.020

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
有害事象発現例数 ANY EVENT	137 (91.9%)	134 (89.3%)	9 (6.0%)	7 (4.7%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	68 (45.6%)	76 (50.7%)	0	0
上咽頭炎 Nasopharyngitis	49 (32.9%)	56 (37.3%)	0	0
インフルエンザ Influenza	8 (5.4%)	8 (5.3%)	0	0
気管支炎 Bronchitis	2 (1.3%)	4 (2.7%)	0	0
膀胱炎 Cystitis	2 (1.3%)	4 (2.7%)	0	0
胃腸炎 Gastroenteritis	3 (2.0%)	3 (2.0%)	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0
肺炎 Pneumonia	1 (0.7%)	3 (2.0%)	0	0
歯周炎 Periodontitis	3 (2.0%)	0	0	0
慢性副鼻腔炎 Chronic sinusitis	0	2 (1.3%)	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
結膜炎 Conjunctivitis	0	2 (1.3%)	0	0
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
帯状疱疹 Herpes zoster	2 (1.3%)	0	0	0
上気道感染 Upper respiratory tract infection	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
尿路感染 Urinary tract infection	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
非定型マイコバクテリア感染 Atypical mycobacterial infection	0	1 (0.7%)	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	0	1 (0.7%)	0	0
爪の皮膚糸状菌症 Dermatophytosis of nail	1 (0.7%)	0	0	0
サルモネラ菌性胃腸炎 Gastroenteritis salmonella	0	1 (0.7%)	0	0
ヘリコバクター性胃炎 Helicobacter gastritis	1 (0.7%)	0	0	0
ヘリコバクター感染 Helicobacter infection	1 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
単純ヘルペス Herpes simplex	0	1 (0.7%)	0	0
口腔ヘルペス Oral herpes	1 (0.7%)	0	0	0
外耳炎 Otitis externa	1 (0.7%)	0	0	0
中耳炎 Otitis media	0	1 (0.7%)	0	0
慢性中耳炎 Otitis media chronic	0	1 (0.7%)	0	0
急性腎盂腎炎 Pyelonephritis acute	1 (0.7%)	0	0	0
腎嚢胞感染 Renal cyst infection	1 (0.7%)	0	0	0
気道感染 Respiratory tract infection	0	1 (0.7%)	0	0
白癬感染 Tinea infection	0	1 (0.7%)	0	0
手白癬 Tinea manuum	0	1 (0.7%)	0	0
足部白癬 Tinea pedis	1 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
尿路性敗血症 Urosepsis	1 (0.7%)	0	0	0
ウイルス感染 Viral infection	0	1 (0.7%)	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	36 (24.2%)	49 (32.7%)	3 (2.0%)	0
便秘 Constipation	10 (6.7%)	18 (12.0%)	0	0
下痢 Diarrhoea	5 (3.4%)	7 (4.7%)	0	0
大腸ポリープ Large intestine polyp	6 (4.0%)	5 (3.3%)	0	0
嘔吐 Vomiting	5 (3.4%)	4 (2.7%)	0	0
慢性胃炎 Chronic gastritis	2 (1.3%)	3 (2.0%)	0	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	3 (2.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
齲歯 Dental caries	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0
胃炎 Gastritis	1 (0.7%)	3 (2.0%)	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
悪心 Nausea	0	4 (2.7%)	0	0
歯痛 Toothache	3 (2.0%)	1 (0.7%)	0	0
消化不良 Dyspepsia	1 (0.7%)	2 (1.3%)	0	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	3 (2.0%)	0	0	0
口内炎 Stomatitis	0	3 (2.0%)	0	0
腸炎 Enterocolitis	0	2 (1.3%)	0	0
胃潰瘍 Gastric ulcer	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
歯肉出血 Gingival bleeding	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
痔核 Haemorrhoids	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
直腸炎 Proctitis	0	2 (1.3%)	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
腹部膨満 Abdominal distension	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
腹痛 Abdominal pain	0	1 (0.7%)	0	0
バレット食道 Barrett's oesophagus	1 (0.7%)	0	0	0
十二指腸潰瘍 Duodenal ulcer	1 (0.7%)	0	0	0
十二指腸炎 Duodenitis	1 (0.7%)	0	0	0
小腸炎 Enteritis	0	1 (0.7%)	0	0
変色便 Faeces discoloured	1 (0.7%)	0	0	0
軟便 Faeces soft	0	1 (0.7%)	0	0
食中毒 Food poisoning	0	1 (0.7%)	0	0
胃ポリープ Gastric polyps	1 (0.7%)	0	0	0
びらん性胃炎 Gastritis erosive	1 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
胃腸障害 Gastrointestinal disorder	1 (0.7%)	0	0	0
歯肉退縮 Gingival recession	0	1 (0.7%)	0	0
血便排泄 Haematochezia	0	1 (0.7%)	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	0	1 (0.7%)	0	0
食道異形成 Oesophageal dysplasia	1 (0.7%)	0	0	0
急性膵炎 Pancreatitis acute	0	1 (0.7%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	30 (20.1%)	37 (24.7%)	0	0
背部痛 Back pain	12 (8.1%)	11 (7.3%)	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	4 (2.7%)	7 (4.7%)	0	0
関節痛 Arthralgia	3 (2.0%)	4 (2.7%)	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	3 (2.0%)	4 (2.7%)	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
筋肉痛 Myalgia	2 (1.3%)	3 (2.0%)	0	0
変形性関節症 Osteoarthritis	1 (0.7%)	3 (2.0%)	0	0
側腹部痛 Flank pain	1 (0.7%)	2 (1.3%)	0	0
四肢痛 Pain in extremity	3 (2.0%)	0	0	0
関節炎 Arthritis	0	2 (1.3%)	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%)	1 (0.7%)	0	0
頚部痛 Neck pain	0	2 (1.3%)	0	0
骨痛 Bone pain	1 (0.7%)	0	0	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	1 (0.7%)	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症 Lumbar spinal stenosis	0	1 (0.7%)	0	0
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
骨壊死 Osteonecrosis	0	1 (0.7%)	0	0
関節周囲炎 Periarthritis	1 (0.7%)	0	0	0
側弯症 Scoliosis	1 (0.7%)	0	0	0
脊柱管狭窄症 Spinal column stenosis	0	1 (0.7%)	0	0
変形性脊椎症 Spinal osteoarthritis	0	1 (0.7%)	0	0
脊椎すべり症 Spondylolisthesis	0	1 (0.7%)	0	0
腱炎 Tendonitis	1 (0.7%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	35 (23.5%)	25 (16.7%)	0	2 (1.3%)
そう痒症 Pruritus	12 (8.1%)	5 (3.3%)	0	1 (0.7%)
湿疹 Eczema	2 (1.3%)	6 (4.0%)	0	0
接触皮膚炎 Dermatitis contact	6 (4.0%)	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
皮膚炎 Dermatitis	1 (0.7%)	2 (1.3%)	0	0
皮脂欠乏性湿疹 Eczema asteatotic	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0	0
紅斑 Erythema	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	2 (1.3%)	0	0	0
薬疹 Drug eruption	0	2 (1.3%)	0	0
嵌入爪 Ingrowing nail	0	2 (1.3%)	0	0
乾癬 Psoriasis	2 (1.3%)	0	0	0
発疹 Rash	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
皮膚潰瘍 Skin ulcer	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
蕁麻疹 Urticaria	2 (1.3%)	0	0	0
ざ瘡 Acne	1 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
水疱 Blister	0	1 (0.7%)	0	0
血性水疱 Blood blister	0	1 (0.7%)	0	0
皮膚乾燥 Dry skin	0	1 (0.7%)	0	0
皮下出血 Haemorrhage subcutaneous	1 (0.7%)	0	0	0
多汗症 Hyperhidrosis	0	1 (0.7%)	0	0
機械性蕁麻疹 Mechanical urticaria	1 (0.7%)	0	0	0
神経皮膚炎 Neurodermatitis	1 (0.7%)	0	0	0
痒疹 Prurigo	1 (0.7%)	0	0	0
全身性そう痒症 Pruritus generalised	0	1 (0.7%)	0	0
紫斑 Purpura	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
そう痒性皮疹 Rash pruritic	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
皮膚不快感 Skin discomfort	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
うっ滞性皮膚炎 Stasis dermatitis	1 (0.7%)	0	0	0
乾皮症 Xeroderma	1 (0.7%)	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	27 (18.1%)	29 (19.3%)	0	1 (0.7%)
腎機能障害 Renal impairment	9 (6.0%)	13 (8.7%)	0	1 (0.7%)
慢性腎臓病 Chronic kidney disease	6 (4.0%)	10 (6.7%)	0	0
急性腎障害 Acute kidney injury	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0	0
末期腎疾患 End stage renal disease	3 (2.0%)	0	0	0
夜間頻尿 Nocturia	1 (0.7%)	2 (1.3%)	0	0
浮腫性腎 Oedematous kidney	1 (0.7%)	2 (1.3%)	0	0
腎不全 Renal failure	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
腎嚢胞 Renal cyst	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
高窒素血症 Azotaemia	0	1 (0.7%)	0	0
排尿困難 Dysuria	0	1 (0.7%)	0	0
血尿 Haematuria	1 (0.7%)	0	0	0
緊張性膀胱 Hypertonic bladder	1 (0.7%)	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	27 (18.1%)	25 (16.7%)	0	0
高カリウム血症 Hyperkalaemia	12 (8.1%)	8 (5.3%)	0	0
高尿酸血症 Hyperuricaemia	4 (2.7%)	3 (2.0%)	0	0
糖尿病 Diabetes mellitus	2 (1.3%)	4 (2.7%)	0	0
痛風 Gout	4 (2.7%)	2 (1.3%)	0	0
脱水 Dehydration	2 (1.3%)	3 (2.0%)	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
食欲減退 Decreased appetite	1 (0.7%)	3 (2.0%)	0	0
高リン酸塩血症 Hyperphosphataemia	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	2 (1.3%)	0	0	0
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	2 (1.3%)	0	0	0
代謝性アシドーシス Metabolic acidosis	2 (1.3%)	0	0	0
葉酸欠乏 Folate deficiency	1 (0.7%)	0	0	0
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	0	1 (0.7%)	0	0
低血糖 Hypoglycaemia	0	1 (0.7%)	0	0
ビタミンC欠乏 Vitamin C deficiency	0	1 (0.7%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	21 (14.1%)	23 (15.3%)	0	0
挫傷 Contusion	5 (3.4%)	8 (5.3%)	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
節足動物刺傷 Arthropod sting	2 (1.3%)	4 (2.7%)	0	0
四肢損傷 Limb injury	3 (2.0%)	1 (0.7%)	0	0
靱帯捻挫 Ligament sprain	1 (0.7%)	2 (1.3%)	0	0
皮膚擦過傷 Skin abrasion	1 (0.7%)	2 (1.3%)	0	0
転倒 Fall	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
手骨折 Hand fracture	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
関節損傷 Joint injury	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
皮膚裂傷 Skin laceration	2 (1.3%)	0	0	0
動物咬傷 Animal bite	1 (0.7%)	0	0	0
骨挫傷 Bone contusion	0	1 (0.7%)	0	0
脳挫傷 Brain contusion	1 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
凍瘡 Chillblains	0	1 (0.7%)	0	0
脳振盪 Concussion	1 (0.7%)	0	0	0
眼外傷 Eye injury	1 (0.7%)	0	0	0
顔面骨骨折 Facial bones fracture	0	1 (0.7%)	0	0
足骨折 Foot fracture	0	1 (0.7%)	0	0
前腕骨折 Forearm fracture	1 (0.7%)	0	0	0
頭部損傷 Head injury	1 (0.7%)	0	0	0
損傷 Injury	1 (0.7%)	0	0	0
四肢外傷性切断 Limb traumatic amputation	1 (0.7%)	0	0	0
筋骨格内異物 Musculoskeletal foreign body	0	1 (0.7%)	0	0
爪損傷 Nail injury	1 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
肋骨骨折 Rib fracture	1 (0.7%)	0	0	0
引っかき傷 Scratch	0	1 (0.7%)	0	0
シャント閉塞 Shunt occlusion	0	1 (0.7%)	0	0
皮膚損傷 Skin injury	1 (0.7%)	0	0	0
ストーマ部出血 Stoma site haemorrhage	0	1 (0.7%)	0	0
皮下血腫 Subcutaneous haematoma	0	1 (0.7%)	0	0
腱断裂 Tendon rupture	1 (0.7%)	0	0	0
熱傷 Thermal burn	0	1 (0.7%)	0	0
脛骨骨折 Tibia fracture	0	1 (0.7%)	0	0
眼障害 Eye disorders	19 (12.8%)	24 (16.0%)	1 (0.7%)	0
白内障 Cataract	4 (2.7%)	3 (2.0%)	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
黄斑浮腫 Macular oedema	3 (2.0%)	4 (2.7%)	0	0
網膜出血 Retinal haemorrhage	2 (1.3%)	4 (2.7%)	1 (0.7%)	0
ドライアイ Dry eye	3 (2.0%)	2 (1.3%)	0	0
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	0	4 (2.7%)	0	0
糖尿病網膜症 Diabetic retinopathy	3 (2.0%)	1 (0.7%)	0	0
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
翼状片 Pterygium	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
霧視 Vision blurred	2 (1.3%)	0	0	0
閉塞隅角緑内障 Angle closure glaucoma	0	1 (0.7%)	0	0
角膜びらん Corneal erosion	0	1 (0.7%)	0	0
乾性加齢黄斑変性 Dry age-related macular degeneration	1 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
緑内障 Glaucoma	1 (0.7%)	0	0	0
新生血管加齢黄斑変性 Neovascular age-related macular degeneration	1 (0.7%)	0	0	0
眼充血 Ocular hyperaemia	1 (0.7%)	0	0	0
開放隅角緑内障 Open angle glaucoma	1 (0.7%)	0	0	0
網膜嚢胞 Retinal cyst	0	1 (0.7%)	0	0
網膜ドルーゼン Retinal drusen	0	1 (0.7%)	0	0
網膜裂孔 Retinal tear	0	1 (0.7%)	0	0
漿液性網膜剥離 Serous retinal detachment	1 (0.7%)	0	0	0
視力低下 Visual acuity reduced	0	1 (0.7%)	0	0
硝子体浮遊物 Vitreous floaters	1 (0.7%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	16 (10.7%)	20 (13.3%)	0	1 (0.7%)

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
上気道の炎症 Upper respiratory tract inflammation	6 (4.0%)	1 (0.7%)	0	0
咳嗽 Cough	3 (2.0%)	2 (1.3%)	0	0
鼻出血 Epistaxis	1 (0.7%)	3 (2.0%)	0	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	0	4 (2.7%)	0	0
喘息 Asthma	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0	0
胸水 Pleural effusion	1 (0.7%)	2 (1.3%)	0	0
鼻漏 Rhinorrhoea	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
アレルギー性咳嗽 Allergic cough	1 (0.7%)	0	0	0
喀血 Haemoptysis	1 (0.7%)	0	0	0
高粘稠性気管支分泌物 Increased viscosity of bronchial secretion	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
鼻閉 Nasal congestion	0	1 (0.7%)	0	0
咽頭血腫 Pharyngeal haematoma	0	1 (0.7%)	0	0
肺うっ血 Pulmonary congestion	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
肺腫瘤 Pulmonary mass	0	1 (0.7%)	0	0
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	0	1 (0.7%)	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	19 (12.8%)	13 (8.7%)	1 (0.7%)	0
頭痛 Headache	4 (2.7%)	6 (4.0%)	0	0
浮動性めまい Dizziness	4 (2.7%)	4 (2.7%)	0	0
健忘 Amnesia	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
脳梗塞 Cerebral infarction	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
意識消失 Loss of consciousness	2 (1.3%)	0	0	0
くも膜下出血 Subarachnoid haemorrhage	2 (1.3%)	0	0	0
一過性脳虚血発作 Transient ischaemic attack	0	2 (1.3%)	0	0
頚動脈狭窄 Carotid artery stenosis	1 (0.7%)	0	0	0
頚腕症候群 Cervicobrachial syndrome	0	1 (0.7%)	0	0
アルツハイマー型認知症、合併症を伴わない Dementia of the Alzheimer's type, uncomplicated	1 (0.7%)	0	0	0
体位性めまい Dizziness postural	1 (0.7%)	0	0	0
肋間神経痛 Intercostal neuralgia	1 (0.7%)	0	0	0
記憶障害 Memory impairment	0	1 (0.7%)	0	0
失神 Syncope	1 (0.7%)	0	0	0
迷走神経障害 Vagus nerve disorder	1 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
臨床検査 Investigations	17 (11.4%)	14 (9.3%)	3 (2.0%)	1 (0.7%)
血圧上昇 Blood pressure increased	8 (5.4%)	4 (2.7%)	1 (0.7%)	0
血中カリウム増加 Blood potassium increased	4 (2.7%)	2 (1.3%)	0	0
ヘモグロビン増加 Haemoglobin increased	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	0	1 (0.7%)	0	0
尿中アルブミン陽性 Albumin urine present	0	1 (0.7%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	0	1 (0.7%)	0	0
血中カルシウム減少 Blood calcium decreased	1 (0.7%)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.7%)	0	0	0
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	0	1 (0.7%)	0	0
血中鉄増加 Blood iron increased	1 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
血中副甲状腺ホルモン増加 Blood parathyroid hormone increased	0	1 (0.7%)	0	0
血中リン増加 Blood phosphorus increased	1 (0.7%)	0	0	0
血圧低下 Blood pressure decreased	1 (0.7%)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加 Blood thyroid stimulating hormone increased	1 (0.7%)	0	0	0
血中トリグリセリド増加 Blood triglycerides increased	1 (0.7%)	0	0	0
血中尿酸増加 Blood uric acid increased	1 (0.7%)	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加 C-reactive protein increased	0	1 (0.7%)	0	0
心電図ＳＴ－Ｔ変化 Electrocardiogram ST-T change	0	1 (0.7%)	0	0
好酸球数増加 Eosinophil count increased	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	0	1 (0.7%)	0	0
便潜血陽性 Occult blood positive	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
尿中蛋白陽性 Protein urine present	0	1 (0.7%)	0	0
血清フェリチン増加 Serum ferritin increased	1 (0.7%)	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	16 (10.7%)	11 (7.3%)	0	2 (1.3%)
浮腫 Oedema	4 (2.7%)	1 (0.7%)	0	0
腎疾患による浮腫 Oedema due to renal disease	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	3 (2.0%)	1 (0.7%)	0	0
発熱 Pyrexia	1 (0.7%)	3 (2.0%)	0	0
胸痛 Chest pain	2 (1.3%)	0	0	0
異常感 Feeling abnormal	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
炎症 Inflammation	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位出血 Injection site haemorrhage	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
倦怠感 Malaise	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	1 (0.7%)	0	0	0
末梢腫脹 Peripheral swelling	1 (0.7%)	0	0	0
口渇 Thirst	0	1 (0.7%)	0	0
血管障害 Vascular disorders	8 (5.4%)	12 (8.0%)	1 (0.7%)	3 (2.0%)
高血圧 Hypertension	4 (2.7%)	8 (5.3%)	1 (0.7%)	3 (2.0%)
血腫 Haematoma	0	2 (1.3%)	0	0
大動脈解離 Aortic dissection	0	1 (0.7%)	0	0
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	1 (0.7%)	0	0	0
ほてり Hot flush	1 (0.7%)	0	0	0
起立性低血圧 Orthostatic hypotension	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
出血性ショック Shock haemorrhagic	1 (0.7%)	0	0	0
スチール症候群 Steal syndrome	1 (0.7%)	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	4 (2.7%)	10 (6.7%)	0	0
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	1 (0.7%)	5 (3.3%)	0	0
心房細動 Atrial fibrillation	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
大動脈弁閉鎖不全症 Aortic valve incompetence	0	1 (0.7%)	0	0
不整脈 Arrhythmia	0	1 (0.7%)	0	0
第二度房室ブロック Atrioventricular block second degree	1 (0.7%)	0	0	0
徐脈 Bradycardia	1 (0.7%)	0	0	0
心不全 Cardiac failure	0	1 (0.7%)	0	0
左房拡大 Left atrial enlargement	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
僧帽弁閉鎖不全症 Mitral valve incompetence	0	1 (0.7%)	0	0
三尖弁閉鎖不全症 Tricuspid valve incompetence	0	1 (0.7%)	0	0
心室性期外収縮 Ventricular extrasystoles	0	1 (0.7%)	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	4 (2.7%)	6 (4.0%)	0	0
不眠症 Insomnia	3 (2.0%)	5 (3.3%)	0	0
不安障害 Anxiety disorder	0	1 (0.7%)	0	0
抑うつ気分 Depressed mood	0	1 (0.7%)	0	0
不快気分 Dysphoria	1 (0.7%)	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	4 (2.7%)	4 (2.7%)	0	0
回転性めまい Vertigo	3 (2.0%)	3 (2.0%)	0	0
耳痛 Ear pain	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
突発性難聴 Sudden hearing loss	1 (0.7%)	0	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	4 (2.7%)	4 (2.7%)	0	0
続発性副甲状腺機能亢進症 Hyperparathyroidism secondary	1 (0.7%)	3 (2.0%)	0	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
急性副腎皮質機能不全 Adrenocortical insufficiency acute	1 (0.7%)	0	0	0
偽アルドステロン症 Pseudoaldosteronism	1 (0.7%)	0	0	0
甲状腺腫瘤 Thyroid mass	0	1 (0.7%)	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)	4 (2.7%)	4 (2.7%)	0	0
肺の悪性新生物 Lung neoplasm malignant	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
乳癌 Breast cancer	1 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
胃平滑筋腫 Gastric leiomyoma	0	1 (0.7%)	0	0
膵管内乳頭粘液性腫瘍 Intraductal papillary mucinous neoplasm	0	1 (0.7%)	0	0
皮膚転移 Metastases to skin	0	1 (0.7%)	0	0
卵巣癌 Ovarian cancer	1 (0.7%)	0	0	0
直腸癌 Rectal cancer	0	1 (0.7%)	0	0
腎癌 Renal cancer	0	1 (0.7%)	0	0
甲状腺新生物 Thyroid neoplasm	1 (0.7%)	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	5 (3.4%)	1 (0.7%)	0	0
胆石症 Cholelithiasis	2 (1.3%)	0	0	0
胆嚢ポリープ Gallbladder polyp	1 (0.7%)	0	0	0
肝腫瘤 Hepatic mass	1 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -ND-

	Adverse Events		Drug-related Adverse Events	
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)	Daprodustat (N=149)	Epoetin beta pegol (N=150)
脂肪肝 Hepatic steatosis	1 (0.7%)	0	0	0
過形成性胆嚢症 Hyperplastic cholecystopathy	0	1 (0.7%)	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	3 (2.0%)	3 (2.0%)	0	0
季節性アレルギー Seasonal allergy	3 (2.0%)	3 (2.0%)	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	4 (2.7%)	2 (1.3%)	0	0
良性前立腺肥大症 Benign prostatic hyperplasia	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
女性化乳房 Gynaecomastia	2 (1.3%)	0	0	0
乳房嚢胞 Breast cyst	1 (0.7%)	0	0	0
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	0	1 (0.7%)	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	0	1 (0.7%)	0	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.1, Table 3.27
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_nd.sas 1.865.642.220

表201753-2 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） -PD-

	Adverse Events	Drug-related Adverse Events
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=56)	Daprodustat (N=56)
有害事象発現例数 ANY EVENT	54 (96.4%)	8 (14.3%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	43 (76.8%)	0
上咽頭炎 Nasopharyngitis	16 (28.6%)	0
カテーテル留置部位感染 Catheter site infection	10 (17.9%)	0
腹膜炎 Peritonitis	9 (16.1%)	0
医療機器関連感染 Device related infection	5 (8.9%)	0
気管支炎 Bronchitis	4 (7.1%)	0
結膜炎 Conjunctivitis	2 (3.6%)	0
胃腸炎 Gastroenteritis	2 (3.6%)	0
歯周炎 Periodontitis	2 (3.6%)	0
咽頭炎 Pharyngitis	2 (3.6%)	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.2, Table 3.28
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_pd.sas 1.865.654.700

表201753-2 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） -PD-

	Adverse Events	Drug-related Adverse Events
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=56)	Daprodustat (N=56)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	2 (3.6%)	0
よう Carbuncle	1 (1.8%)	0
蜂巣炎 Cellulitis	1 (1.8%)	0
爪の皮膚糸状菌症 Dermatophytosis of nail	1 (1.8%)	0
帯状疱疹 Herpes zoster	1 (1.8%)	0
麦粒腫 Hordeolum	1 (1.8%)	0
膿痂疹 Impetigo	1 (1.8%)	0
中耳炎 Otitis media	1 (1.8%)	0
肺炎 Pneumonia	1 (1.8%)	0
腎嚢胞感染 Renal cyst infection	1 (1.8%)	0
白癬感染 Tinea infection	1 (1.8%)	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.2, Table 3.28
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_pd.sas 1.865.654.700

表201753-2 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） -PD-

	Adverse Events	Drug-related Adverse Events
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=56)	Daprodustat (N=56)
尿路感染 Urinary tract infection	1 (1.8%)	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	24 (42.9%)	3 (5.4%)
下痢 Diarrhoea	8 (14.3%)	1 (1.8%)
悪心 Nausea	6 (10.7%)	2 (3.6%)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	5 (8.9%)	0
嘔吐 Vomiting	3 (5.4%)	0
便秘 Constipation	2 (3.6%)	0
大腸ポリープ Large intestine polyp	2 (3.6%)	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	1 (1.8%)	0
慢性胃炎 Chronic gastritis	1 (1.8%)	0
大腸炎 Colitis	1 (1.8%)	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.2, Table 3.28
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_pd.sas 1.865.654.700

表201753-2 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） -PD-

	Adverse Events	Drug-related Adverse Events
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=56)	Daprodustat (N=56)
齲歯 Dental caries	1 (1.8%)	0
変色便 Faeces discoloured	1 (1.8%)	0
胃ポリープ Gastric polyps	1 (1.8%)	0
胃炎 Gastritis	1 (1.8%)	0
びらん性胃炎 Gastritis erosive	1 (1.8%)	0
胃腸血管拡張症 Gastrointestinal angiectasia	1 (1.8%)	0
痔核 Haemorrhoids	1 (1.8%)	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	1 (1.8%)	0
鼠径ヘルニア Inguinal hernia	1 (1.8%)	0
腹膜障害 Peritoneal disorder	1 (1.8%)	0
直腸炎 Proctitis	1 (1.8%)	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.2, Table 3.28
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_pd.sas 1.865.654.700

表201753-2 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） -PD-

	Adverse Events	Drug-related Adverse Events
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=56)	Daprodustat (N=56)
口内炎 Stomatitis	1 (1.8%)	0
外傷性咬合 Traumatic occlusion	1 (1.8%)	0
臍ヘルニア Umbilical hernia	1 (1.8%)	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	16 (28.6%)	0
背部痛 Back pain	5 (8.9%)	0
関節痛 Arthralgia	3 (5.4%)	0
筋痙縮 Muscle spasms	2 (3.6%)	0
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	2 (3.6%)	0
四肢痛 Pain in extremity	2 (3.6%)	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	1 (1.8%)	0
筋肉痛 Myalgia	1 (1.8%)	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.2, Table 3.28
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_pd.sas 1.865.654.700

表201753-2 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） -PD-

	Adverse Events	Drug-related Adverse Events
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=56)	Daprodustat (N=56)
変形性関節症 Osteoarthritis	1 (1.8%)	0
骨壊死 Osteonecrosis	1 (1.8%)	0
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	1 (1.8%)	0
関節リウマチ Rheumatoid arthritis	1 (1.8%)	0
顎関節症候群 Temporomandibular joint syndrome	1 (1.8%)	0
腱鞘炎 Tenosynovitis	1 (1.8%)	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	13 (23.2%)	1 (1.8%)
ざ瘡 Acne	2 (3.6%)	0
皮膚乾燥 Dry skin	2 (3.6%)	0
湿疹 Eczema	2 (3.6%)	0
そう痒症 Pruritus	2 (3.6%)	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.2, Table 3.28
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_pd.sas 1.865.654.700

表201753-2 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） -PD-

	Adverse Events	Drug-related Adverse Events
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=56)	Daprodustat (N=56)
発疹 Rash	2 (3.6%)	0
皮脂欠乏症 Asteatosis	1 (1.8%)	0
ざ瘡様皮膚炎 Dermatitis acneiform	1 (1.8%)	1 (1.8%)
接触皮膚炎 Dermatitis contact	1 (1.8%)	0
丘疹 Papule	1 (1.8%)	0
全身性そう痒症 Pruritus generalised	1 (1.8%)	0
老人性そう痒症 Senile pruritus	1 (1.8%)	0
皮膚びらん Skin erosion	1 (1.8%)	0
皮膚潰瘍 Skin ulcer	1 (1.8%)	0
乾皮症 Xeroderma	1 (1.8%)	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	12 (21.4%)	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.2, Table 3.28
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_pd.sas 1.865.654.700

表201753-2 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） -PD-

	Adverse Events	Drug-related Adverse Events
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=56)	Daprodustat (N=56)
食欲減退 Decreased appetite	5 (8.9%)	0
鉄欠乏 Iron deficiency	2 (3.6%)	0
脱水 Dehydration	1 (1.8%)	0
高カルシウム血症 Hypercalcaemia	1 (1.8%)	0
高カリウム血症 Hyperkalaemia	1 (1.8%)	0
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	1 (1.8%)	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	1 (1.8%)	0
眼障害 Eye disorders	9 (16.1%)	1 (1.8%)
緑内障 Glaucoma	2 (3.6%)	0
網膜出血 Retinal haemorrhage	2 (3.6%)	1 (1.8%)
白内障 Cataract	1 (1.8%)	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.2, Table 3.28
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_pd.sas 1.865.654.700

表201753-2 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） -PD-

	Adverse Events	Drug-related Adverse Events
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=56)	Daprodustat (N=56)
角膜障害 Corneal disorder	1 (1.8%)	0
黄斑浮腫 Macular oedema	1 (1.8%)	0
眼充血 Ocular hyperaemia	1 (1.8%)	0
網膜障害 Retinal disorder	1 (1.8%)	0
網膜滲出物 Retinal exudates	1 (1.8%)	0
硝子体浮遊物 Vitreous floaters	1 (1.8%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (16.1%)	2 (3.6%)
咳嗽 Cough	3 (5.4%)	1 (1.8%)
急性呼吸窮迫症候群 Acute respiratory distress syndrome	1 (1.8%)	0
口腔咽頭不快感 Oropharyngeal discomfort	1 (1.8%)	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	1 (1.8%)	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.2, Table 3.28
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_pd.sas 1.865.654.700

表201753-2 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） -PD-

	Adverse Events	Drug-related Adverse Events
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=56)	Daprodustat (N=56)
肺塞栓症 Pulmonary embolism	1 (1.8%)	1 (1.8%)
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	1 (1.8%)	1 (1.8%)
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	1 (1.8%)	0
鼻漏 Rhinorrhoea	1 (1.8%)	0
心臓障害 Cardiac disorders	8 (14.3%)	0
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	3 (5.4%)	0
心房細動 Atrial fibrillation	2 (3.6%)	0
不安定狭心症 Angina unstable	1 (1.8%)	0
大動脈弁狭窄 Aortic valve stenosis	1 (1.8%)	0
心不全 Cardiac failure	1 (1.8%)	0
冠動脈疾患 Coronary artery disease	1 (1.8%)	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.2, Table 3.28
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_pd.sas 1.865.654.700

表201753-2 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） -PD-

	Adverse Events	Drug-related Adverse Events
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=56)	Daprodustat (N=56)
心筋梗塞 Myocardial infarction	1 (1.8%)	0
プリンツメタル狭心症 Prinzmetal angina	1 (1.8%)	0
血管障害 Vascular disorders	7 (12.5%)	1 (1.8%)
高血圧 Hypertension	5 (8.9%)	0
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	1 (1.8%)	1 (1.8%)
末梢動脈閉塞性疾患 Peripheral arterial occlusive disease	1 (1.8%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	6 (10.7%)	0
発熱 Pyrexia	4 (7.1%)	0
胸痛 Chest pain	1 (1.8%)	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	1 (1.8%)	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	6 (10.7%)	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.2, Table 3.28
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_pd.sas 1.865.654.700

表201753-2 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） -PD-

	Adverse Events	Drug-related Adverse Events
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=56)	Daprodustat (N=56)
挫傷 Contusion	2 (3.6%)	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	1 (1.8%)	0
咬刺傷 Bite	1 (1.8%)	0
前腕骨折 Forearm fracture	1 (1.8%)	0
熱中症 Heat illness	1 (1.8%)	0
腹膜透析合併症 Peritoneal dialysis complication	1 (1.8%)	0
外傷後頚部症候群 Post-traumatic neck syndrome	1 (1.8%)	0
肋骨骨折 Rib fracture	1 (1.8%)	0
神経系障害 Nervous system disorders	6 (10.7%)	0
浮動性めまい Dizziness	1 (1.8%)	0
労作性めまい Dizziness exertional	1 (1.8%)	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.2, Table 3.28
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_pd.sas 1.865.654.700

表201753-2 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） -PD-

	Adverse Events	Drug-related Adverse Events
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=56)	Daprodustat (N=56)
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	1 (1.8%)	0
脊髄小脳障害 Spinocerebellar disorder	1 (1.8%)	0
緊張性頭痛 Tension headache	1 (1.8%)	0
一過性脳虚血発作 Transient ischaemic attack	1 (1.8%)	0
臨床検査 Investigations	4 (7.1%)	1 (1.8%)
血中アルブミン減少 Blood albumin decreased	1 (1.8%)	0
血中副甲状腺ホルモン増加 Blood parathyroid hormone increased	1 (1.8%)	0
心筋虚血の心電図所見 ECG signs of myocardial ischaemia	1 (1.8%)	0
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	1 (1.8%)	1 (1.8%)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	3 (5.4%)	0
回転性めまい Vertigo	2 (3.6%)	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.2, Table 3.28
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_pd.sas 1.865.654.700

表201753-2 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） -PD-

	Adverse Events	Drug-related Adverse Events
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=56)	Daprodustat (N=56)
アレルギー性中耳炎 Allergic otitis media	1 (1.8%)	0
精神障害 Psychiatric disorders	2 (3.6%)	0
うつ病 Depression	1 (1.8%)	0
不眠症 Insomnia	1 (1.8%)	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	2 (3.6%)	0
高窒素血症 Azotaemia	1 (1.8%)	0
尿失禁 Urinary incontinence	1 (1.8%)	0
内分泌障害 Endocrine disorders	1 (1.8%)	0
続発性副甲状腺機能亢進症 Hyperparathyroidism secondary	1 (1.8%)	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	1 (1.8%)	1 (1.8%)
肝機能異常 Hepatic function abnormal	1 (1.8%)	1 (1.8%)

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.2, Table 3.28
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_pd.sas 1.865.654.700

表201753-2 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） -PD-

	Adverse Events	Drug-related Adverse Events
System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=56)	Daprodustat (N=56)
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 (1.8%)	0
腎明細胞癌 Clear cell renal cell carcinoma	1 (1.8%)	0

n (%)
Data Source: 201753 CSR Table 3.2, Table 3.28
MedDRA ver.21.1/J 21.1
Population: Safety
mid201753_table_ae_pd.sas 1.865.654.700

201754試験

201754 試験

1. 治験の標題

慢性腎臓病に伴う貧血を有するESA使用中の日本人の血液透析患者を対象に、ダルベポエチンアルファを対照として、ダプロデュスタットの有効性及び安全性を評価する52週間、第III相、二重盲検、実薬対照、並行群間比較、多施設共同試験

2. 報告書番号

2018N378932_00

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、日本国内の計50施設で実施した。

4. 公表文献

本承認申請時点においてなし。

5. 治験期間

最初の被験者の最初の来院日：2016年11月21日
最後の被験者の最後の来院日：2018年7月2日

6. 開発のフェーズ

III相

7. 目的

目的	評価項目
主要（有効性）	
• ヘモグロビン（Hgb）値を指標としてダプロデュスタットのダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）に対する非劣性を評価する	• 有効性主要評価期間（投与40週～52週時）中の平均Hgb値
重要な副次（有効性）	
• Hgb目標値の達成／維持についてダプロデュスタットのダルベポエチンアルファに対する優越性を評価する	• 有効性主要評価期間（投与40週～52週時）中の平均Hgb値が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）であった被験者数（%）

目的	評価項目
その他の副次［有効性、薬物動態（PK）］	
• ダプロデュスタットの開始用量の適切性について評価する	• 投与 4 週時における Hgb 値のベースラインからの変化量（Hgb 上昇速度） • 投与 4 週時における Hgb 値のベースラインからの変化量の被験者分布（%）
• ダプロデュスタットの用量調節について評価する	• 投与量の分布 • Hgb 値が 13.0 g/dL 超となり休薬した期間 • 用量調節の回数
• ダプロデュスタットの Hgb コントロール全般についてダルベポエチンアルファを対照に評価する	• 各評価時点における Hgb 値及びベースラインからの変化量 • 各評価時点において Hgb 値が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）にあった被験者数（%） • 有効性主要評価期間（投与 40 週～52 週時）のうち Hgb 値が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）にあった期間の割合（%） • Hgb 値が 7.5 g/dL 未満となった被験者数（%） • 投与 52 週時までのいずれかの 4 週間に 2.0 g/dL 超の Hgb 上昇があった被験者数（%） • Hgb 値が 13.0 g/dL 超となった被験者数（%）及び回数
• ダプロデュスタットの薬物動態を評価する	• 血漿中ダプロデュスタットの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（Cmax）
探索的	
• ダプロデュスタットの鉄使用に対する影響についてダルベポエチンアルファを対照に評価する	• 治験期間中及び有効性主要評価期間（投与 40 週～52 週時）中の静注鉄剤の使用量 • 治験期間中及び有効性主要評価期間（投与 40 週～52 週時）に静注鉄剤を使用した被験者数（%）

目的	評価項目
• ダプロデュスタットの鉄代謝に対する影響についてダルベポエチンアルファを対照に評価する	• フェリチンのベースラインからの変化量 • トランスフェリン飽和度（TSAT）のベースラインからの変化量 • ヘプシジンのベースラインからの変化量 • 血清鉄のベースラインからの変化量 • 総鉄結合能（TIBC）のベースラインからの変化量
患者アウトカム	
• ダプロデュスタットの健康関連生活の質（HR-QOL）に対する影響についてダルベポエチンアルファを対照に評価する	SF-36 • 投与 12 週時、28 週時及び 52 週時における SF-36 の HRQOL スコア［身体的側面の QOL サマリースコア（PCS）、精神的側面の QOL サマリースコア（MCS）、8 つの下位尺度］のベースラインからの変化量 5-level EQ-5D version（EQ-5D-5L）/ EQ Visual Analogue Scale（EQ-VAS） • 投与 12 週時、28 週時及び 52 週時における EQ-5D-5 L 指標値のベースラインからの変化量 • 投与 12 週時、28 週時及び 52 週時における EQ-VAS のベースラインからの変化量
安全性	
• ダプロデュスタットの安全性及び忍容性についてダルベポエチンアルファを対照に評価する	• 特に関心のある有害事象を含む、有害事象及び重篤な有害事象の発現及び重症度 • 治験薬投与を中止した理由 • 臨床検査、心電図、バイタルサイン、眼科的評価

8. 治験方法

本治験は、腎性貧血を有する赤血球造血刺激因子製剤（ESA 注射剤）使用中の日本人 HD 患者約 270 例を対象としてダプロデュスタットを 52 週間投与した時の有効性（非劣性の検証）及び安全性をダルベポエチンアルファと比較する、第 III 相、二重盲検（ダブルダミー）、実薬対照、並行群間比較、多施設共同試験であった。

本試験は、2～4 週間のスクリーニング期、52 週間の治療期［有効性主要評価期間（投与 40 週～52 週時）含む］、治療期後 2 週間のフォローアップ期から構成された（図 1）。

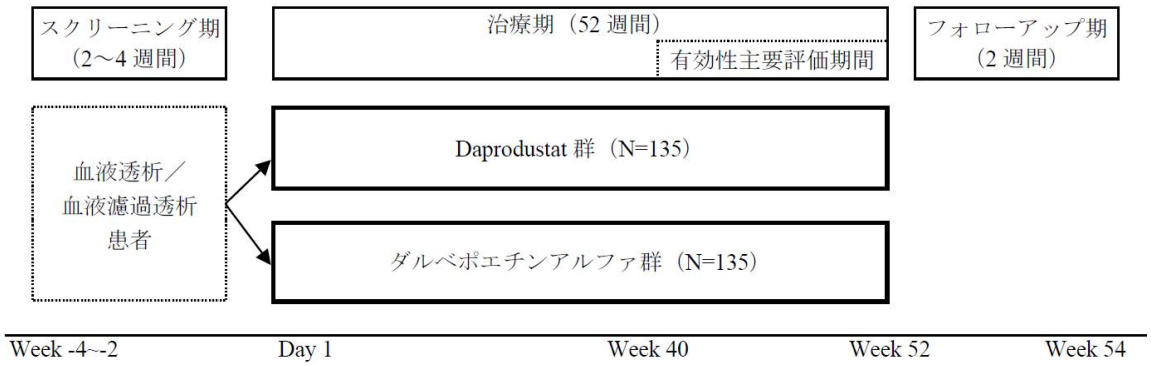


図 1　治験デザイン

スクリーニング時（-4 週～-2 週時）及び治療期開始時（投与 1 日目）に適格基準を満たした被験者を、ダプロデュスタット群又はダルベポエチンアルファ群に 1：1 の比でランダム化した。投与 1 日目で前治療の ESA から治験薬に投与を切り替えるため、投与 1 日目は可能な限り次回の ESA 投与予定日とし、投与 1 日目で前治療の ESA は投与しないこととした。なお、スクリーニング期間中、前治療の ESA は用法・用量を変更せずに継続使用することとした。

52 週間の治療期間中、ダプロデュスタット群の被験者にはダプロデュスタットの実薬及びダルベポエチンアルファのプラセボを投与し、ダルベポエチンアルファ群の被験者にはダプロデュスタットのプラセボ及びダルベポエチンアルファの実薬を投与した。ダプロデュスタット及びダプロデュスタットのプラセボは 1 日 1 回の経口投与とし、ダルベポエチンアルファ及びダルベポエチンアルファのプラセボは 1 週間に 1 回の静脈内投与とした。両群共に、4 週毎の Hgb 測定値が目標値（10.0～12.0 g/dL）を達成・維持するよう、事前に規定した用量調節アルゴリズム（10.2.項）に従い治験薬の用量調節又は休薬を行った。

治験薬の投与終了／中止の 2 週間後にフォローアップ来院を規定した。フォローアップ期間中の腎性貧血に関する治療は、治験責任（分担）医師の判断で必要に応じ可能とした。

鉄補充療法に関して、スクリーニング期から投与 4 週時までは静注鉄の使用は不可とし、経口鉄の場合は用量を変更しないこととした。4 週目以降は、腎性貧血治療のガイドラインに沿って、フェリチンが 100 ng/mL 以下かつ TSAT が 20%以下の場合、鉄補充療法を実施することとした。なお、処方鉄の投与経路及び用量は治験責任（分担）医師の判断に基づき決定可能とし、フェリチンが 300 ng/mL 以上の場合は鉄補充療法の中止を考慮することとした。

スクリーニング期、治療期、フォローアップ期すべてにおいて、第 1 透析日を治験来院日（例：月－水－金透析の場合、月曜日）とした。治験完了例は、フォローアップ期を含む治験のすべての段階を完了した被験者と定義した。なお、本試験における Hgb 値による被験者の適格性、中止基準の判定及び治験薬の用量調節の判断には、Hgb 簡易測定器（ヘモキュー）での測定値を一貫して用いた。

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（特に記載しない限り、スクリーニング時及び投与1日目の両時点で確認した）。20歳以上の女性又は男性で、スクリーニング時（投与1日目前2～4週間）の12週間以上前から週に3回のHD又は血液濾過透析（HDF）を受けている患者。スクリーニング時の10週間前から同じ種類のESAを使用している患者。ダルベエチンアルファ10～60 μg/週、エポエチン（バイオシミラー含む）9000 IU/週以下、又はエポエチンベータペゴル250 μg/4週以下で治療されている患者。ただしHgb測定値が12超12.5 g/dL以内の場合は、最小使用量［ダルベポエチン10 μg/週、エポエチン（バイオシミラー含む）1500 IU/週以下、エポエチンベータペゴル25 μg/4週］よりも多い用量のESAを使用していること。実施医療機関におけるヘモキューを用いたHgb測定値が9.5以上12.5 g/dL以内の患者。スクリーニング時のフェリチンが100 ng/mL超、又はTSATが20%超の患者。

除外基準

主要な除外基準は以下の通りであった（特に記載しない限り、スクリーニング時及び投与1日目の両時点で確認した）。治験期間中に生体腎移植を予定している患者。骨髄形成不全又は赤芽球癆の既往を有する患者。他の原因による貧血（悪性貧血、サラセミア、鎌状赤血球貧血、又は骨髄異形成症候群）を有する患者。スクリーニング時の10週間前から投与1日目まで、活動性出血を認める消化管、十二指腸又は食道潰瘍疾患、もしくは臨床的に重大な消化管出血の臨床所見を有する患者。スクリーニング前10週以内又はスクリーニングからランダム化までに心筋梗塞、急性冠症候群、脳卒中又は一過性脳虚血発作を有すると診断された患者。ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類でクラスIVと定義される慢性心不全を有する患者。スクリーニング時にBazettの補正QT間隔（QTcB）がQTc>500 msecの患者又は脚ブロックの患者の場合はQTc>530 msecの患者。アラニンアミノトランスフェラーゼが正常範囲上限値の2倍超又はビリルビンが正常範囲上限値の1.5倍超の肝疾患を有する患者、又は不安定な肝疾患又は胆管疾患に罹患している患者。スクリーニングから過去2年以内に悪性腫瘍の既往がある患者（ただしスクリーニング時の10週間前の時点で確実に治療が完了している皮膚に局在した扁平上皮癌又は基底細胞癌を除く）、又はスクリーニング時又は投与1日目に癌治療を受けている患者、又は3 cm超の複雑性腎嚢胞（Bosniak分類により、II F、III又はIV）を有する患者。スクリーニング期間中及び投与1日目から投与4週時までにおいて静注鉄の使用を予定している患者［経口鉄を使用している患者の組入れは可能とした。鉄を含有する高リン血症治療薬（クエン酸第二鉄水和物等）を使用している患者の組入れを可能としたが、スクリーニング時の12週間以上前から投与している場合に限り、スクリーニング期間中及び投与1日目から投与4週時まで使用を継続することとした］。治験薬の添加物に対する重度のアレルギーもしくはアナフィラキシー反応又は過敏症の既往を有する患者。併用禁止薬や非処方薬又は栄養補助食品を使用中又は治験実施期間中使用する患者。スクリーニング又は投与1日目の30日以内又は半減期の5倍以内（いずれかより長い期間）に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた患者。過去に30日間超のダプロデュスタットの投与を受けた患者。

中止基準

主な中止基準は以下の通りであった。ヘモキューによる Hgb 値が<7.5 g/dL に該当した場合（1 回目の測定で Hgb 値が<7.5 g/dL で同一来院時及び同一検体に再測定を行い、1 回目及び 2 回目の Hgb 値の平均値が<7.5 g/dL の場合）。腎移植を受ける場合。新規又は再発癌と診断された場合。治験実施計画書に規定した肝機能検査値に関する中止基準に該当した場合。併用禁止薬［強力なチトクロム P450（CYP）2C8 阻害薬及び中程度の CYP2C8 誘導薬が該当］を、14 日を超えて使用した場合。

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（被験薬）

被験薬のダプロデュスタットは、1 錠中にダプロデュスタットを 1 mg、2 mg、4 mg 又は 6 mg 含有する経口投与用の即放性フィルムコーティング錠として提供され、被験薬のプラセボは、ダプロデュスタット錠と識別不能な外観を有しダプロデュスタットを含有しない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及びプラセボ錠のサイズは 2 種類あった。

表 1　ダプロデュスタット錠及びプラセボ錠の性状

ダプロデュスタット錠又はプラセボ錠	用量	詳細	バッチ番号	使用期限
ダプロデュスタット錠（小）	1 mg	有効成分としてダプロデュスタットを 1 mg、2 mg 又は 4 mg 含有する、直径 7.0 mm の両凸円形白色フィルムコーティング錠	162395411	2017 年 11 月
			172402640	2019 年 1 月
	2 mg		162395412	2017 年 11 月
			172402641	2019 年 1 月
	4 mg		162395413	2017 年 11 月
			172402642	2019 年 1 月
ダプロデュスタット錠（大）	6 mg	有効成分としてダプロデュスタットを 6 mg 含有する、直径 9.0 mm の両凸円形白色フィルムコーティング錠	162395414	2017 年 12 月
			162400671	2018 年 10 月
プラセボ錠（小）	小	ダプロデュスタットを含有しない、直径 7.0 mm の両凸円形白色フィルムコーティング錠	152392044	2017 年 11 月
			152392044	2019 年 1 月
プラセボ錠（大）	大	ダプロデュスタットを含有しない、直径 9.0 mm の両凸円形白色フィルムコーティング錠	152392026	2017 年 12 月
			162395273	2018 年 10 月

ダプロデュスタット及びプラセボは、各含量の錠剤又は大きさの異なるプラセボ錠剤毎に、高密度ポリエチレンボトルに 35 錠ずつ包装されていた。被験者は各来院時に指示された投与量に応じてダプロデュスタット各含量の錠剤を 1～4 錠（表 2）、1 日 1 回水と共に服用した。ダプロデュスタットは、食事や血液透析のタイミング・有無にかかわらず服用することができた。

表 2　ダプロデュスタット投与量及び投与錠数

ダプロデュスタット投与量（1 日 1 回）	1 mg	2 mg	4 mg	6 mg	8 mg	12 mg	18 mg	24 mg
ダプロデュスタット投与錠数	1 mg 錠 ×1	2 mg 錠 ×1	4 mg 錠 ×1	6 mg 錠 ×1	4 mg 錠 ×2	6 mg 錠 ×2	6 mg 錠 ×3	6 mg 錠 ×4

ダルベポエチンアルファ（対照薬）

対照薬のダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）（市販名：ネスプ注射液）及び対照薬のプラセボは、治験依頼者より提供された。

表 3　ダルベポエチンアルファ及びプラセボの性状

ダルベポエチンアルファ又はプラセボ	用量	詳細	ロット番号	使用期限
ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）	10 µg	プラスチック製のシリンジ（0.5 mL）中に、ダルベポエチンアルファを 10 µg、15 µg、20 µg、30 µg、40 µg 又は 60 µg を含む液剤（無色澄明の液）が充填された注射剤	16603C	2018 年 4 月
			17616C	2019 年 5 月
			17Y04C	2019 年 10 月
	15 µg		16604C	2018 年 4 月
			17615C	2019 年 5 月
			17Y08C	2019 年 10 月
	20 µg		16605C	2018 年 4 月
			17617C	2019 年 5 月
			17Y05C	2019 年 10 月
	30 µg		16606C	2018 年 4 月
			17605C	2019 年 5 月
			17Y06C	2019 年 10 月
	40 µg		16607C	2018 年 4 月
			17606C	2019 年 5 月
			17Y07C	2019 年 10 月
	60 µg		16608C	2018 年 4 月
			17623C	2019 年 5 月
			17Y03C	2019 年 10 月
プラセボ	-	プラスチック製のシリンジ（0.5 mL）中にダルベポエチンアルファを含まない液剤（無色澄明の液）が充填された注射剤	16501P	2018 年 4 月
			17609P	2019 年 5 月
			17Y01P	2019 年 10 月

被験者は、治験実施医療機関において、ダルベポエチンアルファ又はプラセボの静脈内投与を、1 週間に 1 回受けた（表 4）。

表 4　ダルベポエチンアルファ投与量及び静脈内投与回数

ダルベポエチンアルファ投与量（1 週間に 1 回）	10 µg	15 µg	20 µg	30 µg	40 µg	60 µg
ダルベポエチンアルファ静脈内投与回数	10 µg 注 ×1	15 µg 注 ×1	20 µg 注 ×1	30 µg 注 ×1	40 µg 注 ×1	60 µg 注 ×1

10.2. 投与スケジュール（開始用量、用量調節、投与頻度）

すべての治験薬の発番指示及び用量調節は、自動ウェブ応答システム（IWRS）によって指示された。

ダプロデュスタット

ダプロデュスタット群にランダム化された HD 被験者に対して、ダプロデュスタットを 1 日 1 回経口投与し、又、ダルベポエチンアルファのプラセボを週 1 回静脈内投与した。

投与 1 日目に前治療の ESA 投与は行わず、ダプロデュスタット開始用量 4 mg の 1 日 1 回経口投与を開始し、4 週時の来院日当日まで投与した。

4 週～52 週時には、ヘモキューによる 4 週間毎の Hgb 値が目標値（10.0～12.0 g/dL）を達成・維持できるよう、ダプロデュスタット維持用量 1～24 mg の範囲内（表 5）で、Hgb 値に基づく用量調節アルゴリズム（表 6）に従い休薬又は用量調節を行った。用量の変更は 4 週間毎に行った。維持用量の最低用量（1 mg）投与時に 1 段階減量の基準に該当した場合は休薬し（プラセボを投与）、1 段階増量の基準に該当した後に 1 mg の投与を再開し、維持用量の最高用量（24 mg）を投与時に 1 段階増量の基準に該当した場合は、24 mg の投与を継続した。

表 5　ダプロデュスタット維持用量

用量段階	1	2	3	4	5	6	7	8
ダプロデュスタット投与量（1 日 1 回）	1 mg	2 mg	4 mg	6 mg	8 mg	12 mg	18 mg	24 mg
ダプロデュスタット投与錠数	1 mg 錠 ×1	2 mg 錠 ×1	4 mg 錠 ×1	6 mg 錠 ×1	4 mg 錠 ×2	6 mg 錠 ×2	6 mg 錠 ×3	6 mg 錠 ×4

表 6　用量調節アルゴリズム（ダプロデュスタット）

Hgb 値（g/dL）	4 週間の Hgb 上昇量（g/dL）	投与
>13.0	NA	Hgb 値が 12.0 g/dL 未満に下がるまで休薬（プラセボ投与）、その後 1 段階低い用量で再開［ただし、1 mg 投与後に休薬（プラセボ投与）した場合は、その後、1 段階増量の基準に該当した後に 1 mg の投与を再開］
12.0～13.0	NA	1 段階減量
10.0～<12.0	>2.0	1 段階減量
	≤2.0	現在の用量を維持
7.5～<10.0	>2.0	1 段階減量
	0.5～2.0	現在の用量を維持
	<0.5	1 段階増量
<7.5	NA	永続的に中止し*、適切な治療を開始

*：1 回目の測定で<7.5 g/dL に該当した場合、同一来院時（同一検体）に再測定を行い、2 回の平均値を算出した。平均値が再度、Hgb 中止基準に該当する場合、治験薬の投与を中止した。
NA: 該当せず

ダルベポエチンアルファ

ダルベポエチンアルファ群にランダム化された HD 被験者に対してはダルベポエチンアルファを週 1 回静脈内投与し、又、ダプロデュスタットのプラセボを 1 日 1 回経口投与した。

投与 1 日目に前治療の ESA に相当する用量のダルベポエチンアルファの週 1 回投与に切り替えた（表 7）。

表 7　ダルベポエチンアルファの切替え初回用量（ESA 使用者）

前治療の ESA		ダルベポエチンアルファ
エポエチン	≤3000 IU、週当たり	15 μg、週に 1 回
	4500 IU、週当たり	20 μg、週に 1 回
	6000 IU、週当たり	30 μg、週に 1 回
	9000 IU、週当たり	40 μg、週に 1 回
エポエチンベータペゴル	≤50 μg、4 週に 1 回*	15 μg、週に 1 回
	75 μg、4 週に 1 回*	20 μg、週に 1 回
	100 μg、4 週に 1 回*	30 μg、週に 1 回
	150 μg、4 週に 1 回*	40 μg、週に 1 回
	≥200 μg、4 週に 1 回*	60 μg、週に 1 回
ダルベポエチンアルファ	10、15、20、30、40、60 μg、週当たり	10、15、20、30、40、60 μg、週に 1 回

*：±1 週間の許容範囲
投与 2 週時より表 8 に記載する維持用量の投与に進む。

2 週～52 週時に、ヘモキューによる 2 週間毎の Hgb 値が目標値（10.0～12.0 g/dL）を達成・維持できるよう、ダルベポエチンアルファ維持用量 10～60 μg の範囲内（表 8）で、Hgb 値に基づく用量調節アルゴリズム（表 9）に従い休薬又は用量調節を行った。用量の変更は 2 週間毎に行った。維持用量の最低用量（10 μg）投与時に 1 段階減量の基準に該当した場合は休薬し（プラセボを投与）、1 段階増量の基準に該当した後に 10 μg の投与を再開した。又、維持用量の最高用量（60 μg）投与時に 1 段階増量の基準に該当した場合は、60 μg の投与を継続した。

表 8　ダルベポエチンアルファの維持用量

用量段階	1	2	3	4	5	6
ダルベポエチンアルファ（週に 1 回）	10 μg	15 μg	20 μg	30 μg	40 μg	60 μg

表 9　用量調節アルゴリズム（ダルベポエチンアルファ）

Hgb 値（g/dL）	投与
>13.0	Hgb 値が 12.0 g/dL 未満に下がるまで休薬（プラセボ投与）、その後 1 段階低い用量で再開 ［ただし、10 μg 投与後に休薬（プラセボ投与）した場合は、その後、1 段階増量の基準に該当した後に 10 μg の投与を再開］
12.0～13.0	1 段階減量
10.0～<12.0	現在の用量を維持*
7.5～<10.0	1 段階増量**
<7.5	永続的に中止し***、適切な治療を開始

*: 1 g/dL/2 週超の上昇の場合、1 段階減量することとした。
**: 1 g/dL/2 週超の上昇の場合、現在の用量を維持した。ただし、安全性に懸念がある場合には、治験責任（分担）医師の判断により 1 段階減量することができることとした。
***: 1 回目の測定で<7.5 g/dL に該当した場合、同一来院時（同一検体）に再測定を行い、2 回の平均値を算出した。平均値が再度、Hgb 中止基準に該当する場合、治験薬の投与を中止した。

10.3. 併用可能薬・併用禁止薬

鉄を含有する高リン血症治療薬（クエン酸第二鉄水和物等）について、他の高リン血症治療薬の使用が適切ではない場合に限り、投与 4 週時以降の新たな使用を可能とした。鉄を含有する高リン血症治療薬を使用する場合は可能な限り、治験期間中は使用を継続することとした。

強力な CYP2C8 阻害薬（gemfibrozil）及び中程度の CYP2C8 誘導薬（rifampin／リファンピシン）の使用を、スクリーニングから治験薬投与終了日の 7 日後まで禁止した。

治験依頼者より提供されるダルベポエチンアルファを除き、治療期中はエリスロポエチン製剤（エポエチン、ダルベポエチンアルファ、エポエチンベータペゴル等）の使用を禁止した。

11. 統計手法

11.1. 目標症例数及び症例数の設定根拠

11.1.1. 被験者数の仮定

HD 患者における有効性主要評価期間中の平均 Hgb 値の非劣性に関して、非劣性限界値を -1.0 g/dL、投与群間の差を 0.0 g/dL、標準偏差を 1.5 g/dL と仮定し、有意水準片側 2.5%の 2 標本 t 検定において各群 100 例であれば検出力は 99%以上となる。約 25%の脱落を考慮し、各群 135 例をランダム化することとした。類薬（ダルベポエチンアルファ、エポエチンベータペゴル、peginesatide）の過去の非劣性試験に基づき、非劣性限界値は-1.0 g/dL とした。なお、腎性貧血に関する日本のガイドラインでは、1.0 g/dL は貧血改善の目安とされており、非劣性限界値-1.0 g/dL は腎性貧血における臨床的に許容できる差の限界であると考えられた。

11.2. 解析対象集団

- All Screening 集団：被験者番号を与えられ、スクリーニング時にデータが得られたすべての被験者。

- Enrolled 集団：All Screening 集団のうち、スクリーニング脱落例（再スクリーニング後も不適格と判断された被験者）を除く被験者。
- Randomized 集団：治験薬の投与の有無にかかわらず、ランダム化番号を与えられたすべての被験者。
- Safety 集団：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。被験者は実際に投与を受けた治験薬に従って解析された。本集団は安全性の評価に用いた。
- Intent-to-Treat（ITT）集団：Randomized 集団のうち、ベースライン時及びベースライン後の予定来院時の少なくとも 1 時点で Hgb 評価が行われた被験者。被験者はランダム化された治療群に従い解析された。本集団を非劣性の検証における主要な解析対象集団とした。
- Modified ITT（mITT）集団：ITT 集団のうち、有効性評価期間中に 1 度でも Hgb 測定があったすべての被験者とした。ランダム化された治療群に従い解析された。本集団を優越性の検証における主要な解析対象集団とした。
- Per-Protocol（PP）集団：mITT 集団のうち、治験実施計画書からの主要な逸脱がない被験者。本集団は有効性の感度分析に用いた。
- PK 集団：ダプロデュスタットの投与を受けた被験者のうち、PK 検体を採取し分析が行われたすべての被験者。

11.3. 有効性の解析方法

有効性解析において Hgb 値は中央測定による値を用いた。中央測定での Hgb 値が欠測していた場合は該当する評価時点及び被験者のヘモキューでの Hgb 値を用いることとした。なお、Hgb 値がヘモキューでのみ測定された来院日（2 週、6 週及び 10 週時等）の Hgb 測定値は解析に用いていない。

主要な有効性評価項目

反復測定混合効果モデル解析（MMRM）により、治療群毎に有効性主要評価期間中の平均 Hgb 値及び 95%信頼区間を算出した。モデルには、治療群、ベースライン Hgb 値、時点、治療群と時点の交互作用項、ベースライン Hgb 値と時点の交互作用項を含めた。事前検討として、ダプロデュスタット群において有効性評価期間中の平均 Hgb 値（Observed Case）が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）内に含まれることを最初に確認した。ダプロデュスタット群で測定された Hgb に基づく平均 Hgb 値の 95%信頼区間の下限及び上限が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）に含まれる時、証明されることとした。又、有効性主要評価期間中の平均 Hgb 値の治療群間差（ダプロデュスタットーダルベポエチンアルファ）の点推定値及びその 95%信頼区間を算出した。群間差の 95%信頼区間の下限が-1.0 g/dL より大きい時、非劣性が証明されることとした。

群間差の 95%信頼区間が完全に負であったとしても（-1.0～0 g/dL の範囲内）、ダプロデュスタット群における平均 Hgb 値の 95%信頼区間が目標範囲内にあれば、非劣性は証明できるものとした。非劣性の検証は有意水準片側 2.5%で行い、非劣性が証明された時にのみ、重要な副次評価項目についての優越性の検証に進めることとした。主要な有効性の解析対象

集団はITT集団とし、結論の頑健性を評価するため、mITT集団及びPP集団においても同様の解析を繰り返した。

試験結果の頑健性を評価するため、以下の感度分析を実施した。

- 輸血や市販ESA注射剤の影響を受けたと考えられるHgb値があった場合は、主要評価項目の解析から当該Hgb値を除いた感度分析を実施した。
- MMRMに対する感度分析として、mITT集団を対象に共分散分析（ANCOVA）を行った。ANCOVAモデルには、治療群、ベースラインHgb値を含めた。PP集団においても同様の解析を繰り返した。
- 欠測値の仮定に対する感度分析として、ITT集団を対象として多重補完法に基づくTipping point解析を行った。mITT集団及びPP集団においても同様の解析を繰り返した。

重要な副次的評価項目

重要な副次評価項目である有効性主要評価期間中の平均Hgb値が目標範囲内であった被験者数の割合について、HD被験者におけるダプロデュスタットのダルベポエチンアルファに対する優越性を検証した。mITT集団を対象に、治療群、ベースラインHgb値を共変量に含むロジスティック回帰モデルにより、オッズ比（ダプロデュスタット／ダルベポエチンアルファ）の点推定値及びその95%信頼区間を算出した。有効性の主要な解析において非劣性が証明された時本解析により有意水準片側2.5%で優越性を検証し、オッズ比の95%信頼区間の下限が1.0より大きい時、優越性が証明されることとした。

その他の副次的評価項目

副次的評価項目のうち、有効性主要評価期間のうちHgb値が目標範囲内にあった時間の割合、52週時までのいずれかの4週間に2 g/dL超のHgb上昇があった被験者数の割合については、HD被験者における治療群間差（又はオッズ比）の点推定値及びその95%信頼区間を算出した。その他の副次的評価項目については、投与群毎に要約を行った。

探索的評価項目

静注鉄剤の1ヵ月の平均用量、及び静注鉄剤を使用した被験者数と割合を要約した。フェリチン、TSAT、ヘプシジン、血清鉄及びTIBCの測定値及びベースラインからの変化量を要約した。又、MMRMを用いてベースラインからの変化量の群間差及び95%信頼区間を算出した。これらの解析はITT集団を対象に行った。

患者アウトカム

各評価時点におけるSF-36のHRQOLスコア（PCS、MCS、及び8つの下位尺度）及びベースラインからの変化量は投与群別に記述的に要約した。又、前治療ESA使用の有無別の要約も行った。

EQ-5D-5Lの各カテゴリーの効用値について各評価時点における被験者数及び割合を投与群別に示した。又、各評価時点におけるEQ-5D-5L効用値及びEQ-VASスコアのベースライ

ンからの変化量を投与群別に算出した。ベースラインからの変化量を用いて MMRM で調整した群間差及び 95%信頼区間を算出した。これらの解析は ITT 集団を対象に実施した。

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 21.0 を使用し、器官別大分類及び基本語別に分類し投与群別に要約した。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（合理的な可能性がある／なし）で判定した。すべての有害事象、治験薬と因果関係のある有害事象、よくみられた有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象、特に関心のある有害事象のそれぞれについて発現例数及び発現割合を要約した。治験薬投与開始日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による治療期の有害事象として集計した。

特に関心のある有害事象についてはグラクソ・スミスクライン株式会社（GSK）の社員を含む社内安全性レビューチームが個々の症例の詳細をもとに評価し判断した。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
- 癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発
- 食道及び胃粘膜びらんの発現
- 増殖性網膜症、黄斑浮腫、脈絡膜血管新生
- 関節リウマチの増悪

これらの事象は、ESA 注射剤の既知の安全性プロファイル、ダプロデュスタットの作用メカニズムに基づいた理論的又は潜在的リスク、実施されたダプロデュスタットの非臨床試験の所見に基づいて特定された。

臨床検査及びバイタルサインについて測定値及びベースラインからの変化量を要約した。臨床検査についていずれかの評価時点で測定値が基準範囲から変化した被験者及び測定値が臨床的に重要となる可能性のある基準に合致した被験者数を集計した。バイタルサインについていずれかの評価時点で測定値が臨床的に重要となる可能性のある基準に合致した被験者数を集計した。脂質パラメータ［総コレステロール、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、LDL/HDL コレステロール比］についてはベースラインからの変化率による集計も行った。各評価時点における 12 誘導心電図の所見及びベースラインからの変化量について投与群別に要約した。各評価時点における眼科検査の結果も被験者数と割合を投与群別に集計した。

眼科検査は本試験のために指定された眼科専門医が実施した。眼科専門医は最良矯正視力（BCVA）及び眼圧の測定、前眼房検査及び眼底検査を含めた総合的な検査により、眼の有

害事象を評価した。検査所見の報告及び評価の解釈は眼科専門医が実施した。有害事象として報告するための最終的な判断は治験責任（分担）医師が行うこととした。

11.5. 薬物動態の解析方法

特に記載がない限り PK 解析は PK 集団に基づいて行った。

ダプロデュスタットの血漿中濃度データを被験者毎に一覧にし、投与量毎に各時点での要約統計量を算出した。PK パラメータ（AUC0-4、Cmax）について、投与量毎に要約統計量を算出すると共に、投与量に対する PK パラメータの散布図を作成した。

12. 治験対象集団の結果

12.1. 被験者の内訳

本試験には 332 例がスクリーニングされ、そのうち 61 例（18%）がスクリーニング期間で脱落し、残る 271 例がランダム化された。スクリーニング脱落の主な理由は選択基準・除外基準に抵触（48 例）であった（表 10）。

表 10　スクリーニングを受けた被験者及びスクリーニング脱落理由（All Screening 集団）

	Screened Subjects (N=332)
Screening status, n (%)	
Enrolled (randomized)	271 (82)
Failed	61 (18)
Reason for failure, n (%)	
Did not meet inclusion/exclusion criteria	48 (14)
Protocol deviation	0
Study terminated by sponsor	0
Physician decision	3 (<1)
Withdrawal by subject	10 (3)
Adverse event [a]	0

Data Source: 201754 CSR Table 1.3
Note: Reasons for re-screen subjects who initially failed but subsequently enrolled are not included.
a. Subjects who failed Screening due to SAEs are included.

ランダム化された被験者 271 例（ダプロデュスタット群：136 例、ダルベポエチンアルファ群：135 例）のうち、ダプロデュスタット群の 115 例（85%）及びダルベポエチンアルファ群の 120 例（89%）の被験者が本試験を完了した（表 11）。試験中止の理由で多かったものはいずれの投与群でも有害事象であり、ダプロデュスタット群で 10 例（7%）、ダルベポエチンアルファ群では 8 例（6%）であった（表 11）。

表 11　被験者の内訳及び試験中止理由（Randomized 集団）

	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Total (N=271)
Subject status, n (%)			
Completed [a]	115 (85)	120 (89)	235 (87)
Withdrawn	21 (15)	15 (11)	36 (13)
Primary reason for study withdrawal [b], n (%)			
Adverse event	10 (7)	8 (6)	18 (7)
Protocol deviation	0	0	0
Protocol-specified withdrawal criterion met	4 (3)	2 (1)	6 (2)
Study terminated by sponsor	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Investigator site closed	0	0	0
Physician decision	4 (3)	3 (2)	7 (3)
Withdrawal by subject	3 (2)	2 (1)	5 (2)

Data Source: 201754 CSR Table 1.1
a. Completed follow-up visit.
b. Subjects have only one primary reason for withdrawal.

治験薬の投与状況及び投与中止の理由を表 12 に示す。治験薬の投与を中止した被験者の割合はダプロデュスタット群で 15%、ダルベポエチンアルファ群で 10%であった。治験薬投与の主な中止理由はいずれの投与群においても有害事象であり、ダプロデュスタット群で 9 例（7%）、ダルベポエチンアルファ群で 7 例（5%）であった。Hgb 中止基準（7.5 g/dL 未満）に合致し、治験薬の投与を中止した被験者はダプロデュスタット群の 4 例（3%）にみられ、ダルベポエチンアルファ群ではみられなかった。

表 12　治験薬の投与状況及び投与中止の理由（Safety 集団）

	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Total (N=271)
Treatment status, n (%)			
Completed	116 (85)	121 (90)	237 (87)
Prematurely discontinued	20 (15)	14 (10)	34 (13)
Primary reason [a]/subreason [b] for treatment discontinuation, n (%)			
Adverse event	9 (7)	7 (5)	16 (6)
Protocol deviation	0	0	0
Need for chronic use of prohibited medication	0	0	0
Protocol-specified withdrawal criterion met	4 (3)	2 (1)	6 (2)
Subject met hemoglobin stopping criterion	4 (3)	0	4 (1)
Subject had renal transplant	0	1 (<1)	1 (<1)
Cancer event	0	1 (<1)	1 (<1)
Subject met GSK defined liver chemistry stopping criteria	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Physician decision	4 (3)	3 (2)	7 (3)
Withdrawal by subject	3 (2)	2 (1)	5 (2)
Sponsor terminated study treatment	0	0	0
Investigator site closed	0	0	0

Data Source: 201754 CSR Table 1.2
a. Subjects have only one primary reason.
b. Percentages for subreasons may sum to more or less than 100%. Subjects may have more than one subreason underneath a single primary reason. Subjects are not required to indicate subreasons.

12.2. 解析対象集団

本試験における解析対象集団を表 13 に示す。

ランダム化された被験者 271 例のうち、ベースライン時及びベースライン後の予定来院時の少なくとも 1 時点で Hgb 評価が行われた被験者 267 例を ITT 集団とした。ITT 集団の被験者 267 例のうち、有効性評価期間中に 1 度でも Hgb の測定があった被験者 245 例を mITT 集団とした。mITT 集団の被験者 245 例のうち、治験実施計画書からの主要な逸脱をした 11 例の被験者を除く 234 例の被験者を PP 集団とした。

表 13　解析対象集団（Randomized 集団）

	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Total (N=271)
Randomized, n (%)	136 (100)	135 (100)	271 (100)
Safety, n (%)	136 (100)	135 (100)	271 (100)
ITT, n (%)	133 (98)	134 (>99)	267 (99)
mITT, n (%)	120 (88)	125 (93)	245 (90)
PP, n (%)	113 (83)	121 (90)	234 (86)
PK, n (%)	125 (92)	0	125 (46)

Data Source: 201754 CSR Table 1.7
Note: Subjects are included in ITT Population if they have been randomized and have a baseline and at least 1 post baseline schedule Hgb assessment.
Note: Subjects are included in mITT Population if they have been included in ITT Population and have at least 1 Hgb measurement during the primary efficacy evaluation period.
Note: Subjects are included in PP Population if they have been included in mITT Population and have no important protocol deviations.

12.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

12.3.1. 人口統計学的特性

Safety 集団の人口統計学的特性は、ダプロデュスタット群及びダルベポエチンアルファ群との間で概ね類似していた。被験者の人種はすべて日本人であった。全体として被験者の 2/3 は男性（66%）であり、平均年齢は 63.8 歳であった（表 14）。

ITT 集団でも同様の結果が得られた。

表 14　人口統計学的特性（Safety 集団）

	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Total (N=271)
Sex			
n	136	135	271
Female, n (%)	45 (33)	46 (34)	91 (34)
Male, n (%)	91 (67)	89 (66)	180 (66)
Age (years)[a]			
n	136	135	271
Mean (SD)	64.1 (10.30)	63.5 (10.54)	63.8 (10.40)
Median	65.0	65.0	65.0
Min, Max	3[redacted], 8[redacted]	3[redacted], 8[redacted]	3[redacted], 8[redacted]
Age group (years)[a]			
≤18, n (%)	0	0	0
19-64, n (%)	67 (49)	65 (48)	132 (49)
≥65, n (%)	69 (51)	70 (52)	139 (51)
Ethnicity			
n	136	135	271
Hispanic or Latino, n (%)	0	0	0
Not Hispanic or Latino, n (%)	136 (100)	135 (100)	271 (100)
Race Detail			
Asian - Japanese heritage, n (%)	136 (100)	135 (100)	271 (100)
Height (cm)			
n	136	135	271
Mean (SD)	162.0 (8.72)	162.7 (9.37)	162.3 (9.04)
Median	162.0	164.0	163.0
Min, Max	143, 180	137, 182	137, 182

	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Total (N=271)
Weight (kg)			
n	136	135	271
Mean (SD)	58.48 (12.420)	61.24 (13.809)	59.86 (13.178)
Median	56.60	60.10	57.30
Min, Max	35.5, 106.5	36.0, 121.5	35.5, 121.5
Body mass index (BMI)(kg/m^2)			
n	136	135	271
Mean (SD)	22.183 (3.7500)	23.005 (4.1641)	22.592 (3.9757)
Median	21.738	22.715	22.016
Min, Max	16.27, 35.18	14.98, 41.07	14.98, 41.07

Data Source: 201754 CSR Table 1.10
SD=standard deviation
a. Age is imputed when full date of birth is not provided. All the subjects enrolled in this study were 20 years of age or older.

12.3.2. その他のベースライン特性

Safety 集団の心血管系疾患のリスク因子の家族歴及び嗜好性はダプロデュスタット群及びダルベポエチンアルファ群との間で同様であった（表 15）。全体として、大半の被験者は若年性冠動脈疾患の家族歴がなく（92%）、現喫煙者ではなく（85%）、被験者の過半数はアルコールを摂取していなかった（69 %）。

表 15　心血管系疾患のリスク因子の家族暦及び嗜好性（喫煙歴、アルコール摂取）（Safety 集団）

	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Total (N=271)
Family history of premature coronary artery disease			
n	136	135	271
Yes, n (%)	4 (3)	2 (1)	6 (2)
No, n (%)	127 (93)	123 (91)	250 (92)
Unknown, n (%)	5 (4)	10 (7)	15 (6)
Smoking History			
n	136	135	271
Never smoked, n (%)	63 (46)	68 (50)	131 (48)
Current smoker, n (%)	22 (16)	19 (14)	41 (15)
Former smoker, n (%)	51 (38)	48 (36)	99 (37)
Years Smoked			
n	73	67	140
Mean (SD)	28.2 (14.02)	30.7 (13.01)	29.4 (13.55)
Median	30.0	31.0	30.0
Min, Max	1, 60	6, 58	1, 60
Cigarettes/Day			
n	73	67	140
Mean (SD)	18.6 (13.35)	19.4 (10.97)	19.0 (12.23)
Median	20.0	20.0	20.0
Min, Max	1, 60	2, 60	1, 60
Smoking Pack Years			
n	73	67	140
Mean (SD)	26.3 (22.43)	30.3 (23.31)	28.2 (22.86)
Median	20.0	25.0	21.0
Min, Max	0, 90	2, 135	0, 135
Drink Alcohol			
n	136	135	271
Yes, n (%)	43 (32)	42 (31)	85 (31)
No, n (%)	93 (68)	93 (69)	186 (69)

	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Total (N=271)
Alcohol Units/Week			
n	43	42	85
Mean (SD)	3.787 (4.4115)	3.828 (5.0389)	3.808 (4.7036)
Median	1.940	1.830	1.940
Min, Max	0.13, 21.00	0.21, 23.33	0.13, 23.33

Data Source: 201754 CSR Table 1.15, Table 1.16
Note: History in first degree relatives only (biological mother or father, biological brother or sister).
Note: Smoking Pack Years=Number of pack years x number of years smoked

前治療の ESA

Safety 集団では、被験者に使用されていた前治療の ESA はいずれの投与群においてもダルベポエチンアルファが最も多く、次いでエポエチン（エポエチンアルファ、エポエチンベータ、バイオシミラー）及びエポエチンベータペゴルの順であった（表 16）。前治療 ESA の 1 週間当たりの平均用量［エポエチン静注換算値（IU/週）］及びエリスロポエチン抵抗性指数（ERI）も両群で同程度であった。

ITT 集団でも同様の結果が得られた。

表 16　前治療の ESA（Safety 集団）

	Daprodustat				Darbepoetin alfa				Total			
	Epoetin (N=53)	Epoetin beta pegol (N=13)	Darbe poetin alfa (N=70)	Overall (N=136)	Epoetin (N=58)	Epoetin beta pegol (N=13)	Darbe poetin alfa (N=64)	Overall (N=135)	Epoetin (N=111)	Epoetin beta pegol (N=26)	Darbe poetin alfa (N=134)	Overall (N=271)
Dosing route, n (%)												
Intravenous	53 (100)	13 (100)	70 (100)	136 (100)	58 (100)	13 (100)	64 (100)	135 (100)	111 (100)	26 (100)	134 (100)	271 (100)
Prior dose (Unit [a])												
n	53	13	70	136	58	13	64	135	111	26	134	271
Mean	4626.2	13.7	18.9	4504.1 [b]	4522.8	20.4	18.1	4501.3 [b]	4572.2	17.0	18.5	4502.7 [b]
SD	2191.71	9.71	9.46	2317.50 [b]	2758.39	13.15	8.67	2474.43 [b]	2493.23	11.83	9.07	2392.51 [b]
Median	4330.4	11.5	20.0	4154.8 [b]	4379.5	19.5	16.4	4166.7 [b]	4375.0	12.5	17.1	4166.7 [b]
Min.	750	6	6	750 [b]	750	6	8	750 [b]	750	6	6	750 [b]
Max.	9000	38	60	15000 [b]	9000	56	48	11935 [b]	9000	56	60	15000 [b]
ERI [c] (IU/kg/wk/g/dL)												
n	136				135				271			
Mean	7.5				7.2				7.4			
SD	4.77				4.66				4.71			
Median	6.6				6.1				6.3			
Min.	1				1				1			
Max.	37				22				37			

Data Source: 201754 CSR Table 1.12

a. Units of epoetin, epoetin beta pegol, darbepoetin alfa are IU/week, μg/week, μg/week, respectively.

b. ESA dose during Screening period is standardized in terms of epoetin intravenous (IV) (IU/week).

For subjects taking darbepoetin alfa, standardized dose (IU/week) =250*darbepoetin alfa dose (μg/week).

For subjects taking epoetin beta pegol, standardized dose (IU/week) =208*epoetin beta pegol dose (μg/week).

c. ERI=Erythropoietin Resistance Index, calculated based on standardized dose divided by dry weight in Screening and Hgb in Day 1.

透析の状況

Safety 集団では、透析方法、透析期間及び血管アクセスの種類はダプロデュスタット群及びダルベポエチンアルファ群の間で概ね同様であった（表 17）。全体として、すべての被験者が週 3 回の透析を受けており、被験者が受けていた透析方法は血液透析（64%）が多く、次いで血液濾過透析（36%）であった。血管アクセスの種類は大半の被験者が自己血管使用皮下動静脈瘻（87%）であった。

表 17　ベースラインの透析状況（Safety 集団）

	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Total (N=271)
Dialysis modality [a], n (%)			
Hemodialysis (HD)	86 (63)	88 (65)	174 (64)
Hemodiafiltration (HDF)	50 (37)	47 (35)	97 (36)
Times per week, n (%)			
3 times	136 (100)	135 (100)	271 (100)
Period of time on dialysis (years) [b, d]			
n	136	135	271
Mean (SD)	7.911 (6.8742)	7.923 (7.0670)	7.917 (6.9580)
Median	6.293	5.465	5.766
Min, Max	0.08 [d], 37.74	0.47, 32.12	0.08 [d], 37.74
Baseline vascular access [c], n (%)			
Arteriovenous graft	18 (13)	14 (10)	32 (12)
Arteriovenous fistula	117 (86)	118 (87)	235 (87)
Central venous catheter	0	1 (<1)	1 (<1)
Previous vascular access - infections, n (%)			
Arteriovenous graft site infection	1 (<1)	0	1 (<1)
Arteriovenous fistula site infection	4 (3)	3 (2)	7 (3)
Central venous catheter site infection	3 (2)	0	3 (1)
Previous vascular access - surgery, n (%)			
Revision arteriovenous graft	11 (8)	7 (5)	18 (7)
Revision arteriovenous fistula	49 (36)	50 (37)	99 (37)
Removal of central venous catheter	6 (4)	8 (6)	14 (5)
Thrombectomy arteriovenous graft	4 (3)	3 (2)	7 (3)
Thrombectomy arteriovenous fistula	8 (6)	5 (4)	13 (5)
Local thrombolysis arteriovenous fistula	1 (<1)	2 (1)	3 (1)

Data Source: 201754 CSR Table 1.17, Table 1.18
a. Percentages may sum to more or less than 100%. Subjects may have more than one dialysis modality.
b. Period of Time on Dialysis (years)=[Randomization date - Date of dialysis initiation + 1]/365.25
c. Only includes vascular access used for dialysis at present. Subjects who don't have any vascular access at baseline (e.g., subcutaneously fixed superficial artery) are not included.
d. A data transcription error of the dialysis initiation date was detected in 1 subject of the daprodustat group (Unique Subject ID: [redacted]) during the QC process after database freeze. The correct date of the initiation of dialysis was 17 December 2001; however, 17 December 2016 was erroneously entered, resulting in the minimum time on dialysis being 0.08 in the daprodustat and Total groups. No data correction after the database freeze was made for the following reasons: (i) eligibility of this subject was confirmed; (ii) this error has no impact on evaluation of the study results including primary, secondary, and safety endpoints, as well as study conclusion; and (iii) there was little impact on the subgroup result.

12.4. 既往歴及び合併症

Safety 集団のすべての被験者は一つ以上の合併症を有していた。全体として、主な合併症は心血管系疾患のリスク因子（96%）、胃腸障害（68%）、腎および尿路障害（66%）、眼障害（35%）及び心血管系障害（34%）であった（表 18）。末期腎不全の主要な原疾患である糖尿病性腎症及び糸球体腎炎はそれぞれ 32%及び 17%の被験者で報告された。主な既往症は腎および尿路障害（24%）及び心血管系疾患のリスク因子（20%）であった（表

19）。なお、既往症として眼障害を有する被験者の割合は、ダルベポエチンアルファ群（＜1%）に比べてダプロデュスタット群（9%）で高かった。

表 18　主な合併症（合計で 5%以上の被験者）（Safety 集団）

Classification	Daprodustat (N=136) n (%)	Darbepoetin alfa (N=135) n (%)	Total (N=271) n (%)
Any condition	136 (100)	135 (100)	271 (100)
Cardiovascular risk factor	131 (96)	129 (96)	260 (96)
Hypertension	127 (93)	125 (93)	252 (93)
Hyperlipidemia	57 (42)	60 (44)	117 (43)
Diabetes	56 (41)	52 (39)	108 (40)
Angina pectoris	23 (17)	39 (29)	62 (23)
Gastrointestinal disorder	91 (67)	94 (70)	185 (68)
Gastroesophageal reflux disease	58 (43)	59 (44)	117 (43)
Gastritis	59 (43)	57 (42)	116 (43)
Renal and urinary disorder	94 (69)	86 (64)	180 (66)
Diabetic renal disease	46 (34)	40 (30)	86 (32)
Glomerulonephritis	23 (17)	23 (17)	46 (17)
Hypertensive renal disease	16 (12)	11 (8)	27 (10)
Renal stones	13 (10)	10 (7)	23 (8)
Eye disorder	52 (38)	42 (31)	94 (35)
Diabetic retinopathy	39 (29)	39 (29)	78 (29)
Age-related macular degeneration	5 (4)	8 (6)	13 (5)
Macular edema	8 (6)	5 (4)	13 (5)
Cardiovascular disorder	43 (32)	50 (37)	93 (34)
Arrythmia	20 (15)	21 (16)	41 (15)
Left ventricular hypertrophy	16 (12)	18 (13)	34 (13)
Valvular heart disease	11 (8)	11 (8)	22 (8)
Coronary artery disease	9 (7)	8 (6)	17 (6)
Peripheral vascular disease	7 (5)	10 (7)	17 (6)
Congestive heart failure	6 (4)	9 (7)	15 (6)
Musculoskeletal and connective tissue disorder	29 (21)	25 (19)	54 (20)
Osteoarthritis	18 (13)	20 (15)	38 (14)
Gout	12 (9)	5 (4)	17 (6)
Hepatobiliary disorder	18 (13)	25 (19)	43 (16)
Cholelithiasis	14 (10)	18 (13)	32 (12)
Diabetes related	16 (12)	16 (12)	32 (12)
Diabetic neuropathy peripheral	16 (12)	14 (10)	30 (11)
Respiratory disorder	14 (10)	11 (8)	25 (9)
Other (general)	136 (100)	135 (100)	271 (100)

Data Source: 201754 CSR Table 1.19

表 19　主な既往症（合計で 5%以上の被験者）（Safety 集団）

Classification	Daprodustat (N=136) n (%)	Darbepoetin alfa (N=135) n (%)	Total (N=271) n (%)
Any condition	101 (74)	98 (73)	199 (73)
Renal and urinary disorder	30 (22)	35 (26)	65 (24)
Glomerulonephritis	11 (8)	10 (7)	21 (8)
Arteriovenous fistula thrombosis	7 (5)	6 (4)	13 (5)
Cardiovascular risk factor	23 (17)	32 (24)	55 (20)
Stroke	14 (10)	20 (15)	34 (13)
Cardiovascular disorder	22 (16)	24 (18)	46 (17)
Congestive heart failure	12 (9)	14 (10)	26 (10)

Classification	Daprodustat (N=136) n (%)	Darbepoetin alfa (N=135) n (%)	Total (N=271) n (%)
Gastrointestinal disorder	22 (16)	23 (17)	45 (17)
Gastric ulcer	11 (8)	9 (7)	20 (7)
Hepatobiliary disorder	6 (4)	12 (9)	18 (7)
Eye disorder	12 (9)	1 (<1)	13 (5)
Other (general)	64 (47)	56 (41)	120 (44)

Data Source: 201754 CSR Table 1.20

12.5. 併用療法

治験期間中、両群共に大半の被験者が降圧薬を使用した（ダプロデュスタット群：86%、ダルベポエチンアルファ群：83%）（表 20）。鉄剤を使用した被験者の割合はダプロデュスタット群（59%）に比べてダルベポエチンアルファ群（69%）でわずかに高かった。クエン酸第二鉄水和物及びスクロオキシ水酸化鉄はいずれも鉄を含有する高リン血症治療薬であるが、鉄剤を使用した被験者の割合にはクエン酸第二鉄水和物を使用した被験者が含まれており、不溶性で非吸収性のスクロオキシ水酸化鉄を使用した被験者は含まれていない。治験薬以外の ESA を使用した被験者はダプロデュスタット群（8%）及びダルベポエチンアルファ群（6%）で同様であった。

表 20　治療期間に併用した降圧薬・治験薬以外の ESA・鉄剤（Safety 集団）

Category	Daprodustat (N=136) n (%)	Darbepoetin alfa (N=135) n (%)	Total (N=271) n (%)
Iron	80 (59)	93 (69)	173 (64)
Anti-hypertensive medication	117 (86)	112 (83)	229 (85)
Erythropoiesis-stimulating agent	11 (8)	8 (6)	19 (7)

Data Source: 201754 CSR Table 1.24

治療期間中に血液製剤の投与を受けた被験者はダプロデュスタット群で 2 例（1%）、ダルベポエチンアルファ群で 1 例（<1%）であった（表 21）。

表 21　血液製剤（治療期間、Safety 集団）

		Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Total (N=271)
Number of subjects, n (%)		2 (1)	1 (<1)	3 (1)
Pre-transfusion Hgb level, n (%)	<7.5	2 (1)	0	2 (<1)
	≥7.5	0	1 (<1)	1 (<1)
Type of blood product, n (%)	Blood product	2 (1)	1 (<1)	3 (1)
	Red blood cells	2 (1)	1 (<1)	3 (1)
	Blood supportive care product	0	0	0
Reason for transfusion, n (%)	Active bleeding other than GI	1 (<1)	0	1 (<1)
	Active GI bleeding	1 (<1)	0	1 (<1)
	Pre or post surgical procedures	0	1 (<1)	1 (<1)

Data Source: 201754 CSR Table 1.25
Note: Subjects may take more than one blood product.
GI=gastrointestinal

12.6. 治療の遵守状況

ダプロデュスタット群及びダルベポエチンアルファ群共に、治療期間全体、投与開始後 4 週間及び有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）のいずれにおいても 98%以上の被験者で治療の遵守状況は良好（80%以上 120%以下）であった（表 22）。又、本試験中に過量投与された被験者はいなかった。

表 22　治療の遵守状況（Safety 集団）

		Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Total (N=271)
Day 1 to Week 4	n	136	135	271
	Under compliant, n (%)	2 (1)	1 (<1)	3 (1)
	Compliant, n (%)	134 (99)	134 (>99)	268 (99)
	Over compliant, n (%)	0	0	0
Week 40 to 52	n	119	125	244
	Under compliant, n (%)	1 (<1)	0	1 (<1)
	Compliant, n (%)	118 (>99)	125 (100)	243 (>99)
	Over compliant, n (%)	0	0	0
Overall	n	136	135	271
	Under compliant, n (%)	3 (2)	0	3 (1)
	Compliant, n (%)	133 (98)	135 (100)	268 (99)
	Over compliant, n (%)	0	0	0

Data Source: 201754 CSR Table 1.27
Note: Under Compliant: <80%, Compliant: ≥80% and ≤120%, Over Compliant: >120%
Note: Summary is provided by treatment group; does not include placebo treatment compliance, which is included in listing.

13. 有効性の結果

13.1. 主要評価項目

事前検討として、ダプロデュスタット群の有効性主要評価期間（投与 40～52 週時）の平均 Hgb 値 10.90 g/dL（Observed Case、mITT 集団）の 95%信頼区間（10.77～11.03 g/dL）の下限及び上限が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）に含まれていることが確認された。従って、解析計画に沿って非劣性の検証を行った。

主解析

ITT 集団を対象に、主要評価項目である有効性主要評価期間の平均 Hgb 値を MMRM にて解析した結果、各群の点推定値はダプロデュスタット群で 10.89 g/dL、ダルベポエチンアルファ群で 10.83 g/dL であった（表 23）。群間差の点推定値は 0.06 g/dL（95%信頼区間：-0.11～0.23 g/dL）であり、95%信頼区間の下限が事前に設定した非劣性マージン（-1.0 g/dL）より大きいため、ダプロデュスタットのダルベポエチンアルファに対する非劣性が検証された。

表 23　投与 40～52 週時の平均 Hgb 値の MMRM 解析（ITT 集団）

	Daprodustat (N=133)	Darbepoetin alfa (N=134)
Mean Hgb (g/dL)		
Estimate	10.89	10.83
SE	0.062	0.060
95% CI	(10.77, 11.01)	(10.71, 10.95)
Treatment Difference (g/dL) Daprodustat vs Darbepoetin		
Estimate	0.06	
SE	0.086	
95% CI	(-0.11, 0.23)	

Data Source: 201754 CSR Table 2.4
CI: confidence interval, SE: standard error
Note: Analysis is performed by a mixed model for repeated measures with covariates of treatment, baseline Hgb, visit, treatment-by-visit interaction, baseline-by-visit interaction.

感度分析

感度分析として、主解析と同様の解析を mITT 集団、PP 集団を対象として行った結果、並びに輸血や市販 ESA 注射剤の影響を受けたと考えられる Hgb 値を除いて解析した結果（Evaluable Hgb 値を用いた結果）においても、ダプロデュスタットのダルベポエチンアルファに対する非劣性が一貫して示された（表 24）。又、MMRM に対する感度分析として、mITT 集団及び PP 集団を対象に ANCOVA を行ったところ、同様の結果が得られた。これらの感度分析を通して主解析における結果の頑健性が示された。

表 24　投与 40～52 週時の平均 Hgb 値の感度分析

	Daprodustat	Darbepoetin alfa
Analysis of Mixed Model for Repeated Measures (mITT) [a]		
Mean Hgb (g/dL)	(N=120)	(N=125)
Estimate	10.89	10.83
SE	0.062	0.060
95% CI	(10.77, 11.02)	(10.72, 10.95)
Treatment Difference (g/dL) Daprodustat vs Darbepoetin alfa		
Estimate	0.06	
SE	0.086	
95% CI	(-0.11, 0.23)	
Analysis of Mixed Model for Repeated Measures (PP) [a]		
Mean Hgb (g/dL)	(N=113)	(N=121)
Estimate	10.91	10.84
SE	0.063	0.060
95% CI	(10.79, 11.04)	(10.72, 10.96)
Treatment Difference (g/dL) Daprodustat vs Darbepoetin alfa		
Estimate	0.07	
SE	0.087	
95% CI	(-0.10, 0.24)	
Analysis of Mixed Model for Repeated Measures Using Evaluable Hgb (ITT) [a, b]		
Mean Hgb (g/dL)	(N=133)	(N=134)
Estimate	10.90	10.85
SE	0.060	0.059
95% CI	(10.78, 11.02)	(10.74, 10.97)
Treatment Difference (g/dL) Daprodustat vs Darbepoetin alfa		
Estimate	0.04	
SE	0.085	
95% CI	(-0.12, 0.21)	
ANCOVA (mITT) [c]		
Mean Hgb (g/dL)	(N=120)	(N=125)
Estimate	10.89	10.83
SE	0.061	0.060
95% CI	(10.77, 11.01)	(10.72, 10.95)
Treatment Difference (g/dL) Daprodustat vs Darbepoetin alfa		
Estimate	0.06	
SE	0.086	
95% CI	(-0.11, 0.23)	

Data Source: 201754 CSR Table 2.5, Table 2.6, Table 2.8, Table 2.9
a. Analysis is performed by a mixed model for repeated measures with covariates of treatment, baseline Hgb, visit, treatment-by-visit interaction, baseline-by-visit interaction.
b. Evaluable Hgb is based on Hgb values that are not taken within the 8 weeks following a transfusion or a non-randomized ESA medication during treatment period.
c. Analysis is performed by ANCOVA with covariates of treatment and baseline Hgb. Subject average Hgb is calculated for each subject first and the summary statistics are calculated based on the subject average Hgb.

更に、欠測値の仮定に対する感度分析として多重補完法に基づく Tipping point 解析（ITT 集団）を行った（図 2）。すなわち、各群における欠測値に対して様々なシナリオの Δ の値（例：ダプロデュスタット群の欠測値に対しては Δ = -2.0 g/dL、ダルベポエチンアルファ群の欠測値に対しては Δ = 2.0 g/dL）を加えながら補完を繰り返した。単調な欠測における 2 番目の欠測値に対しては 2×Δ を、3 番目の欠測値に対しては 3×Δ を加えて補完するシナリオを評価し、補完に際しては Hgb 値にカットオフ値（7～14 g/dL）を設けた。ダプロデュスタットの非劣性が結論付けられなくなる値（tipping point）を Δ = -4～4 g/dL の範囲で探索した結果、全てのシナリオにおいて非劣性が結論付けられた。mITT 集団、PP 集団を対象とした Tipping point 解析も同様の結果であった。従って、治験薬投与中止による Hgb 値の欠測に対して Missing Not At Random（MNAR）を仮定した解析においてもダプロデュスタットの

非劣性が示され、Missing At Random（MAR）を仮定した主解析における結論の頑健性が示された。

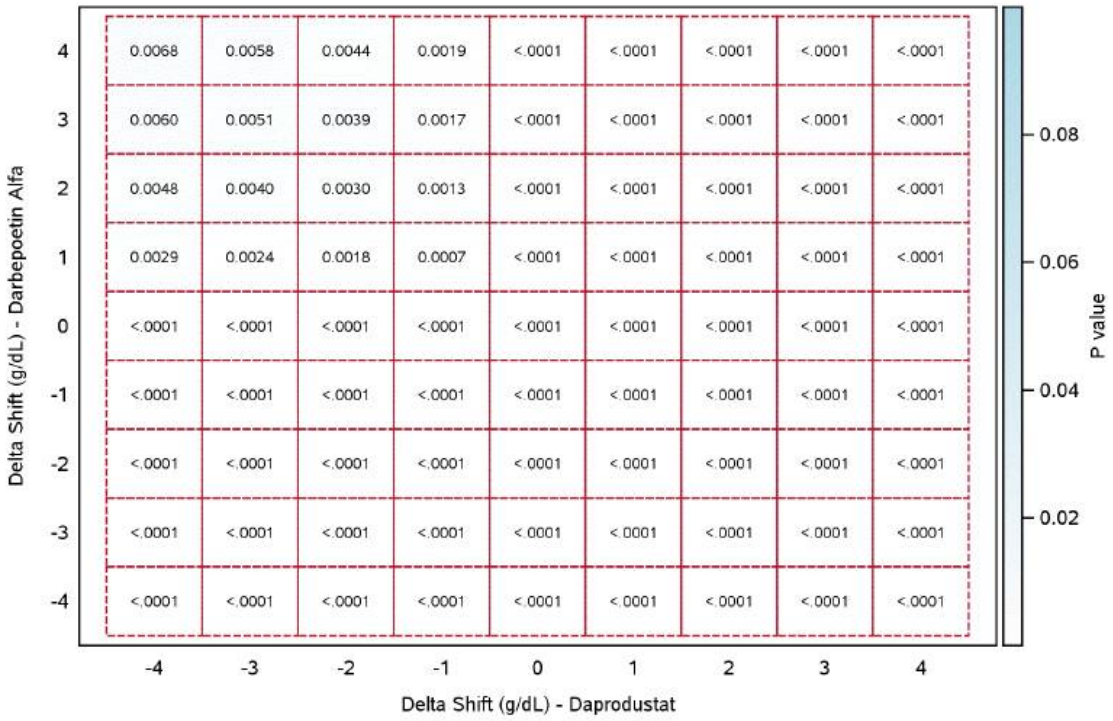


図 2　　主解析に対する Tipping Point 解析（ITT 集団）

Data Source: 201754CSR Figure 2.9
Note: Delta Dapro range from -4.0 to 4.0 g/dL, Delta Darbe range from -4.0 to 4.0 g/dL with a 1.0 g/dL increment.
Note: The part surrounded by the red frame (P value<0.025) is Non-inferiority concluded.

サブグループ解析

主要評価項目である有効性主要評価期間の平均 Hgb 値（MMRM）について、年齢、性別、前治療 ESA の投与量・種類、ERI、透析期間、ベースラインの体重、BMI 及び糖尿病の既往及び合併の有無による、サブグループ解析を行った。

有効性主要評価期間の平均 Hgb 値（推定値）は、全てのサブグループ集団を通して両群共に目標範囲内であった（表 25）。群間差の 95%信頼区間の下限はいずれのサブグループにおいても-1.0 g/dL を上回っており、全体集団と一致した結果であった（図 3）。

表 25　サブグループ解析：投与 40～52 週時の平均 Hgb 値（MMRM）（ITT 集団）

	Daprodustat (N=133)	Darbepoetin alfa (N=134)
Age (year)		
<65	n=66	n=64
Estimate (95% CI)	10.94 (10.77, 11.11)	10.94 (10.78, 11.11)
≥65	n=67	n=70
Estimate (95% CI)	10.84 (10.66, 11.02)	10.72 (10.55, 10.89)
Sex		
Female	n=43	n=45
Estimate (95% CI)	10.81 (10.60, 11.02)	10.92 (10.72, 11.12)
Male	n=90	n=89
Estimate (95% CI)	10.92 (10.77, 11.08)	10.79 (10.64, 10.94)
Prior ESA dose (IU/week)		
<4,500	n=69	n=73
Estimate (95% CI)	11.12 (10.97, 11.28)	10.91 (10.76, 11.06)
≥4,500 and <6,000	n= 34	n=29
Estimate (95% CI)	10.84 (10.63, 11.04)	10.73 (10.51, 10.95)
≥6,000	n=30	n=32
Estimate (95% CI)	10.44 (10.14, 10.73)	10.71 (10.42, 10.99)
Prior ESA type		
Epoetin	n=52	n=57
Estimate (95% CI)	10.80 (10.57, 11.02)	10.78 (10.56, 11.00)
Epoetin beta pegol	n=11	n=13
Estimate (95% CI)	10.95 (10.52, 11.37)	10.99 (10.63, 11.34)
Darbepoetin alfa	n=70	n=64
Estimate (95% CI)	10.90 (10.75, 11.05)	10.88 (10.73, 11.03)
ERI (IU/kg/week/g/dL)		
<4.79	n=41	n=48
Estimate (95% CI)	11.09 (10.88, 11.29)	11.03 (10.84, 11.21)
≥4.79 and <8.00	n=45	n=44
Estimate (95% CI)	11.07 (10.88, 11.25)	10.73 (10.54, 10.92)
≥8.00	n=47	n=42
Estimate (95% CI)	10.56 (10.33, 10.78)	10.69 (10.46, 10.93)
Period of Time on Dialysis (year)		
<5	n=59	n=64
Estimate (95% CI)	10.80 (10.62, 10.98)	10.84 (10.66, 11.01)
≥5 and <10	n=39	n=29
Estimate (95% CI)	10.85 (10.60, 11.10)	10.85 (10.57, 11.14)
≥10	n=35	n=41
Estimate (95% CI)	11.03 (10.79, 11.26)	10.87 (10.66, 11.07)
Baseline Weight (kg)		
<55	n=56	n=47
Estimate (95% CI)	10.82 (10.62, 11.02)	10.69 (10.47, 10.90)
≥55	n=77	n=87
Estimate (95% CI)	10.94 (10.79, 11.10)	10.90 (10.76, 11.04)
Baseline BMI (kg/m^2)		
<20	n=41	n=33
Estimate (95% CI)	10.87 (10.63, 11.11)	10.74 (10.47, 11.01)
≥20	n=92	n=101
Estimate (95% CI)	10.89 (10.75, 11.03)	10.86 (10.73, 10.99)
History of Diabetes		
No	n=77	n=82
Estimate (95% CI)	10.99 (10.82, 11.16)	10.85 (10.69, 11.01)
Yes	n=56	n=52
Estimate (95% CI)	10.77 (10.59, 10.94)	10.81 (10.63, 10.99)

Data Source: 201754 CSR Table 2.7
Note: Analysis is performed by a mixed model for repeated measures with covariates of treatment, baseline Hgb, visit, treatment-by-visit interaction, baseline-by-visit interaction.

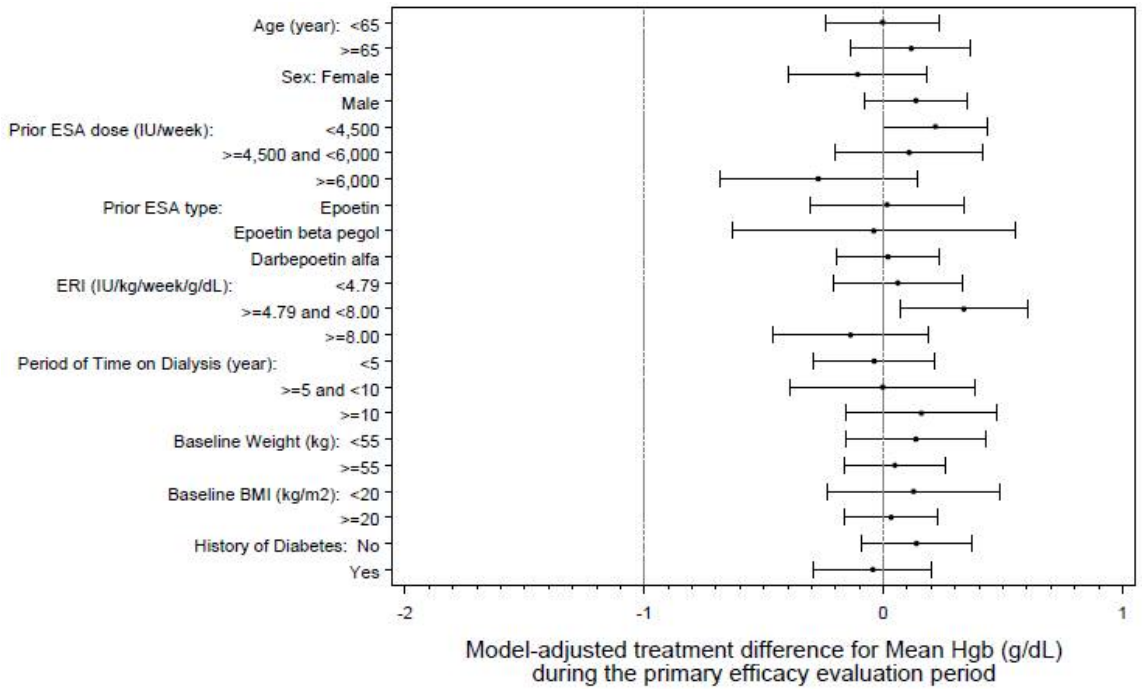


図 3　サブグループ解析：投与 40～52 週時の平均 Hgb 値（MMRM）のモデル調整済み群間差の Forest Plot（ITT 集団）

Data Source: 201754 CSR Figure 2.7
Note: Treatment difference = Daprodustat - Darbepoetin Alfa.
Note: Estimates and 95% CIs are shown. Reference line at -1.0 denotes the non-inferiority margin.
Note: Analysis is performed by a mixed model for repeated measures with covariates of treatment, baseline Hgb, visit, treatment-by-visit interaction, baseline-by-visit interaction.

13.2. 重要な副次評価項目

主要評評価項目の解析によりダプロデュスタットのダルベポエチンアルファに対する非劣性が検証されたため、重要な副次評価項目である有効性主要評価期間の平均 Hgb 値が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）であった被験者割合において優越性の検証を行った。

mITT 集団において、有効性主要評価期間の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合はダプロデュスタット群で 88%、ダルベポエチンアルファ群で 90%であり、両群で同程度の割合であった（表 26）。ロジスティック回帰モデルにて解析した結果、ダプロデュスタットのダルベポエチンアルファに対するオッズ比は 0.76（95%信頼区間：0.34～1.71）であり、95%信頼区間の下限は 1.0 より小さくダプロデュスタットのダルベポエチンアルファに対する優越性は示されなかった。

表 26　投与 40～52 週時の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合（mITT 集団）

	Daprodustat (N=120)	Darbepoetin alfa (N=125)
Response, n (%)		
Responder	105 (88)	113 (90)
Non Responder	15 (13)	12 (10)
Odds ratio		
Estimate [a]	0.76	
95% CI [a]	(0.34, 1.71)	

Data Source: 201754CSR Table 2.15
Note: Responder is defined as subjects with the mean Hgb within target range during the primary efficacy evaluation period.
a. Analysis is performed by logistic regression with covariates of treatment and baseline Hgb.

感度分析

PP 集団を対象とした感度分析においても同様の結果が得られた。又、ITT 集団を対象に投与 40 週時より前に脱落となった被験者を Non responder と扱った解析においても、同様の結果が得られた。

サブグループ解析

重要な副次評価項目である有効性主要評価期間の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合についても、同じサブグループ集団を用いてサブグループ解析を行った。

各サブグループ集団において平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合を表 27 に示す。ダプロデュスタットのダルベポエチンアルファに対するオッズ比は、いずれのサブグループでもその 95%信頼区間の下限が 1.0 より小さく、全体集団と一致した結果であった（図 4）。

表 27　サブグループ解析：投与 40～52 週時の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合（mITT 集団）

	Daprodustat (N=120)	Darbepoetin alfa (N=125)
Age (year)		
<65	n=60	n=62
Responder, n (%)	54 (90)	58 (94)
≥65	n= 60	n=63
Responder, n (%)	51 (85)	55 (87)
Sex		
Female	n=39	n=42
Responder, n (%)	33 (85)	40 (95)
Male	n=81	n=83
Responder, n (%)	72 (89)	73 (88)
Prior ESA dose (IU/week)		
<4,500	n=63	n=70
Responder, n (%)	56 (89)	64 (91)
≥4,500 and <6,000	n=30	n=26
Responder, n (%)	29 (97)	24 (92)
≥6,000	n=27	n=29
Responder, n (%)	20 (74)	25 (86)
Prior ESA type		
Epoetin	n=48	n=50
Responder, n (%)	37 (77)	44 (88)
Epoetin beta pegol	n=10	n=13
Responder, n (%)	10 (100)	12 (92)
Darbepoetin alfa	n= 62	n=62
Responder, n (%)	58 (94)	57 (92)

	Daprodustat (N=120)	Darbepoetin alfa (N=125)
ERI (IU/kg/week/g/dL)		
<4.79	n=38	n=46
Responder, n (%)	33 (87)	44 (96)
≥4.79 and <8.00	n=40	n=40
Responder, n (%)	38 (95)	35 (88)
≥8.00	n= 42	n=39
Responder, n (%)	34 (81)	34 (87)
Period of Time on Dialysis (year)		
<5	n=55	n=59
Responder, n (%)	51 (93)	51 (86)
≥5 and <10	n=34	n=27
Responder, n (%)	28 (82)	26 (96)
≥10	n=31	n= 39
Responder, n (%)	26 (84)	36 (92)
Baseline Weight (kg)		
<55	n=51	n=42
Responder, n (%)	41 (80)	36 (86)
≥55	n=69	n=83
Responder, n (%)	64 (93)	77 (93)
Baseline BMI (kg/m^2)		
<20	n=38	n=29
Responder, n (%)	29 (76)	25 (86)
≥20	n= 82	n= 96
Responder, n (%)	76 (93)	88 (92)
History of Diabetes		
No	n=70	n=77
Responder, n (%)	59 (84)	70 (91)
Yes	n= 50	n=48
Responder, n (%)	46 (92)	43 (90)

Data Source: 201754 CSR Table 2.18
Note: Responder is defined as subjects with the mean Hgb within target range during the primary efficacy evaluation period

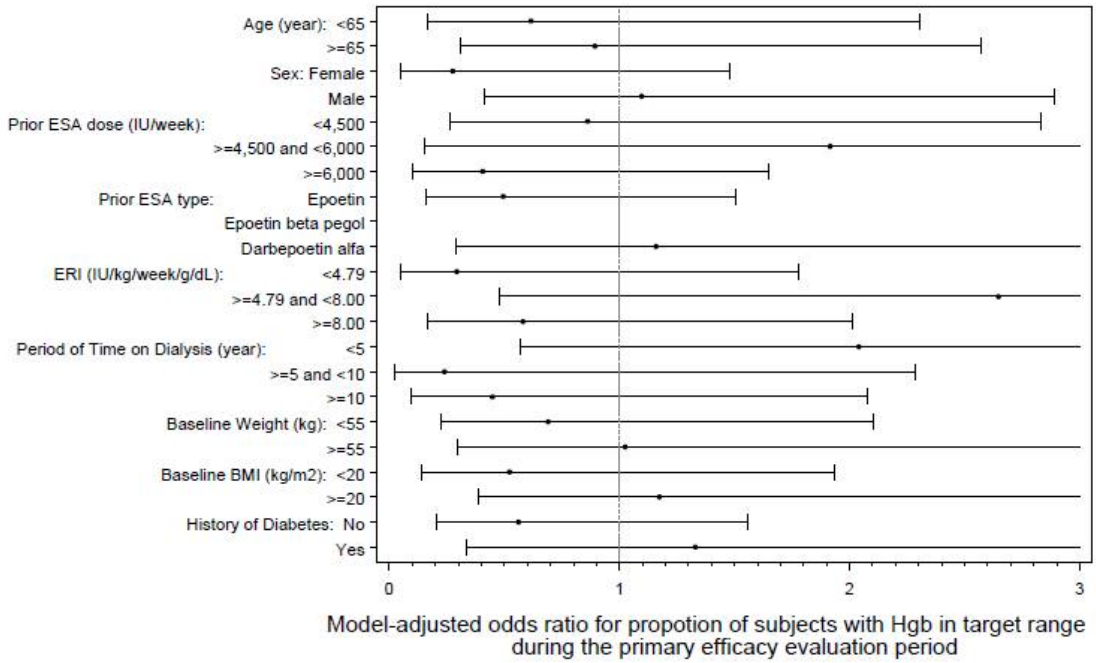


図 4　サブグループ解析：投与 40～52 週時の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合のモデル調整済オッズ比の Forest Plot（mITT 集団）

Data Source: 201754 CSR Figure 2.12

Note: Odds ratio = Daprodustat / Darbepoetin Alfa
Note: Estimates and 95% CIs are shown.
Note: Analysis is performed by a logistic regression with terms including treatment and baseline Hgb
Note: When odds ratio is undefined (e.g. 100% responder in a group), it will not be presented
Note: The x-axis is cut off at 3. An upper limit of 95% CI is not presented where the value is out of x-axis range.

13.3. その他の副次評価項目

13.3.1. ヘモグロビン値

13.3.1.1. 投与 4 週時の Hgb 値

ベースラインの Hgb 平均値は、ダプロデュスタット群（10.94 g/dL）及びダルベポエチンアルファ群（10.82 g/dL）で同程度であった（表 28）。

投与 4 週時のベースラインからの平均変化量は、ダプロデュスタット群で-0.42 g/dL、ダルベポエチンアルファ群で 0.08 g/dL であった（表 28）。

表 28 投与 4 週時の Hgb 値（g/dL）及びベースラインからの変化量（ITT 集団）

Visit	Daprodustat (N=133)	Darbepoetin alfa (N=134)
Day 1 (Baseline), n	133	134
Mean (SD)	10.94 (0.770)	10.82 (0.732)
95% CI	(10.81,11.07)	(10.70,10.95)
Median	11.00	10.80
Min, Max	8.8, 12.7	8.8, 12.5
Week 4, n	133	134
Mean (SD)	10.52 (0.984)	10.90 (0.829)
95% CI	(10.35, 10.69)	(10.76, 11.04)
Median	10.50	10.90
Min, Max	8.0, 12.5	9.2, 13.0
Change from baseline at Week 4, n	133	134
Mean (SD)	-0.42 (0.898)	0.08 (0.525)
95% CI	(-0.57, -0.26)	(-0.01, 0.17)
Median	-0.40	0.10
Min, Max	-4.0, 1.7	-1.3, 1.9

Data Source: 201754 CSR Table 2.1, Table 2.2

ダプロデュスタット群における投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量のカテゴリー別被験者分布を表 29 に示す。

ダプロデュスタット群の 75%の被験者において、Hgb 変化量は±1.0 g/dL の範囲内であった。なお、ダルベポエチンアルファ群では本評価は行わなかった。

表 29　投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量のカテゴリー別の被験者分布（ITT 集団）

Visit	Category (g/dL)	Daprodustat (N=133)
WEEK 4, n (%)	n	133
	≤ -2.0	6 (5)
	> -2.0 and ≤ -1.0	28 (21)
	> -1.0 and ≤ 0	58 (44)
	> 0 and ≤ 1.0	36 (27)
	> 1.0 and ≤ 2.0	5 (4)
	> 2.0	0
	within ± 1.0	100 (75)
	over ± 2.0	6 (5)

Data Source: 201754 CSR Table 2.19

13.3.1.2.　Hgb 値の経時的推移

Hgb 実測値の平均値及び 95%信頼区間は、両群共に治療期間の全ての評価時点を通して目標範囲内で維持された（図 5、表 30）。

Hgb 値のベースラインからの変化量では、ダプロデュスタット群では投与 4～16 週時にベースラインからの低下が［平均変化量（以下同様）：-0.42～-0.38 g/dL］、ダルベポエチンアルファ群では投与 8～12 週時にベースラインからの上昇がみられたが（0.20～0.27 g/dL）、その後は両群共にベースライン値付近で推移した（表 30）。投与 52 週時のベースラインからの変化は、ダプロデュスタット群で-0.16 g/dL、ダルベポエチンアルファ群で 0.01 g/dL であった。

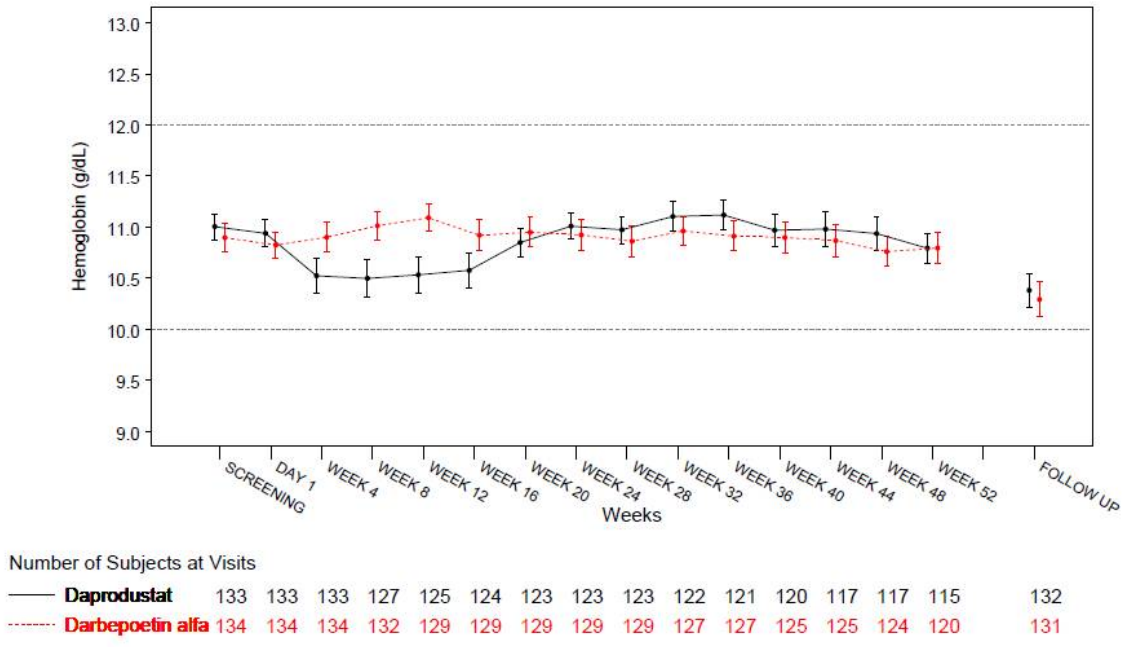


図 5　Hgb 実測値の推移（ITT 集団）

Data Source: 201754CSR Figure 2.2

表 30　Hgb 実測値（g/dL）及びベースラインからの変化量の推移（ITT 集団）

Visit	Daprodustat (N=133)				Darbepoetin alfa (N=134)			
	n	Mean	SD	95% CI	n	Mean	SD	95% CI
Baseline	133	10.94	0.770	(10.81, 11.07)	134	10.82	0.732	(10.70, 10.95)
Week 4	133	10.52	0.984	(10.35, 10.69)	134	10.90	0.829	(10.76, 11.04)
Week 8	127	10.50	1.069	(10.31, 10.68)	132	11.01	0.824	(10.87, 11.15)
Week 12	125	10.53	0.989	(10.36, 10.71)	129	11.09	0.753	(10.96, 11.22)
Week 16	124	10.57	0.970	(10.40, 10.75)	129	10.92	0.862	(10.77, 11.07)
Week 20	123	10.85	0.784	(10.71, 10.99)	129	10.95	0.830	(10.80, 11.09)
Week 24	123	11.01	0.718	(10.88, 11.14)	129	10.92	0.859	(10.77, 11.07)
Week 28	123	10.97	0.748	(10.84,11.11)	129	10.86	0.872	(10.71,11.01)
Week 32	122	11.10	0.829	(10.95, 11.25)	127	10.96	0.820	(10.82, 11.10)
Week 36	121	11.12	0.827	(10.97, 11.27)	127	10.91	0.847	(10.76, 11.06)
Week 40	120	10.97	0.860	(10.81, 11.12)	125	10.90	0.835	(10.75, 11.04)
Week 44	117	10.98	0.912	(10.81, 11.15)	125	10.87	0.904	(10.71, 11.03)
Week 48	117	10.94	0.893	(10.77, 11.10)	124	10.76	0.830	(10.61, 10.91)
Week 52	115	10.79	0.807	(10.64, 10.94)	120	10.79	0.841	(10.64, 10.94)
Follow up	132	10.38	0.952	(10.22, 10.54)	131	10.29	0.977	(10.12, 10.46)
Change from baseline								
Week 4	133	-0.42	0.898	(-0.57, -0.26)	134	0.08	0.525	(-0.01, 0.17)
Week 8	127	-0.45	1.178	(-0.66, -0.25)	132	0.20	0.821	(0.05, 0.34)
Week 12	125	-0.42	1.258	(-0.65, -0.20)	129	0.27	1.021	(0.09, 0.44)
Week 16	124	-0.38	1.348	(-0.62, -0.14)	129	0.09	1.146	(-0.11, 0.29)
Week 20	123	-0.09	1.161	(-0.30, 0.11)	129	0.12	1.120	(-0.07, 0.32)
Week 24	123	0.07	1.106	(-0.13, 0.26)	129	0.10	1.068	(-0.09, 0.28)
Week 28	123	0.03	1.084	(-0.16, 0.22)	129	0.04	1.080	(-0.15, 0.22)
Week 32	122	0.16	1.119	(-0.04, 0.36)	127	0.14	1.071	(-0.04, 0.33)
Week 36	121	0.17	1.020	(-0.01, 0.35)	127	0.09	1.041	(-0.09, 0.28)
Week 40	120	0.03	1.060	(-0.17, 0.22)	125	0.10	1.034	(-0.09, 0.28)
Week 44	117	0.03	1.118	(-0.18, 0.23)	125	0.07	1.019	(-0.11, 0.25)
Week 48	117	-0.01	1.164	(-0.23, 0.20)	124	-0.04	0.978	(-0.22, 0.13)
Week 52	115	-0.16	1.169	(-0.37, 0.06)	120	0.01	1.019	(-0.18, 0.19)
Follow up	132	-0.57	1.239	(-0.78, -0.36)	131	-0.54	1.076	(-0.72, -0.35)

Data Source: 201754 CSR Table 2.1, Table 2.2
Note: If a central laboratory Hgb is missing and the corresponding valid Hemocue Hgb is available, the Hemocue Hgb is used.

13.3.1.1.3.　Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合の推移

Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合は、ダプロデュスタット群では、ベースライン（投与 1 日目）の 79%から投与 4 週時に 65%へ減少したものの、投与 20 週時に 82%とベースラインレベルに戻った（図 6）。ダルベポエチンアルファ群では、ベースラインに 87%、投与 4 週時に 80%であり、投与 52 週時まで 80%付近を推移した。

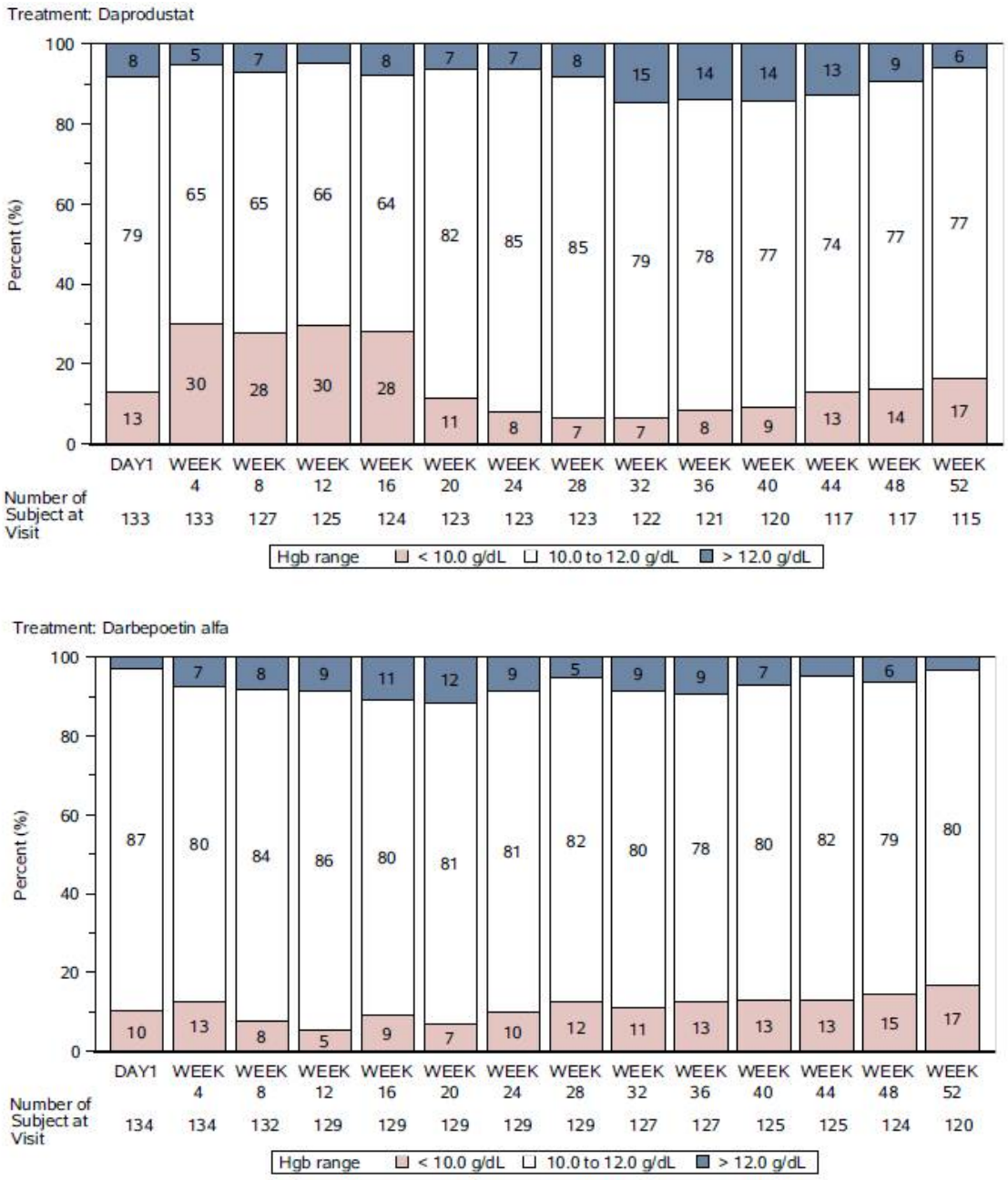


図 6　　Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合の推移（ITT 集団）

Data Source: 201754 CSR Figure 2.13

13.3.1.4.　　有効性主要評価期間に Hgb 値が目標範囲内にあった期間の割合

投与 40～52 週時に Hgb 値が目標範囲内にあった期間及びその割合の平均値は、ダプロデュスタット群で 9.21 週間（76.81%）、ダルベポエチンアルファ群で 9.58 週間（80.23%）であり、両群で同程度であった（表 31）。

表 31　投与 40～52 週時に Hgb 値が目標範囲内にあった期間の割合（ITT 集団）

		Daprodustat (N=133)	Darbepoetin alfa (N=134)
Percent of time within target range	n	118	125
	Mean (SD)	76.81 (30.387)	80.23 (28.038)
	P25	60.71	66.67
	Median	91.67	94.44
	P75	100.00	100.00
	Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0
	Treatment difference [a]	-3.41	
	95% CI	(-10.80, 3.97)	
Time (weeks) within target range	n	118	125
	Mean (SD)	9.21 (3.648)	9.58 (3.391)
	P25	7.29	8.00
	Median	11.00	11.33
	P75	12.00	12.00
	Min, Max	0.0, 12.1	0.0, 12.0
	Treatment difference [a]	-0.37	
	95% CI	(-1.26, 0.52)	

Data Source: 201754CSR Table 2.21
Note: Percent of time in range is calculated for subjects who have Hgb measurement on and after Week 40.
a. Treatment difference (daprodustat - darbepoetin alfa) for the time (weeks or percentage) within the target range is provided.

13.3.1.5.　Hgb 値が 7.5 g/dL 未満となった被験者割合

52 週間の治療期間において、Hgb 値（中央測定値）が 7.5 g/dL 未満となった被験者はいなかった。

なお、12.1.項で記載した通り、ヘモキューで測定した Hgb 値が 7.5 g/dL 未満（治験薬投与中止基準）に該当し投与中止となった被験者が、ダプロデュスタット群で 4 例にみられた。4 例のうち 3 例では、Hgb 値の低下がみられた時期に出血性有害事象が認められた（便潜血陽性、上部消化管出血、子宮内膜増殖症、いずれも治験薬との関連性なし）。これらの 4 例において Hgb 値が 7.5 g/dL 未満となった時期に明らかな傾向はみられなかった。ダルベポエチンアルファ群では、Hgb 値が 7.5 g/dL 未満に該当した被験者はいなかった。

13.3.1.6.　治療期間のいずれかの 4 週間に 2 g/dL 超の Hgb 上昇があった被験者割合

52 週時までの治療期間のいずれかの 4 週間において 2 g/dL 超の Hgb 上昇（中央測定値）がみられた被験者は、ダプロデュスタット群で 1 例（<1%）、ダルベポエチンアルファ群で 2 例（1%）であった（表 32）。2 g/dL 超の Hgb 上昇を認めたダプロデュスタット群の 1 例において、心血管系又は血栓系の有害事象は認められなかった。

表 32　52 週時までのいずれかの 4 週間に 2 g/dL 超の Hgb 上昇があった被験者割合（ITT 集団）

Statistics	Daprodustat (N=133)	Darbepoetin alfa (N=134)
Number of subjects, n (%)	1 (<1)	2 (1)
Odds ratio		
Estimate [a]	0.34	-
95% CI [a]	(0.03, 4.15)	-

Data Source: 201754 CSR Table 2.23
Note: On-therapy Hgb values observed in both scheduled and unscheduled visits are included in a summary.
a. Analysis is performed by logistic regression with covariates of treatment and baseline Hgb.

13.3.1.7.　Hgb 値が 13.0 g/dL 超となった被験者割合及び回数

52 週時までの治療期間で Hgb 値（中央測定値）が 13.0 g/dL を超えた被験者数（割合）と回数は、ダプロデュスタット群では 7 例（5%）に 9 回、ダルベポエチンアルファ群では 8 例（6%）に 12 回であり、両群で同程度であった（表 33）。

表 33　Hgb 値が 13.0 g/dL を超えた被験者数（割合）及び回数（ITT 集団）

	Daprodustat (N=133)	Darbepoetin alfa (N=134)
Number of subjects, n (%)	7 (5)	8 (6)
Number of episodes	9	12

Data Source: 201754 CSR Table 2.24
Note: On-therapy Hgb values observed in both scheduled and unscheduled visits are included in a summary.

13.0 g/dL 超の高値を認めたダプロデュスタット群の 7 例のうち、6 例は減量又は休薬後に Hgb が目標範囲内に低下した。残る 1 例は、ベースラインの Hgb 値が 12 g/dL 超の被験者であり、投与 12 週時に用量調整アルゴリズムに従い休薬したがその後も Hgb 値が低下せず投与 44 週時に 13 g/dL 超を示した。又、4 週間で 2 g/dL 超の Hgb 上昇を認めたダプロデュスタット群の 1 例は、用量調整アルゴリズムに従い増量した後に Hgb が上昇し、投与 44 週時に Hgb の急激な上昇を認めたが、減量・休薬したところ 52 週時には目標範囲内に低下した。これらの Hgb 高値及び急激な上昇を認めたいずれの被験者でも、心血管系又は血栓系の有害事象はみられなかった。

なお、13.3.2.2 項に記載する通り、ヘモキューで測定した Hgb 値が 13.0 g/dL 超に該当し用量調整アルゴリズムに従って休薬した被験者が、ダプロデュスタット群で 3 例にみられた。この 3 例のうち 1 例は、前述の 13.0 g/dL 超の高値（中央測定値）を認めたダプロデュスタット群の 7 例に含まれず、ヘモキュー値のみ 13.0 g/dL 超に該当した。

13.3.2.　用量調節

13.3.2.1.　投与量及び投与量の分布

ダプロデュスタットの開始用量は全例が 4 mg であり、投与 4 週時以降の投与量の中央値は、投与 4 週時及び 8 週時で 4.0 mg（範囲：0～8 mg）、投与 12～48 週時及び最終投与時で 6.0 mg（範囲：0～24 mg）であった（表 34）。ダルベポエチンアルファの投与量の中央値は、52 週間の治療期間を通して 15.0 μg/週（範囲：0～60 μg/週）であった。

表 34　ダプロデュスタットの投与量の要約（ITT 集団）

Treatment	N	Visit	n	Mean	SD	Min.	P25	Median	P75	Mode	Max.
Daprodustat (mg/day)	133	Day 1	133	4.0	0.00	4	4.0	4.0	4.0	4	4
		Week 4	133	4.5	1.12	0	4.0	4.0	6.0	4	6
		Week 8	126	4.9	1.83	1	4.0	4.0	6.0	4	8
		Week 12	125	5.5	2.60	0	4.0	6.0	6.0	4	12
		Week 16	123	6.0	3.30	0	4.0	6.0	8.0	4	18
		Week 20	123	6.3	3.94	0	4.0	6.0	8.0	4	18
		Week 24	123	6.5	4.49	0	4.0	6.0	8.0	4	24
		Week 28	123	6.6	4.78	0	4.0	6.0	8.0	4	24
		Week 32	122	6.5	4.85	0	4.0	6.0	8.0	4	24
		Week 36	121	6.5	4.96	0	4.0	6.0	8.0	4	24
		Week 40	119	6.4	5.05	0	4.0	6.0	8.0	4	24
		Week 44	117	6.6	5.33	0	4.0	6.0	8.0	4	24
		Week 48	117	6.6	5.44	0	4.0	6.0	8.0	4	24
		Final[a]	133	6.5	5.17	0	4.0	6.0	8.0	4	24
		Week 40 to 52[b]	119	6.5	5.13	0	4.0	6.0	8.0	4	24
Darbepoetin Alfa (µg/week)	134	Day 1	134	21.1	11.09	10	15.0	15.0	30.0	15	60
		Week 2	134	21.5	12.38	0	15.0	15.0	30.0	15	60
		Week 4	134	22.3	14.96	0	10.0	15.0	30.0	15	60
		Week 6	133	22.2	15.84	0	10.0	15.0	30.0	15	60
		Week 8	131	22.4	16.83	0	10.0	15.0	30.0	15	60
		Week 10	129	21.5	16.04	0	10.0	15.0	30.0	15	60
		Week 12	129	20.7	15.19	0	10.0	15.0	30.0	10	60
		Week 14	129	21.0	15.63	0	10.0	15.0	30.0	15	60
		Week 16	129	20.6	15.17	0	10.0	15.0	30.0	15	60
		Week 18	129	20.5	15.40	0	10.0	15.0	30.0	15	60
		Week 20	129	20.7	16.04	0	10.0	15.0	30.0	15	60
		Week 22	128	20.4	15.45	0	10.0	15.0	30.0	15	60
		Week 24	129	20.5	16.21	0	10.0	15.0	30.0	15	60
		Week 26	129	20.5	16.25	0	10.0	15.0	30.0	15	60
		Week 28	127	20.0	16.06	0	10.0	15.0	30.0	15	60
		Week 30	128	20.5	16.21	0	10.0	15.0	30.0	15	60
		Week 32	127	20.8	16.85	0	10.0	15.0	30.0	15	60
		Week 34	127	20.9	16.94	0	10.0	15.0	30.0	15	60
		Week 36	127	20.9	16.78	0	10.0	15.0	30.0	15	60
		Week 38	127	20.2	16.84	0	10.0	15.0	30.0	15	60
		Week 40	125	20.3	17.32	0	10.0	15.0	30.0	15	60
		Week 42	125	20.4	17.77	0	10.0	15.0	30.0	15	60
		Week 44	125	21.2	18.37	0	10.0	15.0	30.0	15	60
		Week 46	125	21.4	17.42	0	10.0	15.0	30.0	15	60
		Week 48	124	22.5	18.51	0	10.0	15.0	30.0	15	60
		Week 50	122	23.2	18.53	0	10.0	15.0	30.0	15	60
		Final[a]	134	21.7	18.57	0	10.0	15.0	30.0	15	60
		Week 40 to 52[b]	125	21.4	17.23	0	10.0	15.0	30.0	15	60

Data Source: Table 2.25
a. Last visit of treatment exposure for each subject
b. Includes subjects who have at least one exposure record during Week 40 to 52.

治験薬（ダプロデュスタット、ダルベポエチンアルファ）の投与量分布の推移を図 7 に示す。

ダプロデュスタットは 4 mg で投与開始したのち 4 週毎に用量調整を行ったが、16 週時以降の投与量分布に大きな変化はみられなかった。最終投与時では、1～12 mg を使用した被験者が 89%（118 例）を占め、18 mg 又は 24 mg を使用した被験者は 7%（9 例）であった。

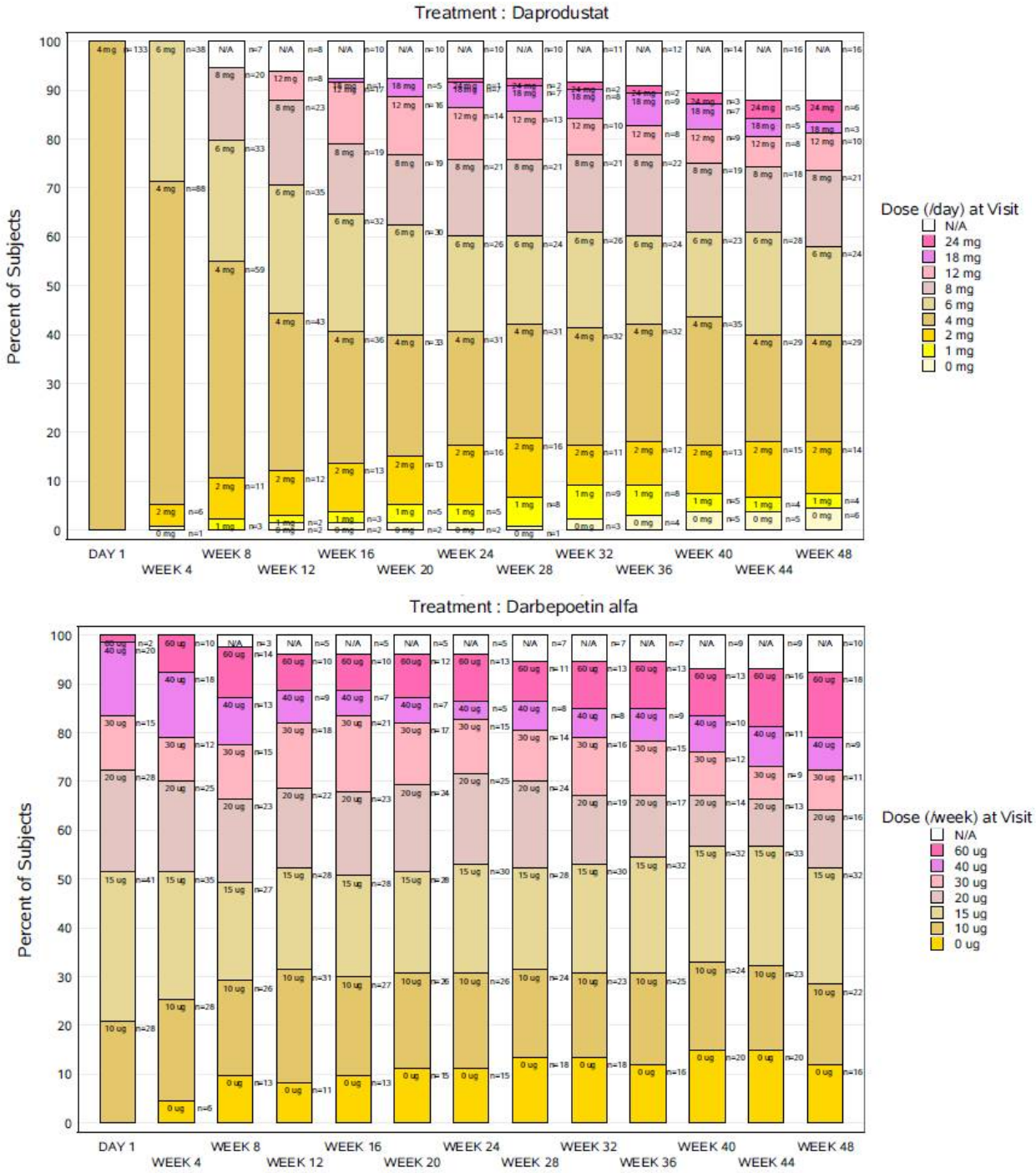


図 7　　治験薬の投与量の推移（ITT 集団）

Data Source: 201754 CSR Figure 2.15

ダプロデュスタットの 18 mg 又は 24 mg を使用した 9 例のうち、6 例は投与 52 週時に Hgb 値が目標範囲内を達成もしくはベースライン付近で維持された。残る 3 例は、24mg を投与しても Hgb 値が上昇しなかった。なお、これら 3 例のフェリチン及び TSAT をみると治療期後半で低値を示していた。

13.3.2.2. Hgb 値が 13 g/dL 超となり休薬した期間

ダプロデュスタット群で Hgb 値（ヘモキュー）が 13 g/dL 超となり休薬した被験者は 3 例（2%）みられ、休薬期間の中央値は 28.0 日（範囲：28～56 日）であった（表 35）。なお、本評価はダプロデュスタット群のみであった。

表 35 Hgb 値が 13.0 g/dL を超えダプロデュスタットを休薬した期間（ITT 集団）

	Daprodustat (N=133)
n[a] (%)	3 (2)
Mean (SD)	37.3 (16.17)
P25	28.0
Median	28.0
P75	56.0
Min, Max	28, 56

Data Source: 201754 CSR Table 2.28
Note: Hemocue Hgb values are used for making decision of treatment interruption.
Note: On-therapy Hgb values are included in a summary.
a. Only subjects who have Hgb > 13.0 g/dL of Hemocue are included.

13.3.2.3. 用量調節の回数

ダプロデュスタット群の大半の被験者（89%）が治療期間中に用量調節を 1 回以上行った（表 36）。用量調節回数の中央値は 2.0 回（範囲：0～6 回）であった。なお、本評価はダプロデュスタット群のみであった。

表 36 ダプロデュスタットの用量調節の要約（ITT 集団）

		Daprodustat (N=133)
Number of Subjects with Dose Adjustments[a], n (%)		119 (89)
Number of Dose Adjustments[a]	n[c]	133
	Mean (SD)	2.6 (1.83)
	Min, Max	0, 6
	Median	2.0
	Mode	1
Dose Adjustments Frequency[a], n (%)	0	14 (11)
	1	31 (23)
	2	29 (22)
	3	15 (11)
	4	13 (10)
	5	22 (17)
	6	9 (7)
Timing of Dose Adjustments[b], n (%)	Week 4	45 (34)
	Week 8	51 (38)
	Week 12	39 (29)
	Week 16	34 (26)
	Week 20	23 (17)
	Week 24	16 (12)
	Week 28	19 (14)
	Week 32	22 (17)
	Week 36	27 (20)
	Week 40	26 (20)
	Week 44	25 (19)
	Week 48	23 (17)
	Unscheduled	0

Data Source: 201754 CSR Table 2.29

a. Dose Adjustment algorithm is based on HemoCue Hgb values at scheduled visits. No Hgb values measured at unscheduled visits are included.
b. Percentages for timing of dose adjustments may sum to more or less than 100%. Subjects may have more than one dose adjustment.
c. All subjects, including those without dose adjustments, are included.

13.4. 探索的評価項目

13.4.1. 鉄使用

13.4.1.1. 鉄剤を使用した被験者割合

ベースラインで静注鉄を投与していた被験者は両群共におらず、経口鉄を使用していた被験者がダプロデュスタット群で 29%（38 例）、ダルベポエチンアルファ群で 25%（34 例）にみられた。

治療期間で静注鉄を使用した被験者割合は、治療期間全体［ダプロデュスタット群 32%、ダルベポエチンアルファ群 43%（以下同順）］及び有効性主要評価期間（18%、27%）共に、ダプロデュスタット群ではダルベポエチンアルファ群より少なかった（表 37）。経口鉄を使用した被験者割合は、治療期間全体（32%、34%）及び有効性主要評価期間（29%、29%）共に、両群で同程度であった。なお、経口鉄剤の集計には、鉄含有の高リン血症治療薬のうちクエン酸第二鉄水和物を含めたがスクロオキシ水酸化鉄は含めなかった。

表 37　治療期間中に鉄剤を使用した被験者割合（ITT 集団）

		Daprodustat (N=133) n (%)	Darbepoetin alfa (N=134) n (%)
Overall	n	133	134
	Number of subjects with iron use	80 (60)	93 (69)
	Intravenous	42 (32)	57 (43)
	Oral	43 (32)	45 (34)
	Other than Ferric citrate	13 (10)	16 (12)
	Ferric citrate	30 (23)	29 (22)
Week 40 to 52	n	119	125
	Number of subjects with iron use	56 (47)	68 (54)
	Intravenous	22 (18)	34 (27)
	Oral	35 (29)	36 (29)
	Other than Ferric citrate	12 (10)	12 (10)
	Ferric citrate	23 (19)	24 (19)

Data Source: 201754 CSR Table 2.31
Note: Percentages for subjects with iron use may sum to more or less than 100%. Subjects may take both oral and IV iron dose.

13.4.1.2. 治療期間中の静注鉄の投与量

治療期間中に静注鉄を使用した被験者における静注鉄の投与量の月平均値、及び全ての被験者を対象とした静注鉄の投与量の月平均値を表 38 に示す。

治療期間全体での静注鉄の平均用量は、静注鉄の使用例を対象とした集計［ダプロデュスタット群 45.62 mg、ダルベポエチンアルファ群 40.45 mg（以下同順）］及び全例を対象とした集計（14.41 mg、17.20 mg）共に、両群で同程度であった。一方、有効性主要評価期間での静注鉄の平均用量は、静注鉄の使用例を対象とした集計（77.24 mg、92.47 mg）及び全例を対象とした集計（14.28 mg、25.15 mg）共に、ダプロデュスタット群ではダルベポエチンアルファ群よりわずかに少なかった。

表 38　治療期間における静注鉄の用量の月平均値（ITT 集団）

		Daprodustat (N=133)	Darbepoetin alfa (N=134)
Monthly average (mg) in only subjects using IV iron			
Overall	n	42	57
	Mean (SD)	45.62 (28.882)	40.45 (31.132)
	P25	27.16	19.88
	Median	40.50	30.50
	P75	60.99	52.42
	Min, Max	3.3, 140.6	3.3, 156.3
Quarter 1	n	13	15
	Mean (SD)	56.22 (33.716)	73.66 (29.853)
	P25	28.99	45.55
	Median	45.55	74.54
	P75	86.96	101.46
	Min, Max	14.5, 107.7	19.9, 107.7
Quarter 2	n	25	23
	Mean (SD)	100.71 (53.338)	99.57 (57.503)
	P25	74.54	49.69
	Median	101.46	86.96
	P75	124.23	165.65
	Min, Max	6.2, 207.1	2.1, 223.6
Quarter 3	n	29	32
	Mean (SD)	84.66 (53.464)	79.14 (68.891)
	P25	40.38	34.83
	Median	77.65	68.33
	P75	127.34	99.39
	Min, Max	1.6, 173.9	1.6, 349.4
Primary Efficacy Evaluation Period	n	22	34
	Mean (SD)	77.24 (58.583)	92.47 (55.857)
	P25	18.42	45.02
	Median	59.34	93.10
	P75	130.96	135.05
	Min, Max	2.0, 173.9	14.5, 202.6
Monthly average (mg) in all subjects [a]			
Overall	n	133	134
	Mean (SD)	14.41 (26.687)	17.20 (28.477)
	P25	0.00	0.00
	Median	0.00	0.00
	P75	23.83	27.64
	Min, Max	0.0, 140.6	0.0, 156.3
Quarter 1	n	133	134
	Mean (SD)	5.50 (19.602)	8.25 (25.243)
	P25	0.00	0.00
	Median	0.00	0.00
	P75	0.00	0.00
	Min, Max	0.0, 107.7	0.0, 107.7
Quarter 2	n	125	129
	Mean (SD)	20.14 (46.761)	17.75 (45.079)
	P25	0.00	0.00
	Median	0.00	0.00
	P75	0.00	0.00
	Min, Max	0.0, 207.1	0.0, 223.6

		Daprodustat (N=133)	Darbepoetin alfa (N=134)
Quarter 3	n	123	129
	Mean (SD)	19.96 (44.250)	19.63 (48.238)
	P25	0.00	0.00
	Median	0.00	0.00
	P75	0.00	0.00
	Min, Max	0.0, 173.9	0.0, 349.4
Primary Efficacy Evaluation Period	n	119	125
	Mean (SD)	14.28 (38.956)	25.15 (50.369)
	P25	0.00	0.00
	Median	0.00	0.00
	P75	0.00	16.37
	Min, Max	0.0, 173.9	0.0, 202.6

Data Source: 201754 CSR Table 2.30, Table 2.3001(post-hoc)
Note: Quarters are defined as follows:
Quarter 1 = [Randomization Date - Treatment Start Date at Week 12 -1 (day)]
Quarter 2 = [Treatment Start Date at Week 12 - Treatment Start Date at Week 24 -1 (day)]
Quarter 3 = [Treatment Start Date at Week 24 - Treatment Start Date at Week 40 -1 (day)]
Primary Efficacy Evaluation Period = [Treatment Start Date at Week 40 - Treatment Stop Date]
Note: If a subject has withdrawn from study before certain Quarter(s), the Quarter(s) are not generated
a. This summary includes subjects who did not use IV iron and the IV iron dose for the subjects is counted as 0 mg.

13.4.2. 鉄代謝の指標

13.4.2.1. フェリチン

フェリチンのベースラインの平均値はダプロデュスタット群（125.7 µg/L）ではダルベポエチンアルファ群（146.0 µg/L）に比べわずかに低値であった（表 39）。

ダプロデュスタット群では、投与 16 週時にフェリチンがベースラインから低下し、投与 52 週時まで低下したまま安定して推移した（図 8、表 39）。ダルベポエチンアルファ群では、投与 4 週時にフェリチンがベースラインから低下し、投与 52 週時まで低下したまま推移した。投与 52 週時のフェリチンのベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、ダプロデュスタット群（-12.2 µg/L）とダルベポエチンアルファ群（-15.6 µg/L）で同程度であった（表 39）。

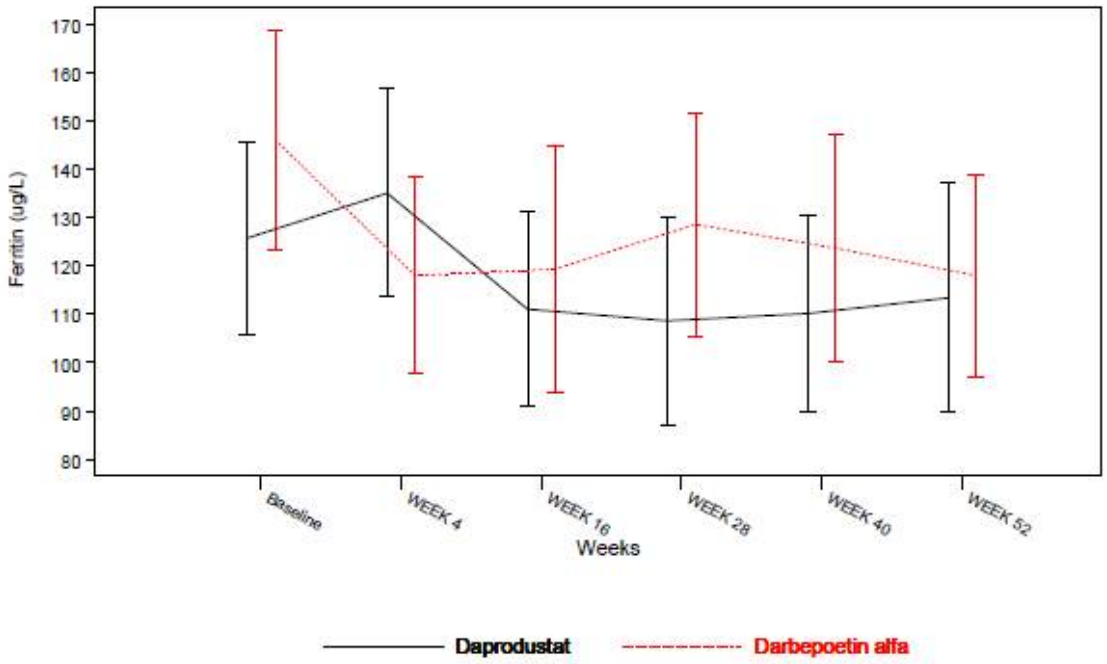


図 8　　フェリチンの平均値及び 95%信頼区間の経時的推移（ITT 集団）

Data Source: 201754 CSR Figure 2.28

表 39　　フェリチンのベースラインからの変化量の調整済み平均値と 95%信頼区間（ITT 集団）

Visit	Daprodustat (N=133)			Darbepoetin alfa (N=134)		
	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI
Baseline (µg/L)	133	125.7	(105.8, 145.6)	134	146.0	(123.3, 168.7)
Change from baseline (µg/L)						
Week 4	133	8.0	(-2.3, 18.3)	134	-26.3	(-36.6, -16.0)
Week 16	123	-12.3	(-27.0, 2.5)	129	-25.3	(-39.7, -10.9)
Week 28	122	-15.9	(-30.3, -1.5)	126	-16.1	(-30.3, -1.9)
Week 40	120	-14.5	(-31.5, 2.4)	125	-14.4	(-31.0, 2.2)
Week 52	115	-12.2	(-30.5, 6.0)	120	-15.6	(-33.4, 2.3)

Data Source: 201754 CSR Table 2.34, Table 2.35
Note: Baseline value is derived from the latest pre-dose assessment. Baseline is shown as 'Mean' and '95% CI' in this table.
Note: For adjusted values, analysis is performed by a mixed model for repeated measures with covariates of treatment, baseline, visit, treatment-by-visit interaction, baseline-by-visit interaction.

13.4.2.2.　　トランスフェリン飽和度（TSAT）

TSAT のベースラインの幾何平均値はダプロデュスタット群（25.3%）及びダルベポエチンアルファ群（25.0%）で同程度であった（表 40）。

ダプロデュスタット群では、投与 4 週時に TSAT がベースラインから一時的に上昇したが、投与 16 週以降はベースライン付近を推移した（図 9、表 40）。ダルベポエチンアルファ群では、治療期間を通して TSAT はベースラインからわずかに低下して推移した。投与 52 週時の TSAT のベースラインからの変化率（調整済み幾何平均値）は、ダプロデュスタット群で-2.4%、ダルベポエチンアルファ群で-10.3%であった（表 40）。

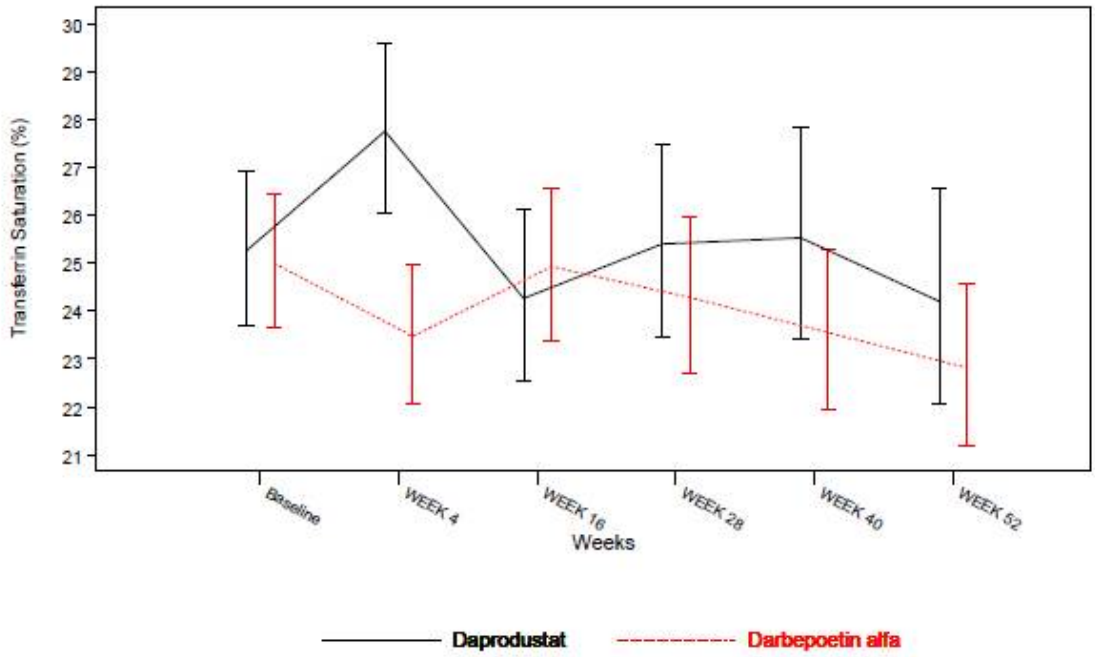


図 9　　TSAT の幾何平均値及び 95%信頼区間の経時的推移（ITT 集団）

Data Source: 201754 CSR Figure 2.29

表 40　　TSAT のベースラインからの変化率の調整済み幾何平均値と 95%信頼区間（ITT 集団）

Visit	Daprodustat (N=133)			Darbepoetin alfa (N=134)		
	n	Adjusted Geometric Mean	95% CI	n	Adjusted Geometric Mean[a]	95% CI [b]
Baseline (%) [a]	133	25.3	(23.7, 26.9)	134	25.0	(23.6, 26.4)
Percent change from baseline (%) [b]						
Week 4	133	10.3	(4.1, 16.9)	134	-6.3	(-11.6, -0.7)
Week 16	123	-3.0	(-9.2, 3.6)	129	-0.9	(-7.1, 5.7)
Week 28	122	1.9	(-5.1, 9.3)	126	-3.2	(-9.7, 3.8)
Week 40	120	2.2	(-5.3, 10.2)	125	-6.3	(-13.0, 0.9)
Week 52	115	-2.4	(-9.9, 5.8)	120	-10.3	(-17.1, -2.9)

Data Source: 201754 CSR Table 2.36, Table 2.37
Note: Baseline value is derived from the latest pre-dose assessment. Baseline values are shown as “Geometric Mean” and “95%CI” in this table.
Note: For adjusted values, analysis is performed by a mixed model for repeated measures with covariates of treatment, baseline, visit, treatment-by-visit interaction, baseline-by-visit interaction.
a. Geometric Mean: exp(mean on log scale)
95% CI for Geometric Mean: [exp(lower limit on log scale), exp(upper limit on log scale)]
b. % Change: 100*(exp(mean change on log scale)-1)
% Change 95% CI: [100*(exp(lower limit on log scale)-1), 100*(exp(upper limit on log scale)-1)]

13.4.2.3.　　ヘプシジン

ヘプシジンのベースラインの幾何平均値は、ダプロデュスタット群（19.39 nmol/L）及びダルベポエチンアルファ群（21.54 nmol/L）で同程度であった（表 41）。

両群共にヘプシジンは治療期間を通してベースラインから低下して推移した（図 10、表 41）。投与 52 週時のヘプシジンのベースラインからの変化率（調整済み幾何平均値）は、ダプロデュスタット群で-41.83%、ダルベポエチンアルファ群で-21.40%であった（表 41）。

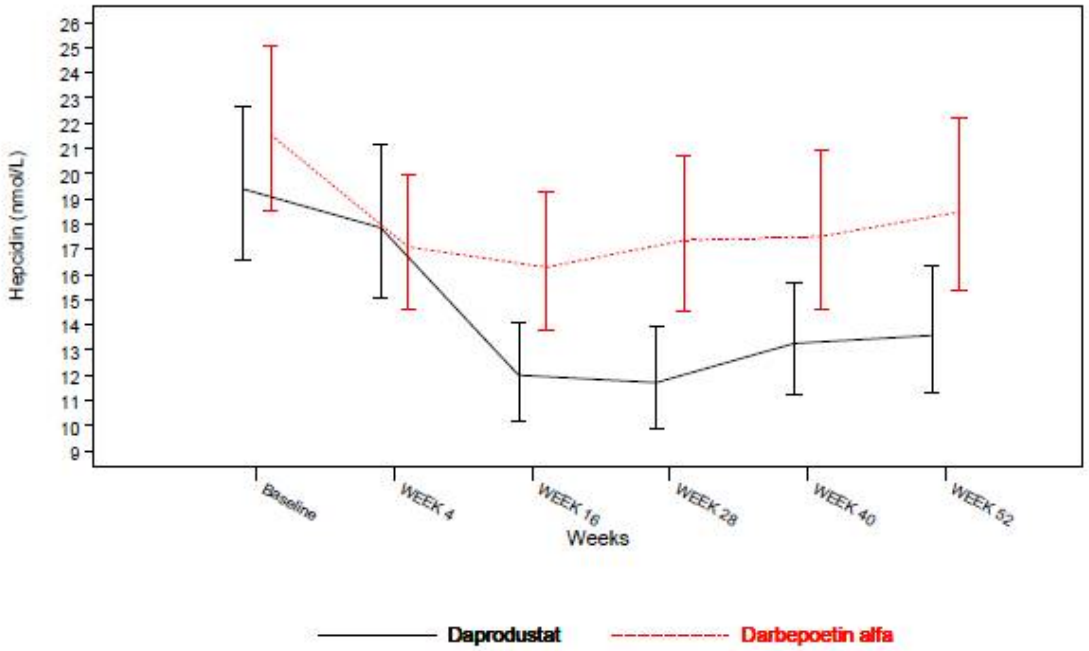


図 10　　ヘプシジンの幾何平均値及び 95%信頼区間の経時的推移（ITT 集団）

Data Source: 201754 CSR Figure 2.30
Note: If a laboratory value had a non-detectable level reported in the database, where the numeric value was missing, the value was not included in a summary.

表 41　　ヘプシジンのベースラインからの変化率の調整済み幾何平均値と 95%信頼区間（ITT 集団）

Visit	Daprodustat (N=133)			Darbepoetin alfa (N=134)		
	n	Adjusted Geometric Mean	95% CI	n	Adjusted Geometric Mean[a]	95% CI [b]
Baseline (nmol/L) [a]	122	19.39	(16.56, 22.69)	127	21.54	(18.51, 25.06)
Percent change from baseline (%) [b]						
Week 4	118	-12.22	(-23.19, 0.32)	114	-27.75	(-36.87, -17.32)
Week 16	101	-40.62	(-48.96, -30.91)	109	-28.19	(-37.92, -16.93)
Week 28	92	-44.89	(-53.26, -35.04)	100	-25.99	(-36.83, -13.30)
Week 40	91	-38.88	(-48.13, -27.99)	99	-27.23	(-37.84, -14.81)
Week 52	80	-41.83	(-51.52, -30.21)	88	-21.40	(-33.98, -6.41)

Data Source: 201754 CSR Table 2.38, Table 2.39
Note: Baseline value is derived from the latest pre-dose assessment. Baseline values are shown as “Geometric Mean” and “95%CI” in this table.
Note: For adjusted values, analysis is performed by a mixed model for repeated measures with covariates of treatment, baseline, visit, treatment-by-visit interaction, baseline-by-visit interaction.
a. Geometric Mean: exp(mean on log scale). 95% CI for Geometric Mean: [exp(lower limit on log scale), exp(upper limit on log scale)]
b. % Change: 100*(exp(mean change on log scale)-1). % Change 95% CI: [100*(exp(lower limit on log scale)-1), 100*(exp(upper limit on log scale)-1)]

13.4.2.4.　　血清鉄

血清鉄のベースラインの平均値はダプロデュスタット群（12.2 µmol/L）及びダルベポエチンアルファ群（11.7 µmol/L）で同程度であった（表 42）。

ダプロデュスタット群では、血清鉄は治療期間を通してベースラインから上昇したまま推移したが、ダルベポエチンアルファ群では治療期間を通してベースライン付近を推移した（図 11、表 42）。投与 52 週時の血清鉄のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、ダプロデュスタット群では 2.1 µmol/L、ダルベポエチンアルファ群では-0.8 µmol/L であった（表 42）。

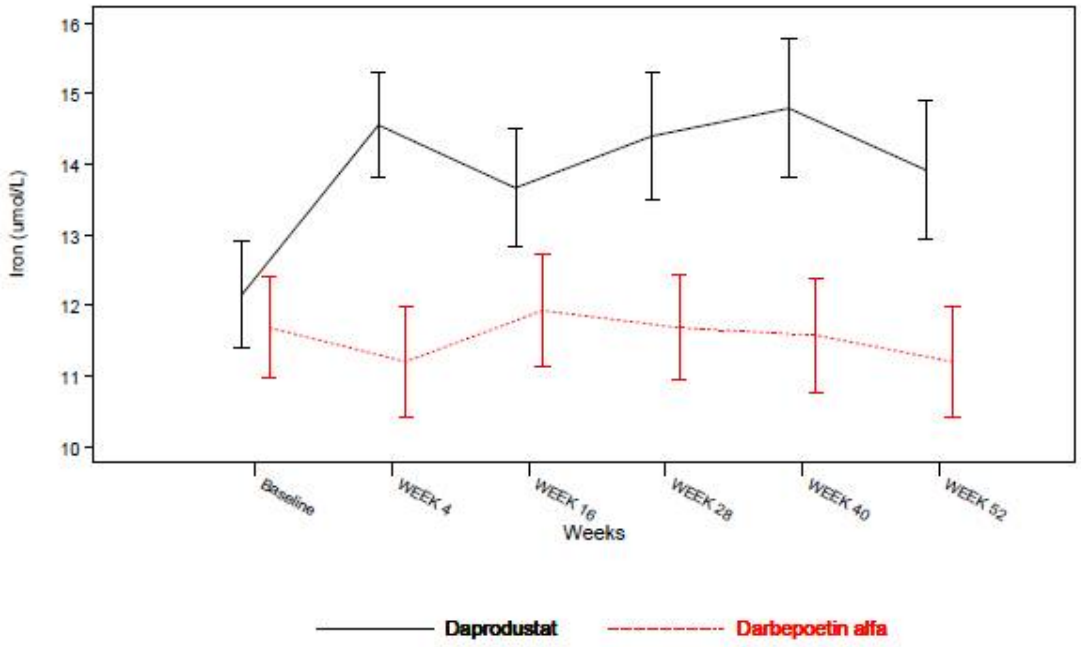


図 11　　血清鉄の平均値及び 95%信頼区間の経時的推移（ITT 集団）

Data Source: 201754 CSR Figure 2.31

表 42　　血清鉄のベースラインからの変化量の調整済み平均値と 95%信頼区間（ITT 集団）

Visit	Daprodustat (N=133)			Darbepoetin alfa (N=134)		
	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI
Baseline (µmol/L)	133	12.2	(11.4, 12.9)	134	11.7	(11.0, 12.4)
Change from baseline (µmol/L)						
Week 4	133	2.5	(1.8, 3.3)	134	-0.6	(-1.3, 0.1)
Week 16	123	1.7	(0.9, 2.4)	129	0.0	(-0.7, 0.8)
Week 28	122	2.5	(1.7, 3.3)	126	-0.2	(-0.9, 0.6)
Week 40	120	2.8	(2.0, 3.6)	125	-0.3	(-1.1, 0.5)
Week 52	115	2.1	(1.2, 2.9)	120	-0.8	(-1.6, 0.0)

Data Source: 201754 CSR Table 2.40, Table 2.41
Note: Baseline value is derived from the latest pre-dose assessment. Baseline is shown as 'Mean' and '95% CI' in this table.
Note: For adjusted values, analysis is performed by a mixed model for repeated measures with covariates of treatment, baseline, visit, treatment-by-visit interaction, baseline-by-visit interaction.

13.4.2.5.　　総鉄結合能（TIBC）

TIBC のベースラインの平均値はダプロデュスタット群（45.5 µmol/L）及びダルベポエチンアルファ群（44.5 µmol/L）で同程度であった（表 43）。

ダプロデュスタット群では治療期間を通して TIBC がベースラインから上昇して推移したが、ダルベポエチンアルファ群では治療期間を通してベースライン付近を推移した（図 12、表 43）。投与 52 週時の TIBC のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、ダプロデュスタット群では 8.6 µmol/L、ダルベポエチンアルファ群では 1.2 µmol/L であった（表 43）。

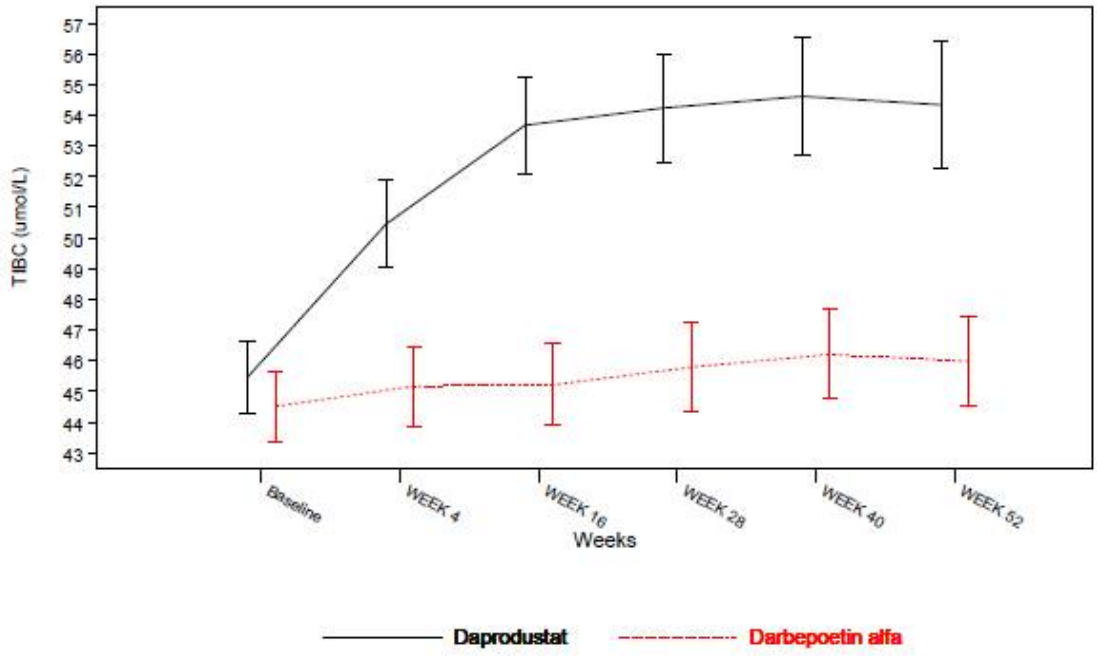


図 12　　TIBC の平均値及び 95%信頼区間の経時的推移（ITT 集団）

Data Source: 201754 CSR Figure 2.32

表 43　　TIBC のベースラインからの変化量の調整済み平均値と 95%信頼区間（ITT 集団）

Visit	Daprodustat (N=133)			Darbepoetin alfa (N=134)		
	n	Adjusted Mean	95% CI	n	Adjusted Mean	95% CI
Baseline (µmol/L)	133	45.5	(44.3, 46.6)	134	44.5	(43.4, 45.7)
Change from baseline (µmol/L)						
Week 4	133	5.0	(4.3, 5.7)	134	0.7	(0.0, 1.3)
Week 16	123	7.9	(7.0, 8.9)	129	0.5	(-0.4, 1.5)
Week 28	122	8.5	(7.3, 9.7)	126	1.2	(0.0, 2.4)
Week 40	120	8.8	(7.5, 10.1)	125	1.4	(0.1, 2.7)
Week 52	115	8.6	(7.1, 10.0)	120	1.2	(-0.3, 2.6)

Data Source: 201754 CSR Table 2.42, Table 2.43
Note: Baseline value is derived from the latest pre-dose assessment. Baseline is shown as 'Mean' and '95% CI' in this table.
Note: For adjusted values, analysis is performed by a mixed model for repeated measures with covariates of treatment, baseline, visit, treatment-by-visit interaction, baseline-by-visit interaction.

13.4.3. 患者報告アウトカム

13.4.3.1. SF-36

SF-36 の身体的側面の QOL サマリースコア（PCS）、精神的側面の QOL サマリースコア（MCS）及び 8 つの下位尺度のスコアのベースラインの平均値は、ダプロデュスタット群及びダルベポエチンアルファ群で同程度であった（表 44）。投与 12 週時、28 週時及び 52 週時のこれらの SF-36 のスコアにおいて、全体的にベースラインからの明らかな変化は両群共にみられなかった。

表 44 SF-36 スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

Visit	Daprodustat (N=133)				Darbepoetin alfa (N=134)			
	n	Adjusted Mean	SD	95% CI	n	Adjusted Mean	SD	95% CI
Physical Component Summary (PCS)								
Baseline	133	50.052	6.0400	-	134	50.420	6.1651	-
Change from baseline								
Week 12	125	-0.489	-	(-1.393, 0.415)	129	-0.747	-	(-1.637, 0.143)
Week 28	123	-0.330	-	(-1.184, 0.524)	126	-0.658	-	(-1.500, 0.184)
Week 52	115	-1.168	-	(-2.119, -0.216)	120	-0.807	-	(-1.740, 0.126)
Mental Component Summary (MCS)								
Baseline	133	53.339	6.4181	-	134	53.461	7.2339	-
Change from baseline								
Week 12	125	-0.505	-	(-1.607, 0.597)	129	-0.880	-	(-1.965, 0.206)
Week 28	123	-0.143	-	(-1.364, 1.078)	126	-1.693	-	(-2.898, -0.489)
Week 52	115	-1.481	-	(-2.848, -0.115)	120	-1.762	-	(-3.102, -0.423)
Physical Functioning (norm-based score)								
Baseline	133	50.795	6.8698	-	134	50.500	6.9701	-
Change from baseline								
Week 12	125	-0.880	-	(-1.693, -0.067)	129	-0.340	-	(-1.141, 0.460)
Week 28	123	-0.385	-	(-1.215, 0.445)	126	-0.565	-	(-1.384, 0.253)
Week 52	115	-1.045	-	(-2.003, -0.087)	120	-0.617	-	(-1.557, 0.323)
Role-Physical (norm-based score)								
Baseline	133	52.386	6.9545	-	134	53.013	7.0395	-
Change from baseline								
Week 12	125	-0.424	-	(-1.639, 0.792)	129	-1.123	-	(-2.320, 0.073)
Week 28	123	0.111	-	(-1.062, 1.283)	126	-0.994	-	(-2.151, 0.163)
Week 52	115	-1.253	-	(-2.621, 0.115)	120	-1.431	-	(-2.772, -0.090)
Bodily Pain (norm-based score)								
Baseline	133	51.862	9.2851	-	134	52.928	8.8178	-
Change from baseline								
Week 12	125	0.143	-	(-1.373, 1.658)	129	-1.848	-	(-3.339, -0.356)
Week 28	123	-0.081	-	(-1.386, 1.225)	126	-1.072	-	(-2.360, 0.216)
Week 52	115	-1.524	-	(-3.016, -0.031)	120	-1.806	-	(-3.269, -0.343)
General Health (norm-based score)								
Baseline	133	46.146	7.4020	-	134	46.279	7.4873	-
Change from baseline								
Week 12	125	-0.748	-	(-1.672, 0.176)	129	0.221	-	(-0.689, 1.130)
Week 28	123	-0.726	-	(-1.707, 0.255)	126	-0.898	-	(-1.866, 0.071)
Week 52	115	-1.595	-	(-2.659, -0.531)	120	-0.393	-	(-1.436, 0.649)
Vitality (norm-based score)								
Baseline	133	55.091	7.4773	-	134	55.013	8.4729	-
Change from baseline								
Week 12	125	-1.114	-	(-2.200, -0.028)	129	-0.550	-	(-1.619, 0.520)
Week 28	123	-0.745	-	(-2.051, 0.560)	126	-1.672	-	(-2.960, -0.384)
Week 52	115	-1.651	-	(-3.006, -0.296)	120	-0.629	-	(-1.958, 0.700)

Visit	Daprodustat (N=133)				Darbepoetin alfa (N=134)			
	n	Adjusted Mean	SD	95% CI	n	Adjusted Mean	SD	95% CI
Social Functioning (norm-based score)								
Baseline	133	52.948	6.2020	-	134	53.124	6.6166	-
Change from baseline								
Week 12	125	-0.420	-	(-1.577, 0.738)	129	-1.197	-	(-2.337, -0.058)
Week 28	123	-0.296	-	(-1.405, 0.813)	126	-1.424	-	(-2.518, -0.329)
Week 52	115	-1.268	-	(-2.631, 0.095)	120	-2.320	-	(-3.656, -0.984)
Role-Emotional (norm-based score)								
Baseline	133	51.622	7.6387	-	134	51.395	7.3959	-
Change from baseline								
Week 12	125	-0.962	-	(-2.489, 0.566)	129	-1.323	-	(-2.827, 0.181)
Week 28	123	-0.179	-	(-1.662, 1.304)	126	-1.456	-	(-2.919, 0.007)
Week 52	115	-1.884	-	(-3.533, -0.234)	120	-2.219	-	(-3.837, -0.601)
Mental Health (norm-based score)								
Baseline	133	52.558	7.4322	-	134	53.189	7.4945	-
Change from baseline								
Week 12	125	0.074	-	(-1.114, 1.263)	129	-0.532	-	(-1.702, 0.638)
Week 28	123	0.279	-	(-0.977, 1.535)	126	-1.411	-	(-2.651, -0.172)
Week 52	115	-1.002	-	(-2.361, 0.357)	120	-1.135	-	(-2.467, 0.197)

Data Source: 201754 CSR Table 4.1, Table 4.8
Note: Baseline is shown as mean and SD
Note: For the respective QoL parameter, analysis is performed by a mixed model for repeated measures with covariates of treatment, baseline, visit, treatment-by-visit interaction, baseline-by-visit interaction.

13.4.3.2. EQ-5D-5L、EQ-VAS

EQ-5D-5L 効用値のベースラインは両群で同程度であった（表 45）。

投与 12 週時、28 週時及び 52 週時において、両群共に EQ-5D-5L 効用値のベースラインからの明らかな変化はみられなかった。

表 45 EQ-5D-5L 効用値のベースラインからの変化量（ITT 集団）

Visit	Daprodustat (N=133)				Darbepoetin alfa (N=134)			
	n	Adjusted Mean	SD	95% CI	n	Adjusted Mean	SD	95% CI
Baseline	133	0.8840	0.12850	-	134	0.8637	0.13828	-
Change from baseline								
Week 12	125	-0.0175	-	(-0.0410, 0.0060)	129	-0.0144	-	(-0.0375, 0.0087)
Week 28	123	-0.0232	-	(-0.0467, 0.0002)	126	-0.0187	-	(-0.0419, 0.0045)
Week 52	115	-0.0408	-	(-0.0661, -0.0156)	120	-0.0328	-	(-0.0575, -0.0080)

Data Source: 201754 CSR Table 4.4, Table 4.9
Note: Baseline is shown as mean and SD
Note: Analysis is performed by a mixed model for repeated measures with covariates of treatment, baseline, visit, treatment-by-visit interaction, baseline-by-visit interaction.
Note: Index values are carried out using "EQ-5D-5L_Crosswalk_Index_Value_Calculator.v2" (can be downloaded from the EuroQol website). Japan specific value set is used.

EQ-VAS スコアのベースラインは両群で同程度であった（表 46）。

投与 12 週時、28 週時及び 52 週時において、両群共に EQ-VAS スコアのベースラインからの明らかな変化はみられなかった。

表 46　EQ-VAS スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

Visit	Daprodustat (N=133)				Darbepoetin alfa (N=134)			
	n	Adjusted Mean	SD	95% CI	n	Adjusted Mean	SD	95% CI
Baseline	133	75.7	17.38	-	134	76.6	15.45	-
Change from baseline								
Week 12	124	0.4552	-	(-2.0440, 2.9544)	129	0.2358	-	(-2.2160, 2.6877)
Week 28	123	0.1370	-	(-2.1703, 2.4444)	126	0.0890	-	(-2.1887, 2.3667)
Week 52	115	-0.0225	-	(-2.6910, 2.6460)	120	0.6340	-	(-1.9820, 3.2500)

Data Source: 201754 CSR Table 4.6, Table 4.10
Note: Baseline is shown as mean and SD
Note: Analysis is performed by a mixed model for repeated measures with covariates of treatment, baseline, visit, treatment-by-visit interaction, baseline-by-visit interaction.

14. 安全性の結果

14.1. 治験薬の曝露

曝露期間の中央値は、ダプロデュスタット群で 365.0 日（範囲 15～368 日）、ダルベポエチンアルファ群で 365.0 日（範囲 21～366 日）であった（表 47）。曝露期間の期間別の被験者割合は、両群共に 6 ヵ月超 12 ヵ月以下が最も多く、ダプロデュスタット群で 89%、ダルベポエチンアルファ群で 93%であった。

実薬の投与量の中央値は、ダプロデュスタット群は 5.0 mg/日であり、ダルベポエチンアルファ群は 16.4 µg/週であった。

表 47　治験薬の曝露状況（Safety 集団）

		Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
Time on Study Treatment[a] (days)	n	136	135
	Mean (SD)	331.7 (92.83)	347.1 (67.49)
	Median (Min, Max)	365.0 (15, 368)	365.0 (21, 366)
	<3 months, n (%)	9 (7)	6 (4)
	3 months to 6 months, n (%)	4 (3)	0
	>6 months to 12 months, n (%)	121 (89)	126 (93)
	>12 months, n (%)	2 (1)	3 (2)
Subject Daily Dose – Daprodustat[b] (mg/day)	n	136	-
	Mean (SD)	5.7 (3.12)	-
	Median (Min, Max)	5.0 (1, 17)	-
Subject Weekly Dose - Darbepoetin Alfa[b] (µg/week)	n	-	135
	Mean (SD)	-	21.0 (13.63)
	Median (Min, Max)	-	16.4 (1, 59)
Cumulative Dose - Daprodustat (mg)	n	136	-
	Mean (SD)	1947.6 (1264.29)	-
	Median (Min, Max)	1728.0 (60, 6220)	-
Cumulative Dose - Darbepoetin Alfa (µg)	n	-	135
	Mean (SD)	-	1036.6 (712.68)
	Median (Min, Max)	-	810.0 (50, 3080)

Data Source: 201754 CSR Table 1.26
Note: 1 month = 30.4375 days
a. The time on study drug does not exclude dose interruptions.
b.The subject daily or weekly dose (the cumulative dose divided by the duration of exposure) is calculated for each subject first using actual dose and the summary statistics are calculated based on the subject average daily or weekly dose.

14.2. 有害事象

有害事象の概略を表 48 に示す。

表 48　有害事象の概略（Safety 集団）

	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
On-therapy AEs, n (%)	126 (93)	131 (97)
On-therapy drug-related AEs, n (%)	8 (6)	4 (3)
On-therapy SAEs, n (%)	21 (15)	37 (27)
Post-therapy AEs, n (%)	27 (20)	27 (20)
Post-therapy drug-related AEs, n (%)	0 (0)	0 (0)
Post-therapy SAEs, n (%)	1 (< 1)	1 (< 1)
On-therapy AEs leading to withdrawal from study/permanent discontinuation of study treatment, n (%)	12 (9)	9 (7)
On-therapy AESI, n (%)	15 (11)	21 (16)
Post-therapy AESI, n (%)	1 (<1)	2 (1)

Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.6, Table 3.8, Table 3.12, Table 3.17, Table 3.18, Table 3.21, Table 3.22, Table 3.23
AE: adverse event, SAE: serious adverse event, AESI: adverse event of special interest

14.2.1.　比較的よくみられた有害事象

52 週間の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で 93%、ダルベポエチンアルファ群で 97%であった（表 49）。いずれかの投与群でよくみられた（10%以上に発現した）有害事象は、上咽頭炎［ダプロデュスタット群 42%、ダルベポエチンアルファ群 54%（以下同順）］、下痢（15%、9%）、シャント狭窄（14%、15%）、挫傷（13%、8%）及び嘔吐（11%、8%）であった。

表 49　治療期にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（Safety 集団）

System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=136) n (%)	Darbepoetin alfa (N=135) n (%)
有害事象発現例数	126 (93)	131 (97)
感染症および寄生虫症	82 (60)	100 (74)
上咽頭炎	57 (42)	73 (54)
咽頭炎	10 (7)	6 (4)
胃腸炎	7 (5)	2 (1)
麦粒腫	4 (3)	4 (3)
インフルエンザ	6 (4)	2 (1)
足部白癬	3 (2)	5 (4)
爪の皮膚糸状菌症	4 (3)	3 (2)
上気道感染	5 (4)	1 (<1)
気管支炎	1 (<1)	4 (3)
膀胱炎	4 (3)	1 (<1)
口腔ヘルペス	2 (1)	3 (2)
歯周炎	1 (<1)	4 (3)
肺炎	2 (1)	3 (2)
爪囲炎	3 (2)	1 (<1)
蜂巣炎	3 (2)	0

System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=136) n (%)	Darbepoetin alfa (N=135) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	66 (49)	62 (46)
シャント狭窄	19 (14)	20 (15)
挫傷	17 (13)	11 (8)
皮膚擦過傷	10 (7)	7 (5)
処置による低血圧	11 (8)	5 (4)
四肢損傷	4 (3)	5 (4)
シャント閉塞	2 (1)	5 (4)
靭帯捻挫	2 (1)	3 (2)
創傷	3 (2)	2 (1)
胃腸障害	62 (46)	62 (46)
下痢	20 (15)	12 (9)
嘔吐	15 (11)	11 (8)
悪心	9 (7)	12 (9)
便秘	8 (6)	6 (4)
腹部不快感	3 (2)	7 (5)
歯痛	5 (4)	5 (4)
上腹部痛	3 (2)	6 (4)
口内炎	5 (4)	2 (1)
痔核	3 (2)	3 (2)
慢性胃炎	4 (3)	1 (<1)
胃ポリープ	2 (1)	3 (2)
胃炎	1 (<1)	4 (3)
胃食道逆流性疾患	3 (2)	2 (1)
筋骨格系および結合組織障害	33 (24)	43 (32)
背部痛	6 (4)	10 (7)
関節痛	5 (4)	10 (7)
筋痙縮	7 (5)	4 (3)
四肢痛	1 (<1)	10 (7)
筋骨格痛	2 (1)	6 (4)
腰部脊柱管狭窄症	3 (2)	1 (<1)
筋骨格硬直	3 (2)	1 (<1)
変形性関節症	0	4 (3)
骨粗鬆症	3 (2)	1 (<1)
頚部痛	0	3 (2)
皮膚および皮下組織障害	33 (24)	24 (18)
湿疹	3 (2)	6 (4)
接触皮膚炎	6 (4)	2 (1)
皮下出血	5 (4)	2 (1)
皮膚剥脱	6 (4)	1 (<1)
そう痒症	2 (1)	3 (2)
皮膚嚢腫	1 (<1)	3 (2)
皮脂欠乏性湿疹	4 (3)	0
蕁麻疹	3 (2)	0
神経系障害	18 (13)	25 (19)
頭痛	8 (6)	6 (4)
浮動性めまい	2 (1)	4 (3)
下肢静止不能症候群	1 (<1)	3 (2)
眼障害	19 (14)	21 (16)
網膜出血	4 (3)	5 (4)
アレルギー性結膜炎	1 (<1)	3 (2)

System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=136) n (%)	Darbepoetin alfa (N=135) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (14)	14 (10)
咳嗽	6 (4)	3 (2)
口腔咽頭痛	4 (3)	2 (1)
上気道の炎症	3 (2)	2 (1)
睡眠時無呼吸症候群	3 (2)	0
代謝および栄養障害	18 (13)	14 (10)
食欲減退	5 (4)	2 (1)
高カリウム血症	4 (3)	2 (1)
低血糖	4 (3)	2 (1)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (13)	13 (10)
発熱	7 (5)	3 (2)
血管障害	11 (8)	17 (13)
高血圧	5 (4)	8 (6)
内出血	3 (2)	4 (3)
臨床検査	8 (6)	14 (10)
血圧低下	2 (1)	3 (2)
精神障害	4 (3)	5 (4)
不眠症	3 (2)	4 (3)
免疫系障害	5 (4)	3 (2)
季節性アレルギー	3 (2)	2 (1)
腎および尿路障害	0	6 (4)
血尿	0	3 (2)

Data Source: 201754 CSR Table 3.1
MedDRA Ver. 21.0/ MedDRA J Ver. 21.0

52 週間の治療期間中に 2%以上に発現した有害事象において、ダルベポエチンアルファ群に対するダプロデュスタット群の相対リスクを算出した。ダプロデュスタット群で相対リスクが高かった上位 10 事象は、皮膚剥脱、上気道感染、慢性胃炎、膀胱炎、胃腸炎、接触皮膚炎、インフルエンザ、腰部脊柱管狭窄症、筋骨格硬直、骨粗鬆症であったが、これらの相対リスクの 95%信頼区間は 1 を含んでいた。四肢痛の相対リスクの 95%信頼区間は 1 を含まなかった（ダプロデュスタットが低かった）が、その他の有害事象では群間差は認められなかった。

14.2.2. 治験薬と因果関係がある有害事象

治験薬と因果関係が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で 6%、ダルベポエチンアルファ群で 3%であった（表 50）。いずれの投与群でも 2 例以上の被験者に発現した事象はなかった。

表 50　治験薬と因果関係がある治療期間中の有害事象（Safety 集団）

System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=136) n (%)	Darbepoetin alfa (N=135) n (%)
有害事象発現例数	8 (6)	4 (3)
眼障害	2 (1)	2 (1)
前房隅角血管新生	1 (<1)	1 (<1)
網膜出血	1 (<1)	1 (<1)
黄斑浮腫	1 (<1)	0
網膜静脈閉塞	1 (<1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1)	0
異常感	1 (<1)	0
異物感	1 (<1)	0
臨床検査	1 (<1)	1 (<1)
好酸球数増加	1 (<1)	0
血小板数減少	0	1 (<1)
血液およびリンパ系障害	1 (<1)	0
貧血	1 (<1)	0
心臓障害	0	1 (<1)
頻脈	0	1 (<1)
胃腸障害	1 (<1)	0
腹部不快感	1 (<1)	0
嘔吐	1 (<1)	0
代謝および栄養障害	1 (<1)	0
食欲減退	1 (<1)	0
血管障害	1 (<1)	0
高血圧	1 (<1)	0

Data Source: 201754 CSR Table 3.8
MedDRA Ver. 21.0/ MedDRA J Ver. 21.0

14.2.3.　発現時期別の有害事象

14.2.3.1.　投与 4 週時までの有害事象

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、ダプロデュスタット群で 39%であり、ダルベポエチンアルファ群で 31%であった（表 51）。いずれかの投与群で 2%以上に発現した事象のうち、ダプロデュスタット群でダルベポエチンアルファ群よりも発現割合が高かった事象は、嘔吐［ダプロデュスタット群 3%、ダルベポエチンアルファ群 <1%（以下同順）］、下痢（2%、<1%）であった。

表 51　治療期開始後 4 週間以内に発現した有害事象
（いずれかの投与群で 2%以上に発現した事象）（Safety 集団）

System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=136) n (%)	Darbepoetin alfa (N=135) n (%)
有害事象発現例数	53 (39)	42 (31)
感染症および寄生虫症	24 (18)	19 (14)
上咽頭炎	13 (10)	13 (10)
傷害、中毒および処置合併症	7 (5)	12 (9)
四肢損傷	1 (<1)	3 (2)
シャント狭窄	0	4 (3)
胃腸障害	9 (7)	4 (3)
嘔吐	4 (3)	1 (<1)
下痢	3 (2)	1 (<1)

Data Source: 201754 CSR Table 3.3
MedDRA Ver. 21.0/ MedDRA J Ver. 21.0

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

14.2.3.2.　試験期間を通した有害事象

発現時期別の有害事象では、各有害事象を初回発現した被験者数を期間別（治療期開始後 4 週間以内、及び 4 週時以降 12 週間毎）に集計した。

治療期間を通して、発現時期別の有害事象の初回発現例数に両群で大きな差はなかった。両群共に発現時期と発現例数に一定の傾向は認められなかった。又、治療期間の後半に発現が大きく偏っている事象もなく、遅発性の有害事象はみられなかった（表 52）。

表 52　発現時期別の治療期間中の有害事象（Safety 集団）

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

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

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

System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=136)						Darbepoetin alfa (N=135)					
	Time Since Start of Study Medication											
	Overall (N=136) n (%)	≤Week 4 (N=136) n	>Week 4 to ≤Week 16 (N=133) n	>Week 16 to ≤Week 28 (N=124) n	>Week 28 to ≤Week 40 (N=123) n	>Week 40 (N=120) n	Overall (N=135) n (%)	≤Week 4 (N=135) n	>Week 4 to ≤Week 16 (N=134) n	>Week 16 to ≤Week 28 (N=129) n	>Week 28 to ≤Week 40 (N=129) n	>Week 40 (N=125) n
精神障害												
不眠症	3 (2)	0	1	0	0	2	4 (3)	0	2	1	1	0
臨床検査												
血圧低下	2 (1)	0	1	0	1	0	3 (2)	0	1	1	0	1
腎および尿路障害												
血尿	-	-	-	-	-	-	3 (2)	0	0	1	0	2

Data Source: 201754 CSR Table 3.5
MedDRA Ver. 21.0/ MedDRA J Ver. 21.0
Note: 1 week = 7 days.
注：同一被験者で同じ事象が複数回発現した場合、初回のみカウントした。

14.2.4. 重症度別の有害事象

治療期間中に発現した有害事象の多くは、軽度（ダプロデュスタット群 55%、ダルベポエチンアルファ群 57%）又は中等度（両群共に 33%）であった。重度と報告された有害事象はダプロデュスタット群 4%、ダルベポエチンアルファ群 7%の被験者に発現したが、2 例以上の被験者に発現した事象はなかった。

14.3. 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

14.3.1. 死亡

本試験では、ダプロデュスタット群では死亡例はなかった。1 件の死亡に至った有害事象（敗血症）がダルベポエチンアルファ群 1 例に報告された（表 53）。本事象は治験薬投与中止後のフォローアップ期間中に発現した事象であり、治験薬との因果関係はないと判断された。

表 53　死亡例一覧（Safety 集団）

Treatment: Darbepoetin alfa							
Site Id./ Unique Subj.	Age (y)/ Sex/ Race Detail/ Weight (kg)	Preferred Term/ VERBATIM TEXT	Onset Date/ Date of Resolution/ Duration	Time Since 1st Dose/ Time Since Last Dose	Maximum Intensity/ Serious/ Withdrawal	Action Taken/ Relation to Study Treatment	Outcome of Event On-therapy
[redacted]/ [redacted]	6[redacted]/ F/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE/ 40.4	敗血症/ SEPSIS	[redacted]-[redacted]-[redacted]/ [redacted]-[redacted]-[redacted]/ 2d	371d/ 13d	SEVERE/ Yes/ Yes	NOT APPLICABLE/ No	FATAL

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

14.3.2. 重篤な有害事象

治療期間中の重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）の発現割合は、ダプロデュスタット群（15%）でダルベポエチンアルファ群（27%）よりも低かった（表 54）。いずれかの投与群で 2 例（1%）以上にみられた重篤な有害事象は、シャント狭窄［ダプロデュスタット群 3%、ダルベポエチンアルファ群 4%（以下同順）］、シャント閉塞（< 1%、2%）、シャント機能不全（0%、1%）、肺炎（< 1%、1%）、敗血症（0%、1%）、及びうっ血性心不全（0%、1%）であった。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。

表 54　　治療期間中の重篤な有害事象（Safety 集団）

System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=136) n (%)	Darbepoetin alfa (N=135) n (%)
有害事象発現例数	21 (15)	37 (27)
傷害、中毒および処置合併症	9 (7)	13 (10)
シャント狭窄	4 (3)	6 (4)
シャント閉塞	1 (<1)	3 (2)
シャント機能不全	0	2 (1)
動静脈瘻瘤	0	1 (<1)
挫傷	0	1 (<1)
大腿骨骨折	0	1 (<1)
前腕骨折	1 (<1)	0
上腕骨骨折	1 (<1)	0
骨盤骨折	1 (<1)	0
処置による高血圧	1 (<1)	0
肋骨骨折	0	1 (<1)
脊椎圧迫骨折	0	1 (<1)
感染症および寄生虫症	2 (1)	9 (7)
肺炎	1 (<1)	2 (1)
敗血症	0	2 (1)
菌血症	0	1 (<1)
憩室炎	0	1 (<1)
感染性腸炎	0	1 (<1)
壊疽	0	1 (<1)
帯状疱疹	0	1 (<1)
シャント感染	0	1 (<1)
尿路感染	1 (<1)	0
心臓障害	4 (3)	6 (4)
狭心症	1 (<1)	1 (<1)
うっ血性心不全	0	2 (1)
冠動脈狭窄	1 (<1)	1 (<1)
不整脈	0	1 (<1)
冠動脈硬化症	0	1 (<1)
心臓弁膜疾患	0	1 (<1)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (<1)	0
動悸	0	1 (<1)
洞結節機能不全	0	1 (<1)
心室性期外収縮	1 (<1)	0
胃腸障害	3 (2)	5 (4)
潰瘍性大腸炎	0	1 (<1)
十二指腸穿孔	1 (<1)	0
イレウス	0	1 (<1)
腸管穿孔	0	1 (<1)
大腸ポリープ	1 (<1)	0
下部消化管出血	0	1 (<1)
悪心	0	1 (<1)
上部消化管出血	1 (<1)	0
血管障害	1 (<1)	3 (2)
大動脈狭窄	1 (<1)	1 (<1)
高血圧緊急症	0	1 (<1)
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (<1)

System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=136) n (%)	Darbepoetin alfa (N=135) n (%)
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）	1 (<1)	2 (1)
大腸腺腫	0	1 (<1)
膵癌	0	1 (<1)
唾液腺新生物	1 (<1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (<1)
血管穿刺部位出血	0	1 (<1)
肝胆道系障害	1 (<1)	0
胆管結石	1 (<1)	0
臨床検査	0	1 (<1)
血圧上昇	0	1 (<1)
代謝および栄養障害	0	1 (<1)
低血糖	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (<1)
四肢痛	0	1 (<1)
神経系障害	0	1 (<1)
脊椎炎性脊髄症	0	1 (<1)
腎および尿路障害	0	1 (<1)
水腎症	0	1 (<1)
生殖系および乳房障害	1 (<1)	0
子宮内膜増殖症	1 (<1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (<1)
肺水腫	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	1 (<1)	0
類天疱瘡	1 (<1)	0

Data Source: 201754 CSR Table 3.17
MedDRA Ver. 21.0/ MedDRA J Ver. 21.0

治療期間後に発現した重篤な有害事象は、ダプロデュスタット群の 1 例でみられた突発性難聴及びダルベポエチンアルファ群の 1 例で死亡に至った敗血症のみであった。いずれの事象も治験薬との因果関係はないと判断された。

14.3.3. 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

治験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、ダプロデュスタット群で 9%、ダルベポエチンアルファ群で 7%であった（表 55）。治験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、いずれかの投与群で 2 例（1%）以上に発現した事象はダルベポエチンアルファ群の敗血症（1%）のみであった。

表 55　治験中止又は治験薬投与の中止に至った有害事象（Safety 集団）

System Organ Class Preferred Term	Daprodustat (N=136) n (%)	Darbepoetin alfa (N=135) n (%)
有害事象発現例数	12 (9)	9 (7)
感染症および寄生虫症	0	4 (3)
敗血症	0	2 (1)
壊疽	0	1 (<1)
腎嚢胞感染	0	1 (<1)
胃腸障害	3 (2)	0
十二指腸穿孔	1 (<1)	0
上部消化管出血	1 (<1)	0
嘔吐	1 (<1)	0
血管障害	1 (<1)	2 (1)
大動脈狭窄	1 (<1)	1 (<1)
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (<1)
心臓障害	1 (<1)	1 (<1)
心不全	1 (<1)	0
うっ血性心不全	0	1 (<1)
眼障害	2 (1)	0
黄斑浮腫	1 (<1)	0
羞明	1 (<1)	0
網膜出血	1 (<1)	0
網膜静脈閉塞	1 (<1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1)	0
異常感	1 (<1)	0
異物感	1 (<1)	0
血液およびリンパ系障害	1 (<1)	0
貧血	1 (<1)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (<1)	0
骨盤骨折	1 (<1)	0
臨床検査	0	1 (<1)
ヘモグロビン減少	0	1 (<1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (<1)
膵癌	0	1 (<1)
生殖系および乳房障害	1 (<1)	0
子宮内膜増殖症	1 (<1)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (<1)	0
類天疱瘡	1 (<1)	0

Data Source: 201754 CSR Table 3.21
MedDRA Ver. 21.0/ MedDRA J Ver. 21.0

14.3.4.　特に関心のある有害事象

治療期間中の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で 11%、ダルベポエチンアルファ群で 16%であった（表 56）。すべてのカテゴリーを通して、特に関心のある有害事象の発現割合には、両群間で明らかな差はみられなかった。又、すべての事象の発現割合は 1%以下であった。

表 56　治療期間中に報告された特に関心のある有害事象（Safety 集団）

Adverse Event of Special Interest Preferred Term	Daprodustat (N=136) n (%)	Darbepoetin alfa (N=135) n (%)
有害事象発現例数	15 (11)	21 (16)
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	9 (7)	10 (7)
網膜静脈閉塞	2 (1)	1 (<1)
シャント閉塞	1 (<1)	2 (1)
シャント狭窄	2 (1)	1 (<1)
うっ血性心不全	0	2 (1)
脳梗塞	1 (<1)	1 (<1)
シャント血栓症	2 (1)	0
冠動脈硬化症	0	1 (<1)
心不全	1 (<1)	0
肺水腫	0	1 (<1)
網膜動脈閉塞	0	1 (<1)
シャント機能不全	0	1 (<1)
静脈閉塞	1 (<1)	0
食道及び胃粘膜びらんの発現	3 (2)	5 (4)
びらん性胃炎	2 (1)	2 (1)
慢性胃炎	0	1 (<1)
十二指腸穿孔	1 (<1)	0
胃潰瘍	0	1 (<1)
出血性びらん性胃炎	0	1 (<1)
増殖性網膜症、黄斑浮腫、脈絡膜血管新生	4 (3)	4 (3)
黄斑浮腫	2 (1)	2 (1)
前房隅角血管新生	2 (1)	1 (<1)
網膜出血	0	1 (<1)
心筋症	0	1 (<1)
高血圧性心筋症	0	1 (<1)
肺動脈性肺高血圧	1 (<1)	0
肺高血圧症	1 (<1)	0
癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発	0	1 (<1)
膵癌	0	1 (<1)
関節リウマチの増悪	0	1 (<1)
関節リウマチ	0	1 (<1)
過度の赤血球生成に続発する血栓症及び／又は組織虚血	0	0

Data Source: 201754 CSR Table 3.22
MedDRA Ver. 21.0/ MedDRA J Ver. 21.0
Note: AEs of special interest are manually-selected at patient-level (ie. following case-by-case review) and not at preferred term level.

14.4. 臨床検査値の評価

14.4.1. 血液学的検査及び生化学的検査

治療期間中に、ベースラインからの明らかな変化がみられた臨床検査値は両群共になかった。

試験期間中に臨床的に重要となる可能性のある基準に該当した被験者の割合が 10%以上であった臨床検査値は、カリウム（上昇）、リン（上昇）、フェリチン（低下）、TSAT（上

昇及び低下）、白血球（減少）であったが、被験者の割合はダプロデュスタット群とダルベポエチンアルファ群で概ね同程度であった（表 57）。

表 57　臨床検査値が臨床的に重要となる可能性のある基準に合致した被験者の割合（Safety 集団）

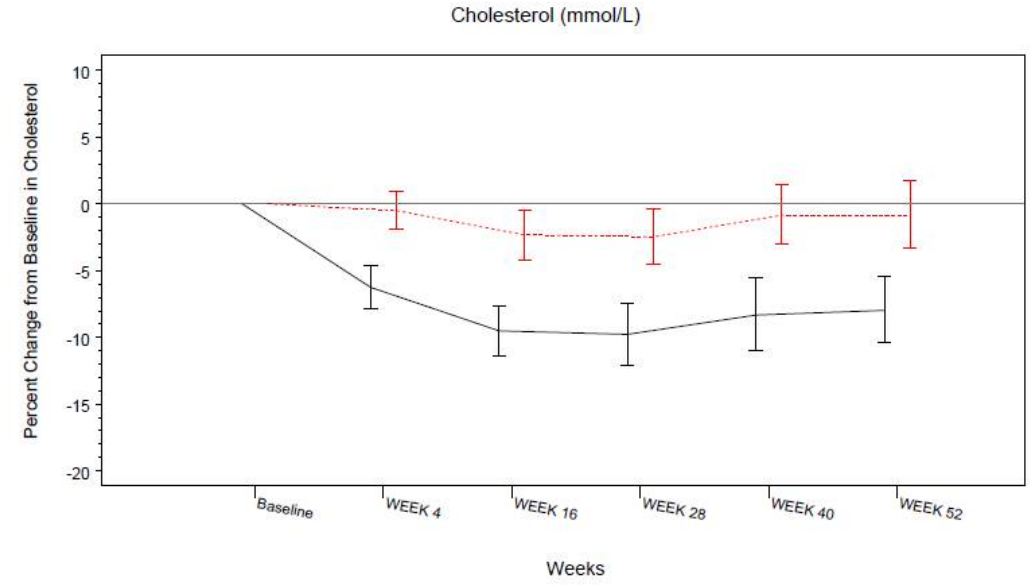
Test	Daprodustat (N=136)				Darbepoetin alfa (N=135)			
	n	To low	To within range or no change	To high	n	To low	To within range or no change	To high
Chemistry results, n (%)								
Albumin	136	2 (1)	134 (99)	0	134	0	134 (100)	0
Alanine aminotransferase	136	0	136 (100)	0	134	0	134 (100)	0
Aspartate aminotransferase	136	0	136 (100)	0	134	0	134 (100)	0
Bicarbonate	136	7 (5)	129 (95)	0	134	4 (3)	130 (97)	0
Bilirubin	136	0	136 (100)	0	134	0	134 (100)	0
Calcium corrected	136	4 (3)	123 (90)	9 (7)	134	8 (6)	117 (87)	9 (7)
Potassium	136	1 (<1)	120 (88)	15 (11)	134	0	109 (81)	25 (19)
Phosphate	136	3 (2)	82 (60)	52 (38)	134	4 (3)	80 (60)	51 (38)
Sodium	136	1 (<1)	135 (>99)	0	134	3 (2)	131 (98)	0
Hematology results, n (%)								
Lymphocytes	136	10 (7)	126 (93)	0	134	4 (3)	130 (97)	0
Neutrophils	136	0	136 (100)	0	134	0	134 (100)	0
Platelets	136	2 (1)	134 (99)	0	133	4 (3)	129 (97)	0
Leukocytes	136	13 (10)	123 (90)	0	134	11 (8)	123 (92)	0
Iron Parameter results, n (%)								
Ferritin	136	35 (26)	101 (74)	0	134	42 (31)	92 (69)	0
TSAT	136	33 (24)	63 (46)	46 (34)	134	44 (33)	64 (48)	29 (22)
Other laboratory results, n (%)								
Parathyroid hormone, intact	123	0	121 (98)	2 (2)	127	0	127 (100)	0

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

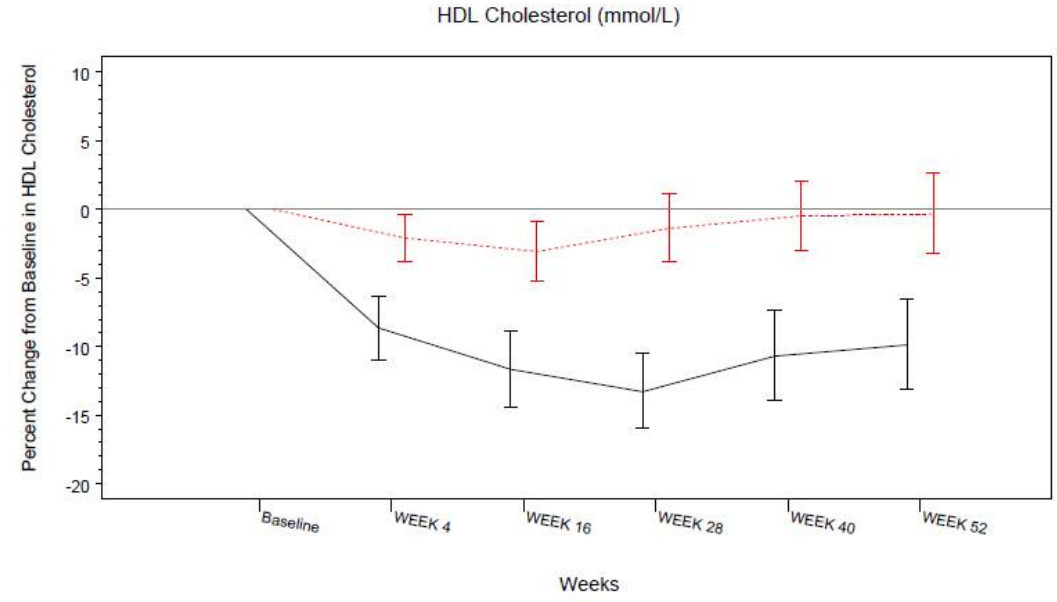
試験期間中に基準値外（低値又は高値）へ変動した臨床検査値も認められたが、臨床的に重要な変動と考えられるものはなかった。

14.4.2.　脂質パラメータ

治療期間中に、総コレステロール、HDL コレステロール及び LDL コレステロールはダプロデュスタット群で減少したが、ダルベポエチンアルファ群ではほとんど変化がみられなかった（図 13、表 58）。又、LDL/HDL コレステロール比は、両群共にベースラインから明らかな変化はみられなかった。



Number of Subjects at Visits						
Daprodustat	136	133	123	122	120	115
Darbepoetin alfa	135	134	129	126	125	120



Number of Subjects at Visits						
Daprodustat	136	133	123	122	120	115
Darbepoetin alfa	135	134	129	126	125	120

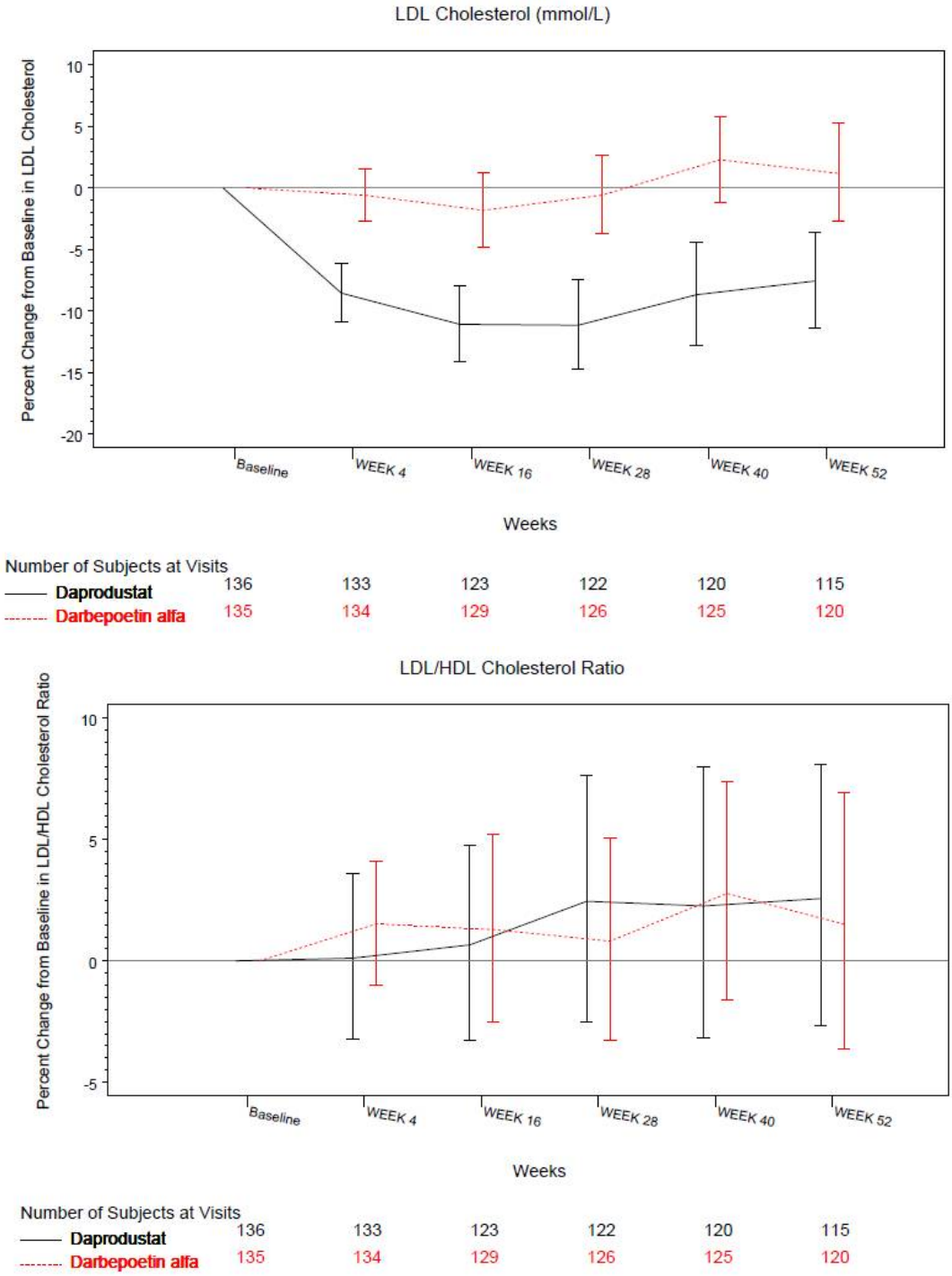


図 13　　脂質パラメータのベースラインからの変化率

Data Source: 201754 CSR Figure 3.2
Note: Geometric mean and its 95% confidence interval are plotted at each visit.

表 58　脂質パラメータのベースラインからの変化率（Safety 集団）

Visit		Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
Cholesterol (mmol/L)			
Baseline [a]	n	136	135
	Geometric Mean [b]	4.1429	4.2700
	CV (%) [c]	21.2	20.3
	95% CI [d]	(3.9980, 4.2929)	(4.1267, 4.4184)
	Median	4.1505	4.2669
	Min, Max	2.431, 7.344	2.457, 7.991
Change from Baseline			
Week 4	n	133	134
	Geometric Mean [e]	-6.250	-0.500
	95% CI [f]	(-7.855, -4.618)	(-1.882, 0.902)
	Median	-5.419	-0.694
	Min, Max	-41.24, 26.60	-21.33, 54.37
Week 28	n	122	126
	Geometric Mean [e]	-9.765	-2.468
	95% CI [f]	(-12.046, -7.425)	(-4.554, -0.337)
	Median	-9.754	-2.336
	Min, Max	-43.67, 41.59	-37.30, 66.02
Week 52	n	115	120
	Geometric Mean [e]	-7.964	-0.843
	95% CI [f]	(-10.418, -5.442)	(-3.320, 1.697)
	Median	-7.059	-0.264
	Min, Max	-47.47, 46.81	-42.86, 66.09
HDL cholesterol (mmol/L)			
Baseline [a]	n	136	135
	Geometric Mean [b]	1.3185	1.3025
	CV (%) [c]	32.1	34.3
	95% CI [d]	(1.2503, 1.3905)	(1.2306, 1.3786)
	Median	1.3447	1.3189
	Min, Max	0.621, 2.457	0.647, 2.922
Change from Baseline			
Week 4	n	133	134
	Geometric Mean [e]	-8.646	-2.089
	95% CI [f]	(-10.932, -6.301)	(-3.763, -0.385)
	Median	-8.108	-2.327
	Min, Max	-56.45, 33.33	-24.00, 26.47
Week 28	n	122	126
	Geometric Mean [e]	-13.290	-1.391
	95% CI [f]	(-15.961, -10.534)	(-3.842, 1.123)
	Median	-13.046	-0.851
	Min, Max	-54.76, 34.62	-28.36, 43.64
Week 52	n	115	120
	Geometric Mean [e]	-9.875	-0.326
	95% CI [f]	(-13.128, -6.501)	(-3.206, 2.639)
	Median	-8.333	-0.468
	Min, Max	-64.29, 54.05	-39.22, 71.43

Visit		Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
LDL Cholesterol (mmol/L)			
Baseline [a]	n	136	135
	Geometric Mean [b]	2.1068	2.2498
	CV (%) [c]	33.2	32.0
	95% CI [d]	(1.9943, 2.2257)	(2.1332, 2.3728)
	Median	2.1335	2.3015
	Min, Max	0.569, 4.629	0.698, 5.974
Change from Baseline			
Week 4	n	133	134
	Geometric Mean [e]	-8.539	-0.595
	95% CI [f]	(-10.888, -6.127)	(-2.726, 1.582)
	Median	-7.843	-0.440
	Min, Max	-47.46, 31.25	-28.17, 66.10
Week 28	n	122	126
	Geometric Mean [e]	-11.160	-0.586
	95% CI [f]	(-14.774, -7.392)	(-3.718, 2.647)
	Median	-10.530	-1.551
	Min, Max	-56.98, 84.62	-46.07, 83.05
Week 52	n	115	120
	Geometric Mean [e]	-7.555	1.182
	95% CI [f]	(-11.343, -3.606)	(-2.754, 5.278)
	Median	-9.804	2.134
	Min, Max	-53.26, 63.64	-56.31, 154.05
LDL/HDL Cholesterol Ratio			
Baseline [a]	n	136	135
	Geometric Mean [b]	1.5979	1.7273
	CV (%) [c]	46.0	51.5
	95% CI [d]	(1.4834, 1.7211)	(1.5904, 1.8759)
	Median	1.5750	1.7536
	Min, Max	0.338, 4.833	0.239, 7.452
Change from Baseline			
Week 4	n	133	134
	Geometric Mean [e]	0.117	1.525
	95% CI [f]	(-3.232, 3.583)	(-0.999, 4.113)
	Median	-0.366	1.316
	Min, Max	-47.46, 72.17	-39.22, 64.86
Week 28	n	122	126
	Geometric Mean [e]	2.457	0.816
	95% CI [f]	(-2.503, 7.669)	(-3.285, 5.090)
	Median	1.248	1.737
	Min, Max	-52.56, 117.07	-47.11, 89.75
Week 52	n	115	120
	Geometric Mean [e]	2.574	1.514
	95% CI [f]	(-2.645, 8.074)	(-3.638, 6.941)
	Median	3.121	3.356
	Min, Max	-55.59, 137.11	-74.51, 222.86

Data Source: 201754 Table 3.26

a. Baseline value was derived from the latest pre-dose assessment.

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

c. CV (Coefficient of Variation)=100*sqrt(exp((SD on log scale)^2)-1)

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

e. % Change: 100*(exp(Mean change on log scale)-1)

f. % Change 95% CI: (100*(exp(lower limit on log scale)-1), 100*(exp(upper limit on log scale)-1))

14.5. その他の安全性評価項目

14.5.1. バイタルサイン

試験期間中、透析前及び透析後の収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数は、両群共にベースラインからの変化はほとんど又は全く認められなかった（表 59）。

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

心拍数が臨床的に重要な可能性のある基準に合致した被験者は、透析前及び透析後でいずれの投与群でもほとんどみられなかった（表 60）。

又、血圧上昇のために降圧剤の治療内容を変更した被験者の割合は、ダプロデュスタット群では 38%、ダルベポエチンアルファ群では 49%であった。

表 59　バイタルサインのベースラインからの変化量（Safety 集団）

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

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

Data Source: 201754 CSR Table 3.45, Table 3.46

表 60　バイタルサインが臨床的に重要となる可能性のある基準に合致した被験者の割合（Safety 集団）

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

Data Source: 201754 CSR Table 3.47

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

14.5.2.　12 誘導心電図

24 週時及び 52 週時の心電図で臨床的に重要な異常所見が認められた被験者の割合は、ダプロデュスタット群（24 週時 2%、52 週時 ＜1%）及びダルベポエチンアルファ群（24 週時

< 1%、52 週時 0%）で同程度であった。試験期間を通して心電図検査値では、いずれの投与群でも臨床的に重要な変化はみられず、QT 延長も認められなかった。

14.5.3. 眼科検査

ベースラインでは、眼科医判定で異常所見を有する被験者の割合は、両群間で同程度であった。治療期間中の眼科検査の要約を表 61 に示す。

治療期間を通して眼科医判定でいずれかの所見（前回の検査時から新たに発現したもの）がみられた被験者割合は、ダプロデュスタット群で 10%及びダルベポエチンアルファ群で 10%に認められ、その内訳は眼に関する事象、臨床的に重要な最良矯正視力（BCVA）の低下、虹彩、視神経乳頭又は網膜での血管新生、及び黄斑浮腫であった。臨床的に重要な BCVA の低下（ダプロデュスタット群 5%、ダルベポエチンアルファ群 2%）及び黄斑浮腫（ダプロデュスタット群 2%、ダルベポエチンアルファ群 4%）を除き、両群での所見の発現割合は同程度であった。

表 61　治療期間中の眼科検査の結果（Safety 集団）

Question	Daprodustat (N=136) n (%)			Darbepoetin alfa (N=135) n (%)		
	n	Yes	No	n	Yes	No
ANY QUESTION	136	14 (10)	122 (90)	132	13 (10)	119 (90)
Ocular AE Since Last Study Exam	136	9 (7)	127 (93)	132	11 (8)	121 (92)
BCVA Clinical Decrease	136	7 (5)	129 (95)	132	2 (2)	130 (98)
Iris, Optic Disc or Retinal Neovas Dev	136	1 (<1)	135 (>99)	132	0	132 (100)
Macular Edema Dev in Either Eye	136	3 (2)	133 (98)	132	5 (4)	127 (96)
Choroidal Neovasc Dev in Either Eye	136	0	136 (100)	132	0	132 (100)
Vitreous Hemorrhage Developed	136	0	136 (100)	132	0	132 (100)
Prog Neovasc Not Responsive	136	0	136 (100)	132	0	132 (100)
Worsen Mac Edema or Choroidal Neovasc	136	0	136 (100)	132	0	132 (100)
Neovasc Glaucoma Dev in Either Eye	136	0	136 (100)	132	0	132 (100)
Tract Retinal Detact Dev or Worsened	136	0	136 (100)	132	0	132 (100)

Data Source: 201754 CSR Table 3.49
Note: Assessments within a window from weeks 10-14 and weeks 48-52 are summarized as Week 10 and Week 48, respectively.

14.6. 妊娠

本試験で妊娠は報告されなかった。

15. 薬物動態

Tmax は被験者間で 1 時間から 4 時間とばらつきがあった。ダプロデュスタットの曝露量には大きなばらつきがみられたが、Cmax 及び AUC は概ね用量増加に伴い増加した。

16. 結論

本試験の主要評価項目である有効性主要評価期間（40～52 週間）の平均 Hgb 値において、ダプロデュスタットのダルベポエチンアルファに対する非劣性が検証された。感度分析を通して同様の結果が得られており、この結果の頑健性が示された。ダプロデュスタットを事前

に規定した用量調節方法にて 1 年間投与した結果、ダルベポエチンアルファと同様に Hgb 値を目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）に維持できた。各種 ESA 注射剤からのダプロデュスタット切替え開始用量 4 mg 及び維持用量 1～24 mg は適切であると考えられた。安全性に関して、日本人 HD 患者において ESA 注射剤から切り替えて使用した際に、ダプロデュスタットは概ね良好な忍容性を示した。安全性プロファイルは ESA 注射剤で治療中の一般的な患者集団でみられるものと同様であり、新たな安全性の懸念は認められなかった。

以上の通り、本試験の結果は、腎性貧血を有する日本人 HD 患者に対し ESA 注射剤から切り替えて 1 年間投与する時のダプロデュスタットの有効性及び安全性を裏付けるものである。

17. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

表201754-1 投与中止に至った有害事象の一覧

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
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	7[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Pemphigoid 類天疱瘡	325d	-	No	MODERATE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	7[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Feeling abnormal 異常感	4d	40d	Yes	MILD	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
			Anaemia 貧血	15d	29d	Yes	MILD	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	7[redacted]/ Female/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Sensation of foreign body 異物感	15d	5d	Yes	MILD	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	5[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Duodenal perforation 十二指腸穿孔	255d	-	No	MODERATE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	4[redacted]/ Female/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Endometrial hyperplasia 子宮内膜増殖症	66d	-	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING

Data Source: 201754 CSR Listing 28
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_withdrawal.sas 1.865.143.500

表201754-1 投与中止に至った有害事象の一覧

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
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	6[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Cardiac failure 心不全	110d	29d	No	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	6[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Upper gastrointestinal haemorrhage 上部消化管出血	62d	124d	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	7[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Macular oedema 黄斑浮腫	347d	-	Yes	SEVERE	No	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Retinal haemorrhage 網膜出血	347d	-	Yes	SEVERE	No	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Retinal vein occlusion 網膜静脈閉塞	347d	-	Yes	SEVERE	No	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	6[redacted]/ Female/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Vomiting 嘔吐	53d	5d	Yes	MILD	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

Data Source: 201754 CSR Listing 28
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_withdrawal.sas 1.865.143.500

表201754-1 投与中止に至った有害事象の一覧

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
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	4[redacted]/ Female/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Photophobia 羞明	33d	11d	No	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	7[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Aortic stenosis 大動脈狭窄	43d	-	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING

Data Source: 201754 CSR Listing 28
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_withdrawal.sas 1.865.143.500

表201754-1 投与中止に至った有害事象の一覧

Treatment：Darbepoetin alfa

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
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	6[redacted]/ Female/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Gangrene 壊疽	306d	61d	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	5[redacted]/ Female/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Cardiac failure congestive うっ血性心不全	343d	-	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	5[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Sepsis 敗血症	355d	25d	No	MODERATE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	5[redacted]/ Female/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Peripheral arterial occlusive disease 末梢動脈閉塞性疾患	18d	184d	No	MODERATE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	7[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Renal cyst infection 腎嚢胞感染	50d	13d	No	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	7[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Pancreatic carcinoma 膵癌	60d	-	No	MODERATE	Yes	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Data Source: 201754 CSR Listing 28
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_withdrawal.sas 1.865.143.500

表201754-1 投与中止に至った有害事象の一覧

Treatment：Darbepoetin alfa

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
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	8[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Aortic stenosis 大動脈狭窄	37d	31d	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]/ JAPAN	[redacted]	6[redacted]/ Male/ ASIAN - JAPANESE HERITAGE	Haemoglobin decreased ヘモグロビン減少	211d	57d	No	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

Data Source: 201754 CSR Listing 28
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_withdrawal.sas 1.865.143.500

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
有害事象発現例数 ANY EVENT	126 (92.6%)	131 (97.0%)	8 (5.9%)	4 (3.0%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	82 (60.3%)	100 (74.1%)	0	0
上咽頭炎 Nasopharyngitis	57 (41.9%)	73 (54.1%)	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	10 (7.4%)	6 (4.4%)	0	0
胃腸炎 Gastroenteritis	7 (5.1%)	2 (1.5%)	0	0
麦粒腫 Hordeolum	4 (2.9%)	4 (3.0%)	0	0
インフルエンザ Influenza	6 (4.4%)	2 (1.5%)	0	0
足部白癬 Tinea pedis	3 (2.2%)	5 (3.7%)	0	0
爪の皮膚糸状菌症 Dermatophytosis of nail	4 (2.9%)	3 (2.2%)	0	0
上気道感染 Upper respiratory tract infection	5 (3.7%)	1 (0.7%)	0	0
気管支炎 Bronchitis	1 (0.7%)	4 (3.0%)	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
膀胱炎 Cystitis	4 (2.9%)	1 (0.7%)	0	0
口腔ヘルペス Oral herpes	2 (1.5%)	3 (2.2%)	0	0
歯周炎 Periodontitis	1 (0.7%)	4 (3.0%)	0	0
肺炎 Pneumonia	2 (1.5%)	3 (2.2%)	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
爪囲炎 Paronychia	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	3 (2.2%)	0	0	0
顎膿瘍 Abscess jaw	0	2 (1.5%)	0	0
憩室炎 Diverticulitis	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
感染性腸炎 Enteritis infectious	0	2 (1.5%)	0	0
壊疽 Gangrene	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	2 (1.5%)	0	0	0
歯肉炎 Gingivitis	0	2 (1.5%)	0	0
帯状疱疹 Herpes zoster	0	2 (1.5%)	0	0
膿痂疹 Impetigo	2 (1.5%)	0	0	0
敗血症 Sepsis	0	2 (1.5%)	0	0
シャント感染 Shunt infection	0	2 (1.5%)	0	0
急性副鼻腔炎 Acute sinusitis	1 (0.7%)	0	0	0
感染性関節炎 Arthritis infective	1 (0.7%)	0	0	0
菌血症 Bacteraemia	0	1 (0.7%)	0	0
硬膜外膿瘍 Extradural abscess	0	1 (0.7%)	0	0
毛包炎 Folliculitis	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
真菌感染 Fungal infection	0	1 (0.7%)	0	0
歯肉膿瘍 Gingival abscess	1 (0.7%)	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎 Helicobacter gastritis	0	1 (0.7%)	0	0
ヘリコバクター感染 Helicobacter infection	1 (0.7%)	0	0	0
ヘルペス性皮膚炎 Herpes dermatitis	0	1 (0.7%)	0	0
感染性嚢腫 Infected cyst	1 (0.7%)	0	0	0
椎間板炎 Intervertebral discitis	0	1 (0.7%)	0	0
限局性感染 Localised infection	1 (0.7%)	0	0	0
外耳炎 Otitis externa	1 (0.7%)	0	0	0
中耳炎 Otitis media	0	1 (0.7%)	0	0
歯冠周囲炎 Pericoronitis	1 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
腎盂腎炎 Pyelonephritis	1 (0.7%)	0	0	0
急性腎盂腎炎 Pyelonephritis acute	1 (0.7%)	0	0	0
腎嚢胞感染 Renal cyst infection	0	1 (0.7%)	0	0
鼻炎 Rhinitis	0	1 (0.7%)	0	0
皮膚感染 Skin infection	0	1 (0.7%)	0	0
胸骨炎 Sternitis	1 (0.7%)	0	0	0
尿路感染 Urinary tract infection	1 (0.7%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	66 (48.5%)	62 (45.9%)	0	0
シャント狭窄 Shunt stenosis	19 (14.0%)	20 (14.8%)	0	0
挫傷 Contusion	17 (12.5%)	11 (8.1%)	0	0
皮膚擦過傷 Skin abrasion	10 (7.4%)	7 (5.2%)	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
処置による低血圧 Procedural hypotension	11 (8.1%)	5 (3.7%)	0	0
四肢損傷 Limb injury	4 (2.9%)	5 (3.7%)	0	0
シャント閉塞 Shunt occlusion	2 (1.5%)	5 (3.7%)	0	0
靱帯捻挫 Ligament sprain	2 (1.5%)	3 (2.2%)	0	0
創傷 Wound	3 (2.2%)	2 (1.5%)	0	0
足骨折 Foot fracture	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
処置による疼痛 Procedural pain	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
転倒 Fall	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0
裂傷 Laceration	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0
肋骨骨折 Rib fracture	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0
シャント血栓症 Shunt thrombosis	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
脊椎圧迫骨折 Spinal compression fracture	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0
節足動物刺傷 Arthropod sting	2 (1.5%)	0	0	0
鎖骨骨折 Clavicle fracture	2 (1.5%)	0	0	0
眼瞼挫傷 Eyelid contusion	2 (1.5%)	0	0	0
大腿骨骨折 Femur fracture	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
前腕骨折 Forearm fracture	2 (1.5%)	0	0	0
上腕骨骨折 Humerus fracture	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
関節損傷 Joint injury	2 (1.5%)	0	0	0
橈骨骨折 Radius fracture	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
シャント機能不全 Shunt malfunction	0	2 (1.5%)	0	0
皮膚創傷 Skin wound	2 (1.5%)	0	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
熱傷 Thermal burn	2 (1.5%)	0	0	0
外傷性血腫 Traumatic haematoma	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
吻合部狭窄 Anastomotic stenosis	1 (0.7%)	0	0	0
動物咬傷 Animal bite	0	1 (0.7%)	0	0
動物による引っかき傷 Animal scratch	1 (0.7%)	0	0	0
動静脈瘻瘤 Arteriovenous fistula aneurysm	0	1 (0.7%)	0	0
動静脈瘻部位合併症 Arteriovenous fistula site complication	0	1 (0.7%)	0	0
動静脈瘻部位出血 Arteriovenous fistula site haemorrhage	0	1 (0.7%)	0	0
骨挫傷 Bone contusion	1 (0.7%)	0	0	0
口腔熱傷 Burn oral cavity	0	1 (0.7%)	0	0
第２度熱傷 Burns second degree	1 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
脳振盪 Concussion	1 (0.7%)	0	0	0
透析関連合併症 Dialysis related complication	1 (0.7%)	0	0	0
耳部損傷 Ear injury	1 (0.7%)	0	0	0
硬膜外血腫 Extradural haematoma	0	1 (0.7%)	0	0
眼挫傷 Eye contusion	1 (0.7%)	0	0	0
眼内異物 Foreign body in eye	1 (0.7%)	0	0	0
熱疲労 Heat exhaustion	0	1 (0.7%)	0	0
熱中症 Heat illness	1 (0.7%)	0	0	0
損傷 Injury	0	1 (0.7%)	0	0
口唇損傷 Lip injury	0	1 (0.7%)	0	0
口腔内損傷 Mouth injury	1 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
肉離れ Muscle strain	1 (0.7%)	0	0	0
骨盤骨折 Pelvic fracture	1 (0.7%)	0	0	0
処置後炎症 Post procedural inflammation	1 (0.7%)	0	0	0
処置による高血圧 Procedural hypertension	1 (0.7%)	0	0	0
引っかき傷 Scratch	1 (0.7%)	0	0	0
シャント瘤 Shunt aneurysm	1 (0.7%)	0	0	0
シャント血流過剰 Shunt blood flow excessive	1 (0.7%)	0	0	0
皮膚損傷 Skin injury	1 (0.7%)	0	0	0
刺創 Stab wound	1 (0.7%)	0	0	0
皮下血腫 Subcutaneous haematoma	1 (0.7%)	0	0	0
外傷性出血 Traumatic haemorrhage	1 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
上肢骨折 Upper limb fracture	1 (0.7%)	0	0	0
移植血管狭窄 Vascular graft stenosis	0	1 (0.7%)	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	62 (45.6%)	62 (45.9%)	1 (0.7%)	0
下痢 Diarrhoea	20 (14.7%)	12 (8.9%)	0	0
嘔吐 Vomiting	15 (11.0%)	11 (8.1%)	1 (0.7%)	0
悪心 Nausea	9 (6.6%)	12 (8.9%)	0	0
便秘 Constipation	8 (5.9%)	6 (4.4%)	0	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	3 (2.2%)	7 (5.2%)	1 (0.7%)	0
歯痛 Toothache	5 (3.7%)	5 (3.7%)	0	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	3 (2.2%)	6 (4.4%)	0	0
口内炎 Stomatitis	5 (3.7%)	2 (1.5%)	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
痔核 Haemorrhoids	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0	0
慢性胃炎 Chronic gastritis	4 (2.9%)	1 (0.7%)	0	0
胃ポリープ Gastric polyps	2 (1.5%)	3 (2.2%)	0	0
胃炎 Gastritis	1 (0.7%)	4 (3.0%)	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	3 (2.2%)	2 (1.5%)	0	0
消化不良 Dyspepsia	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
腸炎 Enterocolitis	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
びらん性胃炎 Gastritis erosive	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
腹部膨満 Abdominal distension	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0
大腸ポリープ Large intestine polyp	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0
齲歯 Dental caries	0	2 (1.5%)	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
歯嚢胞 Dental cyst	0	2 (1.5%)	0	0
軟便 Faeces soft	0	2 (1.5%)	0	0
消化管運動障害 Gastrointestinal motility disorder	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
歯肉痛 Gingival pain	0	2 (1.5%)	0	0
歯周病 Periodontal disease	0	2 (1.5%)	0	0
腹痛 Abdominal pain	0	1 (0.7%)	0	0
裂肛 Anal fissure	1 (0.7%)	0	0	0
裂肛出血 Anal fissure haemorrhage	1 (0.7%)	0	0	0
潰瘍性大腸炎 Colitis ulcerative	0	1 (0.7%)	0	0
腸憩室 Diverticulum intestinal	0	1 (0.7%)	0	0
十二指腸穿孔 Duodenal perforation	1 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
胃潰瘍 Gastric ulcer	0	1 (0.7%)	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorder	0	1 (0.7%)	0	0
血便排泄 Haematochezia	0	1 (0.7%)	0	0
出血性びらん性胃炎 Haemorrhagic erosive gastritis	0	1 (0.7%)	0	0
イレウス Ileus	0	1 (0.7%)	0	0
腸管穿孔 Intestinal perforation	0	1 (0.7%)	0	0
口唇腫脹 Lip swelling	1 (0.7%)	0	0	0
下部消化管出血 Lower gastrointestinal haemorrhage	0	1 (0.7%)	0	0
歯の知覚過敏 Sensitivity of teeth	1 (0.7%)	0	0	0
舌粘膜剥脱 Tongue exfoliation	1 (0.7%)	0	0	0
歯の障害 Tooth disorder	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
上部消化管出血 Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (0.7%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	33 (24.3%)	43 (31.9%)	0	0
背部痛 Back pain	6 (4.4%)	10 (7.4%)	0	0
関節痛 Arthralgia	5 (3.7%)	10 (7.4%)	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	7 (5.1%)	4 (3.0%)	0	0
四肢痛 Pain in extremity	1 (0.7%)	10 (7.4%)	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	2 (1.5%)	6 (4.4%)	0	0
腰部脊柱管狭窄症 Lumbar spinal stenosis	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0	0
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0	0
変形性関節症 Osteoarthritis	0	4 (3.0%)	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
頚部痛 Neck pain	0	3 (2.2%)	0	0
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0
関節炎 Arthritis	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	2 (1.5%)	0	0	0
筋肉痛 Myalgia	0	2 (1.5%)	0	0
関節周囲炎 Periarthritis	0	2 (1.5%)	0	0
滑液嚢腫 Synovial cyst	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
弾発指 Trigger finger	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
滑液包炎 Bursitis	0	1 (0.7%)	0	0
尾骨痛 Coccydynia	0	1 (0.7%)	0	0
側腹部痛 Flank pain	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
関節腫脹 Joint swelling	0	1 (0.7%)	0	0
靱帯痛 Ligament pain	0	1 (0.7%)	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	0	1 (0.7%)	0	0
関節リウマチ Rheumatoid arthritis	0	1 (0.7%)	0	0
脊椎炎 Spondylitis	0	1 (0.7%)	0	0
脊椎すべり症 Spondylolisthesis	0	1 (0.7%)	0	0
顎関節症候群 Temporomandibular joint syndrome	1 (0.7%)	0	0	0
腱炎 Tendonitis	1 (0.7%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	33 (24.3%)	24 (17.8%)	0	0
湿疹 Eczema	3 (2.2%)	6 (4.4%)	0	0
接触皮膚炎 Dermatitis contact	6 (4.4%)	2 (1.5%)	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
皮下出血 Haemorrhage subcutaneous	5 (3.7%)	2 (1.5%)	0	0
皮膚剥脱 Skin exfoliation	6 (4.4%)	1 (0.7%)	0	0
そう痒症 Pruritus	2 (1.5%)	3 (2.2%)	0	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	1 (0.7%)	3 (2.2%)	0	0
皮脂欠乏性湿疹 Eczema asteatotic	4 (2.9%)	0	0	0
汗疹 Miliaria	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0
蕁麻疹 Urticaria	3 (2.2%)	0	0	0
皮膚炎 Dermatitis	2 (1.5%)	0	0	0
皮膚乾燥 Dry skin	2 (1.5%)	0	0	0
紅斑 Erythema	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
過角化 Hyperkeratosis	2 (1.5%)	0	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
嵌入爪 Ingrowing nail	0	2 (1.5%)	0	0
発疹 Rash	2 (1.5%)	0	0	0
皮脂欠乏症 Asteatosis	1 (0.7%)	0	0	0
水疱 Blister	0	1 (0.7%)	0	0
皮膚アミロイドーシス Cutaneous amyloidosis	0	1 (0.7%)	0	0
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	1 (0.7%)	0	0	0
糖尿病性水疱 Diabetic bullosis	1 (0.7%)	0	0	0
糖尿病性皮膚障害 Diabetic dermopathy	0	1 (0.7%)	0	0
糖尿病性足病変 Diabetic foot	0	1 (0.7%)	0	0
薬疹 Drug eruption	1 (0.7%)	0	0	0
ケロイド瘢痕 Keloid scar	1 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
類天疱瘡 Pemphigoid	1 (0.7%)	0	0	0
痂皮 Scab	1 (0.7%)	0	0	0
皮膚亀裂 Skin fissures	0	1 (0.7%)	0	0
日光皮膚炎 Solar dermatitis	1 (0.7%)	0	0	0
乾皮症 Xeroderma	0	1 (0.7%)	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	18 (13.2%)	25 (18.5%)	0	0
頭痛 Headache	8 (5.9%)	6 (4.4%)	0	0
浮動性めまい Dizziness	2 (1.5%)	4 (3.0%)	0	0
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	1 (0.7%)	3 (2.2%)	0	0
脳梗塞 Cerebral infarction	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
低血糖性意識消失 Hypoglycaemic unconsciousness	2 (1.5%)	0	0	0
意識消失 Loss of consciousness	0	2 (1.5%)	0	0
脊椎炎性脊髄症 Spondylitic myelopathy	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
一過性脳虚血発作 Transient ischaemic attack	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
頚動脈瘤 Carotid artery aneurysm	0	1 (0.7%)	0	0
認知障害 Cognitive disorder	0	1 (0.7%)	0	0
頭部不快感 Head discomfort	0	1 (0.7%)	0	0
頭蓋内動脈瘤 Intracranial aneurysm	0	1 (0.7%)	0	0
片頭痛 Migraine	0	1 (0.7%)	0	0
神経痛 Neuralgia	1 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
感覚障害 Sensory disturbance	1 (0.7%)	0	0	0
失神 Syncope	0	1 (0.7%)	0	0
三叉神経痛 Trigeminal neuralgia	0	1 (0.7%)	0	0
眼障害 Eye disorders	19 (14.0%)	21 (15.6%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)
網膜出血 Retinal haemorrhage	4 (2.9%)	5 (3.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	1 (0.7%)	3 (2.2%)	0	0
黄斑浮腫 Macular oedema	2 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0
前房隅角血管新生 Anterior chamber angle neovascularisation	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0
網膜静脈閉塞 Retinal vein occlusion	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
眼瞼炎 Blepharitis	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
白内障 Cataract	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
糖尿病網膜症 Diabetic retinopathy	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
眼脂 Eye discharge	0	2 (1.5%)	0	0
眼そう痒症 Eye pruritus	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
流涙増加 Lacrimation increased	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
眼精疲労 Asthenopia	0	1 (0.7%)	0	0
霰粒腫 Chalazion	1 (0.7%)	0	0	0
眼乾燥 Dry eye	0	1 (0.7%)	0	0
眼の炎症 Eye inflammation	0	1 (0.7%)	0	0
眼瞼浮腫 Eyelid oedema	0	1 (0.7%)	0	0
角膜炎 Keratitis	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
瞼板腺炎 Meibomianitis	0	1 (0.7%)	0	0
縮瞳 Miosis	1 (0.7%)	0	0	0
眼充血 Ocular hyperaemia	0	1 (0.7%)	0	0
視神経乳頭陥凹 Optic nerve cupping	1 (0.7%)	0	0	0
羞明 Photophobia	1 (0.7%)	0	0	0
後嚢部混濁 Posterior capsule opacification	1 (0.7%)	0	0	0
網膜動脈閉塞 Retinal artery occlusion	0	1 (0.7%)	0	0
網膜滲出物 Retinal exudates	1 (0.7%)	0	0	0
視力低下 Visual acuity reduced	1 (0.7%)	0	0	0
硝子体浮遊物 Vitreous floaters	1 (0.7%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	19 (14.0%)	14 (10.4%)	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
咳嗽 Cough	6 (4.4%)	3 (2.2%)	0	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	4 (2.9%)	2 (1.5%)	0	0
上気道の炎症 Upper respiratory tract inflammation	3 (2.2%)	2 (1.5%)	0	0
喘息 Asthma	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	3 (2.2%)	0	0	0
鼻出血 Epistaxis	0	2 (1.5%)	0	0
肺水腫 Pulmonary oedema	0	2 (1.5%)	0	0
鼻漏 Rhinorrhoea	0	2 (1.5%)	0	0
発声障害 Dysphonia	1 (0.7%)	0	0	0
しゃっくり Hiccups	1 (0.7%)	0	0	0
口腔咽頭不快感 Oropharyngeal discomfort	1 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	1 (0.7%)	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	18 (13.2%)	14 (10.4%)	1 (0.7%)	0
食欲減退 Decreased appetite	5 (3.7%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0
高カリウム血症 Hyperkalaemia	4 (2.9%)	2 (1.5%)	0	0
低血糖 Hypoglycaemia	4 (2.9%)	2 (1.5%)	0	0
高カルシウム血症 Hypercalcaemia	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0
カルニチン欠損症 Carnitine deficiency	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
高リン酸塩血症 Hyperphosphataemia	2 (1.5%)	0	0	0
高尿酸血症 Hyperuricaemia	0	2 (1.5%)	0	0
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	0	2 (1.5%)	0	0
鉄欠乏 Iron deficiency	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
亜鉛欠乏 Zinc deficiency	2 (1.5%)	0	0	0
糖尿病 Diabetes mellitus	0	1 (0.7%)	0	0
コントロール不良の糖尿病 Diabetes mellitus inadequate control	0	1 (0.7%)	0	0
葉酸欠乏 Folate deficiency	1 (0.7%)	0	0	0
痛風 Gout	0	1 (0.7%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	17 (12.5%)	13 (9.6%)	2 (1.5%)	0
発熱 Pyrexia	7 (5.1%)	3 (2.2%)	0	0
末梢腫脹 Peripheral swelling	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0
血管穿刺部位内出血 Vessel puncture site bruise	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0
不快感 Discomfort	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
異常感 Feeling abnormal	2 (1.5%)	0	1 (0.7%)	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	2 (1.5%)	0	0	0
血管穿刺部位出血 Vessel puncture site haemorrhage	0	2 (1.5%)	0	0
疲労 Fatigue	0	1 (0.7%)	0	0
炎症 Inflammation	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位びらん Injection site erosion	0	1 (0.7%)	0	0
倦怠感 Malaise	0	1 (0.7%)	0	0
穿刺部位出血 Puncture site haemorrhage	0	1 (0.7%)	0	0
穿刺部位反応 Puncture site reaction	0	1 (0.7%)	0	0
穿刺部位腫脹 Puncture site swelling	0	1 (0.7%)	0	0
異物感 Sensation of foreign body	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
血管穿刺部位疼痛 Vessel puncture site pain	1 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
血管穿刺部位反応 Vessel puncture site reaction	0	1 (0.7%)	0	0
血管障害 Vascular disorders	11 (8.1%)	17 (12.6%)	1 (0.7%)	0
高血圧 Hypertension	5 (3.7%)	8 (5.9%)	1 (0.7%)	0
内出血 Internal haemorrhage	3 (2.2%)	4 (3.0%)	0	0
大動脈狭窄 Aortic stenosis	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
動脈硬化症 Arteriosclerosis	0	1 (0.7%)	0	0
腕頭静脈狭窄 Brachiocephalic vein stenosis	1 (0.7%)	0	0	0
高血圧緊急症 Hypertensive emergency	0	1 (0.7%)	0	0
間欠性跛行 Intermittent claudication	1 (0.7%)	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患 Peripheral arterial occlusive disease	0	1 (0.7%)	0	0
末梢動脈閉塞 Peripheral artery occlusion	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
スチール症候群 Steal syndrome	0	1 (0.7%)	0	0
鎖骨下静脈狭窄 Subclavian vein stenosis	0	1 (0.7%)	0	0
静脈瘤 Varicose vein	0	1 (0.7%)	0	0
静脈閉塞 Venous occlusion	1 (0.7%)	0	0	0
静脈狭窄 Venous stenosis	1 (0.7%)	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	10 (7.4%)	13 (9.6%)	0	1 (0.7%)
狭心症 Angina pectoris	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0
動悸 Palpitations	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0
不整脈 Arrhythmia	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
心房細動 Atrial fibrillation	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	0	2 (1.5%)	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
冠動脈狭窄 Coronary artery stenosis	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
上室性期外収縮 Supraventricular extrasystoles	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
上室性頻脈 Supraventricular tachycardia	0	2 (1.5%)	0	0
心室性期外収縮 Ventricular extrasystoles	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
混合性大動脈弁疾患 Aortic valve disease mixed	0	1 (0.7%)	0	0
冠動脈硬化症 Arteriosclerosis coronary artery	0	1 (0.7%)	0	0
心不全 Cardiac failure	1 (0.7%)	0	0	0
心臓弁膜疾患 Cardiac valve disease	0	1 (0.7%)	0	0
心血管障害 Cardiovascular disorder	0	1 (0.7%)	0	0
高血圧性心筋症 Hypertensive cardiomyopathy	0	1 (0.7%)	0	0
僧帽弁閉鎖不全症 Mitral valve incompetence	1 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
洞結節機能不全 Sinus node dysfunction	0	1 (0.7%)	0	0
頻脈 Tachycardia	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
発作性頻脈 Tachycardia paroxysmal	1 (0.7%)	0	0	0
臨床検査 Investigations	8 (5.9%)	14 (10.4%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
血圧低下 Blood pressure decreased	2 (1.5%)	3 (2.2%)	0	0
便潜血陽性 Occult blood positive	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0
血中カリウム増加 Blood potassium increased	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
血中カルシウム減少 Blood calcium decreased	1 (0.7%)	0	0	0
血中副甲状腺ホルモン増加 Blood parathyroid hormone increased	1 (0.7%)	0	0	0
血中リン減少 Blood phosphorus decreased	1 (0.7%)	0	0	0
血圧上昇 Blood pressure increased	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
Ｃ－反応性蛋白増加 C-reactive protein increased	0	1 (0.7%)	0	0
好酸球数増加 Eosinophil count increased	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	0	1 (0.7%)	0	0
肝酵素上昇 Hepatic enzyme increased	0	1 (0.7%)	0	0
眼圧上昇 Intraocular pressure increased	0	1 (0.7%)	0	0
低比重リポ蛋白増加 Low density lipoprotein increased	1 (0.7%)	0	0	0
血小板数減少 Platelet count decreased	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
視野検査異常 Visual field tests abnormal	0	1 (0.7%)	0	0
白血球数増加 White blood cell count increased	0	1 (0.7%)	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	4 (2.9%)	5 (3.7%)	0	0
不眠症 Insomnia	3 (2.2%)	4 (3.0%)	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
譫妄 Delirium	0	1 (0.7%)	0	0
摂食障害 Eating disorder	1 (0.7%)	0	0	0
初期不眠症 Initial insomnia	0	1 (0.7%)	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	3 (2.2%)	5 (3.7%)	0	0
回転性めまい Vertigo	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0
頭位性回転性めまい Vertigo positional	2 (1.5%)	0	0	0
耳痛 Ear pain	0	1 (0.7%)	0	0
耳そう痒症 Ear pruritus	0	1 (0.7%)	0	0
突発性難聴 Sudden hearing loss	0	1 (0.7%)	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	5 (3.7%)	3 (2.2%)	0	0
季節性アレルギー Seasonal allergy	3 (2.2%)	2 (1.5%)	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
過敏症 Hypersensitivity	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	1 (0.7%)	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	2 (1.5%)	5 (3.7%)	0	0
胆管結石 Bile duct stone	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
胆管炎 Cholangitis	0	1 (0.7%)	0	0
胆嚢炎 Cholecystitis	0	1 (0.7%)	0	0
胆石症 Cholelithiasis	0	1 (0.7%)	0	0
胆嚢ポリープ Gallbladder polyp	0	1 (0.7%)	0	0
肝硬変 Hepatic cirrhosis	1 (0.7%)	0	0	0
過形成性胆嚢症 Hyperplastic cholecystopathy	0	1 (0.7%)	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	0	6 (4.4%)	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
血尿 Haematuria	0	3 (2.2%)	0	0
腎嚢胞 Renal cyst	0	2 (1.5%)	0	0
水腎症 Hydronephrosis	0	1 (0.7%)	0	0
腎結石症 Nephrolithiasis	0	1 (0.7%)	0	0
尿管結石症 Ureterolithiasis	0	1 (0.7%)	0	0
尿閉 Urinary retention	0	1 (0.7%)	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)	2 (1.5%)	3 (2.2%)	0	0
大腸腺腫 Colon adenoma	0	2 (1.5%)	0	0
皮膚の新生物 Neoplasm skin	1 (0.7%)	0	0	0
膵癌 Pancreatic carcinoma	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
唾液腺新生物 Salivary gland neoplasm	1 (0.7%)	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%)	2 (1.5%)	0	0
表皮融解 Epidermolysis	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
歯数不足 Hypodontia	0	1 (0.7%)	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0
続発性副甲状腺機能亢進症 Hyperparathyroidism secondary	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
高プロラクチン血症 Hyperprolactinaemia	0	1 (0.7%)	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0
子宮内膜増殖症 Endometrial hyperplasia	1 (0.7%)	0	0	0
前立腺炎 Prostatitis	1 (0.7%)	0	0	0
精巣痛 Testicular pain	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

表201754-2 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	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)	Daprodustat (N=136)	Darbepoetin alfa (N=135)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	2 (1.5%)	0	1 (0.7%)	0
貧血 Anaemia	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
白血球減少症 Leukopenia	1 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: 201754 CSR Table 3.1, Table 3.8
MedDRA ver.21.0/J 21.0
Population: Safety
mid201754_table_ae.sas 1.865.139.240

204716試験

204716 試験

1. 治験の標題

慢性腎臓病に伴う貧血を有する赤血球造血刺激因子製剤（ESA）非使用の日本人の血液透析患者を対象に GSK1278863 の有効性及び安全性を評価する 24 週間、第 III 相、非盲検、非対照、多施設共同試験

2. 報告書番号

2018N357261_00

3. 実施医療機関

本試験は多施設共同試験であり、日本国内の計 17 医療機関で実施した。

4. 公表文献

Tsubakihara Y, Akizawa T, Nangaku M, et.al. A 24-week Anemia Correction Study of Daprodustat in Japanese Dialysis Patients. Ther Apher Dial. 2019 Jul 15, doi: 10.1111/1744-9987.12962

5. 治験期間

2016 年 8 月 8 日～2017 年 10 月 17 日

6. 開発のフェーズ

III 相

7. 目的及び評価項目

目的	評価項目
主要	
• ESA 非使用の血液透析（HD）患者におけるダプロデュスタット（GSK1278863）の開始用量の適切性を評価する	• 4 週時におけるヘモグロビン（Hgb）値のベースラインからの変化量 • 4 週時における Hgb 値のベースラインからの変化量の被験者分布（%）

目的	評価項目
副次	
• ESA 非使用の HD 患者における Hgb コントロール全般について、ダプロデュスタットの効果を評価する	• Hgb 値及びベースラインからの変化量 • Hgb 値が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）にあった被験者数（%） • Hgb 目標値下限（10.0 g/dL）に到達するまでの時間（日数） • Hgb 値が 7.5 g/dL 未満となった被験者数（%） • 24 週時までのいずれかの 4 週間に 2 g/dL 超の Hgb 上昇があった被験者数（%） • Hgb 値が 13.0 g/dL 超となった被験者数（%）及び回数
• ダプロデュスタットの薬物動態（PK）を評価する	• ダプロデュスタットの血漿中濃度－時間曲線下面積 （AUC）及び最高血漿中濃度（Cmax）
• ESA 非使用の HD 患者におけるダプロデュスタットの鉄使用に対する影響を評価する	• 治験期間中の静注鉄の使用量 • 静注鉄を使用した被験者数（%）
• ESA 非使用の HD 患者におけるダプロデュスタットの鉄代謝に対する影響を評価する	• フェリチンのベースラインからの変化量 • トランスフェリン飽和度（TSAT）のベースラインからの変化量 • ヘプシジン、血清鉄及び総鉄結合能（TIBC）のベースラインからの変化量
• ESA 非使用の HD 患者におけるダプロデュスタットの用量調節について評価する	• 投与量及び投与量の分布 • Hgb 値が 13 g/dL 超となり休薬した期間 • 用量調節の回数
安全性	
• ダプロデュスタットの安全性及び忍容性を評価する	• 特に関心のある有害事象を含む、有害事象及び重篤な有害事象の発現の頻度及び重篤度 • 治験薬投与を中止した理由 • 臨床検査、心電図、バイタルサイン、眼科的評価

8. 治験方法

8.1. 治験デザイン

本試験は、腎性貧血を有する既存の ESA 注射剤を非使用の日本人の HD 患者を対象としてダプロデュスタットを投与したときの有効性及び安全性を評価する、24 週間、第 III 相、非盲検、非対照、多施設共同試験であった。適格基準を満たした被験者は、ダプロデュスタット 4 mg を 1 日 1 回 4 週間投与された。その後、事前に規定した用量調節アルゴリズムにしたがって、Hgb 目標値（10.0～12.0 g/dL）を達成・維持するようにダプロデュスタットを 1 日 1 回経口投与した。

本試験は 4 週間のスクリーニング期、24 週間の治療期（4 週間の用量固定期、20 週間の用量調節期）、治療期の 2～4 週間後のフォローアップ期から構成された（図 1）。

治験完了例とは、フォローアップ期間を含む治験のすべての段階を完了した被験者と定義した。治験の完了は、最後の被験者の最終来院と定義した。



図 1　試験デザイン

8.2. 治療群及び治験期間

スクリーニング期（4 週間）

試験開始前より経口鉄剤を使用している場合、スクリーニング期間中の用量は変更しないこととした（静注鉄の使用は不可とした）。

用量固定期（4 週間）

治療期開始時（投与 1 日目）の適格基準を満たした被験者を本登録し、ダプロデュスタット開始用量 4 mg を 1 日 1 回、経口投与した。試験開始前より経口鉄剤を使用している場合、用量固定期間中の用量は変更しないこととした（静注鉄の使用は不可とした）。

用量調節期（20 週間）

4 週間の用量固定期の後は、Hgb 目標値（10.0～12.0 g/dL）を達成・維持するよう、10.項に規定した用量調節アルゴリズムに従い、ダプロデュスタットを 1 日 1 回、経口投与した。また鉄補充療法は、10.項に記載するとおり標準的な投与開始基準に従って行った。

フォローアップ期

治験薬の投与終了／中止の 2～4 週間後に来院し、フォローアップ時の評価及び観察をすることとした。フォローアップ期間中の腎性貧血に関する治療は、治験責任（分担）医師の判断で必要に応じ可能とした。

なお、週に 2 回以上透析を行っている被験者は、スクリーニング、治療期、フォローアップ期のすべてにおいて、第 1 透析日を試験来院日とした。すべての評価は特に明記されていない限りいずれも透析前に行うこととした。

9. 診断及び主要な組入れ基準

主要な選択基準は以下の通りであった。20 歳以上の女性又は男性。HD 患者又は血液濾過透析（HDF）患者。透析導入患者（スクリーニング前の 12 週間未満に透析を導入した患者）では透析導入後に ESA を使用していない患者。維持透析患者（スクリーニング時の 12 週間以上前に透析を導入した患者）ではスクリーニング時の 8 週間前から ESA を使用していない患者。Hgb 簡易測定器（ヘモキュー）の測定による投与 1 日目の Hgb 値が 8.0 以上 10.0 g/dL 未満の患者。スクリーニング時のフェリチンが 100 ng/mL 超又は TSAT が 20%超の患者。

主な除外基準は以下の通りであった。試験期間中に生体腎移植を予定している患者。骨髄機能不全又は赤芽球癆の既往のある患者。他の原因による貧血（悪性貧血、サラセミア、鎌状赤血球症、又は骨髄異形成症候群）を有する患者。スクリーニング前 8 週以内又はスクリーニングから投与 1 日目までに活動性出血を認める消化管、十二指腸又は食道潰瘍疾患もしくは臨床的に重大な消化管出血の臨床所見を有する患者。スクリーニング前 8 週以内又はスクリーニングから投与 1 日目までに心筋梗塞、急性冠症候群、脳卒中又は一過性脳虚血発作を有すると診断された患者。ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類でクラス IV と定義された心不全患者。QTc>500 msec の患者又は脚ブロックを有する場合 QTc>530 msec の患者。ALT が正常範囲上限値の 2 倍超の患者、又はビリルビンが正常範囲上限値の 1.5 倍超の肝疾患を有する患者、又は現在罹患している不安定な肝疾患又は胆管疾患のある患者。スクリーニングから過去 2 年以内に悪性腫瘍の既往がある患者。3 cm 超の複雑性腎嚢胞（Bosniak 分類により、II F、III 又は IV）を有する患者又は現在癌治療を受けている患者。スクリーニング期間中及び投与 1 日目から投与 4 週時まで静注鉄の使用を予定している患者。

中止基準

以下の中止基準を設定した。

- Hgb 値が<7.5 g/dL に該当した場合
- 腎移植を受ける場合
- 妊娠又は妊娠を希望した場合
- 新規又は再発癌と診断された場合
- 肝機能検査値に関する中止基準に該当する場合

- 併用禁止薬［強力なチトクロム P450（CYP）2C8 阻害薬及び中程度の CYP2C8 誘導薬が該当］を、14 日を超えて使用する場合

10. 治療及び投与

10.1. 治験薬

ダプロデュスタットは、1 錠中にダプロデュスタットを 1 mg、2 mg、4 mg 又は 6 mg 含有する経口投与用の即放性フィルムコーティング錠として提供された（表 1）。錠剤のサイズは 2 種類あった。

表 1　ダプロデュスタット錠の性状

用量	性状	バッチ番号	使用期限
1 mg	直径 7.0 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	162395411	2017 年 11 月
2 mg		162395412	2017 年 11 月
4 mg		162395413	2017 年 11 月
6 mg	直径 9.0 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	162395414	2017 年 12 月

ダプロデュスタットは各含量の錠剤が高密度ポリエチレンボトルに 35 錠ずつ包装されていた。被験者は各来院時に指示された投与量に応じてダプロデュスタット各含量の錠剤を 1～4 錠（表 2）、1 日 1 回水とともに服用した。ダプロデュスタットは、食事や血液透析のタイミング・有無にかかわらず服用可能とした。

表 2　ダプロデュスタット投与量及び投与錠数

ダプロデュスタット投与量（1 日 1 回）	1 mg	2 mg	4 mg	6 mg	8 mg	12 mg	18 mg	24 mg
ダプロデュスタット投与錠数	1 mg 錠 ×1	2 mg 錠 ×1	4 mg 錠 ×1	6 mg 錠 ×1	4 mg 錠 ×2	6 mg 錠 ×2	6 mg 錠 ×3	6 mg 錠 ×4

被験者には、各来院時にダプロデュスタットをボトルごと持参するよう事前に説明を行い、各来院時に未使用のダプロデュスタットを被験者から回収した。

開始用量（投与 1 日目～4 週時）

登録された ESA 非使用の日本人の HD 患者に対し、ダプロデュスタット開始用量 4 mg の 1 日 1 回経口投与を開始し（投与 1 日目）、投与 4 週目来院日の当日まで投与した。

維持用量（投与 4～24 週時）

投与 4 週目来院日の翌日から投与 24 週までの用量調節期には、ヘモキューによる 4 週間毎の Hgb 値が目標値（10.0～12.0 g/dL）を達成・維持できるようダプロデュスタットを投与することとし、維持用量 1～24 mg の範囲内（表 3）で用量調節アルゴリズム（表 4）に従い用量調節又は休薬した。用量の変更は 4 週間毎に行い、ヘモキューでの Hgb 値に基づい

た用量調節アルゴリズムに従う自動ウェブ応答システムにより決定された。維持用量の最低用量（1 mg）投与時に 1 段階減量の基準に該当した場合は休薬し、1 段階増量の基準に該当した後に 1 mg の投与を再開した。また、維持用量の最高用量（24 mg）投与時に 1 段階増量の基準に該当した場合は、24 mg の投与を継続することとした。

表 3　ダプロデュスタット維持用量

用量段階	1	2	3	4	5	6	7	8
ダプロデュスタット投与量（1 日 1 回）	1 mg	2 mg	4 mg	6 mg	8 mg	12 mg	18 mg	24 mg
ダプロデュスタット投与錠数	1 mg 錠 ×1	2 mg 錠 ×1	4 mg 錠 ×1	6 mg 錠 ×1	4 mg 錠 ×2	6 mg 錠 ×2	6 mg 錠 ×3	6 mg 錠 ×4

表 4　維持期の用量調節アルゴリズム

Hgb 値（g/dL）	4 週間の Hgb 上昇量（g/dL）	投与
>13.0	NA	Hgb 値が 12.0 g/dL 未満に下がるまで休薬 その後 1 段階低い用量で再開（1 mg 投与後に休薬した場合は、その後、1 段階増量の基準に該当した後に 1 mg の投与を再開）
12.0～13.0	NA	1 段階減量
10.0～<12.0	>2.0	1 段階減量
	≤2.0	現在の用量を維持
7.5～<10.0	>2.0	1 段階減量
	0.5～2.0	現在の用量を維持
	<0.5	1 段階増量
<7.5	NA	永続的に中止し*、適切な治療を開始

* 各来院時の 1 回目の測定で<7.5 g/dL に該当した場合、同一来院時（同一検体）に再測定を行い、2 回の平均値を算出した。平均値が再度、Hgb 中止基準に該当する場合、治験薬の投与を中止した。

10.2. 鉄補充療法

腎性貧血治療のガイドラインに沿って、フェリチンが 100 ng/mL 以下かつ TSAT が 20%以下の場合、鉄補充療法を実施した。治験責任（分担）医師の判断に基づき、処方鉄の投与経路及び用量を決定することができることとした。

11. 統計手法

本試験は推定を目的とした単群試験であり、本試験では統計学的仮説検定は行わなかった。

11.1. 目標症例数及び症例数の設定根拠

日本では ESA 非使用の HD 患者数は以下に記載したとおり限られていることから、本試験の登録例数 22 例は実施可能性に基づいて決定した。各サブグループ別（透析導入患者及び維持透析患者）の被験者数に制限は設けなかった。スクリーニング期の脱落率を 25%と想

定し、約 30 例の被験者をスクリーニングすることとした。治験薬投与後の脱落率を 20%と仮定すると、24 週投与完了例として 17 例と推定された。

＜日本で ESA 非使用の HD 患者数は限られていると考えた根拠＞

HD 貧血改善試験（以下、204716 試験）計画時に年間の透析導入患者は約 4 万人（「わが国の慢性透析療法の現況 2013 年 12 月 31 日現在」[政金, 2015]）と報告されているものの、保存期から ESA による治療が開始されている場合が多く、また透析導入患者は状態が不安定であり透析導入直後より ESA による治療を開始する患者が多く想定された。

一方、維持透析患者でも殆どの患者が ESA 治療下にあり、ESA 未使用患者は透析患者全体のうち 11.9%と報告されている[中井, 2014]。しかしながら、本治験の対象となる Hgb 値が 10 g/dL 未満にも関わらず ESA の治療が行われていない患者は、何らかの理由により ESA が使用できないと考えられ、本治験の組入れ対象となる患者は非常に少ないと想定された。更に、204716 試験では ESA 休薬患者も組入れ対象としたが、本剤による貧血改善効果を見るために設定した 8 週間の ESA 未使用（休薬を含む）期間は、国内第 II 相試験（116099）における 4 週間のプラセボ投与（休薬に相当）期間の高い中止率（プラセボ投与：32%、本剤投与：0〜11%）からも、透析患者にとって非常に厳しいものであることが示唆された。

11.2. 解析対象集団

以下の解析対象集団を設定した。

- All Screening 集団：被験者番号を与えられ、スクリーニング時にデータが得られたすべての被験者。
- Enrolled 集団：All Screening 集団のうち、スクリーニング脱落（再スクリーニング脱落も含む）を除く被験者。
- Assigned 集団：実際にダプロデュスタットを投与されたか否かにかかわらず、ランダム化番号を与えられたすべての被験者。
- All Treated 集団：ダプロデュスタットの投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者。
- PK 集団：ダプロデュスタットの投与を受け PK 検体が採取され分析が行われた全ての被験者。

なお、スクリーニングを通過した被験者はすぐにランダム化番号を与えられるため、Enrolled 集団及び Assigned 集団は基本的に同じ集団となる。

11.3. 有効性の解析

有効性の解析は All Treated 集団に基づいて実施した。有効性解析において Hgb 値は中央測定による値を用いた。中央測定での Hgb 値が欠測していた場合は該当する評価時点のヘモキューでの Hgb 値を用いることとした。

主解析

主要な有効性の評価項目である投与 4 週時のベースラインにおける Hgb 値の変化量の平均値及び 4 週時の Hgb 変化量の各カテゴリの被験者数（%）により、投与初期の Hgb 値の上昇が適度であること（4 週間で 2 g/dL より上昇しない）を評価した。

投与 4 週時のベースラインからの Hgb 変化量について、平均値、標準偏差（SD）、95%信頼区間、25 パーセント点、中央値、75 パーセント点、最大値で要約した。投与 4 週時の Hgb 変化量をカテゴリ化し（≤-2, >-2 ~ -1, >-1 ~ 0, >0 ~ 1, >1 ~ 2, >2 g/dL）、各カテゴリの被験者数及び割合を要約した。透析導入患者及び維持透析被験者のサブグループ別についても同様に要約を行った。

副次解析

副次評価項目である投与 24 週時の Hgb 平均値及び Hgb 値が目標範囲内であった被験者数（%）により、Hgb 値が目標範囲で適切にコントロールされることを評価した。

Hgb 値及びベースラインからの Hgb 変化量について要約した。Hgb 値については両側 95%信頼区間も算出した。Hgb 値が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）であった被験数（%）、Hgb 値が 7.5 g/dL 未満又は 13.0 g/dL 超となった被験者数（%）、いずれかの 4 週間に 2 g/dL 超の Hgb 上昇があった被験者数（%）について要約し、Hgb 目標値下限（10.0 g/dL）に到達するまでの時間を Kaplan-Meier 曲線を用いて要約した。鉄使用、鉄代謝及び用量調節については記述的に要約した。

透析導入患者及び維持透析被験者のサブグループ別についても同様に要約を行った。

11.4. 安全性の解析

安全性の解析は All Treated 集団に基づいて行った。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 20.1 により器官別大分類及び基本語にコーディングした。すべての有害事象、治験薬と関連性のある有害事象、重症度別有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象、特に関心のある有害事象のそれぞれについて発現例数及び発現割合を要約した。透析導入患者及び維持透析患者のサブグループ別についても同様に要約を行った。有害事象と治験薬との因果関係は、治験責任医師が 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。投与 1 日目から投与終了の翌日までに発現した有害事象を治療期の有害事象とした。

特に関心のある有害事象については GSK 安全性レビューチームが個々の症例の詳細をもとに評価し判断した。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
- 癌に関連した死亡、腫瘍の進行及び再発
- 食道及び胃粘膜びらんの発現
- 増殖性網膜症、黄斑浮腫、脈絡膜血管新生

- 関節リウマチの増悪

これらの事象は、ESA 製剤の既知の安全性プロファイル、ダプロデュスタットの作用メカニズムに基づいた理論的又は潜在的リスク、実施されたダプロデュスタットの非臨床試験の所見に基づいて特定した。

臨床検査、バイタルサインについて測定値及びベースラインからの変化量を要約した。臨床検査について最も悪い測定値が基準範囲から変化した被験者及び最も悪い測定値が臨床的に重要となる可能性のある基準に合致した被験者数を集計した。バイタルサインについて最も悪い測定値が臨床的に重要となる可能性のある基準に合致した被験者数を集計した。脂質パラメータ［総コレステロール、低比重リポ蛋白（LDL）、高比重リポ蛋白（HDL）］については変化率による集計も行った。12 誘導心電図の所見及びベースラインからの変化量について来院日別に要約した。眼科検査の結果も集計した。

眼科検査は本試験のために指定された眼科専門医が実施した。眼科専門医は視力及び眼圧の測定、前眼房検査及び眼底検査を含めた総合的な検査により、眼の有害事象を評価した。検査所見の報告及び評価の解釈は眼科専門医が実施した。有害事象として報告するための最終的な判断は治験責任（分担）医師が行うこととした。

11.5. 薬物動態の解析

特に記載がない限り PK 解析は PK 集団に基づいて行った。

ダプロデュスタットの血漿中濃度推移データを被験者ごとに一覧し、投与量ごとに各時点での要約統計量を算出した。またノンコンパートメントモデルにより PK パラメータ［AUC、Cmax、最高血漿中濃度到達時間（Tmax）］を算出し、投与量ごとに要約統計量を算出するとともに、投与量に対する曝露量の散布図を作成した。

12. 治験対象集団の結果

12.1. 被験者の内訳

All Screening 集団として 36 例をスクリーニングし、そのうち 8 例（22%）がスクリーニング脱落した。脱落理由の内訳は適格基準に合致していなかった（7 例）及び同意撤回（1 例）であった。残りの 28 例（78%）を本試験に組み入れた（表 5）。Assigned 集団のうち、11 例は透析導入被験者、17 例は維持透析被験者であった（表 6）。28 例のすべての被験者が 24 週間の治療期間及びフォローアップ来院を完了した。

表 5　スクリーニングを受けた被験者（All Screening 集団）

	Screened Subject (N=36) n (%)
Enrolled	28 (78)
Failed	8 (22)

Data Source: 204716 CSR Table 1.4

表 6　被験者の内訳（Assigned 集団）

Status	Daprodustat		
	Newly started dialysis [b] (N=11) n (%)	Maintenance dialysis [c] (N=17) n (%)	Total (N=28) n (%)
Completed [a]	11 (100)	17 (100)	28 (100)
Withdrawn	0	0	0

Data Source: 204716 CSR Table 1.1, Table 1.2
a. Completed follow-up visit.
b. Dialysis started <12 weeks before screening
c. Dialysis started ≥12 weeks before screening
Note: The number of the enrolled subjects was identical to that of the assigned subjects.

12.2. 解析対象集団

各解析対象集団の定義は 11.2.に示した。

本試験に組み入れられたダプロデュスタットを少なくとも 1 回投与された被験者 28 例を All Treated 集団に含めた（表 7）。1 例の被験者では 12 週以降、ヘモキューの Hgb 値に基づき休薬指示が続いたため PK 検体を収集しなかった。そのため、27 例を PK 集団に含めた。

表 7　解析対象集団（All Screening 集団）

Population, n	Screened Subjects (N=36)
All Screening	36
Enrolled	28
Assigned	28
All Treated Subjects	28
PK	27

Data Source: 204716 CSR Table 1.8

12.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

12.3.1. 人口統計学的特性

All Treated 集団の 28 例のすべての被験者は日本人、そのうち大半 89%は男性であった。平均年齢は 62.5 歳、平均 BMI は 22.64 kg/m^2 であった（表 8）。

All Treated 集団の被験者のうち、11 例が透析導入被験者、17 例が維持透析被験者であった。維持透析被験者及び透析導入被験者のサブグループ別では、平均年齢は維持透析被験者（59.3 歳）より透析導入被験者（67.5 歳）でわずかに高く、同様に 65 歳以上の被験者の割合も維持透析被験者より透析導入被験者で高かった。その他の人口統計学的特性は、透析導入被験者と維持透析被験者で同様であった。

表 8　人口統計学的特性（All Treated 集団）

		Daprodustat		
		Newly started dialysis (N=11)	Maintenance dialysis (N=17)	Total (N=28)
Sex, n (%)	n	11	17	28
	Female	1 (9)	2 (12)	3 (11)
	Male	10 (91)	15 (88)	25 (89)
Age (years) [a]	n	11	17	28
	Mean (SD)	67.5 (9.78)	59.3 (9.30)	62.5 (10.16)
	Median	69.0	58.0	65.5
	Min, Max	4[redacted], 7[redacted]	3[redacted], 7[redacted]	3[redacted], 7[redacted]
Age group (years)[a], n (%)	≤18	0	0	0
	19-64	2 (18)	12 (71)	14 (50)
	≥65	9 (82)	5 (29)	14 (50)
Race detail, n (%)	Asian-Japanese heritage	11 (100)	17 (100)	28 (100)
Height (cm)	n	11	17	28
	Mean (SD)	166.5 (9.42)	164.8 (9.90)	165.5 (9.57)
	Median	164.0	165.0	165.0
	Min, Max	151, 179	146, 182	146, 182
Weight (kg)	n	11	17	28
	Mean (SD)	62.76 (15.277)	61.88 (13.773)	62.23 (14.108)
	Median	61.20	54.20	56.70
	Min, Max	40.9, 99.6	50.5, 91.5	40.9, 99.6
Body mass index (BMI)(kg/m^2)	n	11	17	28
	Mean (SD)	22.48 (4.272)	22.75 (4.393)	22.64 (4.268)
	Median	23.05	22.38	22.41
	Min, Max	17.5, 32.5	18.1, 34.6	17.5, 34.6

Data Source: 204716 CSR Table 1.10, Table 1.11
a. Age was imputed when full date of birth was not provided. The age inclusion criterion was ≥20 years.

12.3.2. 他の基準値の特性

All Treated 集団では、多くの被験者は若年性冠動脈疾患の家族歴がなく（93%）、現喫煙者ではなく（75%）、アルコールを摂取していなかった（75%）（表 9）。

表 9　心血管疾患リスク因子の家族暦及び嗜好性（All Treated 集団）

		Daprodustat (N=28)
Family history of premature coronary artery disease, n (%)	n	28
	Yes	2 (7)
	No	26 (93)
	Unknown	0
Smoking history, n (%)	n	28
	Never smoked	7 (25)
	Current smoker	7 (25)
	Former smoker	14 (50)
Years smoked	n	21
	Mean (SD)	33.8 (16.58)
	Median	37.0
	Min, Max	2,55
Cigarettes/day	n	21
	Mean (SD)	22.0 (10.61)
	Median	20.0
	Min, Max	5, 50
Smoking pack years	n	21
	Mean (SD)	38.2 (25.13)
	Median	37.0
	Min, Max	1, 90
Drink alcohol, n (%)	n	28
	Yes	7 (25)
	No	21 (75)
Alcohol units/week	n	7
	Mean (SD)	3.907 (7.0216)
	Median	1.000
	Min, Max	0.28,19.60

Data Source: 204716 CSR Table 1.14, Table 1.15
Note: History in first degree relatives only (biological mother or father, biological brother or sister, biological son or daughter).
Note: Smoking Pack Years=Number of pack years x number of years smoked

12.3.3.　透析の状態

透析方法に関しては、大半の被験者（71%）は血液透析を受けていた（表 10）。大半の被験者（93%）がベースライン時に自己血管使用皮下動静脈瘻（AVF）を使用していた。

表 10　透析の状態及びベースラインの血管アクセス（All Treated 集団）

		Daprodustat (N=28)
Dialysis status, n (%)	Newly started dialysis [a]	11 (39)
	Maintenance dialysis [b]	17 (61)
Mode of dialysis, n (%)	Hemodialysis (HD)	20 (71)
	Hemofiltration	0
	Hemodiafiltration (HDF)	8 (29)
Times per week	3 times	28 (100)
Mode of vascular access [c] Baseline, n (%)	Arteriovenous graft	2 (7)
	Arteriovenous fistula	26 (93)
Previous vascular access - infections, n (%)	Arteriovenous fistula site infection	1 (4)
Previous vascular access - surgery, n (%)	Revision arteriovenous fistula	9 (32)
	Thrombectomy arteriovenous fistula	4 (14)
	Local thrombolysis arteriovenous fistula	1 (4)

Data Source: 204716 CSR Table 1.27, Table 1.28, Table 1.29
a. Dialysis started <12 weeks before screening
b. Dialysis started ≥12 weeks before screening

c. Only included dialysis at present
Note: Two subjects had more than one surgical procedure.

12.4. 既往歴及び合併症

All Treated Subjects 集団では 79%の被験者が既往歴を有していた。主な既往歴は心血管系障害（25%）、腎および尿路障害（21%）、並びに眼障害（18%）であり、被験者の 18%が 1 つ以上の心血管系疾患リスク因子を有していた。

All Treated Subjects 集団の 28 例の全ての被験者が 1 つ以上の合併症を有していた（表 11）。主な合併症は、心血管疾患リスク因子（89%）、腎および尿路障害（82%）、胃腸障害（50%）、及び心血管系障害（43%）であった。

表 11　主な合併症（2 例以上に報告）（All Treated 集団）

Classification	Daprodustat		
	Newly started dialysis (N=11) n (%)	Maintenance dialysis (N=17) n (%)	Total (N=28) n (%)
Any Current Medical Condition	11 (100)	17 (100)	28 (100)
Any Cardiovascular Risk Factor	11 (100)	14 (82)	25 (89)
Hypertension	11 (100)	14 (82)	25 (89)
Diabetes	8 (73)	8 (47)	16 (57)
Hyperlipidemia	7 (64)	6 (35)	13 (46)
Angina pectoris	0 (0)	2 (12)	2 (7)
Any Cardiovascular Disorder	3 (27)	9 (53)	12 (43)
Left ventricular hypertrophy	2 (18)	3 (18)	5 (18)
Peripheral vascular disease	0 (0)	5 (29)	5 (18)
Arrhythmia	1 (9)	2 (12)	3 (11)
Valvular heart disease	1 (9)	2 (12)	3 (11)
Any Diabetes Related	0 (0)	3 (18)	3 (11)
Diabetic neuropathy peripheral	0 (0)	3 (18)	3 (11)
Any Renal and Urinary Disorder	9 (82)	14 (82)	23 (82)
Diabetic renal disease	4 (36)	8 (47)	12 (43)
Glomerulonephritis	1 (9)	4 (24)	5 (18)
Hypertensive renal disease	2 (18)	1 (6)	3 (11)
Polycystic kidney, autosomal dominant	1 (9)	1 (6)	2 (7)
Any Gastrointestinal Disorder	5 (45)	9 (53)	14 (50)
Gastritis	3 (27)	5 (29)	8 (29)
Gastroesophageal reflux disease	3 (27)	5 (29)	8 (29)
Peptic ulcer	0 (0)	2 (12)	2 (7)
Any Hepatobiliary Disorder	5 (45)	3 (18)	8 (29)
Cholelithiasis	4 (36)	3 (18)	7 (25)
Any Respiratory Disorder	1 (9)	4 (24)	5 (18)
Emphysema	1 (9)	1 (6)	2 (7)
Any Eye Disorder	2 (18)	5 (29)	7 (25)
Diabetic retinopathy	2 (18)	5 (29)	7 (25)
Macular edema	1 (9)	1 (6)	2 (7)
Any Musculoskeletal and Connective Tissue Disorder	3 (27)	6 (35)	9 (32)
Gout	1 (9)	5 (29)	6 (21)
Osteoarthritis	1 (9)	1 (6)	2 (7)
Any Other (general)	11 (100)	17 (100)	28 (100)

Data Source: 204716 CSR Table 1.16, Table 1.17

12.5. 前治療及び併用療法

All Treated Subjects 集団の 28 例の全ての被験者が治療期間中に 1 つ以上の併用薬を使用していた。

維持透析被験者の 1 例が治療期間中にエポジンの単回投与を受け、試験実施計画書からの重要な逸脱として報告された。なお、治療期間中に血液製剤又は血液補助製剤の投与を受けた被験者はいなかった。

12.6. 治療の遵守状況

All Treated 集団の全ての被験者において 24 週間の治療期間中の治療の遵守状況は良好（服薬率が 80～120%）であった。

13. 有効性の結果

13.1. ヘモグロビン（Hgb）

ヘモキューで測定したHgb値に基づきダプロデュスタットの用量調節を行った。有効性解析には中央測定によるHgb値を用いた。中央測定でのHgb値が欠測していた場合は、該当する評価時点のヘモキューでのHgb値を用いることとした。しかし、有効性解析の実施に必要な中央測定でのHgbデータに欠測値はなかった。

13.1.1. 投与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9.10 g/dL（SD：0.696）であった（表 12）。All Treated集団では、投与4週時のHgb平均値は9.90 g/dL（95%信頼区間：9.54, 10.25）、投与4週時におけるベースラインからのHgb変化量の平均値は0.79 g/dL（95%信頼区間：0.53, 1.05）であった。

サブグループ別では、投与4週時におけるベースラインからのHgb変化量の平均値は透析導入被験者及び維持透析被験者間で概ね同程度であった。

表 12　投与4週時のHgb（g/dL）値及びベースラインからのHgb変化量（All Treated集団）

Visit	Daprodustat		
	Newly started dialysis (N=11)	Maintenance dialysis (N=17)	Total (N=28)
Baseline, n	11	17	28
Mean (SD)	8.95 (0.841)	9.21 (0.590)	9.10 (0.696)
95% CI	(8.38, 9.51)	(8.90, 9.51)	(8.83, 9.37)
Median	8.60	8.90	8.90
Min, Max	7.9, 10.0	8.5, 10.4	7.9, 10.4
Week 4, n	11	17	28
Mean (SD)	9.80 (0.919)	9.96 (0.921)	9.90 (0.907)
95% CI	(9.18, 10.42)	(9.49, 10.43)	(9.54, 10.25)
Median	9.80	10.00	9.90
Min, Max	8.6, 11.3	8.4, 11.5	8.4, 11.5
Change from baseline at Week 4, n	11	17	28
Mean (SD)	0.85 (0.705)	0.75 (0.670)	0.79 (0.673)
95% CI	(0.38, 1.33)	(0.41, 1.10)	(0.53, 1.05)
Median	0.90	0.80	0.85
Min, Max	-0.3, 2.0	-0.1, 2.0	-0.3, 2.0

Data Source: 204716 CSR Table 2.1, Table 2.2, Table 2.5, Table 2.6
Note: If a central laboratory Hgb is missing and the corresponding valid Hemocue Hgb is available, the Hemocue Hgb is used.

投与4週時にベースラインから2 g/dLを超える急激なHgb値の上昇を認めた被験者はいなかった。投与4週時のベースラインからのHgb値の上昇は大半（86%）の被験者で0 g/dL超2.0 g/dL以下であった。その内訳は13例（46%）が0 g/dL超1.0 g/dL以下、11例（39%）が1.0 g/dL超2.0 g/dL以下であった（表 13）。

透析導入被験者及び維持透析被験者のいずれのサブグループにおいても、被験者の大半で投与4週時にベースラインからのHgb値の上昇が認められた。

表 13　投与 4 週時におけるベースラインからの Hgb 変化量のカテゴリ別被験者数（%）（All Treated 集団）

Visit g/dL	Daprodustat		
	Newly started dialysis (N=11)	Maintenance dialysis (N=17)	Total (N=28)
Week 4, n (%)	11	17	28
≤-2.0	0	0	0
>-2.0 to -1.0	0	0	0
>-1.0 to 0	2 (18)	2 (12)	4 (14)
>0 to 1.0	4 (36)	9 (53)	13 (46)
>1.0 to 2.0	5 (45)	6 (35)	11 (39)
>2.0	0	0	0

Data Source: 204716 CSR Table 2.3, Table 2.4
Note: If a central laboratory Hgb is missing and the corresponding valid Hemocue Hgb is available, the Hemocue Hgb is used.

13.1.2. Hgb 値の経時的推移

ベースラインの Hgb 平均値は 9.10 g/dL（SD：0.696）であった。Hgb 平均値はベースラインから上昇し投与 8 週時までに目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に達し［10.76 g/dL（95%信頼区間：10.39, 11.13）］、24 週間の治療期を通して目標範囲内に維持された［投与 24 週時：11.12 g/dL（95%信頼区間：10.65, 11.59）］（図 2 及び表 14）。

ベースラインからの Hgb 変化量の平均値は投与 8 週時に 1.66 g/dL であり、投与 12 週時には 1.98 g/dL とわずかに上昇し投与 24 週時まで維持された（2.01 g/dL）。

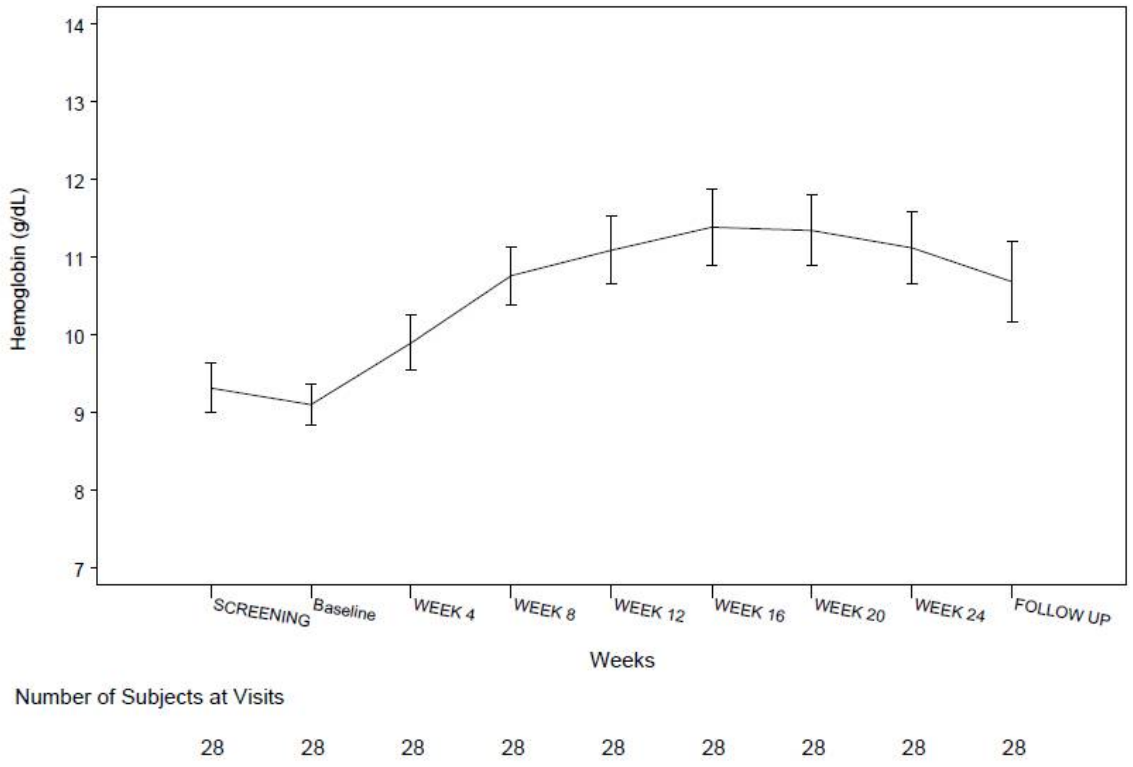


図 2　Hgb 平均値及び 95%信頼区間の経時的推移（All Treated 集団）

Data Source: 204716 CSR Figure 2.3

表 14　評価時別の Hgb 値及びベースラインからの Hgb（g/dL）の変化量
（All Treated 集団）

Visit	Daprodustat		
	Newly started dialysis (N=11)	Maintenance dialysis (N=17)	Total (N=28)
Baseline, n	11	17	28
Mean (SD)	8.95 (0.841)	9.21 (0.590)	9.10 (0.696)
95% CI	(8.38, 9.51)	(8.90, 9.51)	(8.83, 9.37)
Median	8.60	8.90	8.90
Min, Max	7.9, 10.0	8.5, 10.4	7.9, 10.4
Week 4, n	11	17	28
Mean (SD)	9.80 (0.919)	9.96 (0.921)	9.90 (0.907)
95% CI	(9.18, 10.42)	(9.49, 10.43)	(9.54, 10.25)
Median	9.80	10.00	9.90
Min, Max	8.6, 11.3	8.4, 11.5	8.4, 11.5
Week 8, n	11	17	28
Mean (SD)	10.58 (0.890)	10.88 (1.007)	10.76 (0.957)
95% CI	(9.98, 11.18)	(10.36, 11.39)	(10.39, 11.13)
Median	10.60	11.10	10.70
Min, Max	8.9, 12.6	9.3, 12.8	8.9, 12.8
Week 12, n	11	17	28
Mean (SD)	11.02 (1.309)	11.13 (1.015)	11.09 (1.117)
95% CI	(10.14, 11.90)	(10.61, 11.65)	(10.65, 11.52)
Median	11.10	10.80	10.95
Min, Max	8.8, 13.8	9.7, 13.6	8.8, 13.8
Week 24, n	11	17	28
Mean (SD)	11.45 (1.518)	10.91 (0.952)	11.12 (1.210)
95% CI	(10.43, 12.47)	(10.42, 11.40)	(10.65, 11.59)
Median	11.10	11.10	11.10
Min, Max	10.0, 15.6	8.5, 12.5	8.5, 15.6
Change from baseline			
Week 4, n	11	17	28
Mean (SD)	0.85 (0.705)	0.75 (0.670)	0.79 (0.673)
95% CI	(0.38, 1.33)	(0.41, 1.10)	(0.53, 1.05)
Median	0.90	0.80	0.85
Min, Max	-0.3, 2.0	-0.1, 2.0	-0.3, 2.0
Week 8, n	11	17	28
Mean (SD)	1.64 (0.964)	1.67 (0.654)	1.66 (0.773)
95% CI	(0.99, 2.28)	(1.33, 2.01)	(1.36, 1.96)
Median	2.20	1.70	1.70
Min, Max	0.0, 2.7	0.6, 2.9	0.0, 2.9
Week 12, n	11	17	28
Mean (SD)	2.07 (1.307)	1.92 (0.747)	1.98 (0.984)
95% CI	(1.19, 2.95)	(1.54, 2.31)	(1.60, 2.36)
Median	2.40	1.90	2.10
Min, Max	-0.1, 3.9	0.8, 3.7	-0.1, 3.9
Week 24, n	11	17	28
Mean (SD)	2.50 (1.317)	1.70 (0.877)	2.01 (1.121)
95% CI	(1.62, 3.38)	(1.25, 2.15)	(1.58, 2.45)
Median	2.50	1.90	2.10
Min, Max	0.5, 5.7	-0.4, 2.8	-0.4, 5.7

Data Source: 204716 CSR Table 2.5, Table 2.6, Table 2.1, Table 2.2
Note: If a central laboratory Hgb is missing and the corresponding valid Hemocue Hgb is available, the Hemocue Hgb is used.

13.1.3. Hgb 値が目標範囲内にあった被験者数（%）

投与 24 週時に Hgb 値が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）にあった被験者は 23 例であった（表 15）。このうち 3 例ではベースラインで中央測定による Hgb 値が目標範囲内にあった（図 3）。2 例は透析導入被験者で、1 例は維持透析被験者であった。これら 3 例ではベースラインのヘモキューによる Hgb 値は適格性基準（8.0～10.0 g/dL 未満）に合致していた。

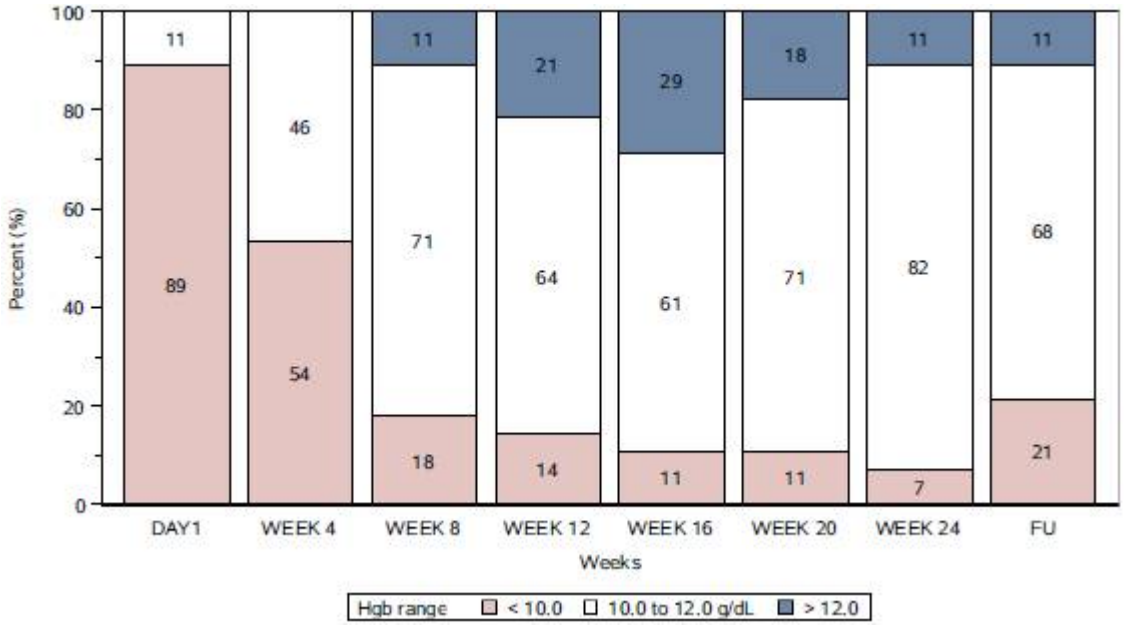


図 3　Hgb 値が目標範囲内にあった評価時別の被験者数（%）（All Treated 集団）

Data Source: 204716 CSR Figure 2.5

表 15　Hgb 値が目標範囲内にあった評価時別の被験者数（%）（All Treated 集団）

Visit		Daprodustat		
		Newly started dialysis (N=11)	Maintenance dialysis (N=17)	Total (N=28)
Baseline	n	11	17	28
	Within [a], n (%)	2 (18)	1 (6)	3 (11)
	Above [a], n (%)	0	0	0
	Below [a], n (%)	9 (82)	16 (94)	25 (89)
Week 4	n	11	17	28
	Within [a], n (%)	4 (36)	9 (53)	13 (46)
	Above [a], n (%)	0	0	0
	Below [a], n (%)	7 (64)	8 (47)	15 (54)
Week 8	n	11	17	28
	Within [a], n (%)	9 (82)	11 (65)	20 (71)
	Above [a], n (%)	1 (9)	2 (12)	3 (11)
	Below [a], n (%)	1 (9)	4 (24)	5 (18)
Week 12	n	11	17	28
	Within [a], n (%)	7 (64)	11 (65)	18 (64)
	Above [a], n (%)	2 (18)	4 (24)	6 (21)
	Below [a], n (%)	2 (18)	2 (12)	4 (14)
Week 24	n	11	17	28
	Within [a], n (%)	10 (91)	13 (76)	23 (82)
	Above [a], n (%)	1 (9)	2 (12)	3 (11)
	Below [a], n (%)	0	2 (12)	2 (7)

Data Source: 204716 CSR Table 2.7, Table 2.8
a. Target Hgb range was 10.0 to 12.0 g/dL

13.1.4. Hgb 目標値下限に到達するまでの時間

Hgb 目標値下限（10.0 g/dL）に到達するまでの時間の中央値は 57.0 日であり、27 例（96%）が投与 24 週時までに Hgb 目標値下限に到達した（図 4）。1 例の被験者の Hgb 値は、試験期間を通して目標値下限を下回っていた。

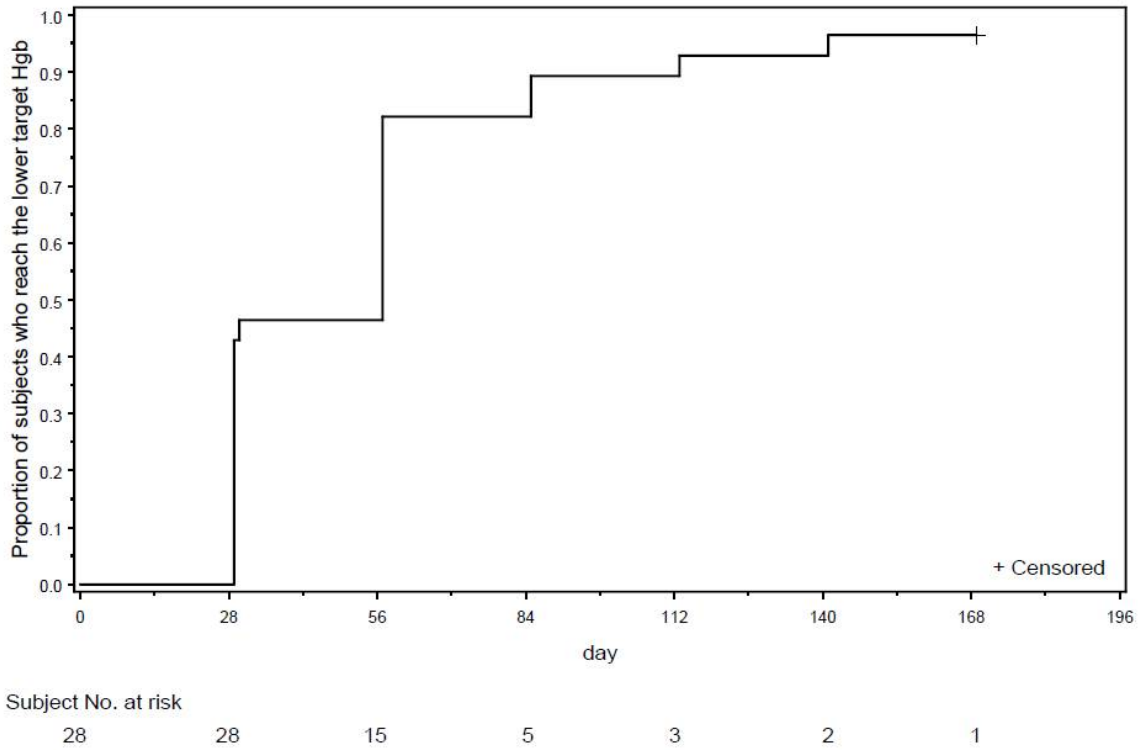


図 4 Hgb 目標値下限（10.0 g/dL）に到達するまでの時間（日数）の Kaplan-Meier 曲線（All Treated 集団）

Data Source: 204716 CSR Figure 2.7

13.1.5. Hgb 値が 7.5 g/dL 未満となった被験者数（%）

24 週間の治療期間を通して、Hgb 値が 7.5 g/dL 未満となった被験者はいなかった。

13.1.6. 24 週時までのいずれかの 4 週間に 2 g/dL 超の Hgb 上昇があった被験者数（%）

1 例（4%）に 4 週間で 2 g/dL 超の Hgb 値の上昇が認められた。本被験者は維持透析被験者であり、ベースラインの Hgb 値は 8.9 g/dL であった。投与 4 週時の Hgb 値は 9.1 g/dL であったが、投与 8 週時には 11.3 g/dL まで上昇した。

13.1.7. Hgb 値が 13.0 g/dL 超となった被験者数（%）及び回数

24 週間の治療期中、3 例（11%）の被験者で合計 7 回、Hgb 値が 13.0 g/dL 超となった（表 16）。これらの被験者には、誤ってエポジンの投与を受けた被験者は含まれていなかった。

3 例のうち、2 例は透析導入被験者、1 例は維持透析被験者であった。透析導入被験者 1 例は、Hgb 値が 12 週時に 13.8 g/dL であり休薬したが、投与 24 週時に 15.6 g/dL まで上昇し、13.0 g/dL を超えたのは合計 4 回であった。フォローアップの来院時の Hgb 値は 15.7 g/dL であった。別の透析導入被験者 1 例は Hgb 値が 16 週時に 13.6 g/dL となり休薬し、投与 24 週時には 11.9 g/dL であり、13.0 g/dL を超えたのは 1 回であった。維持透析被験者 1 例では、Hgb 値が 12 週時に 13.6 g/dL となり休薬し、16 週時に 13.5 g/dL、投与 24 週時には 12.3 g/dL であり、13.0 g/dL を超えたのは 2 回であった。

表 16　Hgb 値が 13.0 g/dL を超えた被験者数（%）及び回数（All Treated 集団）

	Daprodustat		
	Newly started dialysis (N=11)	Maintenance dialysis (N=17)	Total (N=28)
Number of subjects, n (%)	2 (18)	1 (6)	3 (11)
Number of episodes	5	2	7

Data Source: 204716 CSR Table 2.15, Table 2.16
Note: On-therapy Hgb values observed in both scheduled and unscheduled visits were included.
Note: If a central laboratory Hgb is missing and the corresponding valid Hemocue Hgb is available, the Hemocue Hgb is used.

13.2. 鉄利用

13.2.1. 鉄剤を使用した被験者数（%）

ベースライン時に 6 例（21%）が鉄剤を使用しており、投与 24 週時には 12 例（43%）が鉄剤を使用していた。24 週間の治療期間中、4 例（14%）が静注鉄を使用し、9 例（32%）が経口鉄剤を使用した（表 17）。

なお、ベースライン経口鉄剤には鉄含有の高リン血症治療薬（リオナ、ピートル）は含めていない。

表 17　治療期間中に鉄剤を使用した被験者数（%）（All Treated 集団）

	Daprodustat		
	Newly started dialysis (N=11) n (%)	Maintenance dialysis (N=17) n (%)	Total (N=28) n (%)
Number of subjects	6 (55)	6 (35)	12 (43)
Oral	5 (45)	4 (24)	9 (32)
Intravenous	2 (18)	2 (12)	4 (14)

Data Source: 204716 CSR Table 2.19, Table 2.20
Note: Percentages for subjects with iron use could sum to more or less than 100%. Subjects could take both oral and IV iron dose.

13.2.2. 治療期間中の静注鉄の使用量

静注鉄投与を受けた被験者の静注鉄の用量の月平均値は、Quarter 1（投与 1 日目から 12 週時の前日まで）で 231.61 mg、Quarter 2（投与 12 週から 24 週時まで）で 217.19 mg であった（表 18）。

表 18　治療期間における静注鉄の用量の月平均値（All Treated 集団）

	Daprodustat		
	Newly started dialysis (N=11)	Maintenance dialysis (N=17)	Total (N=28)
Monthly average (mg)			
Quarter 1, n	1	2	3
Mean (SD)	173.93	260.46 (122.371)	231.61 (99.916)
Median	173.93	260.46	173.93
Min, Max	173.9, 173.9	173.9, 347.0	173.9, 347.0
Quarter 2, n	2	2	4
Mean (SD)	173.93 (0.000)	260.46 (122.371)	217.19 (86.529)
Median	173.93	260.46	173.93
Min, Max	173.9, 173.9	173.9, 347.0	173.9, 347.0

Data Source: 204716 CSR Table 2.17, Table 2.18
Note: Quarters are defined as follows:
Quarter 1 = [Randomization Date - Treatment Start Date at Week 12 - 1 (day)]
Quarter 2 = [Treatment Start Date at Week 12 - Study Treatment Stop Date]
Note: If a subject had withdrawn from study before Week 12, Quarter 1 end date was replaced with Study Treatment Stop Date and Quarter 2 was not generated.

13.3. 鉄代謝の指標

13.3.1. フェリチン

ベースラインのフェリチンの平均値は 237.0 µg/L（SD：279.32）であった。フェリチンの平均値は 4 週時にベースラインから低下し、24 週時までベースライン値を下回ったままだった（図 5）。ベースラインからのフェリチンの変化量の平均値は、投与 4 週時に
- 80.1 µg/L、投与 24 週時に-107.0 µg/L で、95%信頼区間の上限はいずれの評価時点も 0 を下回っていた。

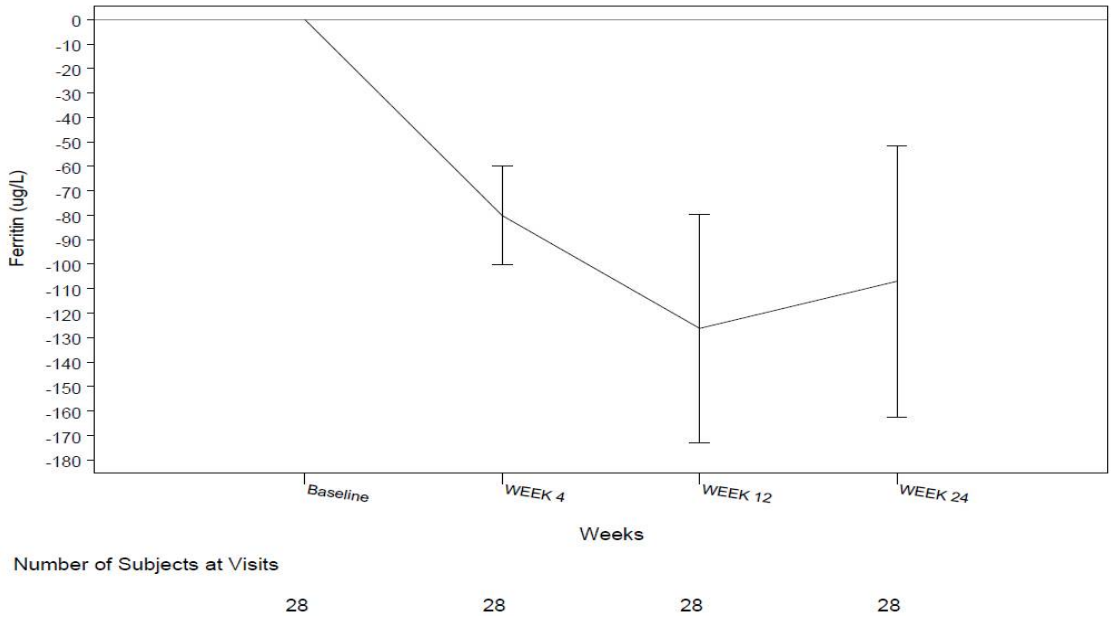


図 5　ベースラインからのフェリチンの変化量の平均値及び 95%信頼区間の経時的推移（All Treated 集団）

Data Source: 204716 CSR Figure 2.12

13.3.2.　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 29.3%（SE：0.08）であった。TSAT の幾何平均値は投与 4 週時にベースラインから低下し、24 週間の治療期間を通してベースライン値を下回ったままだった（図 6）。

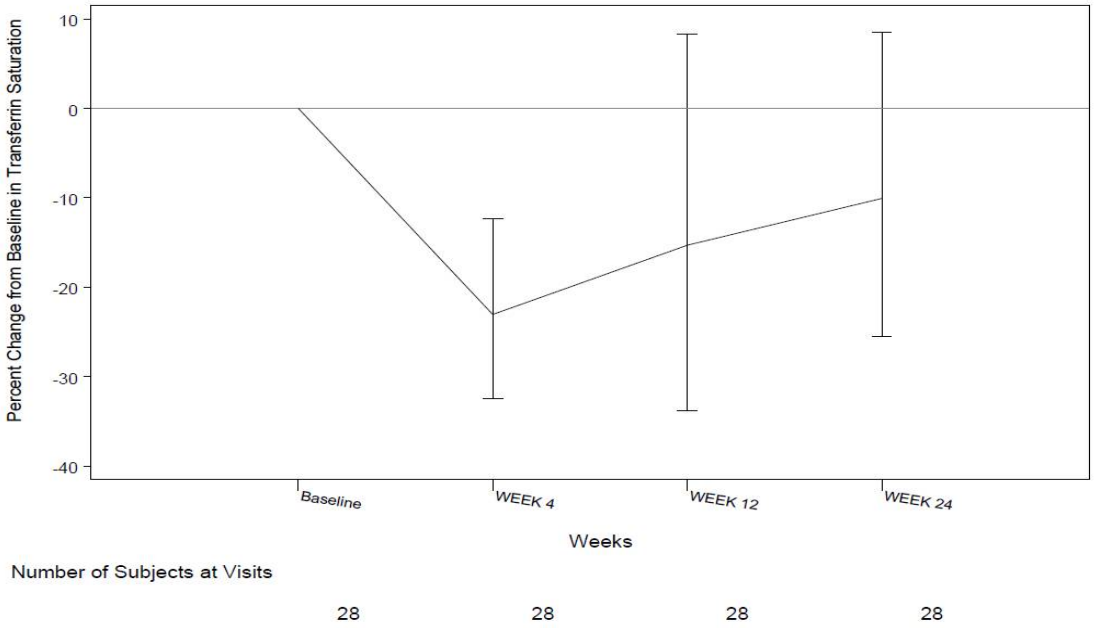


図 6　ベースラインからの TSAT の変化率の幾何平均値及び 95%信頼区間の経時的推移（All Treated 集団）

Data Source: 204716 CSR Figure 2.13

13.3.3.　ヘプシジン

ベースラインのヘプシジンの幾何平均値は 26.90 nmol/L（SE：0.157）であった。ヘプシジンの幾何平均値は投与 4 週時に低下し、ベースラインからの低下は 24 週時まで持続した（図 7）。ベースラインからのヘプシジンの変化率の幾何平均値は、投与 4 週時に-64.78%、投与 24 週時に-55.67%であり、95%信頼区間の上限はいずれの評価時点においても 0 を下回っていた。

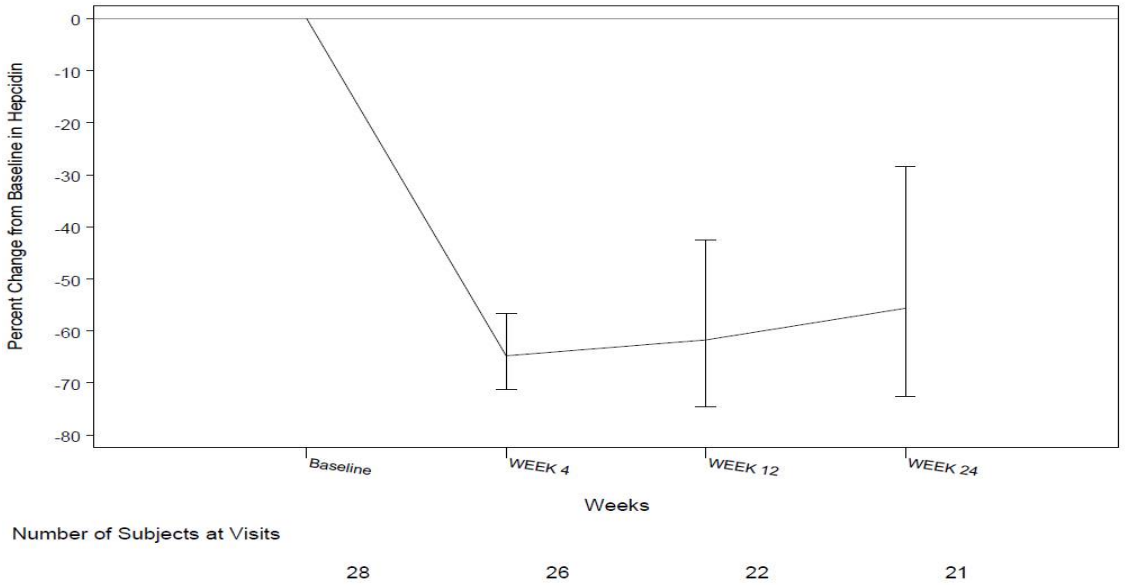


図 7　　ベースラインからのヘプシジンの変化率の幾何平均値及び 95%信頼区間の経時的推移（All Treated 集団）

Data Source: 204716 CSR Figure 2.14

13.3.4.　血清鉄

ベースラインの血清鉄の平均値は 13.5 µmol/L（SD 4.90）であった。ベースラインからの血清鉄の変化量の平均値の 95%信頼区間は、24 週間の治療期間を通して 0 を含んでいた（図 8）。24 週間の治療期間中に特定の傾向は認められなかった（図 8）。

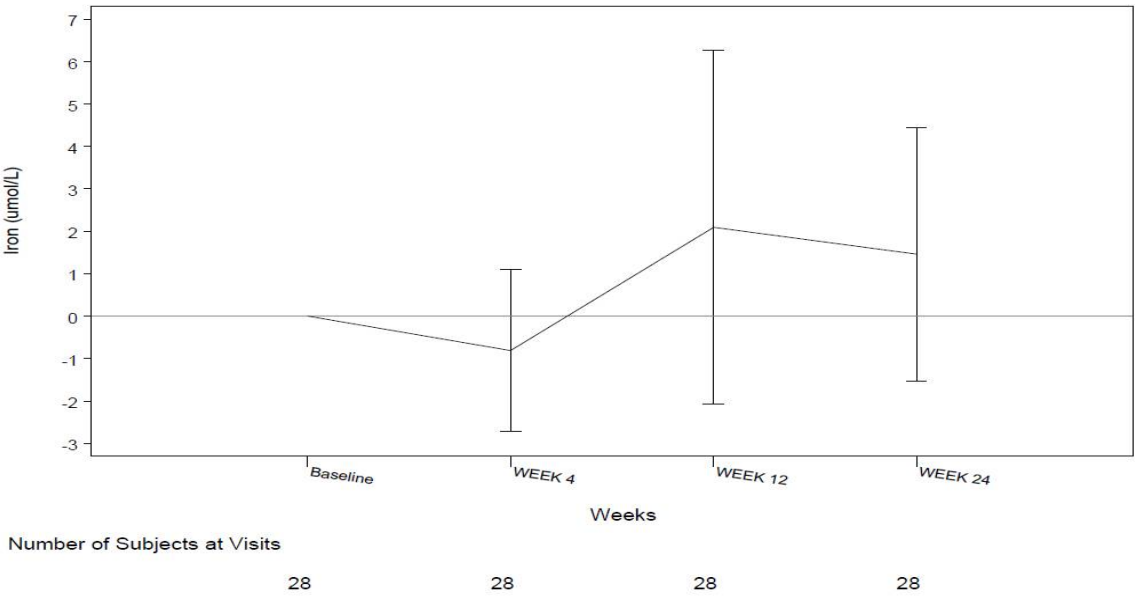


図 8　　ベースラインからの血清鉄の変化量の平均値及び 95%信頼区間の経時的推移（All Treated 集団）

Data Source: 204716 CSR Figure 2.15

13.3.5. 総鉄結合能（TIBC）

ベースラインの TIBC の平均値は 43.7 µmol/L（SD：6.85）であった。TIBC の平均値はベースラインから上昇し、24 週間の治療期間中ベースライン値を上回っていた（図 9）。

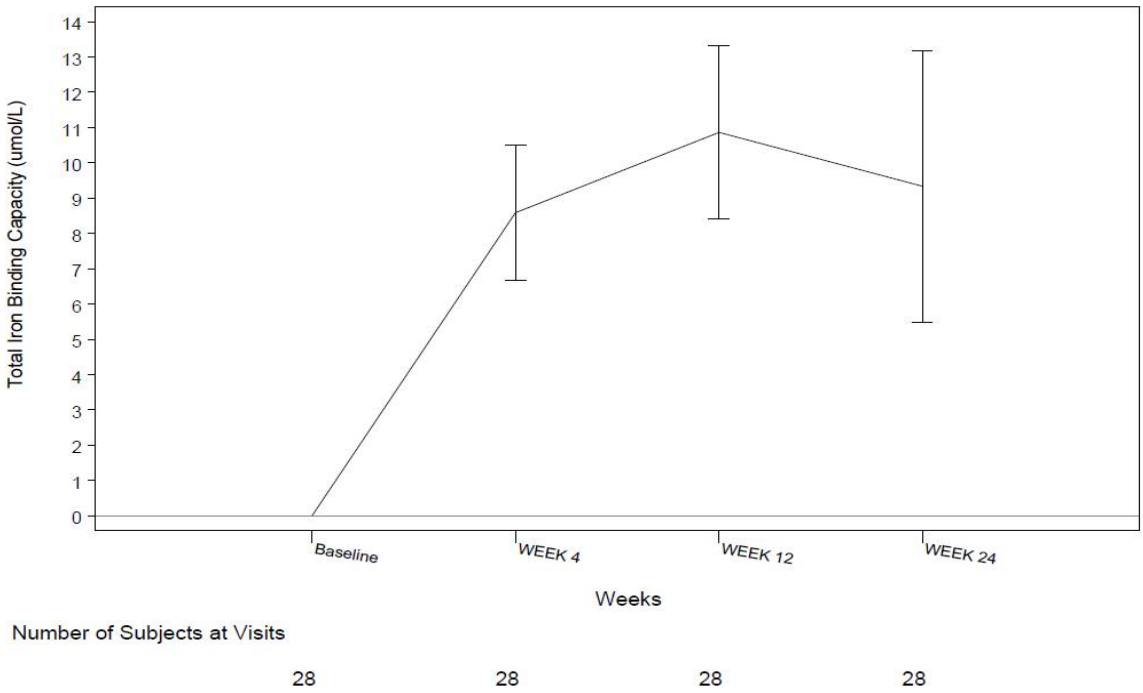


図 9 ベースラインからの TIBC の変化量の平均値及び 95%信頼区間の経時的推移（All Treated 集団）

Data Source: 204716 CSR Figure 2.16

13.4. 用量調節

13.4.1. 投与量及び投与量の分布

ダプロデュスタットの投与量の中央値は、24 週間の治療期間を通して 4.0 mg（範囲：0～18 mg）であった。最終投与量の中央値は 4.0 mg（範囲：0～18 mg）であった（表 19）。

表 19　評価時別のダプロデュスタット投与量（mg）（All Treated 集団）

	Daprodustat		
	Newly started dialysis (N=11)	Maintenance dialysis (N=17)	Total (N=28)
Day 1, n	11	17	28
Mean (SD)	4.0 (0.00)	4.0 (0.00)	4.0 (0.00)
25%	4.0	4.0	4.0
Median	4.0	4.0	4.0
75%	4.0	4.0	4.0
Min, Max	4, 4	4, 4	4, 4
Week 4, n	11	17	28
Mean (SD)	4.4 (1.21)	4.5 (1.12)	4.4 (1.14)
25%	4.0	4.0	4.0
Median	4.0	4.0	4.0
75%	6.0	6.0	6.0
Min, Max	2, 6	2, 6	2, 6
Week 8, n	11	17	28
Mean (SD)	4.2 (1.66)	4.5 (1.50)	4.4 (1.54)
25%	4.0	4.0	4.0
Median	4.0	4.0	4.0
75%	4.0	6.0	6.0
Min, Max	2, 8	2, 6	2, 8
Week 12, n	11	17	28
Mean (SD)	4.2 (2.09)	4.4 (2.15)	4.3 (2.09)
25%	4.0	4.0	4.0
Median	4.0	4.0	4.0
75%	6.0	6.0	6.0
Min, Max	0, 8	0, 8	0, 8
Week 16, n	11	17	28
Mean (SD)	3.6 (2.34)	4.5 (2.87)	4.2 (2.67)
25%	2.0	2.0	2.0
Median	4.0	4.0	4.0
75%	4.0	6.0	6.0
Min, Max	0, 8	0, 12	0, 12
Week 20, n	11	17	28
Mean (SD)	3.5 (2.21)	5.1 (4.41)	4.5 (3.75)
25%	2.0	2.0	2.0
Median	4.0	4.0	4.0
75%	4.0	6.0	6.0
Min, Max	0, 8	0, 18	0, 18
Week 12 to 24 [a], n	11	17	28
Mean (SD)	3.76 (2.093)	4.68 (3.027)	4.32 (2.695)
25%	2.00	2.67	2.33
Median	4.00	4.00	4.00
75%	4.00	6.00	6.00
Min, Max	0.0, 8.0	0.0, 12.7	0.0, 12.7

Data Source: 204716 CSR Table 2.41, Table 2.42

a. Mean dose during Week 12 to 24 was the average of dose at Week 12, 16, and 20.

投与 20 週時に、多くの被験者（21 例、75%）がダプロデュスタット 2～6 mg の投与を受けた。これは、初回投与 4 mg から 1 段階の増減範囲内であった。24 週間の治療期間を通して最高用量（24 mg）の投与を受けた被験者はいなかった（図 10）。

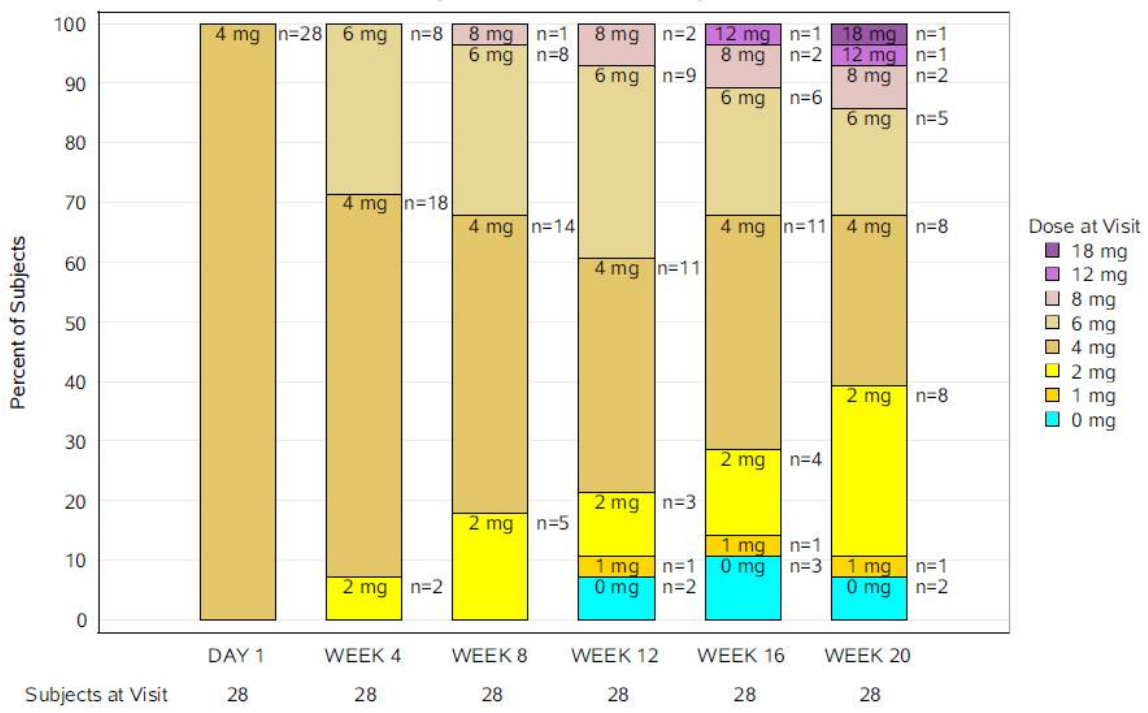


図 10　　ダプロデュスタットの評価時別の投与用量（All Treated 集団）

Data Source: 204716 CSR Figure 2.10

13.4.2.　Hgb 値が 13 g/dL 超となり休薬した期間

3 例で治験薬の休薬があった（いずれも 13.1.7.に記載した被験者と同じ被験者）。このうち、2 例は透析導入被験者、1 例は維持透析被験者であった。透析導入被験者のうち 1 例は、投与 12 週時から 24 週時まで 84 日間治験薬を休薬し、もう 1 例は 16 週時から 28 日間治験薬を休薬した。維持透析被験者 1 例は、投与 12 週時から 24 週時まで 84 日間治験薬を休薬した。

13.4.3.　用量調節の回数

試験期間中に、大半の被験者（82%）が 0～2 回の用量調節を行った。用量調節回数の中央値は 1.0 回（範囲：0～4 回）で、最も多かったのは 1 回であった（9 例、32%）。投与 4 週時に 10 例（36%）で用量調節が行われ、減量した被験者（2 例）より増量した被験者（8 例）のほうが多かった（表 20 及び図 10）。

表 20　用量調節（All Treated 集団）

	Daprodustat		
	Newly started dialysis (N=11)	Maintenance dialysis (N=17)	Total (N=28)
Number of Subjects with Dose Adjustments [a], n (%)	8 (73)	13 (76)	21 (75)
Number of Dose Adjustments [a]			
Mean (SD)	1.5 (1.13)	1.4 (1.17)	1.4 (1.13)
Median (Min, Max)	2.0 (0, 3)	1.0 (0, 4)	1.0 (0, 4)
Mode	2	1	1
Dose Adjustments Frequency [a], n (%)			
0	3 (27)	4 (24)	7 (25)
1	2 (18)	7 (41)	9 (32)
2	4 (36)	3 (18)	7 (25)
3	2 (18)	2 (12)	4 (14)
4	0	1 (6)	1 (4)
5 or more	0	0	0
Timing of Dose Adjustments [b], n (%)			
Week 4	4 (36)	6 (35)	10 (36)
Week 8	3 (27)	4 (24)	7 (25)
Week 12	4 (36)	5 (29)	9 (32)
Week 16	2 (18)	4 (24)	6 (21)
Week 20	3 (27)	4 (24)	7 (25)
Unscheduled	0	0	0

Data Source: 204716 CSR Table 2.45, Table 2.46
a. Dose adjustment algorithm was based on HemoCue Hgb values at scheduled visits. No Hgb values measured at unscheduled visits were included.
b. Percentages for timing of dose could sum to more or less than 100%. Subjects could have more than one dose adjustment.

18 例（64%）の被験者は、ダプロデュスタットの用量を調節することなく Hgb 値が目標範囲の下限に到達した（表 21）。Hgb 値が目標範囲の下限に到達するまでに 9 例が用量調節を必要とし、8 例で 1 回、1 例で 2 回行われた。

表 21　Hgb 目標範囲の下限（10.0 g/dL）に到達するまでの用量調節（All Treated 集団）

	Daprodustat		
	Newly started dialysis (N=11)	Maintenance dialysis (N=17)	Total (N=28)
Number of subjects with dose adjustments to reach the lower boundary of the Hgb target range, n (%)	3 (27)	6 (35)	9 (32)
Number of dose adjustments to reach the lower boundary of the Hgb target range			
Mean (SD)	0.4 (0.67)	0.4 (0.50)	0.4 (0.56)
Median (Min, Max)	0.0 (0, 2)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 2)
Mode	0	0	0
Dose adjustments frequency to reach the lower boundary of the Hgb target range, n (%)			
0	8 (73)	10 (59)	18 (64)
1	2 (18)	6 (35)	8 (29)
2	1 (9)	0	1 (4)
3	0	0	0
4	0	0	0
5 or more	0	0	0

Data Source: 204716 CSR Table 2.49, Table 2.50
Note: Dose adjustment algorithm was based on HemoCue Hgb values at scheduled visits. No Hgb values measured at unscheduled visits were included.
Note: Subjects who did not reach the lower boundary of Hgb target range during treatment period were excluded from the summary.

14. 安全性の結果

14.1. 治験薬の曝露

All Treated 集団では、ダプロデュスタットの曝露期間の中央値は 169 日（範囲：169～170 日）であった（表 22）。

表 22　治験薬の曝露の要約（All Treated 集団）

		Daprodustat		
		Newly started dialysis (N=11)	Maintenance dialysis (N=17)	Total (N=28)
Daily dose (mg) [a]	n	11	17	28
	Mean (SD)	3.97 (1.343)	4.50 (1.831)	4.29 (1.650)
	Median	4.00	4.00	4.00
	Min, Max	1.7, 7.0	1.7, 9.0	1.7, 9.0
Cumulative dose (mg)	n	11	17	28
	Mean (SD)	671.3 (226.73)	759.9 (309.51)	725.1 (278.84)
	Median	676.0	676.0	676.0
	Min, Max	288, 1180	284, 1516	284, 1516
Days on study drug	n	11	17	28
	Mean (SD)	169.1 (0.30)	169.0 (0.00)	169.0 (0.19)
	Median	169.0	169.0	169.0
	Min, Max	169, 170	169, 169	169, 170
Duration (days), n (%)	>168	11 (100)	17 (100)	28 (100)

Data Source: 204716 CSR Table 1.30, Table 1.31
a. The summary statistics are calculated based on the subject average daily dose.

14.2. 有害事象

24 週間の治療期間中に 1 件以上の有害事象が発現した被験者は 25 例（89%）であった。治療期間中の有害事象の発現割合は全体的に被験者数が少ないことを考慮に入れると、透析導入被験者（82%）と維持透析被験者（94%）で同程度であった（表 23）。

表 23　有害事象の概略（All Treated 集団）

	Daprodustat		
	Newly started dialysis (N=11)	Maintenance dialysis (N=17)	Total (N=28)
On-therapy AEs, n (%)	9 (82)	16 (94)	25 (89)
On-therapy drug-related AEs, n (%)	1 (9)	1 (6)	2 (7)
On-therapy SAEs, n (%)	0 (0)	3 (18)	3 (11)
Post-therapy AEs, n (%)	1 (9)	4 (24)	5 (18)
Post-therapy SAEs, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
On-therapy AEs leading to withdrawal from study/permanent discontinuation of study treatment, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
On-therapy AESI, n (%)	1 (9)	2 (12)	3 (11)

Data Source: 204716 CSR Table 3.1, Table 3.2, Table 3.7 Table 3.9, Table 3.10, Table 3.18, Table 3.19, Table 3.21, Table 3.22, Table 3.23, Listing 9, Listing 17, Listing 21

14.2.1. 比較的よくみられた有害事象

24 週間の治療期間中に 2 例以上に発現した有害事象は上咽頭炎（9 例、32%）、感染性皮膚嚢腫、シャント閉塞及びシャント狭窄（各 2 例、7%）であった（表 24）。

透析導入被験者と維持透析被験者間では数値上の違いが認められた事象もあったが、被験者数が少なく、臨床的に意味のある傾向はみられなかった。

表 24　治療期に発現した有害事象（All Treated 集団）

System Organ Class Preferred Term	Daprodustat		
	Newly started dialysis (N=11)	Maintenance dialysis (N=17)	Total (N=28)
有害事象発現例数, n (%)	9 (82)	16 (94)	25 (89)
感染症および寄生虫症	2 (18)	12 (71)	14 (50)
上咽頭炎	1 (9)	8 (47)	9 (32)
感染性皮膚嚢腫	0 (0)	2 (12)	2 (7)
肛門膿瘍	0 (0)	1 (6)	1 (4)
蜂巣炎	0 (0)	1 (6)	1 (4)
インフルエンザ	0 (0)	1 (6)	1 (4)
歯髄炎	0 (0)	1 (6)	1 (4)
シャント感染	1 (9)	0 (0)	1 (4)
副鼻腔炎	0 (0)	1 (6)	1 (4)
扁桃炎	0 (0)	1 (6)	1 (4)
上気道感染	0 (0)	1 (6)	1 (4)
血管穿刺部位感染	0 (0)	1 (6)	1 (4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (9)	5 (29)	6 (21)
関節痛	0 (0)	1 (6)	1 (4)
背部痛	0 (0)	1 (6)	1 (4)
肛径部痛	0 (0)	1 (6)	1 (4)
四肢痛	0 (0)	1 (6)	1 (4)
関節周囲炎	0 (0)	1 (6)	1 (4)
顎関節症候群	1 (9)	0 (0)	1 (4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (9)	4 (24)	5 (18)
シャント閉塞	0 (0)	2 (12)	2 (7)
シャント狭窄	1 (9)	1 (6)	2 (7)
顔面骨骨折	0 (0)	1 (6)	1 (4)
靭帯捻挫	0 (0)	1 (6)	1 (4)
尺骨神経損傷	0 (0)	1 (6)	1 (4)
創傷	0 (0)	1 (6)	1 (4)
皮膚および皮下組織障害	2 (18)	3 (18)	5 (18)
水疱	0 (0)	1 (6)	1 (4)
紅斑	1 (9)	0 (0)	1 (4)
そう痒症	0 (0)	1 (6)	1 (4)
発疹	1 (9)	0 (0)	1 (4)
皮膚潰瘍	0 (0)	1 (6)	1 (4)
胃腸障害	2 (18)	2 (12)	4 (14)
齲歯	1 (9)	0 (0)	1 (4)
胃食道逆流性疾患	0 (0)	1 (6)	1 (4)
口唇浮腫	0 (0)	1 (6)	1 (4)
歯周病	1 (9)	0 (0)	1 (4)
嘔吐	1 (9)	0 (0)	1 (4)

System Organ Class Preferred Term	Daprodustat		
	Newly started dialysis (N=11)	Maintenance dialysis (N=17)	Total (N=28)
心臓障害	0 (0)	2 (12)	2 (7)
期外収縮	0 (0)	1 (6)	1 (4)
上室性頻脈	0 (0)	1 (6)	1 (4)
眼障害	1 (9)	1 (6)	2 (7)
結膜出血	1 (9)	0 (0)	1 (4)
網膜出血	0 (0)	1 (6)	1 (4)
臨床検査	1 (9)	1 (6)	2 (7)
血中コレステロール減少	0 (0)	1 (6)	1 (4)
血圧上昇	1 (9)	0 (0)	1 (4)
代謝および栄養障害	2 (18)	0 (0)	2 (7)
糖尿病	1 (9)	0 (0)	1 (4)
高リン酸塩血症	1 (9)	0 (0)	1 (4)
神経系障害	0 (0)	2 (12)	2 (7)
意識レベルの低下	0 (0)	1 (6)	1 (4)
三叉神経痛	0 (0)	1 (6)	1 (4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0)	1 (6)	1 (4)
穿刺部位出血	0 (0)	1 (6)	1 (4)
製品の問題	0 (0)	1 (6)	1 (4)
医療機器位置異常	0 (0)	1 (6)	1 (4)
腎および尿路障害	1 (9)	0 (0)	1 (4)
腎嚢胞	1 (9)	0 (0)	1 (4)

Data Source: 204716 CSR Table 3.1, Table 3.2
MedDRA Ver. 20.1/ MedDRA J Ver. 20.1

最初の 4 週間に 9 例（32%）で有害事象が報告された。2 例以上に発現した有害事象は上咽頭炎（3 例、11%）のみであった（表 25）。

透析導入被験者と維持透析被験者で大きな違いは認められなかった。

表 25　投与 4 週時までに発現した有害事象（All Treated 集団）

System Organ Class Preferred Term	Daprodustat		
	Newly started dialysis (N=11)	Maintenance dialysis (N=17)	Total (N=28)
有害事象発現例数, n (%)	3 (27)	6 (35)	9 (32)
感染症および寄生虫症	1 (9)	3 (18)	4 (14)
上咽頭炎	0 (0)	3 (18)	3 (11)
歯髄炎	0 (0)	1 (6)	1 (4)
シャント感染	1 (9)	0 (0)	1 (4)
心臓障害	0 (0)	1 (6)	1 (4)
期外収縮	0 (0)	1 (6)	1 (4)
胃腸障害	1 (9)	0 (0)	1 (4)
歯周病	1 (9)	0 (0)	1 (4)
臨床検査	0 (0)	1 (6)	1 (4)
血中コレステロール減少	0 (0)	1 (6)	1 (4)
代謝および栄養障害	1 (9)	0 (0)	1 (4)
高リン酸塩血症	1 (9)	0 (0)	1 (4)
神経系障害	0 (0)	1 (6)	1 (4)
意識レベルの低下	0 (0)	1 (6)	1 (4)

Data Source: 204716 CSR Table 3.4, Table 3.5
MedDRA Ver. 20.1/ MedDRA J Ver. 20.1

14.2.2. 治験薬と因果関係がある有害事象

24 週間の治療期に治験薬と因果関係がある有害事象は 2 例（7%）で発現し、その内訳は維持透析被験者 1 例（4%）に報告された血中コレステロール減少、透析導入被験者 1 例（4%）に報告された紅斑であった（表 26）。

表 26 治療期に発現した治験薬と因果関係がある有害事象（All Treated 集団）

System Organ Class Preferred Term	Daprodustat		
	Newly started dialysis (N=11)	Maintenance dialysis (N=17)	Total (N=28)
有害事象発現例数, n (%)	1 (9)	1 (6)	2 (7)
臨床検査	0 (0)	1 (6)	1 (4)
血中コレステロール減少	0 (0)	1 (6)	1 (4)
皮膚および皮下組織障害	1 (9)	0 (0)	1 (4)
紅斑	1 (9)	0 (0)	1 (4)

Data Source: 204716 CSR Table 3.9, Table 3.10
MedDRA Ver. 20.1/ MedDRA J Ver. 20.1

最初の 4 週間に報告された治験薬と因果関係がある有害事象は、1 例（4%）に発現した血中コレステロール減少であった。治療期間後に治験薬と因果関係がある有害事象は報告されなかった。

治療期間中に発現した治験薬と因果関係のある有害事象は、13.1.7.に記述した Hgb 値が 13.0 g/dL を超えた 3 例では報告されなかった。

14.2.3. 重症度別の有害事象

治療期間中に発現した有害事象のほとんどが軽度もしくは中等度であった。

14.3. 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

14.3.1. 死亡

本試験期間中に死亡は報告されなかった。

14.3.2. その他の重篤な有害事象

治療期間中の重篤な有害事象は、3 例（11%）、4 件に報告された［シャント閉塞 2 例、医療機器位置異常（眼内レンズ偏位）1 例］（表 27）。すべての重篤な有害事象は回復し、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た。

治療期間後に報告された重篤な有害事象はなかった。

表 27　治療期間中に発現した重篤な有害事象（All Treated 集団）

Subject ID	Age (y)/Sex/ Race	Preferred Term	Outcome/ Duration	Time Since 1st Dose/ Time Since Last Dose	Maximum Intensity	Action Taken/ Relation to Study Treatment
[redacted]	4[redacted]/M/ Asian	シャント閉塞	Recovered/resolved/ 3 d	164d/ 1 d	Severe	Dose not changed/ No
[redacted]	6[redacted]/F/ Asian	シャント閉塞	Recovered/resolved/ 2 d	38d/ 1 d	Severe	Dose not changed/ No
		シャント閉塞	Recovered/resolved/ 23 d	57d/ 1 d	Severe	Dose not changed/ No
[redacted]	6[redacted]/M/ Asian	医療機器位置異常	Recovered/resolved/ 6 d	122d/ 1 d	Mild	Dose not changed/ No

Data Source: 204716 CSR Listing 21
MedDRA Ver. 20.1/ MedDRA J Ver. 20.1

14.3.3.　試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

本試験において試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。

14.3.4.　特に関心のある有害事象

治療期間中に特に関心のある有害事象として血管アクセスの血栓症カテゴリに分類されるシャント閉塞が 2 例（7%）、シャント狭窄が 1 例（4%）報告された（表 28）。有害事象としてシャント狭窄は 2 例報告されたが、うち 1 例は血栓によるものではなく血管が狭くなったことにより発現したため、特に関心のある有害事象とは判断されなかった。すべてのシャント閉塞は重篤で、治験責任（分担）医師により重度と判断された。いずれも治験薬と因果関係があると判断されなかった。治療期間後に報告された特に関心のある有害事象はなかった。

表 28　治療期間中に発現した特に関心のある有害事象（All Treated 集団）

Adverse Event of Special Interest Preferred Term	Daprodustat		
	Newly started dialysis (N=11)	Maintenance dialysis (N=17)	Total (N=28)
有害事象発現例数, n (%)	1 (9)	2 (12)	3 (11)
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 (9)	2 (12)	3 (11)
シャント閉塞	0 (0)	2 (12)	2 (7)
シャント狭窄 [a]	1 (9)	0 (0)	1 (4)

Data Source: 204716 CSR Table 3.22, Table 3.23
MedDRA Ver. 20.1/ MedDRA J Ver. 20.1
NOTE: Subjects reporting one or more events of the same AE were counted once for the reported AE.
a. Although shunt stenosis was reported in 2 subjects, only 1 event was determined an AESI.

14.4. 臨床検査値の評価

14.4.1. 血液学的検査及び生化学的検査

24 週間の治療期間中に不飽和鉄結合能（UIBC）の平均値がベースラインから基準値内でわずかに上昇した。リンの平均値もベースラインから上昇した。ヘマトクリット及び赤血球の平均値は、ベースラインでは基準値を下回っていたが 24 週間の治療期にベースラインからわずかに上昇した。その他の生化学的検査、血液学的検査及びその他の臨床検査パラメータでは、24 週間の治療期中にベースラインからの注目すべき変化は認められなかった。

生化学的検査値が臨床的に重要な可能性のある基準に合致した被験者は、フェリチン（低下）、リン（上昇）及び TSAT（上昇及び低下）を除き、ほとんどみられなかった（表 29）。血液学的検査値が臨床的に重要な可能性のある基準に合致した被験者もほとんどみられなかった。

表 29　血液学的検査、生化学的検査、及びその他の臨床検査で臨床的に重要となる可能性のある基準に合致した被験者（All Treated 集団）

Test (units)	Daprodustat (N=28)		
	To low	To within range or no change	To high
Chemistry results, n (%)			
Albumin (g/L)	0	28 (100)	0
Alanine aminotransferase (IU/L)	0	28 (100)	0
Aspartate aminotransferase (IU/L)	0	28 (100)	0
Bicarbonate (mmol/L)	0	28 (100)	0
Bilirubin (µmol/L)	0	28 (100)	0
Calcium corrected (mmol/L)	1 (4)	23 (82)	4 (14)
Ferritin (µg/L)	16 (57)	12 (43)	0
Potassium (mmol/L)	0	27 (96)	1 (4)
Phosphate (mmol/L)	0	16 (57)	12 (43)
Sodium (mmol/L)	0	28 (100)	0
Transferrin saturation (%)	9 (32)	14 (50)	9 (32)
Hematology results, n (%)			
Lymphocytes (10^9/L)	2 (7)	26 (93)	0
Neutrophils (10^9/L)	0	28 (100)	0
Platelets (10^9/L)	0	28 (100)	0
Leukocytes (10^9/L)	1 (4)	27 (96)	0
Other laboratory results, n (%)			
Parathyroid hormone, intact (ng/L)	0	27 (96)	1 (4)

Data Source: 204716 CSR Table 3.29, Table 3.33, Table 3.37
Note: Subjects were counted in the worst-case category that their value changed to (low, within range or no change, or high), unless there was no change in their category. Subjects whose lab value category was unchanged (e.g., High to High), or whose value became within range, were recorded in the "To w/in Range or No Change" category. Subjects were counted twice if the subject had values that changed "To Low" and "To High", so the percentages may have not added to 100%. Subjects with a missing baseline value were assumed to have a within range value.
Note: Only iPTH was collected as other laboratory tests.

本試験の試験期間中、生化学的検査値の低下又は上昇がみられた。被験者の 25%以上で報告された臨床検査項目はリン（上昇、43%）、アルブミン（低下、39%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びクロール（いずれも低下、32%）、カリウム（上昇、32%）、鉄、LDL コレステロール及びヘプシジン（いずれも低下、29%）、ナトリウム、間接ビリルビン及び HDL コレステロール（いずれも低下、25%）であった。網状赤血球百分率（上昇、

25%）及び好中球百分率（上昇、21%）を除き、試験期間中に血液学的検査値及び他の臨床検査値が低下又は上昇した被験者はほとんど認められなかった。

14.4.2. 脂質パラメータ

総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロールは 24 週間の治療期間中、わずかに低下した（表 30）。

表 30 脂質パラメータのベースラインからの変化率（All Treated 集団）

Visit	Daprodustat (N=28)		
	Total cholesterol (mmol/L)	HDL cholesterol (mmol/L)	LDL cholesterol (mmol/L)
Baseline [a], n	28	28	28
Geometric mean [b]	4.0600	1.1194	2.1598
95% CI [c]	(3.6581, 4.5061)	(0.9828, 1.2751)	(1.8633, 2.5035)
Median	3.9307	1.0861	2.0171
Min, Max	2.819, 8.508	0.595, 2.095	1.293, 5.431
Percent Change from Baseline by Visit			
Week 4, n	28	28	28
Geometric mean [d]	-6.703	-8.959	-9.737
95% CI [e]	(-10.723, -2.501)	(-15.007, -2.479)	(-14.864, -4.301)
Median	-4.642	-6.078	-8.912
Min, Max	-40.83, 7.69	-50.00, 17.39	-46.97, 9.38
Week 12, n	28	28	28
Geometric mean [d]	-9.223	-10.446	-11.817
95% CI [e]	(-15.417, -2.576)	(-17.086, -3.273)	(-19.824, -3.010)
Median	-6.088	-9.839	-7.555
Min, Max	-52.50, 11.76	-52.50, 21.43	-60.61, 17.71
Week 24, n	28	28	28
Geometric mean [d]	-8.962	-9.895	-11.177
95% CI [e]	(-15.366, -2.074)	(-15.424, -4.006)	(-20.230, -1.096)
Median	-6.051	-11.270	-8.673
Min, Max	-55.32, 24.62	-32.14, 20.83	-71.90, 21.52

Data Source: 201716 CSR Table 3.27
a. Baseline value was derived from the latest pre-dose assessment.
b. Geometric mean: exp(mean on log scale)
c. 95% CI for geometric mean: [exp(lower limit on log scale), exp(upper limit on log scale)]
d. % change: 100*(exp(mean change on log scale)-1)
e. % change 95% CI: (100*(exp(lower limit on log scale)-1), 100*(exp(upper limit on log scale)-1))

14.4.3. 肝機能検査

試験を通して試験実施計画書に規定されている肝機能検査値に基づく中止及び追跡調査基準に合致した被験者はいなかった。

14.5. その他の安全性評価

14.5.1. バイタルサイン

投与 4 週時、12 週時、24 週時の収縮期血圧と拡張期血圧、及び心拍に、ベースラインからの変化はほとんどみられなかった（表 31）。

試験期間を通して、臨床的に重要な可能性のある基準に合致したバイタルサイン値はほとんどみられなかった（表 32）。

表 31　バイタルサインの評価時点別のベースラインからの変化量（All Treated 集団）

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

Data Source: 204716 CSR Table 3.43

Note: Baseline value was derived from the latest pre-dose assessment. The baseline value at pre- and post-dialysis was defined separately.

表 32　バイタルサインが臨床的に重要となる可能性のある基準に合致した被験者（All Treated 集団）

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

Data Source: 204716 CSR Table 3.44
a. The criteria for PCI for systolic blood pressure were <85 mmHg for lower range and >180 mmHg for upper range.
b. The criteria for PCI for diastolic blood pressure were <45 mmHg for lower range and >110 mmHg for upper range.
c. The criteria for PCI for heart rate were <40 beats/min for lower range and >110 beats/min for upper range.
Note: Subjects were counted in the worst case category that their value changed to (low, within range or no change, or high), unless there was no change in their category. Subjects whose value category was unchanged (e.g., High to High), or whose value became within range, were recorded in the "To within range or no change" category. Subjects were counted twice if the subject had values that changed "To low" and "To high", so the percentages may have not added to 100%. Subjects with missing baseline value were assumed to have within range value.

14.5.2. 12 誘導心電図

投与 12 週時及び 24 週時の心電図で臨床的に重要な異常所見が認められた被験者はいなかった。試験期間を通して心電図検査値では臨床的に重要な変化はみられず、QTc 延長も認められなかった。

14.5.3. 眼科検査

治療期間中の眼科検査の要約を表 33 に示す。

眼科医により判定された異常所見（前回の検査時から新たに発現したもの）が治療期間中に 5 例に認められ、その内訳は眼に関する事象が 2 例（網膜出血及び硝子体出血）、臨床的に重要な最良矯正視力（BCVA）の低下が 3 例、黄斑浮腫が 1 例、硝子体出血が 1 例であった（重複あり）。これらの異常所見のうち治験責任（分担）医師により有害事象として報告されたのは網膜出血のみであった。

表 33　治療期中の眼科検査の結果（All Treated 集団）

Assessment, n (%)	Daprodustat (N=28)	
	Yes	No
Ocular AE since last study examination, overall [a]	2 (7)	26 (93)
BCVA clinical decrease, overall [a]	3 (11)	25 (89)
Iris, optic disc or retinal neovascularization developed, overall [a]	0	28 (100)
Macular edema developed in either eye, overall [a]	1 (4)	27 (96)
Choroidal neovascularization developed in either eye, overall [a]	0	28 (100)
Vitreous hemorrhage developed, overall [a]	1 (4)	27 (96)
Progressive neovascularization not responsive, overall [a]	0	28 (100)
Worsen macular edema or choroidal neovascularization, overall [a]	0	28 (100)
Neovascular glaucoma developed in either eye, overall [a]	0	28 (100)
Tractional retinal detachment developed or worsened, overall [a]	0	28 (100)

Data Source: 204716 CSR Table 3.46
Note: Assessments within a window from Weeks 10-14 and Weeks 20-24 were summarized as Week 12 and Week 20, respectively.
a. Subjects were counted in the worst-case category of response (“Yes” is the worst response to questions). If subjects were assessed as 'Yes' at least once, they were categorized into “Yes” in overall.

14.5.4.　妊娠

本試験では妊娠は報告されなかった。

14.5.5.　薬物動態

Tmax は被験者間で 1 時間から 4 時間とばらつきがあった。ダプロデュスタットの曝露量には大きなばらつきがみられたが、Cmax 及び AUC は概ね用量増加に伴い増加した。

15. 結論

ダプロデュスタット 4 mg により投与開始後 4 週間で Hgb 値は安全かつ効果的に上昇し、ESA 非使用の日本人 HD 患者において 4 mg が開始用量として適切であることが示された。24 週間の治療期間を通して、ダプロデュスタットは事前に規定した用量調節方法（初回投与量、用量調節アルゴリズム、及び維持用量）に基づき少ない用量調節で Hgb 値を目標範囲に到達、維持させることが可能であった。安全性に関して、24 週間の治療期間中、ダプロデュスタットは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。有効性及び全体的な安全性の所見は透析導入被験者と維持透析被験者で概ね一致していた。

全体として ESA 非使用の日本人 HD 患者では、ダプロデュスタット 4 mg は初回用量として適切であると考えられた。本試験の結果は、腎性貧血を有する ESA 非使用の日本人 HD 患者において 24 週間のダプロデュスタットによる治療の有効性及び安全性を支持するものであった。

16. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月[redacted]日

参考文献

政金生人, 中井滋, 尾形聡ら. わが国の慢性透析療法の現況(2013 年 12 月 31 日現在). 透析会誌. 2015;48:1-32.

中井滋, 花房規男, 政金生人ら. わが国の慢性透析療法の現況(2012 年 12 月 31 日現在). 透析会誌. 2014;47:1-56.

表204716-1 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	Daprodustat Total (N=28)	Daprodustat Total (N=28)
有害事象発現例数 ANY EVENT	25 (89.3%)	2 (7.1%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	14 (50.0%)	0
上咽頭炎 Nasopharyngitis	9 (32.1%)	0
感染性皮膚嚢腫 Infected dermal cyst	2 (7.1%)	0
肛門膿瘍 Anal abscess	1 (3.6%)	0
蜂巣炎 Cellulitis	1 (3.6%)	0
インフルエンザ Influenza	1 (3.6%)	0
歯髄炎 Pulpitis dental	1 (3.6%)	0
シャント感染 Shunt infection	1 (3.6%)	0
副鼻腔炎 Sinusitis	1 (3.6%)	0
扁桃炎 Tonsillitis	1 (3.6%)	0

n (%)
Data Source: 204716 CSR Table 3.1, Table 3.9
MedDRA ver.20.1/J 20.1
Population: All Treated Subjects
mid204716_table_ae.sas 1.865.145.120

表204716-1 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	Daprodustat Total (N=28)	Daprodustat Total (N=28)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	1 (3.6%)	0
血管穿刺部位感染 Vessel puncture site infection	1 (3.6%)	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (21.4%)	0
関節痛 Arthralgia	1 (3.6%)	0
背部痛 Back pain	1 (3.6%)	0
鼠径部痛 Groin pain	1 (3.6%)	0
四肢痛 Pain in extremity	1 (3.6%)	0
関節周囲炎 Periarthritis	1 (3.6%)	0
顎関節症候群 Temporomandibular joint syndrome	1 (3.6%)	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	5 (17.9%)	0
シャント閉塞 Shunt occlusion	2 (7.1%)	0

n (%)
Data Source: 204716 CSR Table 3.1, Table 3.9
MedDRA ver.20.1/J 20.1
Population: All Treated Subjects
mid204716_table_ae.sas 1.865.145.120

表204716-1 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	Daprodustat Total (N=28)	Daprodustat Total (N=28)
シャント狭窄 Shunt stenosis	2 (7.1%)	0
顔面骨骨折 Facial bones fracture	1 (3.6%)	0
靱帯捻挫 Ligament sprain	1 (3.6%)	0
尺骨神経損傷 Ulnar nerve injury	1 (3.6%)	0
創傷 Wound	1 (3.6%)	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (17.9%)	1 (3.6%)
水疱 Blister	1 (3.6%)	0
紅斑 Erythema	1 (3.6%)	1 (3.6%)
そう痒症 Pruritus	1 (3.6%)	0
発疹 Rash	1 (3.6%)	0
皮膚潰瘍 Skin ulcer	1 (3.6%)	0

n (%)
Data Source: 204716 CSR Table 3.1, Table 3.9
MedDRA ver.20.1/J 20.1
Population: All Treated Subjects
mid204716_table_ae.sas 1.865.145.120

表204716-1 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	Daprodustat Total (N=28)	Daprodustat Total (N=28)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	4 (14.3%)	0
齲歯 Dental caries	1 (3.6%)	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	1 (3.6%)	0
口唇浮腫 Lip oedema	1 (3.6%)	0
歯周病 Periodontal disease	1 (3.6%)	0
嘔吐 Vomiting	1 (3.6%)	0
心臓障害 Cardiac disorders	2 (7.1%)	0
期外収縮 Extrasystoles	1 (3.6%)	0
上室性頻脈 Supraventricular tachycardia	1 (3.6%)	0
眼障害 Eye disorders	2 (7.1%)	0
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	1 (3.6%)	0

n (%)
Data Source: 204716 CSR Table 3.1, Table 3.9
MedDRA ver.20.1/J 20.1
Population: All Treated Subjects
mid204716_table_ae.sas 1.865.145.120

表204716-1 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	Daprodustat Total (N=28)	Daprodustat Total (N=28)
網膜出血 Retinal haemorrhage	1 (3.6%)	0
臨床検査 Investigations	2 (7.1%)	1 (3.6%)
血中コレステロール減少 Blood cholesterol decreased	1 (3.6%)	1 (3.6%)
血圧上昇 Blood pressure increased	1 (3.6%)	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	2 (7.1%)	0
糖尿病 Diabetes mellitus	1 (3.6%)	0
高リン酸塩血症 Hyperphosphataemia	1 (3.6%)	0
神経系障害 Nervous system disorders	2 (7.1%)	0
意識レベルの低下 Depressed level of consciousness	1 (3.6%)	0
三叉神経痛 Trigeminal neuralgia	1 (3.6%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	1 (3.6%)	0

n (%)
Data Source: 204716 CSR Table 3.1, Table 3.9
MedDRA ver.20.1/J 20.1
Population: All Treated Subjects
mid204716_table_ae.sas 1.865.145.120

表204716-1 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	Daprodustat Total (N=28)	Daprodustat Total (N=28)
穿刺部位出血 Puncture site haemorrhage	1 (3.6%)	0
製品の問題 Product issues	1 (3.6%)	0
医療機器位置異常 Device dislocation	1 (3.6%)	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	1 (3.6%)	0
腎嚢胞 Renal cyst	1 (3.6%)	0

n (%)
Data Source: 204716 CSR Table 3.1, Table 3.9
MedDRA ver.20.1/J 20.1
Population: All Treated Subjects
mid204716_table_ae.sas 1.865.145.120

PHI112844試験

PHI112844 試験

1. 治験の標題

A phase IIa, randomized, single-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the safety, pharmacokinetics, and efficacy of 28-Day repeat oral doses of GSK1278863A in anemic pre-dialysis and hemodialysis-dependent patients.

2. 報告書番号

2011N128127_00

3. 実施医療機関

本試験は多施設共同治験であり、オーストラリア、ニュージーランド、インド及びロシアで実施した。

4. 公表文献

Brigandi RA, Johnson B, Oei C, et.al. A Novel Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Inhibitor (GSK1278863) for Anemia in CKD: A 28-Day, Phase 2A Randomized Trial. Am J Kidney Dis. 2016 Jun;67(6):861-71.

5. 治験期間

最初の被験者の最初の来院日：2010 年 3 月 12 日
最初の被験者の最初の投与日：2010 年 4 月 13 日
最後の被験者の最後の来院日：2011 年 2 月 2 日

6. 開発のフェーズ

第 IIa 相

7. 目的

主要目的：

慢性腎臓病（CKD）に伴う貧血患者を対象とした長期有効性及び安全性試験において使用する GSK1278863A（ダプロデュスタット）の治療アルゴリズムの推奨開始用量を、以下に基づき決定する。

- 28 日間連続投与後のダプロデュスタットの薬力学（PD）／短期有効性を特徴づける
- 安全性及び忍容性を評価する

副次目的：

- ダプロデュスタット反復投与時の薬物動態（PK）を特徴づける
- ダプロデュスタット反復投与後の PK パラメータの用量比例性について検討する
- ダプロデュスタット反復投与の赤血球生成マーカーに対する効果を特徴づける：エリスロポエチン（EPO）、網状赤血球絶対値、ヘマトクリット、総赤血球
- ダプロデュスタット反復投与と他の PD エンドポイントとの関連を調査する：バイオマーカー［例：血管内皮増殖因子（VEGF）、ヘプシジン］、鉄動員マーカー［例：総鉄結合能（TIBC）、トランスフェリン飽和度（TSAT）、血清鉄、血清フェリチン］、その他のマーカー［胎児型ヘモグロビン（Hgb）、C 反応性蛋白（CRP）］
- 安全性パラメータ及び PD エンドポイントにおける濃度－効果の関連を調査する

8. 治験方法

本試験はダプロデュスタットを 28 日間反復経口投与したときの安全性、PK 及び有効性を評価する第 II 相、無作為化、単盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。本試験は並行して実施する 2 つのパートで構成された。パート 1 とそれに続くパート 3 では、ステージ 3 又は 4 の CKD に伴う貧血を有する透析前の患者に対するダプロデュスタットの効果について検討した。ステージ 5 の腎疾患の保存期患者は個々に判断した。並行して実施したパート 2 とそれに続くパート 4 では、ステージ 5 の CKD の透析患者に対するダプロデュスタットの効果について検討した。いずれのパートでも、被験者は投与期間終了後に 28 日間の追跡調査を受けた。

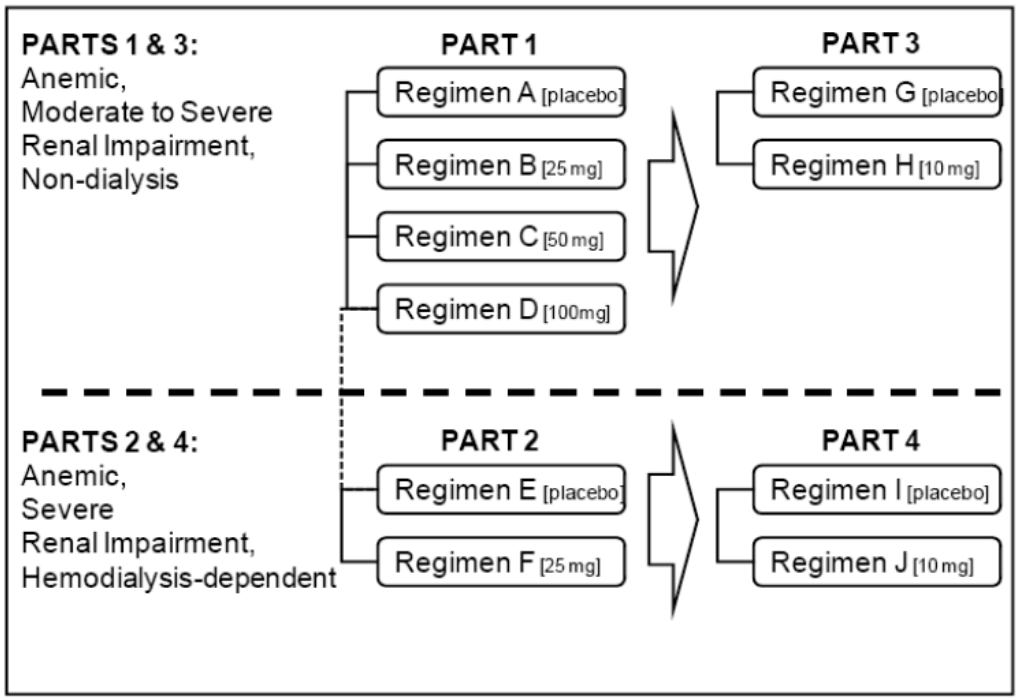


図 1　　試験の概略図

PHI112844 試験は 4 つのパートで構成された。バリデーションされたソフトウェアにより試験開始前に作成された割付け表に従い、被験者をいずれかの治療レジメンに割り当てた。パート 1 ではプラセボ又は実薬に 1：7.5 の比で、パート 2～4 では 1：5 の比で割り付けた。いずれのパートでも、被験者は表 1 に従いダプロデュスタット又は対応するプラセボを 1 日目から 28 日目まで 1 日 1 回服用した。

表 1　治療レジメンの一覧

Part 1: Anemic, Moderate to Severe Renal Impairment, Non-Dialysis		
Regimen	Dose	Number of Subjects
A	Placebo	10
B	25 mg Daprodustat	25
C	50 mg Daprodustat	25
D	100 mg Daprodustat	25
Part 2: Anemic, Severe Stage 5 Renal Impairment, Hemodialysis-Dependent		
Regimen	Dose	Number of Subjects
E	Placebo	5
F	25 mg Daprodustat	25
Part 3: Anemic, Moderate to Severe Renal Impairment, Non-Dialysis		
Regimen	Dose	Number of Subjects
G	Placebo	3
H	10 mg Daprodustat	15
Part 4: Anemic, Severe Stage 5 Renal Impairment, Hemodialysis-Dependent		
Regimen	Dose	Number of Subjects
I	Placebo	3
J	10 mg Daprodustat	15

9. 診断及び主要な組入れ基準

以下に該当する被験者を組み入れた。

a. パート 1 及び 3：Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）簡易式による推定糸球体濾過量（eGFR）に基づき中等度から重度の腎障害［米国腎臓財団（NKF）の Kidney Diseases Outcomes Quality Initiative（KDOQI）のステージ 3 又は 4 に相当し、透析を受けていない］と判定され、治験薬初回投与から 8 週間以上透析を受ける予定がない患者。ステージ 5 の保存期患者で eGRF が 10～15 mL/min/1.73 m^2 の場合も、個々に判断し、パート 1 及び 3 に適格とした。

b. パート 2 及び 4：重度の腎機能障害でスクリーニングの 1 ヵ月前から透析治療を安定して受けている患者（透析治療への移行を予定している患者）又はスクリーニングの 3 ヵ月前から透析治療を安定して受けている患者（緊急に透析治療を受ける患者）。これらの被験者は NKF KDOQI のステージ 5 に相当する。

c. 病歴、理学的検査、臨床検査及び循環器系のモニタリングにより、潜在する腎機能障害や慢性疾患を考慮した上で、他の点では健康又は臨床的に安定していると責任・経験のある医師により判定された患者。

d. 臨床検査値が臨床的に安定していると治験責任医師が判断した被験者。特に、臨床的な異常や検査値が患者の潜在する腎機能障害と関連する場合。

e. 妊娠可能でない女性、又は避妊を行うことに同意した妊娠可能な女性。男性の場合も避妊を行うことに同意が必要である。
f. 赤血球造血刺激因子製剤（ESA 注射剤）の投与経験がない、又は試験期間中の ESA 注射剤の投与中止に同意した患者。
g. Hgb が 11.0 g/dL 以下、ビタミン B12 又は葉酸の減少がない、フェリチンが 40 µg/L 以上（TSAT の値を問わない）か、又はフェリチンが 25～39 µg/L で TSAT が 20%以上。

10. 治療及び投与

治験薬、用量、投与方法、バッチ番号：

ダプロデュスタット 10、25、50 又は 100 mg を 1 日 1 回経口投与した。

以下のダプロデュスタット錠を使用した：5 mg 錠（バッチ番号 101259544、101259544）、25 mg 錠（バッチ番号 091234732）、100 mg 錠（バッチ番号 091234789）

投与期間：

治験薬（ダプロデュスタット又はプラセボ）を 1 日 1 回 28 日間経口投与した。

対照薬、用量、投与方法、バッチ番号：

ダプロデュスタット錠 3 用量すべてに対応するプラセボ錠（バッチ番号 091234733、091234734、101259582、101259582）を 1 日 1 錠投与した。

11. 評価基準

主要評価項目：

- ダプロデュスタットの PD／短期有効性エンドポイント：Hgb のベースラインからの上昇量が目標に到達するレスポンス率、Hgb 測定値、上昇率、ベースラインからの最大変化量、投与中止後の下降率
- ダプロデュスタットの安全性及び忍容性エンドポイント：有害事象、臨床検査［血液学的検査、血液生化学検査、尿検査（可能な場合）］、バイタルサイン（血圧及び心拍数）、心電図、臨床的モニタリング／観察

副次評価項目：

- 1、15、22 日目のスパース採血法を用いた母集団 PK 解析によるパラメータの推定
- EPO 測定値及びベースラインからの変化量、網状赤血球、ヘマトクリット及び総赤血球の変化量及び変化率
- VEGF、ヘプシジン、TIBC、TSAT、血清鉄、血清フェリチン、胎児型 Hgb（必要に応じて）の測定値及びベースラインからの変化量（胎児型 Hgb は総 Hgb に対する割合についても評価する）

12. 統計手法

本試験は、ステージ 3～5 の保存期 CKD 患者に 28 日間投与した後の真の Hgb の上昇量（ベースラインから 29 日目までの変化量）が 1.12 g/dL である場合に、レスポンス率が 55%を超える確率が 90%となるようにデザインされた。

また、本試験では本剤の忍容性を検討し、透析中のステージ 5 の腎障害患者におけるレスポンス率についても探索的に検討した。目標とするレスポンス率［28 日間投与後に Hgb の上昇量（ベースラインから 29 日目までの変化量）が 0.5 g/dL より大きくなる確率］は 55%とした。プラセボ又はダプロデュスタットが投与された透析中の被験者におけるレスポンス率の違いについても評価することとした。

目標症例数の設定根拠

本試験の目標症例数は健康被験者を対象とした試験の予備的なデータ（PHI112842 試験でダプロデュスタット 50 mg/日を経口投与したコホート 2）に基づき設定した。ダプロデュスタットを 14 日間投与した後の Hgb の被験者内の分散は 0.06～0.15、被験者間の分散は 0.05 であった。

【パート 1 及び 3】

4 週間投与後に Hgb がベースラインから 1 g/dL を超えて上昇した場合をレスポンス有りと定義した。レスポンスが得られる確率の推定値を被験者レベルで求め、その平均を集団におけるレスポンス率の推定値とした。目標としたレスポンス率は 55%であり、症例数 25 例のとき、レスポンス率が 55%を超える確率は、真の Hgb 上昇量が 1.09 g/dL を超える場合は 80%超、1.12 g/dL を超える場合は 90%超となる。症例数 5 例のとき、真の Hgb 上昇量が 1.20 g/dL 以上であれば、レスポンス率が 55%を超える確率が 90%超となる。

【パート 2 及び 4】

4 週間投与後に Hgb がベースラインから 0.5 g/dL を超えて上昇した場合をレスポンス有りと定義した。レスポンスが得られる確率の推定値を被験者レベルで求め、その平均を集団におけるレスポンス率の推定値とした。目標としたレスポンス率は 55%であり、症例数 25 例のとき、レスポンス率が 55%を超える確率は、真の Hgb 上昇量が 0.54 g/dL 以上であれば 80%超、0.56 g/dL 以上であれば 90%超である。症例数 5 例のとき、真の Hgb 上昇量が 0.60 g/dL 以上であれば、レスポンス率が 55%を超える確率は 90%超である。

中間解析

正式な中間解析は計画しなかった。しかし、試験期間中、各実薬コホートで最初の 5 例が完了した時点、その後は 2 週ごとにカットオフし、完了例に対して主要評価項目である Hgb の上昇に関するベイズ解析を行うこととした。

パート 1 及び 3 については、レスポンス率 55%となった場合（ベースラインからの Hgb 上昇が 1 g/dL を超える確率が 55%を超えた場合と定義）、主要評価項目を達成したと判断することとした。

パート 2 及び 4 でも同様に、レスポンス率 55%となった場合（ベースラインからの Hgb 上昇が 0.5 g/dL を超える確率が 55%を超えた場合と定義）、主要評価項目を達成したと判断することとした。

パート 1 では、ダプロデュスタット投与例 12 例とプラセボ投与例 5 例のデータをレビューした後のダプロデュスタット投与例の平均値がプラセボ投与例の平均値より高くなる確率が 60%未満であった場合、そのレジメンについては中止することとした。

解析対象集団

All Randomized はすべての選択・除外基準を満たし、試験参加に同意し、無作為化番号が割り当てられたすべての被験者（治験薬投与の有無を問わない）と定義した。本集団は被験者の内訳と解析対象集団の集計で用いた。

Safety 集団は、無作為化された被験者のうち治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者と定義した。本集団は安全性／忍容性及び人口統計学的特性、ベースラインデータの集計で用いた。

PK 集団は、Safety 集団のうち試験中に PK 評価用の採血を受け、定量下限を上回る測定可能な血漿中濃度が得られた被験者と定義した。本集団は PK の解析で用いた。

PD 集団は、Safety 集団のうち投与後の測定可能な PD データ（EPO、VEGF、Hgb、胎児型 Hgb、網状赤血球、ヘマトクリット、総赤血球、ヘプシジン、TIBC、TSAT、血清鉄、血清フェリチン）が 8 日目に得られた被験者、又は治験実施計画書に従い少なくとも 8 日目まで投与された後に得られた被験者と定義した。本集団は PD データの集計、プロット、一覧表の作成で用いた。

PK/PD 集団は、1、15、22 日目の投与前及び投与後に PK 及び PD の評価を受けた被験者とした。PK/PD 集団に含まれない被験者では 1、15、22 日目に投与前の PD 評価のみを行った。

Efficacy 集団は治験実施計画書に規定された 28 日間の投与（28 回）を完了し、治験実施計画書に規定された 29 日目のすべての評価と臨床検査を実施したすべての被験者と定義した。

有効性

Hgb データは被験者の状態、用量及び採血時間ごとに要約した。保存期（ND）集団では 4 週間投与後のベースラインからの Hgb 上昇量が 1 g/dL を超えた被験者、透析（HD）集団では 4 週間投与後のベースラインからの Hgb 上昇量が 0.5 g/dL を超えた被験者をレスポンダーと定義した。レスポンダーの割合を被験者の状態、投与群、採血時間別にカイ二乗検定により比較した。ベースラインから投与 4 週時までの Hgb 上昇量（g/dL）が 0 未満、0～0.5、0.5 超～1.0、1.0 超～1.5、1.5 超～2.0、2.0 超～3.0、3.0 超であった被験者の割合についても評価した。22～36 日目のベースラインからの Hgb 最大上昇量の解析においても、これらの Hgb 値の層を使用した。

Hgb 測定値、ベースラインからの変化量、ベースラインからの最大変化量は被験者の状態別に共分散分析（ANCOVA）により解析した。Hgb 測定値とベースラインからの変化量は治療、時間、時間ごとの治療、ベースライン評価を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルにより解析した。ダプロデュスタットの各用量とのすべての pair-wise 比較では、点推定値と 95%信頼区間を示した。プラセボ群として、被験者集団内（ND 又は HD）でプラセボを投与されたすべての被験者のデータを併合したものを用いた。ベースラインからの最大変化量は治療とベースライン評価を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルにより解析した。

各被験者に対してベイズ回帰分析を実施した。

$$Y_{ij} \overset{ind}{\sim} N(\beta_{0i} + \beta_{1i} x_{ij}, \sigma_i^2)$$

Y_{ij} は被験者 i の時間 j における Hgb 値、χ_{ij} はスクリーニングからの日数を示す。下記のパラメータには無情報事前分布を使用した。

$$\beta_{0i} \sim N(0,10^6)$$

$$\beta_{1i} \sim N(0,10^6)$$

$$\sigma^{-2} \sim Gamma(10^{-4},10^{-4})$$

各被験者における 28 日後のベースラインからの平均変化を $\delta_i = 28\beta_{1i}$ により推定し、δ_i が 0.5、1、2 ng/mL 超となる事後確率を推定した。主要な有効性の指標は各用量に対して 28 日後のベースラインからの平均変化が 1 を超える確率であった。

本試験の PD データは EPO、網状赤血球（絶対値及び%）、赤血球、Hgb、ヘマトクリット、TIBC、不飽和鉄結合能（UIBC）、血清鉄、TSAT、血清フェリチン、VEGF、ヘプシジンであった。加えて、胎児型 Hgb と CRP を探索的な PD データとした。

すべての PD 解析では PD 集団を用い、被験者の状態（ND 又は HD）により層別した。治験実施計画書に規定した投与を完了した被験者では、PD データ（臨床検査値を含む）は 36 日目又は 57 日目まで（利用可能な直近のデータ）に収集されたものを含めた。投与を途中で中止した被験者では、最終投与から 10 日後までデータを収集した。

網状赤血球の作図において、投与を途中で中止した被験者では、最終投与から 1 日後のデータまでを含めた。28 日間の投与を完了した被験者では、36 日目と 57 日目のデータをプロットした。

EPO、網状赤血球（絶対値）、ヘマトクリット、総赤血球、VEGF、ヘプシジン、TIBC、TSAT、血清鉄、血清フェリチンは、治療、時間、時間ごとの治療、ベースライン評価を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用い、ANCOVA により被験者の状態別に解析した。ダプロデュスタットの各用量についてのすべての pair-wise 比較では、点推定値と 95%信頼区間を示した。

安全性

安全性の解析は Safety 集団を対象とした。試験期間中に報告された、投与開始後に発現した有害事象の頻度、重症度（軽度・中等度・重度）、治験薬との因果関係（関連あり、多分関連あり、多分関連なし、関連なし）により安全性及び忍容性を評価した。更に、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床モニタリング／観察についても実施した。

有害事象は ICH 医薬用語集（MedDRA）ver.12.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）によりコーディングし、分類した。

有害事象、治験薬と因果関係がある（多分関連あり、関連あり、欠測）有害事象について、1 回以上発現した被験者数及び割合を示した。

死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止及び／又は治験中止に至った有害事象、胃腸関連の有害事象［胃腸出血、便潜血陽性、腹痛（一過性、軽微なものを除く）］の一覧を作成した。

薬物動態

健康成人を対象とした 2 つの第 I 相試験［PHX111427 試験（単回投与）及び PHI112842（反復投与）］、腎機能低下患者を対象とした単回投与の PHI112843 試験、腎機能不全の患者を対象とした本 PHI112844 試験のデータを用いて母集団 PK 解析を行い、別の報告書を作成した。

13. 治験対象集団の結果

13.1. 被験者の内訳

ND 集団では 70 例が組み入れられ、各治療レジメンに無作為化された。HD 集団では 37 例が組み入れられ、各治療レジメンに無作為化された。ND 集団及び HD 集団の被験者の内訳を表 2 及び表 3 にそれぞれ示す。なお、その他の理由（Other）による中止については「14. 有効性（薬力学）の結果」に記載する。

表 2　ND 集団の被験者の内訳（Safety 集団）

	Placebo (N=9)	10 mg (N=17)	25 mg (N=14)	50 mg (N=15)	100 mg (N=15)	Total (N=70)
Subjects randomized and treated, n (%)	9 (100.0)	17 (100.0)	14 (100.0)	15 (100.0)	15 (100.0)	70 (100.0)
Final subject status, n (%):						
Completed Study	8 (88.9)	13 (76.5)	5 (35.7)	6 (40.0)	6 (40.0)	38 (54.3)
Withdrawn	1 (11.1)	4 (23.5)	9 (64.3)	9 (60.0)	9 (60.0)	32 (45.7)
Reason for early termination, n (%):						
Adverse event	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)	2 (13.3)	4 (5.7)
Withdrawal by subject	0	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (2.9)
Withdrew consent	0	0	0	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (4.3)
Other	1 (11.1)	4 (23.5)	8 (57.1)	6 (40.0)	4 (26.7)	23 (32.9)

Data Source: PHI112844 CSR Table 14.1.1

表 3　　HD 集団の被験者の内訳（Safety 集団）

	Placebo (N=6)	10 mg (N=19)	25 mg (N=12)	Total (N=37)
Subjects randomized and treated, n (%):	6 (100.0)	19 (100.0)	12 (100.0)	37 (100.0)
Final subject status, n (%):				
Completed Study	4 (66.7)	17 (89.5)	5 (41.7)	26 (70.3)
Withdrawn	2 (33.3)	2 (10.5)	7 (58.3)	11 (29.7)
Reason for early termination, n (%):				
Adverse event	2 (33.3)	0	1 (8.3)	3 (8.1)
Withdrawal by subject	0	0	0	0
Withdrew consent	0	0	0	0
Other	0	2 (10.5)	6 (50.0)	8 (21.6)

Data Source: PHI112844 CSR Table 14.1.1

13.2. 解析対象集団

ND 集団及び HD 集団の解析対象集団を表 4 に示す。

表 4　　解析対象集団

Non-dialysis	Placebo (N=9)	10 mg (N=17)	25 mg (N=14)	50 mg (N=15)	100 mg (N=15)	Total (N=70)
Safety Population	9 (100.0)	17 (100.0)	14 (100.0)	15 (100.0)	15 (100.0)	70 (100.0)
PK Concentration Population	0	6 (35.3)	5 (35.7)	6 (40.0)	5 (33.3)	22 (31.4)
PKPD Subset Population	5 (55.6)	6 (35.3)	5 (35.7)	6 (40.0)	5 (33.3)	27 (38.6)
PD Population	9 (100.0)	17 (100.0)	13 (92.9)	12 (80.0)	13 (86.7)	64 (91.4)
Efficacy Population	9 (100.0)	14 (82.4)	11 (78.6)	7 (46.7)	8 (53.3)	49 (70.0)

Hemodialysis	Placebo (N=6)	10 mg (N=19)	25 mg (N=12)	Total (N=37)
Safety Population	6 (100.0)	19 (100.0)	12 (100.0)	37 (100.0)
PK Concentration Population	0	16 (84.2)	12 (100.0)	28 (75.7)
PKPD Subset Population	5 (83.3)	16 (84.2)	12 (100.0)	33 (89.2)
PD Population	6 (100.0)	18 (94.7)	12 (100.0)	36 (97.3)
Efficacy Population	5 (83.3)	17 (89.5)	9 (75.0)	31 (83.8)

Data Source: PHI112844 CSR Table 14.1.2, Listing 4
n (%)

13.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

ND 集団及び HD 集団の人口統計学的特性の要約を表 5 及び表 6 にそれぞれ示す。

表 5　ND 集団の人口統計学的特性の要約（Safety 集団）

	Placebo (N=9)	10 mg (N=17)	25 mg (N=14)	50 mg (N=15)	100 mg (N=15)	Total (N=70)
Age in years, Mean±SD	54.7±17.26	54.6±14.23	57.4±14.29	63.6±12.20	62.1±12.38	58.7±13.98
Sex, n (%)						
Female	3 (33.3)	12 (70.6)	10 (71.4)	6 (40.0)	6 (40.0)	37 (52.9)
Male	6 (66.7)	5 (29.4)	4 (28.6)	9 (60.0)	9 (60.0)	33 (47.1)
Race, n (%)						
White	5 (55.6)	11 (64.7)	9 (64.3)	12 (80.0)	11 (73.3)	48 (68.6)
Asian	3 (33.3)	6 (35.3)	5 (35.7)	3 (20.0)	4 (26.7)	21 (30.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Island	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (1.4)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.4)
Not Hispanic or Latino	9 (100.0)	17 (100.0)	14 (100.0)	15 (100.0)	14 (93.3)	69 (98.6)
Height in cm, Mean±SD	168.18±9.353	159.94±7.521	161.24±7.164	165.13±9.311	164.44±6.604	163.40±8.213
Weight in kg, Mean±SD	70.87±16.635	64.19±10.386	71.22±18.453	74.77±16.714	71.72±15.284	70.32±15.428
BMI in kg/m^2, Mean±SD	25.07±5.711	25.17±4.307	27.05±5.899	27.29±5.078	26.79±6.969	26.31±5.520
eGFR in mL/min/1.73 m^2, Mean±SD	24.3±10.57	25.4±12.96	20.7±8.85	28.0±9.02	19.7±6.41	23.7±10.08

Data Source: PHI112844 CSR Table 14.1.3
SD: Standard deviation, BMI: Body mass index

表 6　HD 集団の人口統計学的特性の要約（Safety 集団）

	Placebo (N=6)	10 mg (N=19)	25 mg (N=12)	Total (N=37)
Age in years, Mean±SD	57.2±7.03	50.2±9.83	50.0±12.01	51.3±10.30
Sex, n (%)				
Female	4 (66.7)	8 (42.1)	4 (33.3)	16 (43.2)
Male	2 (33.3)	11 (57.9)	8 (66.7)	21 (56.8)
Race, n (%)				
White	5 (83.3)	13 (68.4)	12 (100.0)	30 (81.1)
Asian	1 (16.7)	6 (31.6)	0	7 (18.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Island	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	0	0	0	0
Not Hispanic or Latino	6 (100.0)	19 (100.0)	12 (100.0)	37 (100.0)
Height in cm, Mean±SD	167.83±4.119	165.47±8.878	169.92±9.070	167.30±8.426
Weight in kg, Mean±SD	73.52±12.505	65.43±11.841	71.82±13.282	68.81±12.589
BMI in kg/m^2, Mean±SD	26.18±4.908	23.83±3.425	24.84±4.020	24.54±3.859
eGFR in mL/min/1.73 m^2, Mean±SD[1]	No data	No data	9.6±3.78	9.6±3.78

Data Source: PHI112844 CSR Table 14.1.3
1. eGFR calculation was not a requirement and not done (nd) for some subjects in the hemodialysis-dependent group.

14. 有効性（薬力学）の結果

14.1. 主要評価項目

ヘモグロビン

すべてのダプロデュスタット群を通して、Hgb に関する中止基準に複数の被験者が合致し、治験を早期に中止した。これらの中止基準は「いずれかの 2 週間における Hgb 上昇量が 1.0 g/dL を超えた場合」又は「Hgb 測定値が 13.5 g/dL を超えた場合」であった（注：組入れ基準ではベースラインの Hgb 測定値が 11.0 g/dL 以下の被験者と規定した）。これらの中止は本剤の薬力学的反応が強力であることを示している。

その他の理由による中止例の内訳を表 7 に示す。その他の理由による中止例のほとんどが Hgb の上昇によるものであった。ND 集団では Hgb 上昇による中止例（30%）が有害事象（6%）や同意撤回（7%）による中止例に比べて非常に多かった。HD 集団でも同様に、Hgb 上昇による中止例（22%）が有害事象（8%）や同意撤回（0%）による中止例に比べて非常に多かった。

表 7　　中止理由「Other」の内訳（Safety 集団）

Non-dialysis “Other” Reason For Early Termination	Placebo (N=9)	10 mg (N=17)	25 mg (N=14)	50 mg (N=15)	100 mg (N=15)	Total (N=70)
Discontinuation: high rate of hemoglobin rise	-	4 (24)	7 (50)	4 (27)	4 (27)	19 (27)
Discontinuation: high hemoglobin level	-	-	-	2 (13)	-	2 (3)
Non-hemoglobin related	1 (11)	-	1 (7)	-	-	2 (3)
“Other” Total	1 (11)	4 (24)	8 (57)	6 (40)	4 (27)	23 (33)

Hemodialysis “Other” Reason For Early Termination	Placebo (N=6)	10 mg (N=19)	25 mg (N=12)	Total (N=37)
Discontinuation: high rate of hemoglobin rise	-	2 (11)	6 (50)	8 (22)
“Other” Total	0	2 (11)	6 (50)	8 (22)

Data Source: PHI112844 CSR Table 14.1.1, Listing 5

中止した被験者が多く、主要評価項目の解析には 28 日間の投与をすべて受けた被験者と 22 日目から 28 日目の間に中止した被験者を含めた。22 日目より前に Hgb の上昇量が 1.0 g/dL を超えたことにより中止した被験者は解析には含めなかった。これらの被験者が投与を続けた場合、主要評価項目の解析では肯定的な結果に貢献したと考えられる。

ND 集団における 28 日間投与後の Hgb 上昇量が 1.0 g/dL となる確率を表 8、HD 集団における 28 日間投与後の Hgb 上昇量が 0.5 g/dL となる確率を表 9 に示す。確率が 55%を超えたのは ND 集団、HD 集団ともに 25 mg 群のみであった。

表 8　ND 集団における 28 日間投与後の Hgb 上昇量が 1.0 g/dL となる確率（Efficacy 集団）

Parameter Statistics		Placebo (N=9)	10 mg (N=14)	25 mg (N=11)	50 mg (N=7)	100 mg (N=8)
Probability Density for Non-Dialysis Population 1.0 g/dL Hemoglobin Increase after 28 Doses of Study Drug	Probability	0.04	0.40	0.80	0.38	0.29

Data Source: PHI112844 CSR Table 12.19.1.1

表 9　HD 集団における 28 日間投与後の Hgb 上昇量が 0.5 g/dL となる確率（Efficacy 集団）

Parameter Statistics		Placebo (N=5)	10 mg (N=17)	25 mg (N=9)
Probability Density for Hemodialysis Population 0.5 g/dL Hemoglobin Increase after 28 Doses of Study Drug	Probability	0.05	0.32	0.63

Data Source: PHI112844 CSR Table 12.19.1.2

しかし、ダプロデュスタットを 22 日間を超えて投与された被験者の多くで、29 日目に Hgb が 1.0 g/dL（ND 集団）又は 0.5 g/dL（HD 集団）上昇していた。ND 集団でベースラインからの Hgb 上昇量が 1 g/dL を超えた被験者の割合を表 10、HD 集団でベースラインからの Hgb 上昇量が 0.5 g/dL を超えた被験者の割合を表 11 にそれぞれ示す。22～36 日目に観察されたベースラインからの最大変化量を考慮した場合、より高いレスポンス率が得られたと考えられる。

更に、Hgb のベースラインからの平均変化量は ND 集団の 50 mg 群を除くすべてのダプロデュスタット群で 1.0 g/dL を超え（1.66～2.66 g/dL）、HD 集団のすべてのダプロデュスタット群で 0.5 g/dL を超えていた（0.84～1.60 g/dL）。

表 10　ND 集団においてベースラインからの Hgb 上昇量が 1 g/dL を超えた被験者の割合（Efficacy 集団）

Hemoglobin (g/dL) Responder Rate	Placebo (N=9)	10 mg (N=14)	25 mg (N=11)	50 mg (N=7)	100 mg (N=8)	Total (N=49)
At Day 29						
Total Number, n (%)	0	8 (57.1)	4 (36.4)	1 (14.3)	4 (50.0)	17 (34.7)
>1.0 - 1.5 g/dL, n (%)	0	1 (7.1)	0	1 (14.3)	2 (25.0)	4 (8.2)
>1.5 - 2.0 g/dL, n (%)	0	2 (14.3)	2 (18.2)	0	0	4 (8.2)
>2.0 - 3.0 g/dL, n (%)	0	3 (21.4)	0	0	0	3 (6.1)
>3.0 g/dL, n (%)	0	2 (14.3)	2 (18.2)	0	2 (25.0)	6 (12.2)
Maximum Change from Day 22 to Day 36						
Total Number, n (%)	0	11 (78.6)	10 (90.9)	5 (71.4)	5 (62.5)	31 (63.3)
>1.0 - 1.5 g/dL, n (%)	0	1 (7.1)	0	3 (42.9)	3 (37.5)	7 (14.3)
>1.5 - 2.0 g/dL, n (%)	0	2 (14.3)	5 (45.5)	0	0	7 (14.3)
>2.0 - 3.0 g/dL, n (%)	0	6 (42.9)	1 (9.1)	2 (28.6)	0	9 (18.4)
>3.0 g/dL, n (%)	0	2 (14.3)	4 (36.4)	0	2 (25.0)	8 (16.3)

Data Source: PHI112844 CSR Table 12.1.6
1. Response defined as > 1.0 g/dL hemoglobin increase above baseline
2. Excludes assessments that occurred 10 or more days after end of treatment

表 11　HD 集団においてベースラインからの Hgb 上昇量が 0.5 g/dL を超えた被験者の割合（Efficacy 集団）

Hemoglobin (g/dL) Responder Rate	Placebo (N=5)	10 mg (N=17)	25 mg (N=9)	Total (N=31)
At Day 29				
Total Number, n (%)	0	11 (64.7)	3 (33.3)	14 (45.2)
>0.5 - 1.0 g/dL, n (%)	0	3 (17.6)	0	3 (9.7)
>1.0 - 1.5 g/dL, n (%)	0	4 (23.5)	1 (11.1)	5 (16.1)
>1.5 - 2.0 g/dL, n (%)	0	3 (17.6)	0	3 (9.7)
>2.0 - 3.0 g/dL, n (%)	0	1 (5.9)	1 (11.1)	2 (6.5)
>3.0 g/dL, n (%)	0	0	1 (11.1)	1 (3.2)
Maximum Change from Day 22 to Day 36				
Total Number, n (%)	0	12 (70.6)	8 (88.9)	20 (64.5)
>0.5 - 1.0 g/dL, n (%)	0	1 (5.9)	1 (11.1)	2 (6.5)
>1.0 - 1.5 g/dL, n (%)	0	6 (35.3)	2 (22.2)	8 (25.8)
>1.5 - 2.0 g/dL, n (%)	0	0	0	0
>2.0 - 3.0 g/dL, n (%)	0	5 (29.4)	3 (33.3)	8 (25.8)
>3.0 g/dL, n (%)	0	0	2 (22.2)	2 (6.5)

Data Source: PHI112844 CSR Table 12.1.6
1. Response defined as > 0.5 g/dL hemoglobin increase above baseline
2. Excludes assessments that occurred 10 or more days after end of treatment

ND 集団における各評価時点の Hgb のベースラインからの平均変化量を表 12、Hgb 平均値（+SD）を図 2 に示す。ND 集団では、すべてのダプロデュスタット群で Hgb の平均値は試験期間を通してベースライン値よりも高く、一方プラセボ群ではベースライン値と同程度か、もしくは低かった。15 日目までにダプロデュスタット群の 95%信頼区間はプラセボ群を上回り、プラセボ群と重複しなかった。平均値及びベースラインからの変化量はダプロデュスタット群の間で異なっていたが、95%信頼区間は重なっていた。

HD 集団における各評価時点の Hgb のベースラインからの平均変化量を表 13、Hgb 平均値（+SD）を図 3 に示す。HD 集団では、プラセボ群の Hgb 平均値はベースライン値と同程度か、もしくは低下した。15 日目までにダプロデュスタット群の 95%信頼区間はプラセボ群を上回り、プラセボ群と重複しなかった。平均値及びベースラインからの変化量はダプロデュスタット群の間で異なっていたが、95%信頼区間は重なっていた。

表 12　ND 集団における各評価時点の Hgb のベースラインからの平均変化量（g/L）（PD 集団）

		Placebo (N=9)	10 mg (N=17)	25 mg (N=13)	50 mg (N=12)	100 mg (N=13)
Baseline	n	9	17	13	12	13
	Mean	99.3	101.5	100.1	108.6	97.3
	(95% CI)	(90.15, 108.52)	(95.09, 107.85)	(94.47, 105.68)	(104.41, 112.76)	(91.76, 102.85)
Change from Baseline						
Day 4	n	9	16	13	10	13
	Mean	0.3	-0.4	1.8	2.4	3.8
	(95% CI)	(-2.81, 3.48)	(-2.70, 1.82)	(-1.62, 5.31)	(-1.40, 6.20)	(-0.68, 8.37)
Day 8	n	9	15	13	12	13
	Mean	-2.1	5.0	2.7	6.2	8.5
	(95% CI)	(-7.34, 3.12)	(2.46, 7.54)	(-1.58, 6.96)	(2.13, 10.20)	(3.20, 13.87)
Day 15	n	9	17	13	10	12
	Mean	-3.3	10.2	15.2	11.3	9.4
	(95% CI)	(-7.40, 0.73)	(5.98, 14.49)	(8.74, 21.57)	(6.08, 16.52)	(4.04, 14.79)
Day 22	n	8	12	11	7	9
	Mean	-3.3	13.9	22.8	11.7	12.4
	(95% CI)	(-9.31, 2.81)	(7.16, 20.68)	(13.97, 31.66)	(3.06, 20.37)	(6.27, 18.62)
Day 29	n	8	12	5	4	7
	Mean	-6.0	18.5	26.6	8.8	16.6
	(95% CI)	(-13.56, 1.56)	(11.72, 25.28)	(2.95, 50.25)	(-6.31, 23.81)	(3.59, 29.55)
Day 36 Follow-up	n	7	13	5	5	6
	Mean	-1.0	15.8	26.4	9.6	15.2
	(95% CI)	(-5.14, 3.14)	(9.83, 21.86)	(6.14, 46.66)	(-0.92, 20.12)	(1.74, 28.60)
Day 57 Follow-up	n	9	17	12	10	9
	Mean	-6.2	14.0	27.5	10.2	19.6
	(95% CI)	(-19.28, 6.83)	(9.33, 18.67)	(15.76, 39.24)	(1.55, 18.85)	(8.92, 30.19)

Data Source: PHI112844 CSR Table 12.1.1
CI: Confidence Interval

表 13　HD 集団における各評価時点の Hgb のベースラインからの平均変化量（g/L）（PD 集団）

		Placebo (N=6)	10 mg (N=18)	25 mg (N=12)
Baseline	n	6	18	12
	Mean	96.3	89.3	90.6
	(95% CI)	(86.95, 105.71)	(82.73, 95.94)	(83.69, 97.47)
Change from Baseline				
Day 4	n	6	17	11
	Mean	2.5	1.1	3.0
	(95% CI)	(-3.31, 8.31)	(-1.69, 3.81)	(-2.30, 8.30)
Day 8	n	6	18	11
	Mean	-1.0	0.8	5.9
	(95% CI)	(-1.66, -0.34)	(-1.82, 3.38)	(1.72, 10.10)
Day 15	n	5	18	12
	Mean	-2.8	6.3	12.0
	(95% CI)	(-5.19, -0.41)	(2.40, 10.26)	(5.92, 18.08)
Day 22	n	4	10	8
	Mean	-6.8	10.9	16.8
	(95% CI)	(-10.93, -2.57)	(1.58, 20.22)	(4.73, 28.77)
Day 29	n	6	16	5
	Mean	-5.8	8.4	16.0
	(95% CI)	(-9.05, -2.62)	(2.79, 14.09)	(-9.13, 41.13)
Day 36 Follow-up	n	5	15	4
	Mean	-8.6	9.3	19.0
	(95% CI)	(-15.43, -1.77)	(4.28, 14.25)	(-5.58, 43.58)
Day 57 Follow-up	n	5	17	11
	Mean	-7.8	3.2	18.0
	(95% CI)	(-18.67, 3.07)	(-3.76, 10.11)	(8.94, 27.06)

Data Source: PHI112844 CSR Table 12.1.1

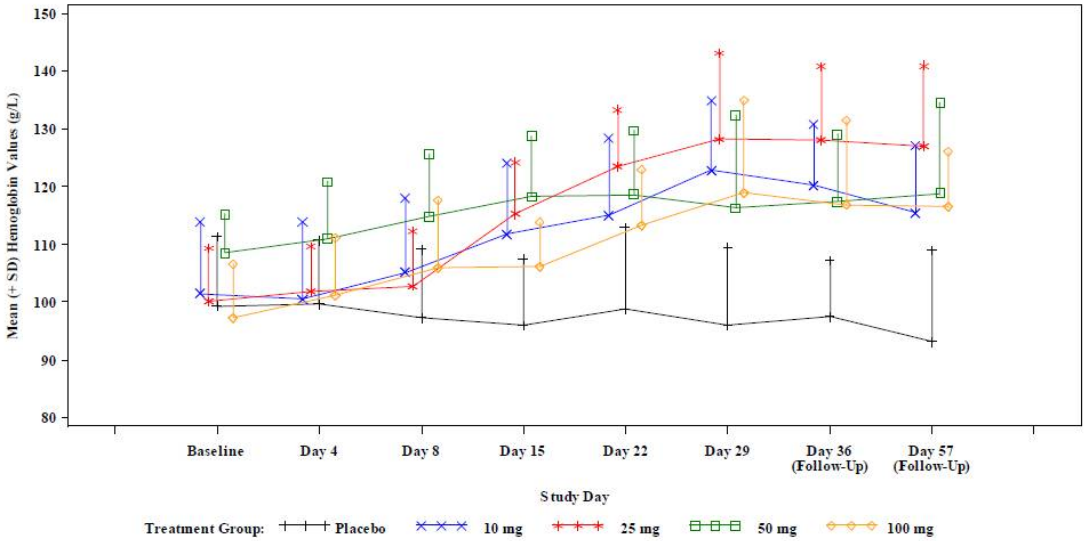


図 2　　ND 集団における Hgb 平均値（+SD）の推移（PD 集団）

Follow-up visit includes Day 57 assessment or last assessment if subject withdrew early.
Data Source: PHI112844 CSR Figure 12.1.1.2

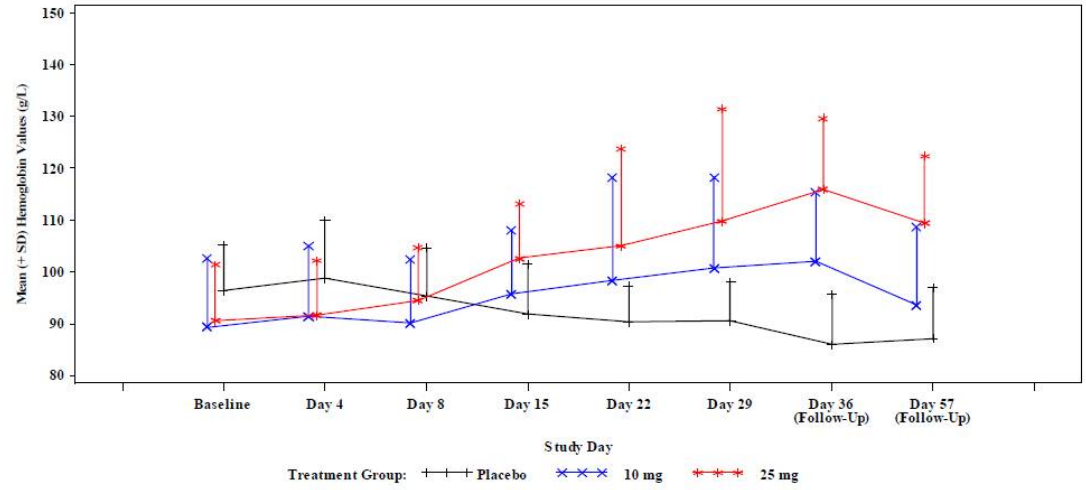


図 3　　HD 集団における Hgb 平均値（+SD）の推移（PD 集団）

Follow-up visit includes Day 57 assessment or last assessment if subject withdrew early.
Data Source: PHI112844 CSR Figure 12.1.1.2

14.2. 副次評価項目

エリスロポエチン

ND 集団における各評価時点の EPO の投与前平均値を図 4 に示す。ND 集団では、PD 集団、PK/PD 集団のいずれにおいても EPO の平均値がベースラインから用量依存的に上昇した。ダプロデュスタットの用量増加に伴い効果は増大し、100 mg 群で EPO は最高値となった。1、15 及び 22 日目の評価では、EPO 値は概して投与後 5～6 時間で最高レベルに到達した。EPO の投与前値は 15 及び 22 日目に上昇し、投与終了後に低下した（29、57 日目の追跡調査時）。ND 集団では、プラセボ、10 mg 及び 25 mg 群では EPO の投与前値はベースラインから変化しなかった。50 mg 及び 100 mg 群では、EPO の投与前値はベースラインから十分に上昇した。

HD 集団における各評価時点の EPO の投与前平均値を図 5 に示す。HD 集団でも同様の傾向が認められた（PD 集団及び PK/PD 集団）。EPO の用量依存的な上昇が認められ、1、15 及び 22 日目の評価では投与後 5～6 時間で最高レベルに到達した。EPO の投与前値はプラセボ群、25 mg 群ともに経時的に上昇したが、10 mg 群では 22 日目まで比較的一定であった。プラセボ群と 25 mg 群ではいくらかの上昇が認められたが、特に ND 集団の 50 mg 群や 100 mg 群と比較すると上昇量は少なかった。

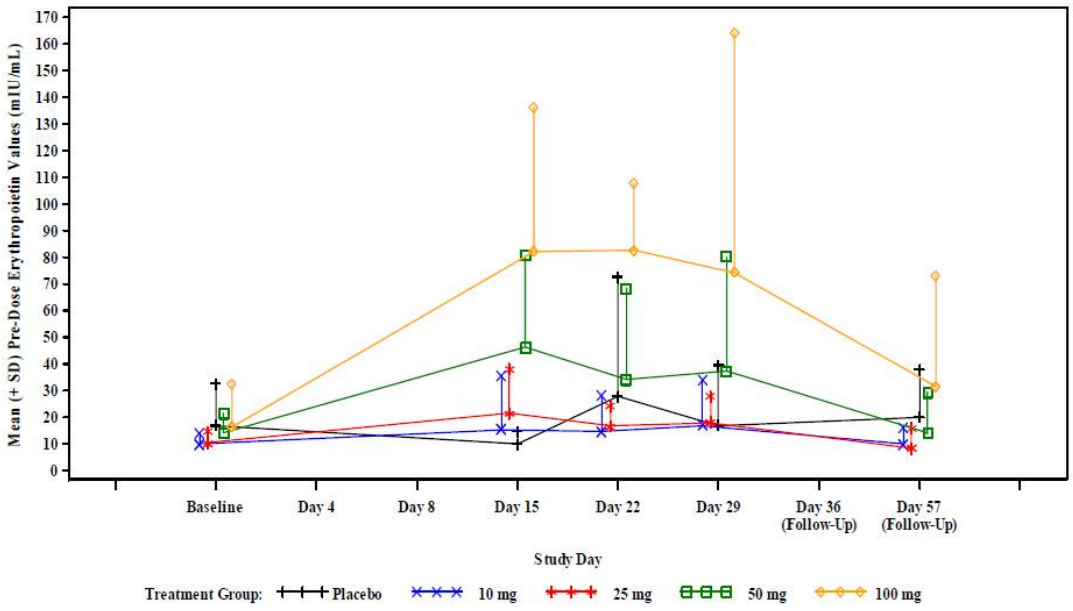


図 4　　ND 集団における EPO の投与前平均値（+SD）の推移（PD 集団）

Follow-up visit includes Day 57 assessment or last assessment if subject withdrew early.
Data Source: PHI112844 CSR Figure 12.2.2.2

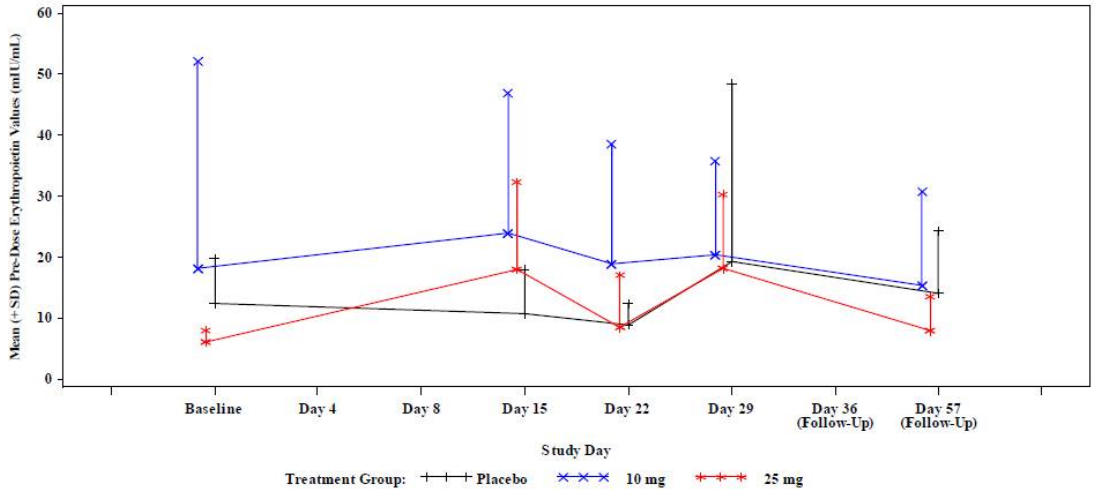


図 5　　HD 集団における EPO の投与前平均値（+SD）の推移（PD 集団）

Follow-up visit includes Day 57 assessment or last assessment if subject withdrew early.
Data Source: PHI112844 CSR Figure 12.2.2.2

網状赤血球

ND 集団、HD 集団のすべてのダプロデュスタット群で、最初の上昇のピークは 8～15 日目に認められた。値は低下したものの、ベースラインからの上昇は 22、29 日目にも維持されており、治験薬最終投与 24 時間後まで持続した。

ND 集団、HD 集団のプラセボ群では、試験期間を通してベースラインと同程度か、もしくは低値であった。

ヘマトクリット及び赤血球

ND 集団、HD 集団のすべてのダプロデュスタット群で、ベースラインからの平均変化量は試験期間を通して上昇した。一方プラセボ群ではベースラインと同程度か、もしくは低値であった。

血小板

ND 集団、HD 集団ともに、プラセボ群及びダプロデュスタット群のベースラインからの平均変化量は一貫性のないパターンを示し、大きなバラツキがみられた。

血管内皮増殖因子（VEGF）

ND 集団では、プラセボ群及びダプロデュスタット群における VEGF 投与前値のベースラインからの平均変化量は一貫性のないパターンを示し、大きなバラツキがみられた（図 6）。

HD 集団では、プラセボ群及びダプロデュスタット群における VEGF 投与前値のベースラインからの平均変化量は一貫性のないパターンを示し、大きなバラツキがみられた（図 7）。プラセボを含むすべての群で、VEGF は最初に上昇し、その後低下し、その後上昇した。

VEGF 投与前値と同様に投与後値でもバラツキがみられ、平均値（SD）は ND 集団と HD 集団で重なっていた。プラセボ群とダプロデュスタット群の差は明確ではなかった。これは EPO の変化量でみられた所見とは対照的であった。

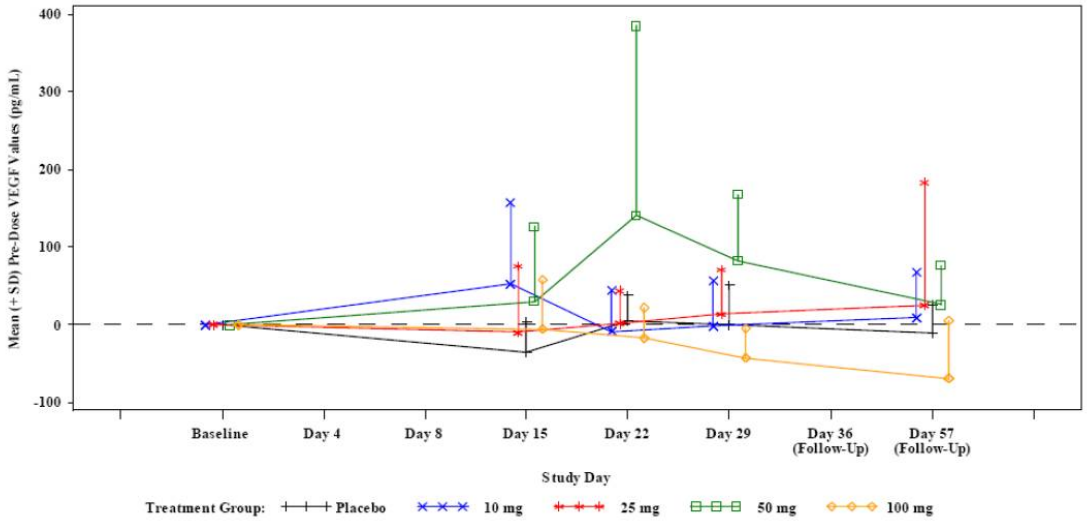


図 6　　ND 集団における VEGF（ng/L）（投与前値）のベースラインからの変化量（平均値、SD）（PD 集団）

Data Source: PHI112844 CSR Figure 12.7.2.2

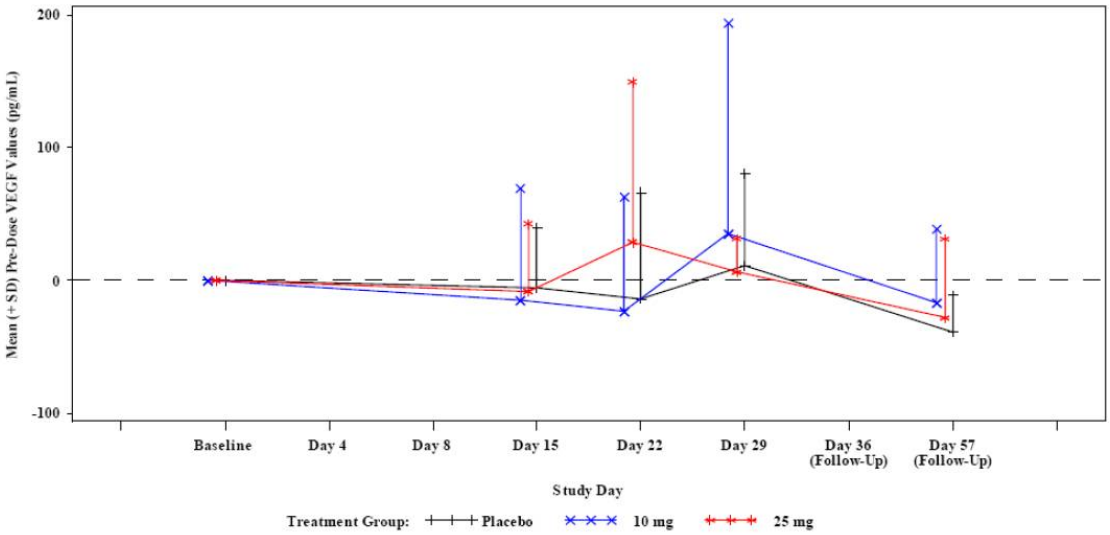


図 7　　HD 集団における VEGF（ng/L）（投与前値）のベースラインからの変化量（平均値、SD）（PD 集団）

Data Source: PHI112844 CSR Figure 12.7.2.2

ヘプシジン

ND 集団では、ダプロデュスタット群の被験者では投与中にヘプシジンが有意に低下した。ヘプシジン値は追跡調査期間にベースライン値又はその付近まで回復した。PK/PD 集団では、採血日（1、22 日目）の投与前及び投与後 6 時間までのヘプシジン値に差はなかった。プラセボ群では試験期間を通してヘプシジンはわずかに上昇した。

HD 集団では、ND 集団に比べて全般的にヘプシジンのベースライン値が高かった。ダプロデュスタット群の被験者では投与中にヘプシジンが有意に低下した。ヘプシジン値は追跡

調査期間にベースライン値又はその付近まで回復した。PK/PD 集団では、採血日（1、22 日目）の投与前及び投与後 6 時間までのヘプシジン値に差はなかった。プラセボ群では試験期間を通してヘプシジンはわずかに上昇した。

総鉄結合能（TIBC）及び不飽和鉄結合能（UIBC）

ND 集団及び HD 集団で、ダプロデュスタット群における TIBC 及び UIBC のベースラインからの平均変化量は 29 日目まで上昇し、その後追跡調査期間に低下した。プラセボ群では、これらの値はベースライン値付近で維持された。

血清鉄

ND 集団、HD 集団のいずれも、プラセボ群及びダプロデュスタット群の血清鉄のベースラインからの平均変化量は上昇又は低下し、バラツキが認められた。全般的に、ND 集団のダプロデュスタット群では低下したが、明確な用量依存性はみられなかった。プラセボ群では試験期間中ベースライン値付近で維持され、ND 集団では上昇、HD 集団では低下であった。

トランスフェリン飽和度（TSAT）

ND 集団では、ダプロデュスタット群における TSAT のベースラインからの平均変化量は試験期間中全般的に低下し、追跡調査時の 57 日目にわずかに上昇した。プラセボ群では、試験期間中ベースライン値付近で維持された。

HD 集団では、TSAT のベースラインからの平均変化量のパターンは一貫しておらず、上昇又は低下がみられた。プラセボ群では試験期間中ベースライン値付近で維持され、ND 集団では上昇であったが HD 集団では低下であった。

血清フェリチン

ND 集団、HD 集団のいずれも、ダプロデュスタット群におけるフェリチンのベースラインからの平均変化量は試験期間中低下した。ND 集団では、明確な用量依存性の低下のパターンはみられなかった。HD 集団におけるベースラインからの低下は 25 mg 群が 10 mg 群よりも大きかった。プラセボ群（ND 及び HD 集団）ではベースラインからの本質的な変化はみられなかった。

アルブミン

ND 集団、HD 集団のいずれも、ダプロデュスタット群のアルブミンのベースラインからの平均変化量は試験中わずかに低下した。プラセボ群ではベースラインからの本質的な変化はみられなかった。

C 反応性蛋白

ND 集団、HD 集団のプラセボ群及びダプロデュスタット群のベースラインからの CRP の平均変化量は様々なパターンを示し、著しく重なっていた。

クレアチニン

ND 集団では、ダプロデュスタット群のクレアチニンのベースラインからの平均変化量は試験期間中ベースライン値付近のまま維持された。プラセボ群ではクレアチニン値は様々なパターンを示し、15 日目に上昇し 29 日目に最高値となったが、これは 1 例の被験者の病勢進行によるものと考えられた。

HD 集団では、10 mg 群のクレアチニン値は試験中ベースライン値付近のまま維持され、25 mg 群ではわずかに低下した。

血糖値

ND 集団では、50 mg 群と 100 mg 群の血糖値は試験期間中上昇した。プラセボ群では血糖値の本質的な変化はなかった。

HD 集団では、ダプロデュスタット群の血糖値はプラセボ群と比べてわずかに上昇したが、SD は重なっていた。

糖尿病の有無による層別は行っていないため、糖尿病が血糖値に及ぼす影響は不明である。

15. 安全性の結果

15.1. 治験薬の曝露

治験薬の曝露状況を表 14（ND 集団）及び表 15（HD 集団）に示す。

表 14　ND 集団における治験薬の曝露状況（Safety 集団）

Total Duration of Exposure in Days	Placebo (N=9)	10 mg (N=17)	25 mg (N=14)	50 mg (N=15)	100 mg (N=15)
Study Data[1]:					
Mean±SD	28.1±0.33	27.3±2.23	26.4±5.42	22.2±9.07	22.9±7.38
Median (Min, Max)	28.0 (28, 29)	28.0 (21, 29)	28.0 (9, 29)	28.0 (4, 32)	28.0 (8, 29)
External Data Source[2]:					
Mean±SD	30.6±7.30	26.9±2.22	24.9±5.35	21.6±8.84	20.7±8.33
Median (Min, Max)	28.0 (28, 50)	28.0 (20, 28)	26.0 (8, 28)	25.0 (4, 34)	24.0 (3, 28)

Data Source: PHI112844 CSR Table 14.2.1
1. Total Duration of Exposure per Study Data is based on dose administration dates and study discontinuation date.
2. Total Duration of Exposure per External Data Source is based on verbatim comment fields from the study database, or data communicated to sponsor external to the eDC tool.
Note: Subjects are assumed to have taken 28 doses unless otherwise specified.

表 15　HD 集団における治験薬の曝露状況（Safety 集団）

Total Duration of Exposure in Days	Placebo (N=6)	10 mg (N=19)	25 mg (N=12)
Study Data[1]:			
Mean±SD	27.8±0.98	27.7±1.41	26.9±3.00
Median (Min, Max)	28.0 (26, 29)	28.0 (22, 29)	28.0 (22, 29)
External Data Source[2]:			
Mean±SD	28.0±0.00	27.4±1.87	24.5±5.00
Median (Min, Max)	28.0 (28, 28)	28.0 (20, 28)	26.5 (14, 28)

Data Source: PHI112844 CSR Table 14.2.1
1. Total Duration of Exposure per Study Data is based on dose administration dates and study discontinuation date.
2. Total Duration of Exposure per External Data Source is based on verbatim comment fields from the study database, or data communicated to sponsor external to the eDC tool.
Note: Subjects are assumed to have taken 28 doses unless otherwise specified.

15.2. 有害事象

ND 集団で 2 例以上に発現した有害事象の発現割合を表 16 に示す。ND 集団では合計 41 例（58.6%）に有害事象が発現した。有害事象の多くが 50 mg 群（10 例、66.7%）と 100 mg 群（13 例、86.7%）に発現した。最もよく見られた有害事象は悪心（合計 9 例、12.9%）であり、25 mg 群で 3 例（21.4%）、100 mg 群で 6 例（40.0%）に発現した。

表 16　ND 集団全体で 2 例以上に発現した有害事象の発現割合（Safety 集団）

Preferred Term	Placebo (N=9)	10 mg (N=17)	25 mg (N=14)	50 mg (N=15)	100 mg (N=15)	Total (N=70)
Number of Subjects with any AE	6 (66.7)	4 (23.5)	8 (57.1)	10 (66.7)	13 (86.7)	41 (58.6)
悪心	0	0	3 (21.4)	0	6 (40.0)	9 (12.9)
浮動性めまい	0	0	0	3 (20.0)	1 (6.7)	4 (5.7)
頭痛	1 (11.1)	0	0	2 (13.3)	1 (6.7)	4 (5.7)
低血圧	0	0	0	1 (6.7)	3 (20.0)	4 (5.7)
嘔吐	0	0	1 (7.1)	0	3 (20.0)	4 (5.7)
咳嗽	1 (11.1)	0	1 (7.1)	0	1 (6.7)	3 (4.3)
消化不良	1 (11.1)	1 (5.9)	0	0	1 (6.7)	3 (4.3)
鼻咽頭炎	1 (11.1)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	3 (4.3)
発熱	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)	1 (6.7)	3 (4.3)
上腹部痛	0	0	1 (7.1)	0	1 (6.7)	2 (2.9)
関節炎	0	0	0	2 (13.3)	0	2 (2.9)
高カリウム血症	0	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (2.9)
不眠症	0	0	0	0	2 (13.3)	2 (2.9)
急性腎不全	0	0	0	0	2 (13.3)	2 (2.9)

Data Source: PHI112844 CSR Table 14.2.2a
MedDRA Ver. 12.0/ MedDRA J Ver. 12.0
AE: Adverse Event
n (%)

HD 集団で発現した有害事象の発現割合を表 17 に示す。HD 集団では合計 18 例（48.6%）に有害事象が発現した。有害事象の多くが 10 mg 群（11 例、57.9%）に発現した。最もよく見られた有害事象は貧血及び低血圧であり、それぞれ合計 2 例（5.4%）に発現した。

表 17　　HD 集団で発現した有害事象の発現割合（Safety 集団）

Preferred Term	Placebo (N=6)	10 mg (N=19)	25 mg (N=12)	Total (N=37)
Number of Subjects with any AE	3 (50.0)	11 (57.9)	4 (33.3)	18 (48.6)
貧血	2 (33.3)	0	0	2 (5.4)
低血圧	1 (16.7)	0	1 (8.3)	2 (5.4)
腹痛	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
動静脈瘻血栓症	0	0	1 (8.3)	1 (2.7)
無力症	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
心房細動	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
悪寒	0	0	1 (8.3)	1 (2.7)
咳嗽	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
食欲減退	1 (16.7)	0	0	1 (2.7)
十二指腸瘢痕	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
胃潰瘍	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
頭痛	0	0	1 (8.3)	1 (2.7)
急性肝炎	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
高カリウム血症	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
高熱	0	0	1 (8.3)	1 (2.7)
感覚鈍麻	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
低カルシウム血症	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
筋骨格硬直	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
悪心	1 (16.7)	0	0	1 (2.7)
口腔咽頭痛	0	0	1 (8.3)	1 (2.7)
そう痒症	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
逆流性食道炎	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
変形性脊椎炎	1 (16.7)	0	0	1 (2.7)
頻脈	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)

Data Source: PHI112844 CSR Table 14.2.2a
MedDRA Ver. 12.0/ MedDRA J Ver. 12.0
n (%)

ND 集団では合計 16 例（22.9%）に治験責任医師により治験薬と因果関係があると判定された有害事象が発現した（表 18）。治験薬と因果関係がある有害事象の多くが 100 mg 群（9 例、60.0%）に発現した。最もよく見られた治験薬と因果関係がある有害事象は悪心（合計 6 例、8.6%）であり、25 mg 群で 1 例（7.1%）、100 mg 群で 5 例（33.3%）に発現した。

表 18　ND 集団全体で 2 例以上に発現した治験薬と因果関係がある有害事象の発現割合（Safety 集団）

Preferred Term	Placebo (N=9)	10 mg (N=17)	25 mg (N=14)	50 mg (N=15)	100 mg (N=15)	Total (N=70)
Number of Subjects with any AE	1 (11.1)	1 (5.9)	2 (14.3)	3 (20.0)	9 (60.0)	16 (22.9)
悪心	0	0	1 (7.1)	0	5 (33.3)	6 (8.6)
消化不良	1 (11.1)	1 (5.9)	0	0	1 (6.7)	3 (4.3)
低血圧	0	0	0	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (4.3)
嘔吐	0	0	0	0	3 (20.0)	3 (4.3)
上腹部痛	0	0	1 (7.1)	0	1 (6.7)	2 (2.9)
浮動性めまい	0	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (2.9)
不眠症	0	0	0	0	2 (13.3)	2 (2.9)

Data Source: PHI112844 CSR Table 14.2.3
MedDRA Ver. 12.0/ MedDRA J Ver. 12.0
n (%)

HD 集団では合計 2 例（5.4%）に治験薬と因果関係がある有害事象が発現した。内訳は 10 mg 群で腹痛が 1 例（2.7%）、プラセボ群で悪心と食欲減退が各 1 例（2.7%）であった。

15.3. 死亡

本試験では死亡例は報告されなかった。

15.4. 重篤な有害事象

ND 集団では、重篤な有害事象は 7 例（10%）に発現し、内訳はプラセボ群 1 例、25 mg 群 2 例、50 mg 群 1 例、100 mg 群 3 例であった。HD 集団では、重篤な有害事象は 3 例（8.1%）に発現し、内訳は 10 mg 群 2 例、25 mg 群 1 例であった。

ND 集団及び HD 集団で発現した重篤な有害事象の一覧を表 19 及び表 20 にそれぞれ示す。

表 19　ND 集団で発現した重篤な有害事象の一覧（Safety 集団）

Subject Number	Age (y)/ Sex/ Race	Preferred Term	Outcome/ Duration (Days)	Time Since First Dose/ Time Since the Most Recent Dose	Intensity/ Serious	Action Taken/ Relation to Study Drug
Placebo						
[redacted]	5[redacted]/ M/ White	肝機能異常	Not Recovered/Not Resolved	55 d 14 h 0 m/ 34 d 14 h 30 m	Moderate/ yes	Not Applicable/ Not Related
25 mg						
[redacted]	7[redacted]/ F/ White	坐骨神経痛	Recovered/Resolved With Sequelae/ 3	19 d 12 h 50 m/ 5 d 13 h 27 m	Severe/ yes	Drug Withdrawn/ Not Related
[redacted]	6[redacted]/ F/ White	発熱	Recovered/Resolved/ 45	31 d 3 h 50 m/ 10 d 3 h 50 m	Moderate/ yes	Not Applicable/ Not Related
50 mg						
[redacted]	8[redacted]/ F/ White	末梢動脈閉塞性疾患	Recovered/Resolved/ 34	17 d 6 h 2 m/ 3 d 5 h 59 m	Moderate/ yes	Dose Not Changed/ Not Related
100 mg						
[redacted]	6[redacted]/ M/ White	急性冠動脈症候群	Recovered/Resolved/ 8	3 d 11 h 55 m/ 3 d 11 h 55 m	Severe/ yes	Drug Withdrawn/ Possibly
		急性腎不全	Recovered/Resolved/ 5	3 d 11 h 55 m/ 3 d 11 h 55 m	Severe/ yes	Drug Withdrawn/ Not Related
		糖尿病性ケトアシドーシス	Recovered/Resolved/ 4	3 d 11 h 55 m/ 3 d 11 h 55 m	Severe/ yes	Drug Withdrawn/ Not Related
		高血糖	Recovered/Resolved/ 3	3 d 11 h 55 m/ 3 d 11 h 55 m	Severe/ yes	Drug Withdrawn/ Not Related
		低血圧	Recovered/Resolved/ 3	3 d 11 h 55 m/ 3 d 11 h 55 m	Severe/ yes	Drug Withdrawn/ Possibly
		下気道感染	Recovered/Resolved/ 8	3 d 11 h 55 m/ 3 d 11 h 55 m	Severe/ yes	Drug Withdrawn/ Not Related
[redacted]	7[redacted]/ F White	急性腎不全	Recovered/Resolved/ 7	11 d 10 h 0 m/ 4 d 7 h 0 m	Moderate/ yes	Drug Interrupted/ Possibly
		脱水	Recovered/Resolved/ 3	11 d 10 h 0 m/ 4 d 7 h 0 m	Moderate/ yes	Drug Interrupted/ Possibly
[redacted]	7[redacted]/ M/ White	呼吸不全	Recovered/Resolved/ 14	15 d 14 h 0 m/ 1 d 14 h 0 m	Severe/ yes	Dose Not Changed/ Not Related
		肺炎	Recovered/Resolved/ 14	15 d 14 h 0 m/ 1 d 14 h 0 m	Severe/ yes	Dose Not Changed/ Not Related

Data Source: PHI112844 CSR Listing 10
MedDRA Ver. 12.0/ MedDRA J Ver. 12.0

表 20　　HD 集団で発現した重篤な有害事象の一覧（Safety 集団）

Subject Number	Age (y)/ Sex/ Race	Preferred Term	Outcome/ Duration (Days)	Time Since First Dose/ Time Since the Most Recent Dose	Intensity/ Serious	Action Taken/ Relation to Study Drug
10 mg						
[redacted]	6[redacted]/ M/ White	心房細動	Recovered/Resolved/ 15	34 d 15 h 40 m/ 20 d 15 h 40 m	Moderate/ yes	Not Applicable/ Not Related
[redacted]	5[redacted]/ M/ Asian	急性肝炎	Not Recovered/Not Resolved	58 d 3 h 55 m/ 37 d 5 h 50 m	Severe/ yes	Not Applicable/ Not Related
25 mg						
[redacted]	4[redacted]/ F/ White	動静脈瘻血栓症	Recovered/Resolved/ 10	9 d 0 h 48 m/ 1 d 23 h 50 m	Severe/ yes	Drug Withdrawn/ Not Related

Data Source: PHI112844 CSR Listing 10
MedDRA Ver. 12.0/ MedDRA J Ver. 12.0

15.5. 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

ND 集団では 6 例（8.6%）が有害事象により試験を早期に中止し、内訳はプラセボ群 1 例、25 mg 群 2 例、50 mg 群 1 例、100 mg 群 2 例であった。これには、中止理由が「その他」であったが有害事象と紐づけられていたプラセボ群と 25 mg 群の各 1 例が含まれている。HD 集団では 3 例（8.1%）が有害事象により試験を早期に中止し、内訳はプラセボ群 2 例、25 mg 群 1 例であった。

ND 集団及び HD 集団で有害事象により試験を中止した被験者で発現した有害事象の一覧を表 21 及び表 22 にそれぞれ示す。

表 21　ND 集団において有害事象により試験を中止した被験者で発現した有害事象の一覧（Safety 集団）

Subject Number	Age (y)/ Sex/ Race	Preferred Term	Outcome/ Duration (Days)	Time Since First Dose/ Time Since the Most Recent Dose	Intensity/ Serious/ Reason for Withdrawal	Action Taken/ Relation to Study Drug
Placebo						
[redacted]	3[redacted]/ M/ Asian	血中クレアチニン増加	Recovering/Resolving/ 15	20 d 11 h 10 m/ 6 d 12 h 40 m	Moderate/ no/ other	Drug Withdrawn/ Not Related
25 mg						
[redacted]	6[redacted]/ F/ White	悪心	Recovered/Resolved/ 43	-42 d -11 h -18 m/ —	Mild/ no/ AE	Dose Not Changed/ Not Related
		咳嗽	Recovering/Resolving/ 23	-14 d -11 h -18 m/ —	Mild/ no/ AE	Dose Not Changed/ Not Related
		低血糖症	Unknown	-9 d -11 h -18 m/ —	Mild/ no/ AE	Dose Not Changed/ Not Related
		真菌感染	Unknown	2 d 12 h 42 m/ 2 d 12 h 42 m	Mild/ no/ AE	Dose Not Changed/ Not Related
		うっ血性心不全	Not Recovered/Not Resolved	7 d 12 h 42 m/ 2 d 12 h 15 m	Severe/ no/ AE	Drug Withdrawn/ Not Related
		心不全	Not Recovered/Not Resolved	7 d 12 h 42 m/ 2 d 12 h 15 m	Moderate/ no/ AE	Drug Withdrawn/ Not Related
		腎不全	Not Recovered/Not Resolved	7 d 12 h 42 m/ 2 d 12 h 15 m	Moderate/ no/ AE	Drug Withdrawn/ Not Related
[redacted]	7[redacted]/ F/ White	坐骨神経痛	Recovered/Resolved With Sequelae/ 3	19 d 12 h 50 m/ 5 d 13 h 27 m	Severe/ yes/ other	Drug Withdrawn/ Not Related
50 mg						
[redacted]	8[redacted]/ F/ White	末梢動脈閉塞性疾患	Recovered/Resolved/ 34	17 d 6 h 2 m/ 3 d 5 h 59 m	Moderate/ yes/ AE	Dose Not Changed/ Not Related

Subject Number	Age (y)/ Sex/ Race	Preferred Term	Outcome/ Duration (Days)	Time Since First Dose/ Time Since the Most Recent Dose	Intensity/ Serious/ Reason for Withdrawal	Action Taken/ Relation to Study Drug
100 mg						
[redacted]	6[redacted]/M/ White	血清フェリチン増加	Recovered/Resolved/ 8	0 d -12 h -5 m/ —	Mild/ no/ AE	Dose Not Changed/ Not Related
		鼻炎	Not Recovered/Not Resolved	0 d -12 h -5 m/ —	Mild/ no/ AE	Dose Not Changed/ Not Related
		嘔吐	Recovered/Resolved/ 5	0 d 11 h 55 m/ 0 d 11 h 55 m	Moderate/ no/ AE	Drug Interrupted/ Possibly
		咳嗽	Recovered/Resolved/ 4	1 d 11 h 55 m/ 1 d 11 h 55 m	Mild/ no/ AE	Dose Not Changed/ Not Related
		労作性呼吸困難	Not Recovered/Not Resolved	1 d 11 h 55 m/ 1 d 11 h 55 m	Mild/ no/ AE	Dose Not Changed/ Not Related
		急性冠動脈症候群	Recovered/Resolved/ 8	3 d 11 h 55 m/ 3 d 11 h 55 m	Severe/ yes/ AE	Drug Withdrawn/ Possibly
		急性腎不全	Recovered/Resolved/ 5	3 d 11 h 55 m/ 3 d 11 h 55 m	Severe/ yes/ AE	Drug Withdrawn/ Not Related
		糖尿病性ケトアシドーシス	Recovered/Resolved/ 4	3 d 11 h 55 m/ 3 d 11 h 55 m	Severe/ yes/ AE	Drug Withdrawn/ Not Related
		高血糖	Recovered/Resolved/ 3	3 d 11 h 55 m/ 3 d 11 h 55 m	Severe/ yes/ AE	Drug Withdrawn/ Not Related
		低血圧	Recovered/Resolved/ 3	3 d 11 h 55 m/ 3 d 11 h 55 m	Severe/ yes/ AE	Drug Withdrawn/ Possibly
		下気道感染	Recovered/Resolved/ 8	3 d 11 h 55 m/ 3 d 11 h 55 m	Severe/ yes/ AE	Drug Withdrawn/ Not Related
[redacted]	7[redacted]/ M/ White	悪心	Recovered/Resolved/ 6	3 d 0 h 45 m/ 0 d 0 h 45 m	Mild/ no/ AE	Drug Withdrawn/ Unlikely
		倦怠感	Recovered/Resolved/ 8	3 d 2 h 15 m/ 0 d 2 h 15 m	Moderate/ no/ AE	Drug Withdrawn/ Possibly
		しゃっくり	Recovered/Resolved/ 8	3 d 3 h 15 m/ 0 d 3 h 15 m	Mild/ no/ AE	Dose Not Changed/ Unlikely

Data Source: PHI112844 CSR Table 14.1.1, Listing 5, Listing 9
MedDRA Ver. 12.0/ MedDRA J Ver. 12.0

表 22　HD 集団において有害事象により試験を中止した被験者で発現した有害事象の一覧（Safety 集団）

Subject Number	Age (y)/ Sex/ Race	Preferred Term	Outcome/ Duration (Days)	Time Since First Dose/ Time Since the Most Recent Dose	Intensity/ Serious/ Reason for Withdrawal	Action Taken/ Relation to Study Drug
Placebo						
[redacted]	5[redacted]/ F/ White	貧血	Recovered/Resolved/ 30	34 d 21 h 0 m/ 13 d 21 h 37 m	Moderate/ no/ AE	Not Applicable/ Not Related
[redacted]	5[redacted]/ F/ White	低血圧	Recovered/Resolved/ 1	3 d 16 h 25 m/ 1 d 17 h 10 m	Mild/ no/ AE	Dose Not Changed/ Not Related
		変形性脊椎炎	Recovered/Resolved/ 24	3 d 22 h 25 m/ 1 d 23 h 10 m	Moderate/ no/ AE	Dose Not Changed/ Not Related
		貧血	Recovered/Resolved/ 31	34 d 16 h 25 m/ 13 d 17 h 12 m	Moderate/ no/ AE	Not Applicable/ Not Related
25 mg						
[redacted]	4[redacted]/ F/ White	動静脈瘻血栓症	Recovered/Resolved/ 10	9 d 0 h 48 m/ 1 d 23 h 50 m	Severe/ yes/ AE	Drug Withdrawn/ Not Related

Data Source: PHI112844 CSR Table 14.1.1, Listing 5, Listing 9
MedDRA Ver. 12.0/ MedDRA J Ver. 12.0

15.6. 臨床検査値及びその他の安全性評価

2 例の被験者で臨床的に重要となる可能性のある肝機能検査値の上昇が認められたが、治験薬との因果関係があると考えられたものはなかった。

臨床検査、バイタルサイン、心電図において、用量との関連がある傾向は認められなかった。また、事前に定めた臨床的に重要となる可能性のある検査値に該当したもののうち、臨床的に重大な異常と考えられるものは、上記の他にはなかった。

16. 報告書の日付

[redacted] 年 [redacted] 月

PHI116581試験

PHI116581 試験

1. 治験の標題

A four-week Phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-center study to evaluate the safety, efficacy and pharmacokinetics of GSK1278863 in subjects with anemia associated with chronic kidney disease who are not taking recombinant human erythropoietin and are not undergoing dialysis.

2. 報告書番号

2013N159461_00

3. 実施医療機関

本試験は 3 ヵ国の計 42 実施医療機関で実施された多施設共同試験であった［米国（36 施設）、カナダ（4 施設）、ドイツ（2 施設）］。

4. 公表文献

Holdstock L, Meadowcroft AM, Maier R, Johnson BM, Jones D, Rastogi A, Zeig S, Lepore JJ, Cobitz AR. Four-Week Studies of Oral Hypoxia-Inducible Factor–Prolyl Hydroxylase Inhibitor GSK1278863 for Treatment of Anemia. J Am Soc Nephrol. 2016;April(27):1234-44.

5. 治験期間

2012 年 5 月 29 日～2013 年 5 月 30 日

6. 開発のフェーズ

第 IIa 相

7. 目的及び評価項目

	目的	評価項目
主要	慢性腎臓病（CKD）に伴う貧血を有する既存の赤血球造血刺激因子製剤（ESA 注射剤）非使用の保存期（ND）患者を対象に、ヘモグロビン（Hgb）に対するダプロデュスタットの用量反応関係を推定する	投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量（モデル算出値）
副次	Hgb に対する反応性についてその他の評価基準を用いてダプロデュスタットの効果を明らかにする	• 投与 4 週間における Hgb 値の最大変化量 • Hgb 値が少なくとも 0.5 g/dL、1.0 g/dL、1.5 g/dL 及び 2.0 g/dL 上昇した被験者数及び割合 • Hgb の中止基準に該当した被験者数
	ダプロデュスタットの内因性エリスロポエチン（EPO）、鉄代謝及び鉄利用［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）］、炎症マーカー［高感度 C-反応性蛋白（hsCRP）］及び血管内皮増殖因子（VEGF）に対する影響を明らかにする	• 血清中の鉄代謝及び鉄利用マーカー（ヘプシジン、フェリチン、トランスフェリン、TSAT、血清鉄、TIBC）及び炎症マーカー（hsCRP）の変化量 • EPO 値、ヘマトクリット、赤血球数、網状赤血球数及び VEGF 値の変化量
	ダプロデュスタット及び関連代謝物の定常状態における母集団薬物動態（PK）を明らかにする	• ダプロデュスタット及び関連代謝物の母集団 PK パラメータ
	ダプロデュスタットの 1 日 1 回 4 週間投与した時の安全性及び忍容性を評価する	• 安全性関連の理由による治験薬投与中止（事前に規定した中止基準又は有害事象等） • 有害事象及び重篤な有害事象の発現割合及び重症度 • 臨床検査、心電図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の推移
探索的	ダプロデュスタットと薬力学（PD）マーカーとの間の曝露量－反応関係を評価する	• ダプロデュスタットの曝露量（PK 又は用量）－PD マーカーの反応関係モデル（必要に応じて）

	目的	評価項目
	ダプロデュスタットの脂質パラメータへの影響を明らかにする	• 脂質パラメータの変化量

8. 治験方法

本試験は、第 IIa 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験であり、CKD に伴う貧血を有する ESA 非使用の ND 患者約 68 例を対象にダプロデュスタットを 4 週間投与した時の安全性、有効性及び PK を評価した。試験期間は、スクリーニング期（2 週間）、治療期（4 週間）及びフォローアップ期（2 週間）から構成された（図 1）。スクリーニング期の Hgb 値が安定して適格性基準（8.5～11.0 g/dL）を満たした患者を、プラセボ群、ダプロデュスタット 0.5 mg 群、2 mg 群又は 5 mg 群に 1:1:1:1 の比でランダム化し、治験薬を 1 日 1 回二重盲検下で投与した（Cohort 1 とする）。治験薬投与開始以降は、Hgb 値が 8 g/dL 未満、13 g/dL 超又は 1 週間当たりの Hgb 値の変動が 2 g/dL 以上に該当した場合、もしくは他の標準治療（輸血等）を受けた場合に、治験薬投与を中止することとした。

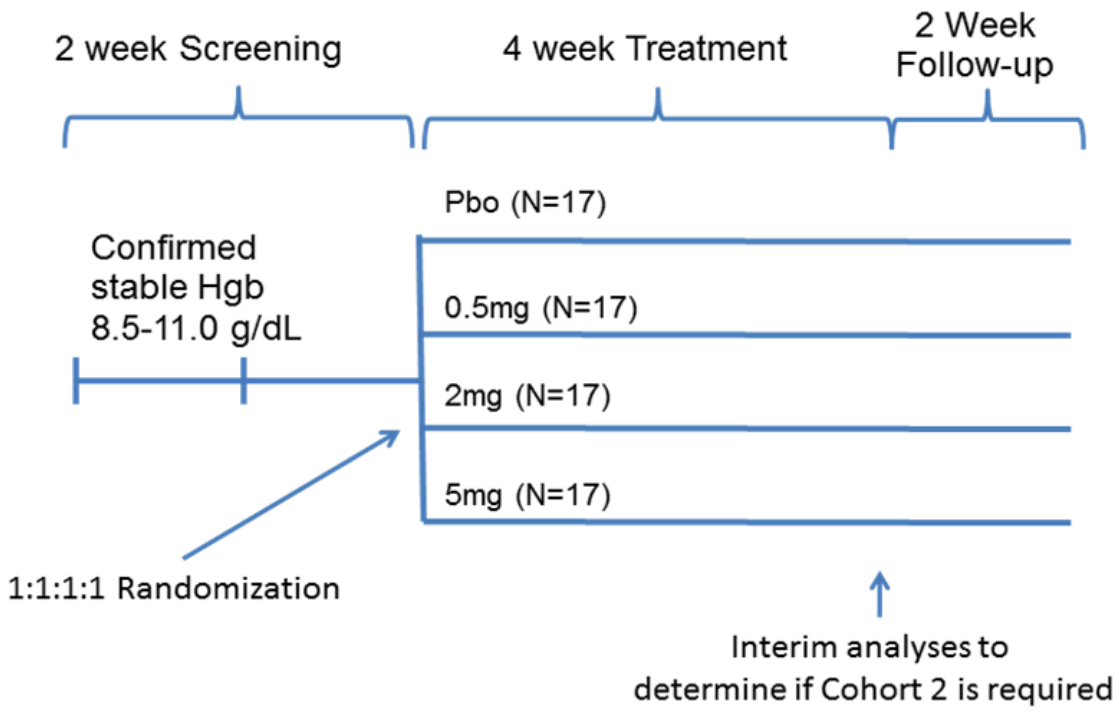


図 1　試験デザイン

2 回の中間解析が計画された。1 回目の中間解析は Cohort 1 の約 20 例が 3 週間投与を完了した後に行うこととし、その解析結果からダプロデュスタットの用量群を追加する（Cohort 2 として追加）必要性を決定することを目的とした。中間解析を行う間も Cohort 1 の組入れは継続することとした。2 回目の中間解析は Cohort 1 の約 48 例が 4 週間投与を完了した後

に行うこととした。2 回目の中間解析の目的は、1）Cohort 2 を追加する必要性を検討すること、2）用量反応性と PK/PD の統計モデルの早期計画を進めること、3）中間解析の結果をもとに次の臨床試験のデザインと用量を決定することの 3 つであった。

9. 診断及び主要な組入れ基準

選択基準は、18 歳以上の成人で体重 45 ㎏以上の、Modification of Diet in Renal Disease 式による糸球体濾過量（eGFR）にて定義される CKD ステージ 3/4/5 の患者で、定期的な透析を受けておらず、7 週間前から ESA 注射剤を使用していない、Hgb 値が 8.5～11.0 g/dL で安定している患者とした。また、ビタミン B12 は基準範囲を下回っておらず、葉酸 2.0 ng/mL 以上、フェリチン 40 ng/mL 以上（小球性又は低色素性赤血球の非存在下で）、TSAT が基準範囲内の患者を対象とした。なお、試験期間中の鉄補充療法は、経口鉄については用法用量を変更せずに継続可能な患者を対象としたが、静注鉄については使用禁止とした。男性及び女性、うち妊娠可能な女性では、スクリーニング時からフォローアップ期の完了まで治験実施計画書に定める避妊法の使用に同意する患者を対象とした。

除外基準は、透析中又は透析導入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、重大な心血管系疾患、血液疾患、肝疾患又は慢性炎症性疾患を有する患者、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）が基準値上限の 5 倍を超える患者、12 週間以内に大手術を受けた又は予定されている患者、12 週間以内に輸血を受けた患者、12 週間以内に潰瘍又は活動性の胃腸出血を有する患者、5 年以内に悪性腫瘍（治療済と断定できる扁平上皮細胞癌又は皮膚基底細胞癌を除く）を有する患者、副甲状腺機能亢進症［副甲状腺ホルモン（PTH）が 600 pg/mL 以上］を有する患者、12 ヵ月以内に治療を必要とする増殖性網膜症を有する患者、治療を必要とする黄斑浮腫を有する患者とした。

10. 治療及び投与

治験薬は、ダプロデュスタット 0.5 mg、2 mg、5 mg を含有する識別不能の白色フィルムコート錠又はマッチングプラセボ錠を用いた。ダプロデュスタット錠及びプラセボ錠の大きさは 2 種類あり、直径 7.5 mm の錠剤［0.5 mg 錠（バッチ番号 111290290）、2 mg 錠（バッチ番号 111315838）、プラセボ錠（バッチ番号 111314878）］と、直径 10 mm の錠剤［5 mg 錠（バッチ番号 111316018）、プラセボ錠（バッチ番号 111314898）］を用意した。被験者はランダム化を行う来院時に 2 種類の治験薬ボトルを手交され、それぞれのボトルには直径 7.5 mm 又は 10 mm の錠剤が 35 錠ずつ包装されていた。

被験者は、各ボトルから 1 錠ずつ、1 日 1 回朝、コップ 1 杯の水と共に服用することとした（食事のタイミングを問わない）。なお、投与 1 日目及び 4 週時は来院後に治験薬を服用することとし、服薬の前後に PK/PD 解析用の採血を行った。

11. 統計手法

11.1. 目標症例数及び症例数の設定根拠

試験完了例として 60 例（各群 15 例）を確保するために、脱落率を 10%として、約 68 例（各群 17 例）をランダム化することとした（中央割付け方式）。ダプロデュスタットの用量反応関係を明らかにするための主要な有効性解析として、モデルに基づく最大効果（Emax）のベイズ解析を計画した。モデル化及びシミュレーション解析の更新に基づく用量反応関係の形状及び位置に関する仮定の検討に際し、目標用量の Hgb 反応を約 0.41 g/dL の精度（95%信用区間の半分の値）で推定するには各群 15 例が必要であった。この精度は 0 mg から 5 mg の間の用量反応が線形であると仮定したときの精度である。

11.2. 中間解析

本試験では 2 回の中間解析が計画された。

1 回目の中間解析は Hgb 値データのみを解析することとし、Cohort 1 の予定される組入れ終了の約 1 週間前に行うこととした。全被験者の経時的な Hgb 反応を要約し、投与群間で記述的に比較することとした。この 1 回目の中間解析の目的は、試験完了時に用量反応関係の評価を可能とするためにダプロデュスタットの用量群を追加する必要性を決定することであった。用量群の追加が必要と判断された場合、Cohort 2 として 17 例を組入れることとした。この解析に用いる Hgb 値データは、ヘモキューの結果を用いることとした。

2 回目の中間解析は Cohort 1 の約 48 例が 4 週間投与を完了した後に、行うこととした。この 2 回目の中間解析の目的は、1）Cohort 2 を追加する必要性を検討すること、2）用量反応性と PK/PD の統計モデルの早期計画を進めること、3）中間解析の結果をもとに次の臨床試験のデザインと用量を決定することの 3 つであった。この解析に用いる Hgb 値データは、中央測定の結果を用いることとした。

中間解析が行われ、意思決定のため治験依頼者がレビューした。解析結果は外部（治験責任医師や医療関係者など）と共有されなかった。

1 回目の中間解析は 20 例の 3 週間の Hgb 値を用いて行われ、レビューの結果、用量群の追加は不要と判断され、Cohort 2 は設定されなかった。

2 回目の中間解析は、その時点の Intent-to-treat（ITT）集団 60 例のうち、43 例の 4 週時 Hgb データを用いて行われた。投与群を明らかにしたうえで、被験者集団の内訳、Hgb 値、PD マーカー（EPO、ヘプシジン、VEGF）及び有害事象について、図表及び一覧が作成された。2 回目の中間解析のレビュー結果においても、用量群の追加は不要と判断され、Cohort 2 は設定されなかった。

11.3. 解析対象集団

- All Enrolled 集団：本試験に登録された全被験者集団と定義した。
- All Randomized 集団：ランダム化された全被験者集団（治験薬の投与を問わない）と定義した。被験者は割り付けられた投与群に基づき解析された。

- ITT 集団：ランダム化され治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者のうち、ベースライン及び治験薬投与後の少なくとも 1 時点の臨床検査評価（Hgb）がある全被験者集団と定義した。ITT 集団は、人口統計学的特性及びベースライン特性の解析、有効性解析に用いる主要な集団とした。
- Per-Protocol（PP）集団：ITT 集団のうち、治験実施計画書の重大な逸脱（選択／除外基準、治験薬の治療遵守及び併用薬違反）に該当した被験者を除いた集団と定義した。PP 集団が ITT 集団の 80%超であった場合、PP 集団を用いた解析は行わないこととした。
- Completers 集団：ITT 集団のうち、4 週間の治療期を中止することなく試験を完了した全被験者集団と定義した。Completers 集団は、主要評価項目の感度分析に用いた。
- Safety 集団：治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者集団と定義した。Safety 集団は、安全性及び忍容性の解析に用いた。被験者は実際に投与された治験薬に準じて解析された。
- PK 集団：PK が測定された全被験者集団と定義した。PK 集団は PK データの解析に用いた。

11.4. 有効性の解析方法

11.4.1. 主要評価項目

全ての計画された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各用量群とプラセボ群との pair-wise 比較は記述的に行った。

主要評価項目である投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量は、ランダム係数混合効果線形回帰モデルを用いて算出した。このモデルには、固定効果としてベースラインの Hgb 値、投与群、評価時点と投与群の交互作用を含め、変量効果を切片と経時的な傾きに当てはめた。このモデルを個々の被験者の 4 週時の Hgb 変化量を推定するのに用い、その後の用量反応解析に利用した。解析対象集団は、ベースラインと少なくとも治療期間の 2 点の Hgb 値を有する有効性評価が可能な ITT 集団とし、治験薬投与中止までの全データを含めた。

＜用量反応モデル＞

回帰分析から得られた個々の被験者の 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量の推定値を、その後のモデルに基づく用量反応解析にて利用し、以下を仮定する 4 パラメータ Emax 用量反応モデルを用いたベイズ解析により用量反応関係を検討した。

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

Where:

- ΔHgb is the modeled change in Hgb over time from the mixed effects regression analysis
- E0 is the placebo response
- Emax is the maximum response
- Gamma is the slope parameter
- ED50 is the dose that attains the intermediate response, i.e. where (E0+Emax) / 2, is attained
- ε is a normally distributed random error with mean zero and variance of 1/τ = 1/tau.

推定モデルに基づき、以下の重要な推測を行った。

- 最小有効用量（MED）の推定：4 週間で 0.5 g/dL の変化（プラセボで補正）を達成する最小用量として定義
- 目標用量（TD）の推定：4 週間で 1 g/dL の変化（プラセボで補正）を達成する用量として定義
- 有効用量範囲（EDR）の特定：4 週間で 0.5～1.5 g/dL の変化（プラセボで補正）となる用量範囲として定義
- 最大許容用量（MAD）の推定：4 週間で 2.5 g/dL 超の変化（プラセボで補正）となる最小用量として定義

11.4.2. 副次評価項目

副次評価項目として、4 週間における Hgb 値の最大変化量、4 週間における EPO 値のベースラインからの最大変化量、投与 4 週時のヘプシジン、フェリチン、TSAT、血清鉄、TIBC 及び hsCRP について、投与群及びベースライン値を共変量に含む共分散分析（ANCOVA）を行った。

投与 4 週時のヘマトクリット及び赤血球数、平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）、投与 1 週時及び 4 週時の網状赤血球数のベースラインからの変化、4 週間の VEGF 値（投与前採血）のベースラインからの変化量のピーク値についても、同様の解析を行った。

11.4.3. 探索的評価項目

脂質パラメータは対数変換し、ベースラインからの変化率を算出した。

11.5. 安全性の解析方法

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 16.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコーディングした。有害事象と治験薬との因果関係は、治験責任医師が 2 段階（あり、なし）で判定した。また、特に関心のある有害事象として、心血管及び血栓イベント、心筋症、肺高血圧、悪性腫瘍、消化管イベント、視覚障害及び関節障害について評価した。臨床検査値及びバイタルサインは、ベースラインからの変化、基準範囲外への変動、臨床的に重要となる可能性のある異常変動について要約した。心電図はベースラインからの変化について要約した。

11.6. 薬物動態（PK）及び薬力学（PD）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。

PK 及び PD データは、PK/PD 混合効果モデルアプローチを用いて解析した。PK/PD 解析は別途計画し報告された。

11.7. 解析計画の重要な変更

被験者 2 名が誤ったボトル番号を処方されたため、割り付けられた治験薬を投与されなかった。感度分析として、Hgb 値を指標とする主な評価項目について実際の治療に基づく被験者集団による解析を併せて行った。

12. 治験対象集団の結果

12.1. 被験者の内訳

ランダム化された被験者 73 例のうち大部分（81%）が治験を完了したが、0.5 mg 群では他群に比べ中止例が多かった（表 1）。いずれの投与群においても治験中止の理由のうち多かったのは、治験実施計画書からの逸脱及び同意撤回であった。

表 1　被験者の内訳（Randomized 集団）

Status	Placebo (N=19)	0.5 mg (N=18)	2 mg (N=18)	5 mg (N=18)	Total (N=73)
Planned	17	17	17	17	68
Randomized, n (%)	19 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	73 (100)
Completed, n (%)	15 (79)	11 (61)	16 (89)	17 (94)	59 (81)
Premature Withdrawal[1,2], n (%)	4 (21)	7 (39)	2 (11)	1 (6)	14 (19)
Adverse event	1 (5)	1 (6)	0	0	2 (3)
Protocol deviation	0	3 (17)	1 (6)	0	4 (5)
Subject met protocol-defined Hgb stopping criteria	1 (5)	1 (6)	1 (6)	0	3 (4)
Lost to follow-up	0	0	0	1 (6)	1 (1)
Withdrew consent	2 (11)	2 (11)	0	0	4 (5)

Data Source: PHI116581 CSR Table 6.1, Table 6.3
Note: Percentages are based on randomised population. >100% is because of randomisation error.
1. Subjects may have only one primary reason for withdrawal.
2. Percentages for subreasons may sum to more or less than 100%. Subjects may have more than one subreason underneath a single primary reason. Subjects are not required to indicate subreasons.

12.2. 解析対象集団

解析対象集団を表 2 に示す。治験実施計画書からの逸脱に該当した被験者は 7 例のみであったため、事前に規定したとおり PP 集団を用いた解析は行わなかった。

表 2　解析対象集団

	Placebo (N=19) n (%)	0.5 mg (N=18) n (%)	2 mg (N=18) n (%)	5 mg (N=18) n (%)	Total (N=282) n (%)
All Subjects	—	—	—	—	282
Randomized	19 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	73
Safety[1]	18 (95)	17 (94)	18 (100)	19 (>100)	72
ITT	19 (100)	16 (89)	18 (100)	18 (100)	71
PP	16 (84)	15 (83)	17 (94)	16 (89)	64
Completers	16 (84)	11 (61)	16 (89)	17 (94)	60
PK	19 (100)	17 (94)	18 (100)	18 (100)	72

Data Source: PHI116581 CSR Table 6.1
Note: Percentages are based on randomised population. >100% is because of randomisation error.
1. Reflects actual treatment received.

12.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者集団（Safety 集団）の人口統計学的特性、その他のベースライン特性、心血管系疾患のリスク因子及び嗜好性は、全体として投与群間で均衡していた（表 3、表 4、表 5）。全体として、女性（72%）、白人（68%）、65 歳以上（63%）の被験者が多く、BMI の平均値は 32 kg/m^2 であった。全ての被験者が心血管系疾患のリスク因子を少なくとも 1 つは有しており、多かったのは高血圧（97%）、高脂血症（76%）及び糖尿病（69%）であった。

表 3　人口統計学的特性（Safety 集団）

		Placebo (N=18)	0.5 mg (N=17)	2 mg (N=18)	5 mg (N=19)	Total (N=72)
Age (yrs)	Mean (SD)	69.2 (11.00)	66.6 (11.73)	66.9 (11.45)	71.3 (11.26)	68.6 (11.28)
	Min - Max	4[redacted] - 9[redacted]	4[redacted] - 8[redacted]	4[redacted] - 8[redacted]	4[redacted] - 9[redacted]	4[redacted] - 9[redacted]
	<65, n (%)	6 (33)	6 (35)	8 (44)	7 (37)	27 (38)
	≥65, n (%)	12 (67)	11 (65)	10 (56)	12 (63)	45 (63)
Sex, n (%)	Female	14 (78)	12 (71)	10 (56)	16 (84)	52 (72)
	Male	4 (22)	5 (29)	8 (44)	3 (16)	20 (28)
Height (cm)	Mean (SD)	156.32 (8.310)	161.51 (12.569)	166.37 (9.169)	163.02 (7.381)	161.83 (9.970)
	Min - Max	140.3 - 172.7	144.0 - 187.9	152.0 - 185.4	149.9 - 181.0	140.3 - 187.9
Weight (kg)	Mean (SD)	78.14 (20.274)	88.58 (28.051)	85.05 (21.273)	83.21 (22.243)	83.67 (22.882)
	Min - Max	46.7 - 114.7	54.0 - 157.7	55.0 - 152.6	53.4 - 127.6	46.7 - 157.7
	≤84 (Median), n (%)	11 (61)	8 (47)	8 (44)	11 (58)	38 (53)
	>84 (Median), n (%)	7 (39)	9 (53)	10 (56)	8 (42)	34 (47)
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	32.095 (9.5842)	34.146 (9.6655)	30.549 (5.4716)	31.206 (7.5697)	31.958 (8.1577)
	Min - Max	18.16 - 58.22	20.76 - 52.00	20.64 - 44.54	20.90 - 45.12	18.16 - 58.22
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino		6 (33)	5 (29)	4 (22)	5 (26)	20 (28)
Not Hispanic or Latino		12 (67)	12 (71)	14 (78)	14 (74)	52 (72)
Race, n (%) (ITT Population)		n=19	n=16	n=18	n=18	n=71
White		12 (63)	10 (63)	12 (67)	14 (78)	48 (68)
African American		4 (21)	4 (25)	4 (22)	2 (11)	14 (20)
Asian		2 (11)	2 (13)	2 (11)	1 (6)	7 (10)
Other		1 (5)	0	0	1 (6)	2 (3)
Region, n (%)						
US and Canada		18 (100)	16 (94)	18 (100)	19 (100)	71 (99)
Rest of world		0	1 (6)	0	0	1 (1)

Data Source: PHI116581 CSR Table 6.6, Table 6.7, Table 6.8

表 4　その他のベースライン特性（Safety 集団）

		Placebo (N=18)	0.5 mg (N=17)	2 mg (N=18)	5 mg (N=19)	Total (N=72)
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2)	Mean (SD)	23.22 (11.466)	23.76 (9.827)	24.17 (12.501)	24.16 (10.818)	23.83 (10.976)
	Min - Max	8.0 - 46.0	8.0 - 46.0	8.0 - 50.0	6.0 - 45.0	6.0 - 50.0
Baseline Hgb (g/dL)	Mean (SD)	9.90 (0.582)	10.09 (0.454)	9.74 (0.695)	10.00 (0.771)	9.93 (0.641)
	Min - Max	8.7 - 10.7	9.3 - 10.9	8.7 - 10.9	8.2 - 11.0	8.2 - 11.0
	<10.00(Median), n (%)	9 (50)	7 (44)	10 (56)	6 (32)	32 (45)
	≥10.00(Median), n (%)	9 (50)	9 (56)	8 (44)	13 (68)	39 (55)
Baseline EPO (U/L)	Mean (SD)	14.828 (7.3081)	13.748 (6.1074)	14.635 (10.9858)	13.949 (7.8807)	14.288 (8.0782)
	Median	12.360	14.990	11.640	11.040	12.090
	Min - Max	6.42 - 35.55	2.84 - 22.96	3.11 - 37.21	3.91 - 28.43	2.84 - 37.21
Baseline Ferritin (µg/L)	Mean (SD)	238.1 (163.87)	260.1 (231.83)	350.5 (266.42)	298.1 (257.34)	287.2 (232.72)
	Median	201.0	177.0	299.0	197.0	218.0
	Min - Max	50 - 621	29 - 731	64 - 1177	73 - 1054	29 - 1177
Stage of CKD, n (%)	3a	1 (6)	1 (6)	2 (11)	1 (5)	5 (7)
	3b	3 (17)	4 (24)	3 (17)	5 (26)	15 (21)
	4	8 (44)	9 (53)	7 (39)	8 (42)	32 (44)
	5	6 (33)	3 (18)	6 (33)	5 (26)	20 (28)
Diabetic, n (%)	Yes	12 (67)	12 (71)	13 (72)	12 (63)	49 (68)
	No	6 (33)	5 (29)	5 (28)	7 (37)	23 (32)

Data Source: PHI116581 CSR Table 6.6
Note: CKD Stage=3a if eGFR value ≥45 and ≤59;3b if ≥30 and <45; 4 if ≥15 and <30; 5 if <15.

表 5　ベースラインの心血管系疾患のリスク因子及び嗜好性（Safety 集団）

	Placebo (N=18)	0.5 mg (N=17)	2 mg (N=18)	5 mg (N=19)	Total (N=72)
Cardiovascular risk factors, n (%)					
Any condition	18 (100)	17 (100)	18 (100)	19 (100)	72 (100)
Angina pectoris	1 (6)	1 (6)	3 (17)	1 (5)	6 (8)
Diabetes	12 (67)	12 (71)	14 (78)	12 (63)	50 (69)
Hyperlipidemia	14 (78)	11 (65)	13 (72)	17 (89)	55 (76)
Hypertension	17 (94)	16 (94)	18 (100)	19 (100)	70 (97)
Myocardial infarction	0	1 (6)	3 (17)	1 (5)	5 (7)
Stroke	0	0	1 (6)	1 (5)	2 (3)
Family history of cardiac risk, n (%)					
Biological Mother	3 (17)	2 (12)	2 (11)	3 (16)	10 (14)
Biological Father	3 (17)	1 (6)	2 (11)	2 (11)	8 (11)
Biological Brother	1 (6)	0	0	1 (5)	2 (3)
Biological Sister	0	0	0	1 (5)	1 (1)
Smoking History					
Never, n (%)	13 (72)	13 (76)	9 (50)	10 (53)	45 (63)
Current, n (%)	0	0	2 (11)	0	2 (3)
Former, n (%)	5 (28)	4 (24)	7 (39)	9 (47)	25 (35)
Pack Years, Mean (SD)[1]	33.9 (40.34)	38.7 (43.09)	15.3 (17.10)	25.9 (32.24)	25.8 (30.82)
Alcohol Consumption					
Yes, n (%)	2 (11)	4 (24)	3 (17)	2 (11)	11 (15)
No, n (%)	16 (89)	13 (76)	15 (83)	17 (89)	61 (85)
Average units per week, Mean (SD)	0.5 (0.64)	1.3 (1.19)	1.0 (1.00)	1.5 (0.71)	1.1 (0.91)

Data Source: PHI116581 CSR Table 6.14, Table 6.15, Table 6.16
1. Smoking Pack Years= (Number of cigarettes smoked per day/20) x number of years smoked.

12.4. 前治療及び併用療法

Safety 集団において使用割合が高かった併用薬（各投与群の被験者割合の範囲）は、フロセミド（47～53%）、アセチルサリチル酸（39～58%）、硫酸鉄（17～35%）及びアムロジピン（17～32%）であった。

抗高血圧薬はほとんどの被験者（94%）がベースライン時及び試験期間中に使用していた。高脂血症治療薬は 71%がベースライン時及び試験期間中に使用しており、そのうちスタチン製剤の使用割合が 88%（ベースライン時）であった。

2 mg 群の 1 例が試験期間中に急性膵炎のため入院して輸血を受けた。この重篤な有害事象については、14.4.項で述べる。

12.5. 治療の遵守状況

治療の遵守状況は、各来院時に治験薬ボトル内の残薬を数えて評価した。治療期間のほとんどの来院時において、被験者の治療遵守状況は 80%以上であった（表 6）。

表 6　　治療の遵守状況（Safety 集団）

	Placebo (N=18)	0.5 mg (N=17)	2 mg (N=18)	5 mg (N=19)
Percent of visits at which subject is compliant [1]				
n	18	17	18	19
Mean (SD)	98.6 (5.89)	93.6 (11.98)	96.8 (9.54)	98.7 (5.74)
Median	100.0	100.0	100.0	100.0
Min - Max	75 - 100	67 - 100	67 - 100	75 - 100

Data Source: PHI116581 CSR Table 6.22

Note: Compliance is calculated as (number of tablets taken) / (2*number of days)*100% where the number of days is calculated as the date of next visit minus the visit date.

1. Compliant visits are those at which subjects are ≥80% and ≤120% compliant.

13. 有効性の結果

13.1. ヘモグロビン（Hgb）

13.1.1. 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量のモデル算出値

ベースラインの Hgb 値は投与群間で同程度であった（表 7）。主要評価項目である投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量のモデル算出値において、ダプロデュスタット群では用量依存的に Hgb 値が上昇した（表 7、図 2）。ダプロデュスタットの全ての用量群で Hgb 値の上昇がみられ、5 mg 群では目標用量の推定に用いる「ベースラインからの 1 g/dL の上昇」に達した。

表 7　投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量のモデル算出値（ITT 集団）

		Placebo (N=19)	0.5 mg (N=16)	2 mg (N=18)	5 mg (N=18)
Baseline[1] Hgb (g/dL) Mean (SD)	n	19	16	18	18
	Mean (SD)	9.909 (0.5684)	9.975 (0.5759)	9.739 (0.6952)	10.076 (0.7203)
	Median	10.100	9.950	9.783	10.183
	Min - Max	8.67 - 10.70	8.67 - 10.87	8.67 - 10.90	8.23 - 10.97
Modelled Hgb (g/dL) Change at Week 4[2]	n	18	13	17	18
	Mean (SD)	-0.148 (0.1925)	0.132 (0.2200)	0.463 (0.2173)	1.010 (0.2614)
	SE	0.0454	0.0610	0.0527	0.0616
	Median	-0.126	0.139	0.394	1.012
	Min - Max	-0.60 - 0.17	-0.30 - 0.56	0.15 - 0.99	0.52 - 1.50
	95% CI	(-0.24, -0.05)	(0.00, 0.26)	(0.35, 0.58)	(0.88, 1.14)

Data Source: PHI116581 CSR Table 7.2, Table 7.5
95% CI = 95% Confidence Interval
1. Baseline is the average of Week -2(Hemocue), Week -1(QUEST) and Day 1(QUEST) visits. If the QUEST Hgb value is missing and a hemocue value present, this hemocue value will be used.
2. For modelled change at Week 4 subjects require a baseline and two or more non missing post-baseline values. The model included fixed effects for baseline Hgb, treatment and treatment by day interaction. Random effects were fitted in the intercept and the slope over time.

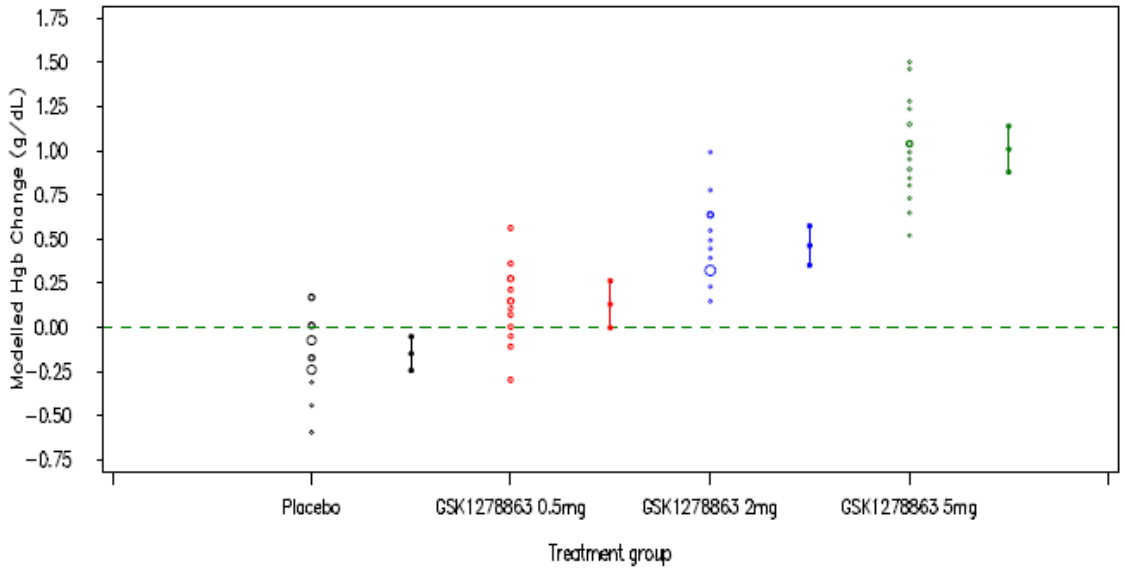


図 2　投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量のモデル算出値の Strip plot（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団）

Data Source: PHI116581 CSR Figure 7.5

Note: The size of the circle represents the number of subjects.
Note: The model included fixed effects for baseline Hgb, treatment and treatment by day interaction. Random effects were fitted in the intercept and the slope over time.
Note: Baseline is the average of week -2(Hemocue), week -1(QUEST) and day 1(QUEST) values. If the QUEST Hgb value is missing and a hemocue value present, this hemocue value will be used.

2 mg 群の 1 例で、4 週時の Hgb の中央測定値（Quest 社）がヘモキューの値より 3.3 g/dL 高く報告された。主要評価項目における残差分析よりこの値は外れ値とみなされたため、この外れ値を除いた感度分析を行った。その結果、投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量のモデル算出値は主要解析の結果に比べて 2 mg 群でわずかに低値を示し、0.5～2 mg の用量反応性はやや平坦化された（表 8）。

その他に主要評価項目の結果の頑健性を評価するために行われた実際に投与された治験薬群による解析及び Completers 集団を用いた解析のいずれにおいても、ITT 集団と同様の結果が得られており、プラセボ群では Hgb 値が低下する一方、ダプロデュスタット群では用量依存的に Hgb 値が上昇した（表 8）。

表 8　感度分析：投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量のモデル算出値

		Placebo (N=19)	0.5 mg (N=16)	2 mg (N=18)	5 mg (N=18)
Modelled Hgb (g/dL) Change at Week 4 [1] - Excluding Outlier Value (ITT population)	N	18	13	17	18
	Mean (SD)	-0.148 (0.1322)	0.126 (0.1395)	0.233 (0.1308)	1.008 (0.1912)
	Median	-0.115	0.132	0.180	1.019
	Min - Max	-0.39 - 0.04	-0.15 - 0.34	0.07 - 0.49	0.66 - 1.37
Modelled Hgb (g/dL) Change at Week 4 [1] (Completers population)	N	16	11	16	17
	Mean (SD)	-0.166 (0.2095)	0.014 (0.2610)	0.436 (0.1813)	1.017 (0.2558)
	Median	-0.161	-0.004	0.393	1.006
	Min - Max	-0.66 - 0.21	-0.42 - 0.50	0.13 - 0.79	0.57 - 1.53
Modelled Hgb (g/dL) Change at Week 4 [1] - Actual Treatment (ITT population)	N	17	14	17	18
	Mean (SD)	-0.143 (0.1913)	0.105 (0.2097)	0.463 (0.2178)	1.009 (0.2586)
	Median	-0.140	0.120	0.390	1.012
	Min - Max	-0.57 - 0.18	-0.33 - 0.51	0.16 - 1.00	0.52 - 1.50

Data Source: PHI116581 CSR Table 7.6, Table 7.10, Table 7.11
1. For modelled change at Week 4 subjects require a baseline and two or more non missing post-baseline values. The model included fixed effects for baseline Hgb, treatment and treatment by day interaction. Random effects were fitted in the intercept and the slope over time.

13.1.2. Hgb 実測値

Hgb 実測値について、治療期 4 週間の推移、フォローアップ時（投与終了 2 週間後）及び治療期間で最大変化がみられた時点それぞれの平均値及び 95%信頼区間を図 3 に示す。

投与 4 週時において、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。5 mg 群では投与 1 週時から Hgb 値の上昇がみられ、投与 4 週時には目標用量の推定に用いる「ベースラインから 1 g/dL の上昇」にほぼ達した。

2 mg 群及び 5 mg 群でみられた Hgb 値のベースラインからの上昇は、治療期終了 2 週間後のフォローアップ時においても維持された。2 mg 群の外れ値を除外した解析でも、2 mg 群の 4 週時及びフォローアップ時の Hgb 値はベースラインからの上昇を示した（4 週時の Hgb 値のベースラインからの平均変化量：外れ値を含めた解析で 0.32 g/dL、外れ値を除外した解析で 0.12 g/dL）。

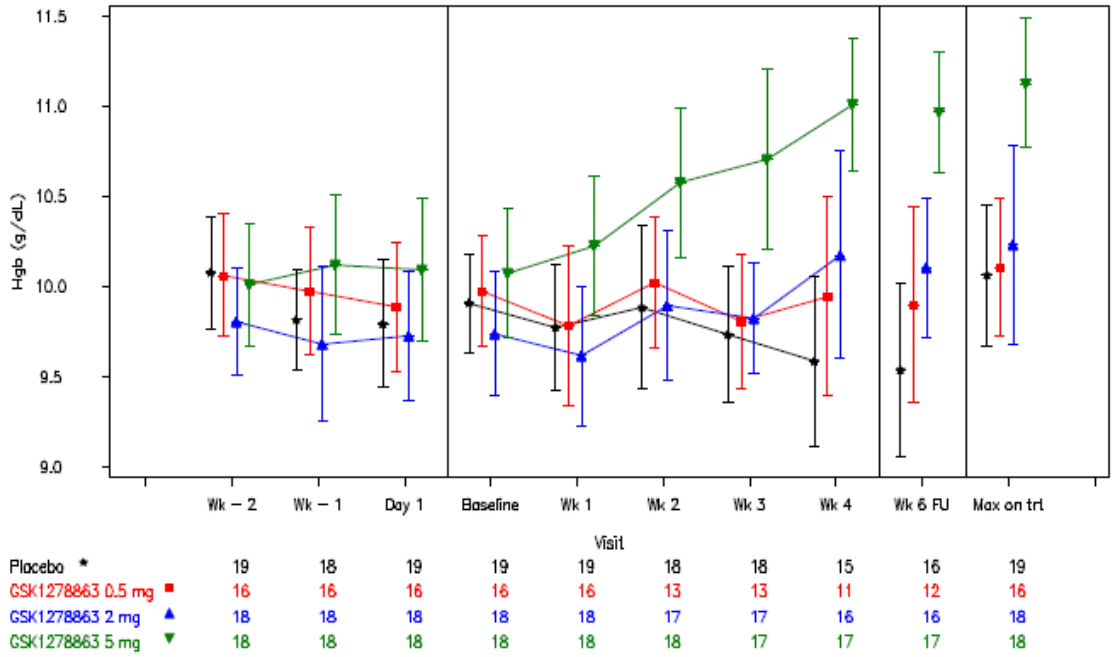


図 3　　Hgb 実測値の推移（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団）

Data Source: PHI116581 CSR Figure 7.1

投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）について、5 mg 群とプラセボ群との差の 95%信頼区間が 0 をまたいでおらず、この差は統計学的に有意と考えられた（表 9）。2 mg 群でも外れ値を含めた解析ではプラセボ群との間に統計学的有意差がみられたが、外れ値を除外した解析では有意差はみられなかった。

表 9　　投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量の解析（ITT 集団）

		Placebo (N=19)	0.5 mg (N=16)	2 mg (N=18)	5 mg (N=18)
Number of Subjects[1]	n	15	11	16	17
Change from baseline at Week 4	Mean (SD)	-0.229 (0.5094)	-0.115 (0.5102)	0.321 (0.9354)	0.945 (0.6626)
	Median	-0.133	-0.100	0.067	1.100
	Min - Max	-1.13 - 0.50	-1.00 - 0.70	-0.43 - 3.30	-0.43 - 2.07
Adjusted Means[2]	LS Mean (SE)	-0.246 (0.1802)	-0.100 (0.2099)	0.309 (0.1740)	0.961 (0.1693)
	95% CI	(-0.607, 0.116)	(-0.521, 0.321)	(-0.040, 0.658)	(0.622, 1.300)
	Treatment defference				
	LS Mean	-	0.146	0.555[3]	1.207
	SE	-	0.2778	0.2495	0.2486
	95% CI	-	(-0.411, 0.703)	(0.055, 1.055)	(0.708, 1.705)

Data Source: PHI116581 CSR Table 7.20
95% CI = 95% Confidence Interval
Note: Baseline Hgb is the average of Hemocue Week -2 and QUEST Week -1 and Day 1 values. If the QUEST Hgb value is missing and a hemocue value present, this hemocue value will be used.
1. n = number of subjects with nonmissing baseline and Week 4 data.
2. Hgb change at week 4 is analyzed using an ANCOVA model with terms included for treatment and baseline Hgb value. Least square mean estimates, 95% CI for each treatment and mean differences and 95% CI differences compared to placebo treatment are provided.
3. Includes Hgb outlier value.

13.1.3. 投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量のモデル算出値に関するベイズ法による最大効果（Emax）の用量反応モデル

個々の被験者の投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量のモデル算出値を、その後のモデルに基づく用量反応解析に用いた。ベイズ流 4 パラメータ Emax 用量反応モデルから導いた平均の事後推定値及び 95%信用区間を表 10 に示す。

表 10 投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量のモデル算出値に関するベイズ流 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）

	Mean	SD	Median	95% CI	Monte Carlo Error
E0 (g/dL)	-0.14	0.068	-0.13	(-0.27, -0.00)	0.0003
ED50 (mg)	6.50	0.793	6.68	(4.57, 7.47)	0.0048
Emax (g/dL)	2.55	0.243	2.55	(2.05, 3.01)	0.0014
Gamma	1.03	0.187	1.01	(0.72, 1.45)	0.0009

Data Source: PHI116581 CSR Table 7.12
95% CI = 95% Credible Interval
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.

本試験で検討した用量における 4 週間の Hgb 変化はダプロデュスタットの用量反応関係の全体からみると反応が低い側にあるため、得られた観察データは用量反応関係の反応が高い側を明確にする解析には寄与しない。従って、モデルの Emax 及び ED50 の事後分布は、事前に定義された事前分布（11.4.1.参照）を主に用いて推定された。これに基づくと、本試験で検討した用量範囲での Hgb 反応を予測する用量反応モデルの使用については信頼性があるが、それより高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。

個々の被験者における Hgb 値のベースラインからの変化量のモデル算出値を用いた事後 Emax 用量反応曲線と 95%信用区間を図 4 に示す。

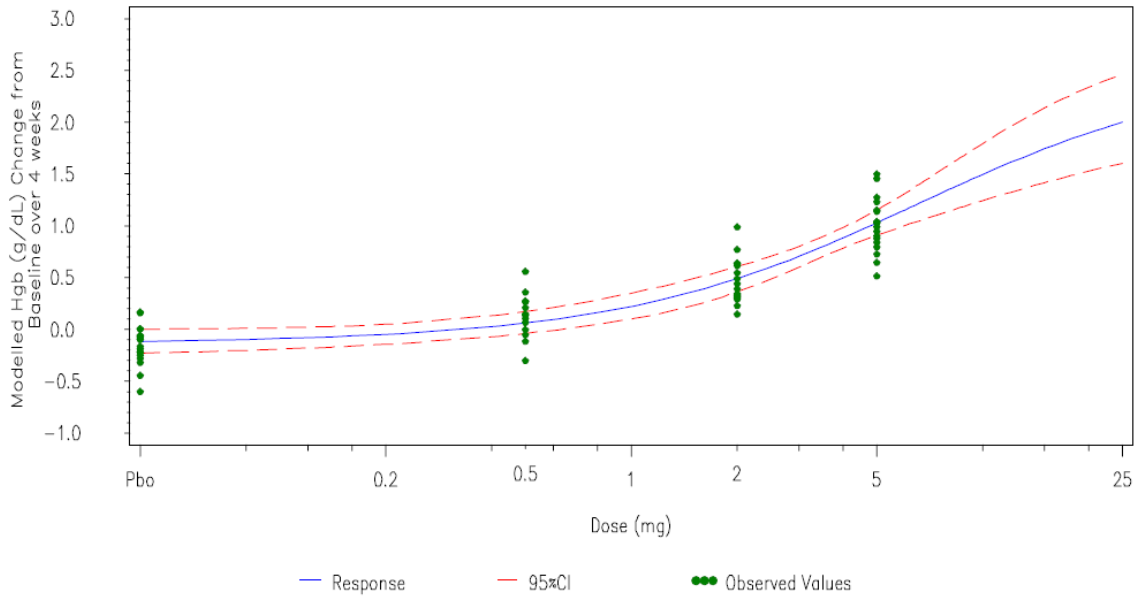


図 4　投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量のモデル算出値に関する Emax 用量反応曲線（ITT 集団）

Data Source: PHI116581 CSR Figure 7.14
95% CI = 95% Credible Interval
Note: Baseline is the average of week -2(Hemocue), week -1(QUEST) and day 1(QUEST) values.
Note: If the QUEST Hgb value is missing and a hemocue value present, this hemocue value will be used.

ベイズ流 4 パラメータモデルだけでなく、ガンマを除いた 3 パラメータ Emax 用量反応モデルについても検討した。モデルの偏差情報量基準（DIC）は、3 パラメータモデルによる検討時（0.526）と 4 パラメータモデルによる検討時（2.752）で比べるとその差は小さかった。従って、両モデルの Emax パラメータの事後推定値とその信用区間は類似しており（表 11）、4 パラメータ Emax 用量反応モデルの解釈に注目することとした。

ベイズ流 Emax モデルの重要な事後推定値を表 11 に示す。

最小有効用量（MED）

4 週間で 0.5 g/dL の変化（プラセボで補正）を達成する最小用量と定義した MED の事後推定値は、1.52 mg（95%信用区間：0.836, 2.355）であった。

目標用量（TD）

4 週間で 1 g/dL の変化（プラセボで補正）を達成する用量として定義した TD の事後推定値は、3.91 mg（95%信用区間：2.884, 5.031）であった。

有効用量範囲（EDR）

4 週間で 0.5～1.5 g/dL の変化（プラセボで補正）となる用量範囲として定義した EDR は 1.52～8.58 mg と推定された。事後確率分布に基づくと、4 週間で 0.5～1.5 g/dL の Hgb 変化（プラセボで補正）を達成する確率は、2～5 mg の用量範囲で 99%であった。

最大許容用量（MAD）

前述のとおり、本試験で投与した用量範囲よりも高用量のプロデュスタットにおける用量反応モデルの有効性の予測は良くない。従って、4 週間で 2.5 g/dL 超の変化（プラセボで補正）となる最小用量として定義した MAD は、95%信用区間が歪んで広くなっているとおり（表 11）、高い不確実性を伴って推定された。

表 11　Emax モデルからの重要な推定（ITT 集団）

Key Inference	4-parameter Emax Model
Deviance Information Criterion [1]	2.752
Minimum Effective Dose (MED) (mg) /95% CI	1.52 (0.836, 2.355)
Target Dose (mg) (TD) /95% CI	3.91 (2.884, 5.031)
Effective Dose Range (EDR) (95% CI)	
Lower Dose Bound (mg)	1.52 (0.836, 2.355)
Upper Dose Bound (mg)	8.58 (6.234, 13.036)
Maximum Acceptable Dose (mg) (MAD) /95% CI[2]	Median 65.68 (21.127, 1420.035)
Probability Dose Achieves PCR of 0.5 g/dL to 1.5 g/dL for specified dose levels	
0.5 mg	0.001
2.5 mg	0.988
5.0 mg	1.000
7.5 mg	0.716
10.0 mg	0.160

Data Source: PHI116581 CSR Table 7.18
95% CI = 95% Credible Interval; PCR = Placebo Corrected Response
Note: The 4-Parameter model is Bayesian model.
1. Deviance Information Criterion is displayed for the 4 Parameter Emax model.
2. The displayed point estimate is the posterior median due to a highly right-skewed posterior distribution.

13.1.4. Hgb 値のベースラインからの上昇幅が一定値に達した被験者割合

投与 4 週間にみられた Hgb 値のベースラインからの最大上昇幅が 0.5 g/dL 以上、1.0 g/dL 以上、1.5 g/dL 以上及び 2.0 g/dL 以上であった被験者割合を表 12 に示す。5 mg 群では最大上昇幅が 1.0 g/dL に達した被験者割合は 50%であり、最大上昇幅が 2.0 g/dL に至った被験者が 1 例のみみられた。2 mg 群で最大上昇幅が 2.0 g/dL に至った 1 例は、外れ値とみなされた被験者であった。

表 12　投与 4 週間にみられた Hgb 値のベースラインからの最大上昇幅（ITT 集団）

		Placebo (N=19)	0.5 mg (N=16)	2 mg (N=18)	5 mg (N=18)
Hgb Response (g/dL)					
Decrease/increase of <0.5	n (%)	16 (84)	12 (75)	11 (61)	4 (22)
	95% CI	(60.4, 96.6)	(47.6, 92.7)	(35.7, 82.7)	(6.4, 47.6)
Increase of ≥0.5	n (%)	3 (16)	4 (25)	7 (39)	14 (78)
	95% CI	(3.4, 39.6)	(7.3, 52.4)	(17.3, 64.3)	(52.4, 93.6)
Increase of ≥1.0	n (%)	1 (5)	1 (6)	3 (17)	9 (50)
	95% CI	(0.1, 26.0)	(0.2, 30.2)	(3.6, 41.4)	(26.0, 74.0)
Increase of ≥1.5	n (%)	0	0	1 (6)	5 (28)
	95% CI	(0.0, 17.6)	(0.0, 20.6)	(0.1, 27.3)	(9.7, 53.5)
Increase of ≥2.0	n (%)	0	0	1 (6)	1 (6)
	95% CI	(0.0, 17.6)	(0.0, 20.6)	(0.1, 27.3)	(0.1, 27.3)

Data Source: PHI116581 CSR Table 7.21
Note: Exact (Clopper-Pearson) confidence interval displayed.

13.1.5. Hgb の中止基準に該当した被験者

治験実施計画書で規定した Hgb 値の中止基準に該当した被験者は計 4 例であった［プラセボ群 1 例（1 週間で 2 g/dL 以上低下）、0.5 mg 群 1 例（1 週間で 2 g/dL 以上上昇）、2 mg 群 2 例（うち 1 例は 8.0 g/dL 未満への低下、もう 1 例は 1 週間で 2 g/dL 以上上昇し外れ値とされた被験者）］。中央測定機関（Quest）の Hgb 値では、中止基準に該当した被験者はいなかった。

13.2. 薬力学的（PD）マーカー

13.2.1. 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。ダプロデュスタット群では投与 2 週時の投与 4～11 時間後において EPO 値がベースラインから用量依存的に上昇し（図 5）、5 mg 群で最大の上昇を示した（平均変化量 22.6 U/L）。観察された EPO 最大値は、慢性腎不全患者で報告された生理的変動範囲内であった。

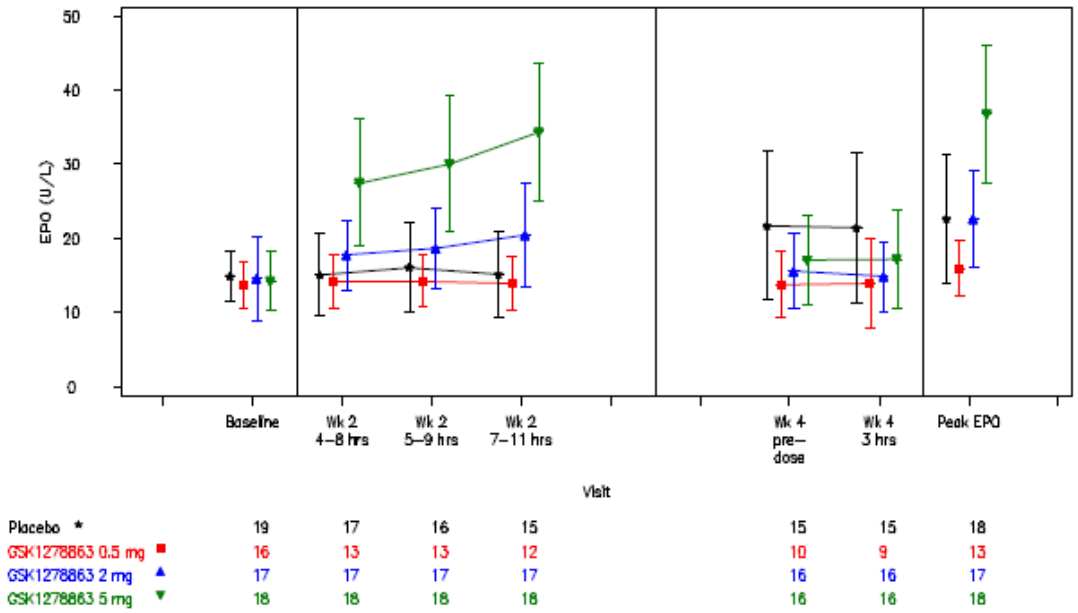


図 5 EPO 値の各評価時点及び治療期間中に観測された最大値のプロット（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団）

Data Source: PHI116581 CSR Figure 7.21

13.2.2. ヘプシジン

ヘプシジンのベースラインの平均濃度は、プラセボ群（337.7 µg/L）ではダプロデュスタット各用量群（288.3～293.0 µg/L）に比べてわずかに高かった。ダプロデュスタット各用量群では、投与 2 週時にヘプシジンがベースラインから用量依存的に低下し（平均変化量-23.5～-120.3 µg/L）、4 週時まで持続した（図 6）。一方、プラセボ群では 2 週時にヘプシジンがベースラインから上昇し（平均変化量 10.2 µg/L）、4 週時にはわずかに低下した（平均変化量-2.62 µg/L）。

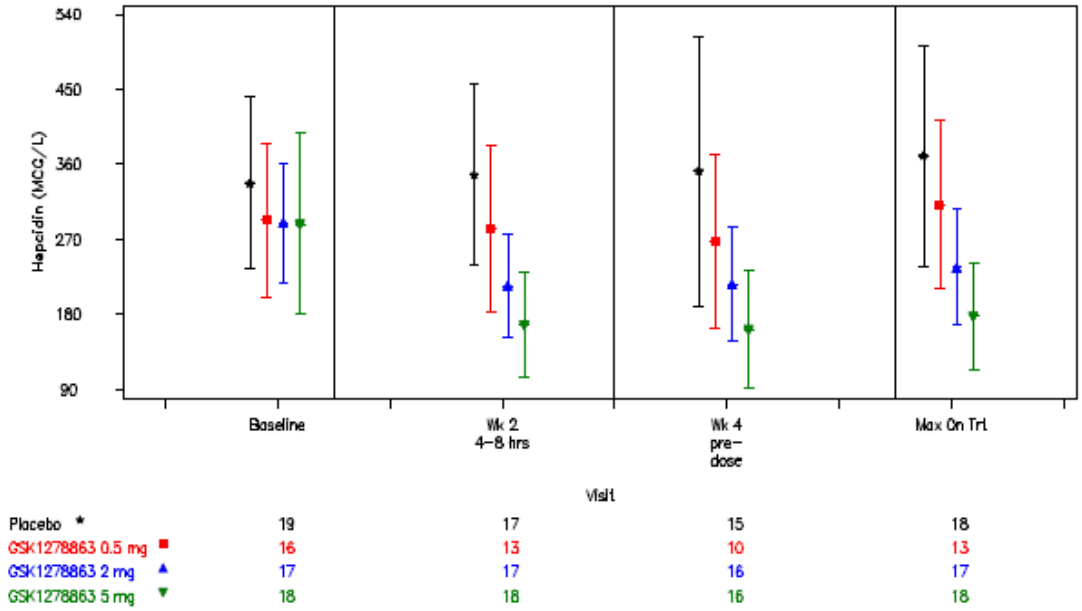


図 6　ヘプシジンの各評価時点及び治療期間中の最大値のプロット（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団）

Data Source: PHI116581 CSR Figure 7.22

13.2.3. フェリチン

フェリチンのベースラインの平均濃度は、2 mg 群（351 µg/L）ではその他の群（244～299 µg/L）に比べてわずかに高かった。ダプロデュスタット各用量群では、投与 4 週間にわたりフェリチンがベースラインから用量依存的に低下し（図 7）、5 mg 群で最も低下量が大きかった（平均変化量-101.8 µg/L）。

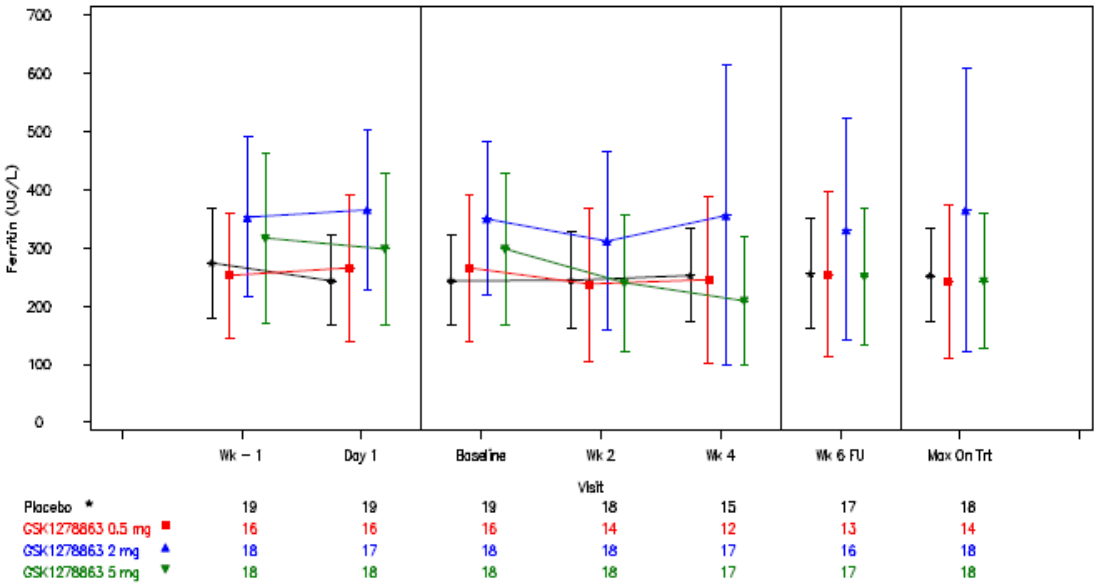


図 7　フェリチンの各評価時点及び治療期間中の最大値のプロット（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団）

Data Source: PHI116581 CSR Figure 7.23

13.2.4. 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濃度は、投与群間で同程度であった。ダプロデュスタット各用量群では、投与 4 週時においてトランスフェリンがベースラインから用量依存的に上昇し（平均変化量 0.03～0.39 g/L）、5 mg 群で最も上昇量が大きかった（図 8）。

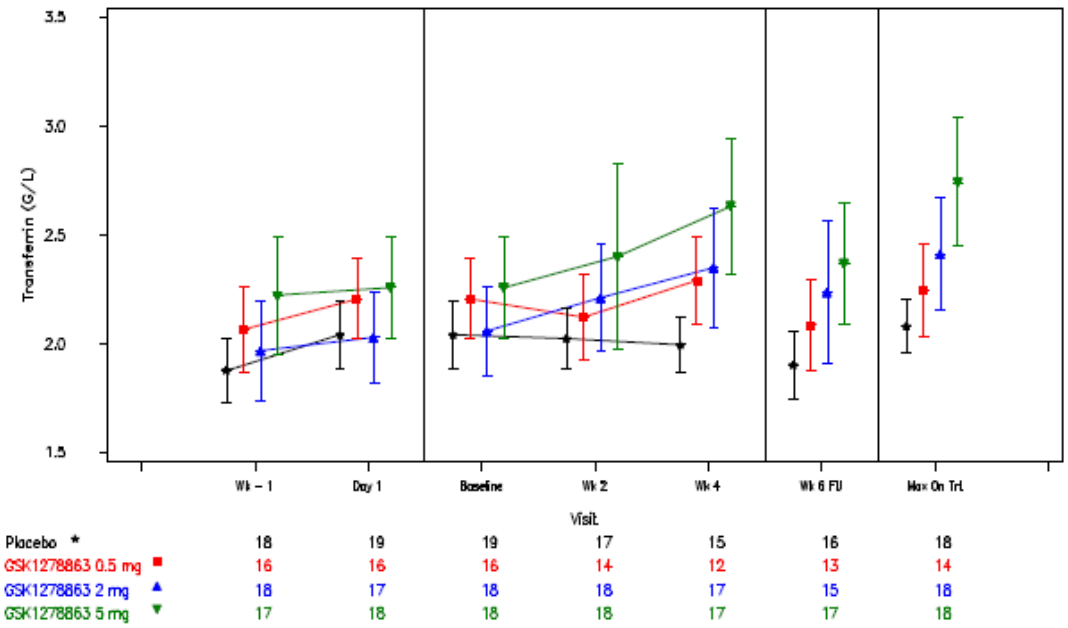


図 8 トランスフェリンの各評価時点及び治療期間中の最大値のプロット（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団）

Data Source: PHI116581 CSR Figure 7.24

13.2.5. 総鉄結合能（TIBC）

TIBC のベースラインの平均値は、プラセボ群（49 µmol/L）ではダプロデュスタット各用量群（52～56 µmol/L）に比べわずかに低かった。ダプロデュスタット各用量群では、投与 2 週時において TIBC がベースラインから用量依存的に上昇し、4 週時まで維持された（平均変化量 0.3～8.3 µmol/L）（図 9）。一方、プラセボ群ではベースラインからわずかに低下した（平均変化量-0.5 µmol/L）。

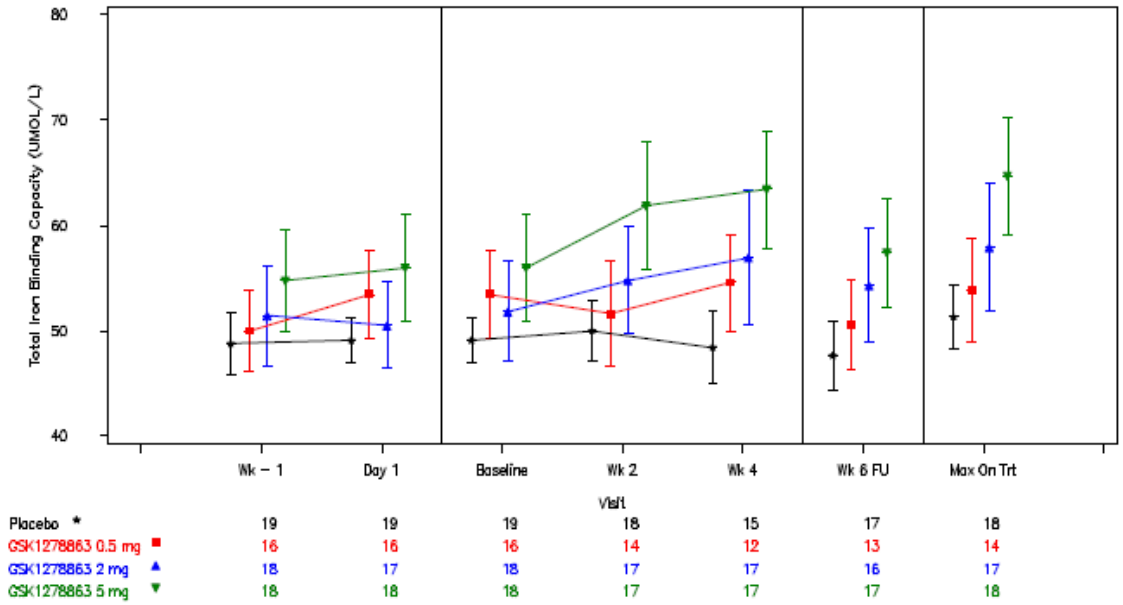


図 9　　TIBC の各評価時点及び治療期間中の最大値のプロット（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団）

Data Source: PHI116581 CSR Figure 7.28

13.2.6.　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。いずれの投与群でも、治療期間において TSAT のベースラインからの変化はない又はほとんどなかった（図 10）。

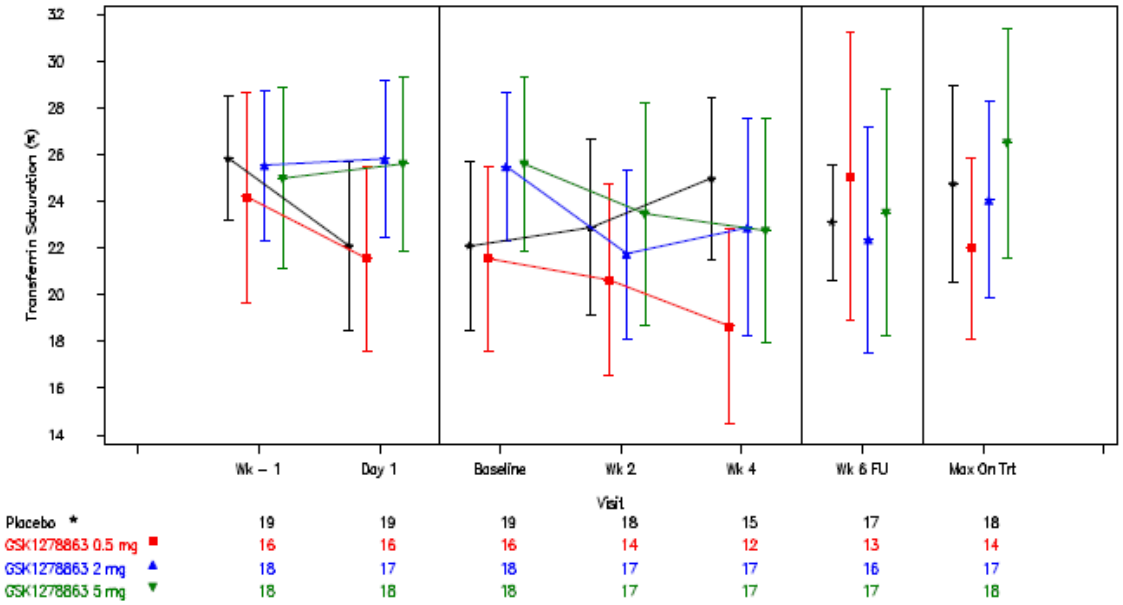


図 10　　TSAT の各評価時点及び治療期間中の最大値のプロット（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団）

Data Source: PHI116581 CSR Figure 7.25

13.2.7. 血清鉄

血清鉄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。いずれの投与群でも、投与 4 週間にわたり血清鉄のベースラインからの変化はわずかであった（図 11）。

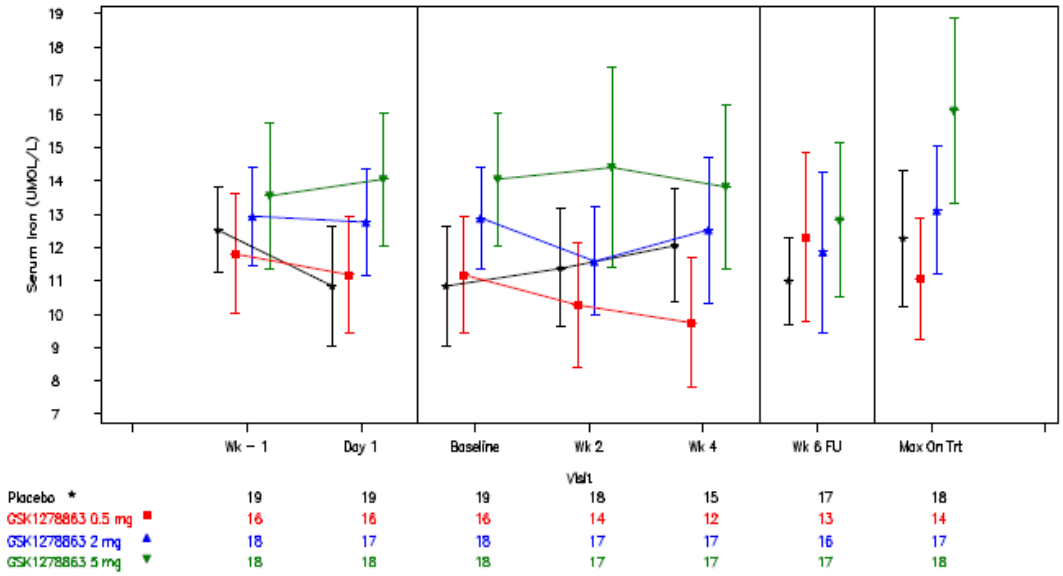


図 11 血清鉄の各評価時点及び治療期間中の最大値のプロット（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団）

Data Source: PHI116581 CSR Figure 7.26

13.2.8. 高感度 C-反応性蛋白（hsCRP）

hsCRP 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。全体として、hsCRP 値はいずれの投与群でも大きく変動し、ベースラインからの変化はみられなかった（図 12）。

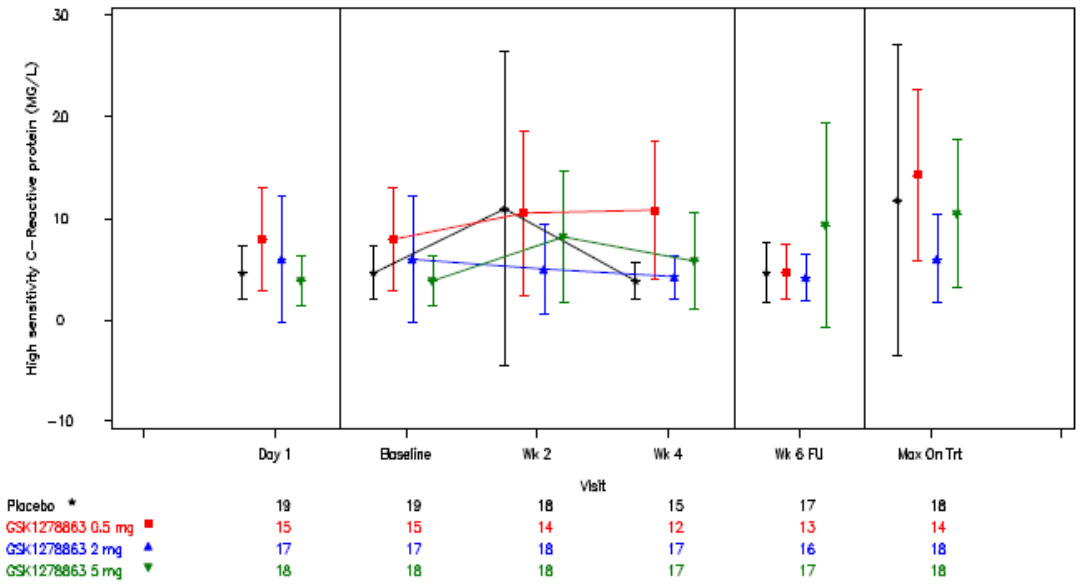


図 12 hsCRP の各評価時点及び治療期間中の最大値のプロット（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団）

Data Source: PHI116581 CSR Figure 7.29

13.2.9. 血管内皮増殖因子（VEGF）

VEGF のベースラインの平均濃度は、プラセボ群（90.44 ng/L）ではダプロデュスタット各投与群（63.63～82.46 ng/L）と比べて高かったが（図 13）、これは外れ値（559 ng/L）の影響と考えられた。治療期間において、用量依存的なベースラインからの変化はみられなかった。

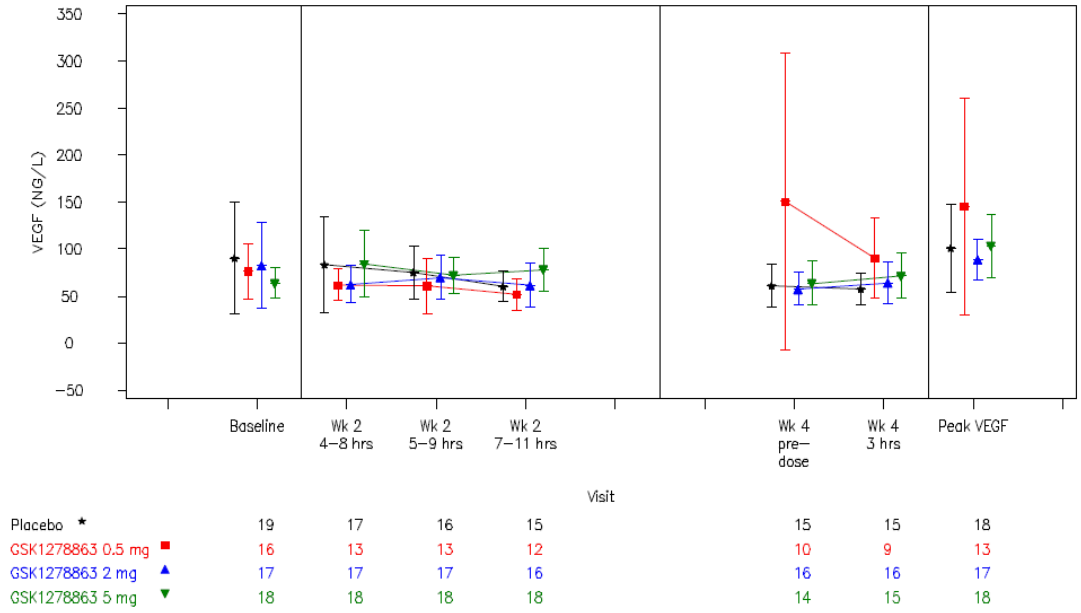


図 13 VEGF の各評価時点及び治療期間中の最大値のプロット（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団）

Data Source: PHI116581 CSR Figure 7.34

13.3. その他の薬力学的（PD）マーカー

経時的なヘマトクリット、赤血球数、網状赤血球数及び平均赤血球容積（MCV）は、Hgb 値と同様に変動したが、MCH は変化しなかった。

13.4. 探索的評価項目

13.4.1. ヘモグロビン用量反応モデル

用量－Hgb 反応の Semi-mechanistic longitudinal modeling は、別途報告することとした。

13.4.2. 脂質パラメータ

非空腹時に採血した血液検体を脂質パラメータの解析に使用したため、低比重リポ蛋白（LDL）コレステロールは直接法により測定した。ダプロデュスタット各用量群では、総コレステロール、LDL コレステロール及び高比重リポ蛋白（HDL）コレステロールの用量依存的な低下が、アポリポタンパク A1 及びアポリポタンパク B の低下と連動してみられた。LDL コレステロール／HDL コレステロール比には一貫した変化は認められなかった。非空

腹時の値である点を留意する必要はあるが、中性脂肪及び超低比重リポ蛋白（VLDL）コレステロールに一貫した変化はみられなかった。

14. 安全性の結果

14.1. 治験薬の曝露

治験薬の投与日数は投与群間で同程度であった（表 13）。なお、累積投与量は治療期間中に投与されたダプロデュスタット総投与量を示す。

表 13　治験薬の曝露状況（Safety 集団）

		Placebo (N=18)	0.5 mg (N=17)	2 mg (N=18)	5 mg (N=19)
Cumulative dose (mg)[1]	n	18	17	18	19
	Mean (SD)	0.00 (0.000)	11.94 (4.239)	55.22 (11.107)	137.95 (24.688)
	Median	0.00	13.50	58.00	145.00
	Min - Max	0.0 - 0.0	1.5 - 16.0	16.0 - 64.0	66.0 - 155.0
Days on study drug	n	18	17	18	19
	Mean (SD)	27.9 (5.32)	24.3 (8.60)	27.3 (5.74)	27.4 (5.23)
	Median	29.0	28.0	29.0	29.0
	Min - Max	8 - 32	3 - 32	8 - 32	12 - 31

Data Source: PHI116581 CSR Table 8.1
1. Cumulative dose = dose multiplied by number of days in study.

14.2. 有害事象

治療期にみられた有害事象の概略を表 14 に示す。

表 14　有害事象の概略（治療期）（Safety 集団）

AE Type	Placebo (N=18) n (%)	0.5 mg (N=17) n (%)	2 mg (N=18) n (%)	5 mg (N=19) n (%)
All AEs	9 (50)	10 (59)	5 (28)	6 (32)
Drug-related AEs	3 (17)	2 (12)	2 (11)	2 (11)
Deaths	0	0	0	0
Non-Fatal SAEs	1 (6)	0	2[1] (11)	1 (5)
Withdrawals due to AEs	1 (6)	1 (6)	0	0
AEs of Special Interest	1 (6)	1 (6)	0	0

Data Source: PHI116581 CSR Table 8.5, Table 8.9, Table 8.11, Table 8.13, Table 8.14, Listing 8.5
AE = adverse event; SAE = serious adverse event
Note: Subjects reporting one or more event 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.
1. One of the subjects had 2 SAEs.

14.2.1. 比較的よくみられた有害事象

治療期に発現した有害事象は、器官別大分類（SOC）に偏りなくプラセボ群及びダプロデュスタット群で同様の割合でみられており、ダプロデュスタットの用量依存的に有害事象の発現割合が増加する傾向はみられなかった（表 15）。いずれかの群で 2 例以上にみられた有害事象は悪心のみで、プラセボ群で 11%（2 例）、0.5 mg 群で 12%（2 例）及び 5 mg 群で 5%（1 例）に発現した。

表 15　有害事象（治療期）（Safety 集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=18) n (%)	0.5 mg (N=17) n (%)	2 mg (N=18) n (%)	5 mg (N=19) n (%)
Any Event	9 (50)	10 (59)	5 (28)	6 (32)
胃腸障害	4 (22)	4 (24)	2 (11)	2 (11)
悪心	2 (11)	2 (12)	0	1 (5)
嘔吐	0	1 (6)	0	1 (5)
腹痛	0	1 (6)	0	0
上腹部痛	1 (6)	0	0	0
便秘	0	1 (6)	0	0
下痢	0	0	1 (6)	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (6)	0	0
急性膵炎	0	0	1 (6)	0
直腸出血	0	1 (6)	0	0
口内炎	1 (6)	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (11)	3 (18)	0	2 (11)
尿路感染	1 (6)	1 (6)	0	0
虫垂炎	1 (6)	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	0	1 (5)
歯周炎	0	1 (6)	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	1 (5)
歯膿瘍	0	1 (6)	0	0
上気道感染	0	1 (6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (11)	1 (6)	1 (6)	1 (5)
筋痙縮	0	1 (6)	0	1 (5)
筋骨格痛	1 (6)	0	0	0
筋肉痛	0	0	1 (6)	0
四肢痛	1 (6)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (11)	1 (6)	1 (6)	0
無力症	1 (6)	1 (6)	0	0
疲労	0	0	1 (6)	0
末梢性浮腫	1 (6)	0	0	0
神経系障害	1 (6)	1 (6)	2 (11)	0
浮動性めまい	1 (6)	1 (6)	0	0
頭痛	1 (6)	0	1 (6)	0
注意力障害	0	0	1 (6)	0
味覚異常	0	0	1 (6)	0
代謝および栄養障害	1 (6)	0	2 (11)	0
脱水	1 (6)	0	0	0
水分過負荷	0	0	1 (6)	0
低血糖症	0	0	1 (6)	0
血管障害	1 (6)	0	1 (6)	1 (5)
高血圧	1 (6)	0	0	1 (5)
血腫	0	0	1 (6)	0
血液およびリンパ系障害	1 (6)	0	1 (6)	0
貧血	1 (6)	0	1 (6)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (6)	1 (6)	0
上腕骨骨折	0	0	1 (6)	0
交通事故	0	1 (6)	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (6)	1 (5)
高窒素血症	0	0	0	1 (5)
急性腎不全	0	0	1 (6)	0

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=18) n (%)	0.5 mg (N=17) n (%)	2 mg (N=18) n (%)	5 mg (N=19) n (%)
皮膚および皮下組織障害	1 (6)	1 (6)	0	0
皮膚炎	0	1 (6)	0	0
斑状出血	1 (6)	0	0	0
心臓障害	0	1 (6)	0	0
伝導障害	0	1 (6)	0	0
眼障害	0	1 (6)	0	0
眼窩周囲浮腫	0	1 (6)	0	0
臨床検査	0	1 (6)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (6)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6)	0	0	0
呼吸困難	1 (6)	0	0	0

Data Source: PHI116581 CSR Table 8.5
MedDRA Ver. 16.1/ MedDRA J Ver. 16.1
Note: AE's are coded using MedDRA 16.1. Subjects reporting one or more event of the same AE are counted once for the reported AE.

14.2.2. 治験薬との関連性のある有害事象

治療期にみられた治験薬と関連性のある有害事象の発現割合は低く、プラセボ群とダプロデュスタット群で同程度であった（表 16）。ダプロデュスタット群でみられた治験薬と関連性のある有害事象は、悪心、無力症、嘔吐、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、浮動性めまい、味覚異常及び頭痛であり（いずれも各群 1 例以下）、いずれの投与群でも 2 例以上に発現した事象はなかった。

表 16　治験薬との関連性のある有害事象（治療期）（Safety 集団）

	Placebo (N=18) n (%)	0.5 mg (N=17) n (%)	2 mg (N=18) n (%)	5 mg (N=19) n (%)
Any Event	3 (17)	2 (12)	2 (11)	2 (11)
悪心	1 (6)	1 (6)	0	1 (5)
無力症	1 (6)	1 (6)	0	0
嘔吐	0	1 (6)	0	1 (5)
貧血	1 (6)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (6)	0	0
浮動性めまい	0	1 (6)	0	0
味覚異常	0	0	1 (6)	0
頭痛	0	0	1 (6)	0
口内炎	1 (6)	0	0	0

Data Source: PHI116581 CSR Table 8.9
MedDRA Ver. 16.1/ MedDRA J Ver. 16.1
Note: AE's are coded using MedDRA 16.1. Subjects reporting one or more event of the same AE are counted once for the reported AE.

14.2.3. 重症度別有害事象

いずれの投与群でも治療期にみられた有害事象のほとんどは軽度又は中等度の事象であり、重度の事象はわずかであった［プラセボ群で 6%（1 例）、2 mg 群で 11%（2 例）］。プラセボ群の重度の事象は虫垂炎（1 例）であり、2 mg 群の重度の事象は貧血、急性膵炎、急性腎不全（いずれも同一被験者 1 例に発現）及び低血糖症（1 例）であった。

14.3. 死亡

本試験で死亡例の報告はなかった。

14.4. 重篤な有害事象

治療期に発現した重篤な有害事象は 4 例に 5 件であった。治験責任医師に治験薬との因果関係ありと判定された重篤な有害事象はなく、報告された 5 件の事象（虫垂炎、低血糖症、急性膵炎、急性腎不全、高窒素血症）はいずれも各 1 例のみの発現であった（表 17）。

表 17　重篤な有害事象（治療期）（Safety 集団）

Subject Number	Age (y)/ Sex/Race	Preferred Term	Outcome	Action Taken with Study Drug	Causality
Placebo					
[redacted]	5[redacted]/Female/White	虫垂炎	Recovered/resolved	Investigational product withdrawn	No
2 mg					
[redacted]	5[redacted]/Male/White	低血糖症	Recovered/resolved	Dose not changed	No
[redacted]	5[redacted]/Male/White	急性膵炎	Recovered/resolved	Dose interrupted/delayed	No
		急性腎不全	Recovered/resolved	Dose interrupted/delayed	No
5 mg					
[redacted]	8[redacted]/Female/White	高窒素血症	Recovered/resolved	Not applicable	No

Data Source: PHI116581 CSR Table 8.11, Listing 8.6
MedDRA Ver. 16.1/ MedDRA J Ver. 16.1

14.5. 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

治療期間において治験薬の投与中止となった有害事象は 2 例にみられた。プラセボ群の 1 例は投与開始 8 日後に虫垂炎（重篤な有害事象、因果関係なし）の発現により、治験薬投与を中止した。0.5 mg 群の 1 例は投与開始 2 日後に嘔吐（治験薬の投与中止となった有害事象）、無力症、浮動性めまい及び悪心を発現した。いずれの事象も後遺症なく回復し、治験薬との因果関係はありと治験責任医師に判定された。

14.6. 特に関心のある有害事象

ダプロデュスタットで特定している以下の特に関心のある有害事象について、安全性レビューチームが評価した。

- 過剰な赤血球生成に続発する血栓症および組織虚血
- 死亡、心筋梗塞、脳卒中、静脈血栓塞栓症及び血管アクセスの血栓症のリスク
- 心筋症
- 肺動脈高血圧
- 癌関連死亡率の増加及び腫瘍の進行と再発
- 食道及び胃のびらん症状（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
- 関節リウマチの悪化

安全性レビューチームにより、2 例にみられた治療期間中の有害事象が特に関心のある有害事象と判定された。呼吸困難［主要な心血管イベント（MACE）の可能性はなし］がプラセボ群の 1 例に、胃食道逆流性疾患（胃粘膜びらんの可能性はなし）が 0.5 mg 群の 1 例にみられ、いずれの事象も重症度は軽度であり、治験薬との因果関係はなしと治験責任医師に判定された。

14.7. 臨床検査値及びその他の安全性評価

試験期間で評価された臨床検査値において、臨床的に重要となる可能性のある異常値がみられた被験者はわずかで、全体的にプラセボ群とダプロデュスタット群で同様の割合でみられており、用量反応性はみられなかった。なお、本試験でみられた臨床的に問題となる可能性のある異常値のうち、臨床的に問題と考えられた値はなかった。

eGFR 及び尿中総タンパク／クレアチニン比はベースラインからの変化はわずかもしくはみられなかったが、クレアチニン値（中央値）については 4 週時にプラセボ群で増加したのに対しダプロデュスタット群では用量依存的にわずかに減少した。

治療期間で評価されたバイタルサイン（心拍数、血圧）で臨床的に重要となる可能性のある異常値がみられた被験者はわずかであり用量反応性はみられず（表 18）、臨床的に問題と考えられた値はなかった。

表 18　臨床的に重要となる可能性のあるバイタルサインの異常値がみられた被験者割合（治療期）（Safety 集団）

Vital sign Any visit On-Therapy	Placebo (N=18) n (%)	0.5 mg (N=17) n (%)	2 mg (N=18) n (%)	5 mg (N=19) n (%)
Heart rate	n=18	n=16	n=18	n=19
> reference range high	0	0	1 (6)	0
< reference range low	0	0	0	0
Diastolic Blood Pressure	n=18	n=16	n=18	n=19
> reference range high	0	0	0	0
< reference range low	0	0	1 (6)	1 (5)
Systolic Blood Pressure	n=18	n=16	n=18	n=19
> reference range high	1 (6)	4 (25)	2 (11)	3 (16)
< reference range low	0	1 (6)	0	0

Data Source: PHI116581 CSR Table 8.31

心電図所見の中央判定は、全体的に各投与群で同様の結果であった。プラセボ群及びダプロデュスタット各群共に臨床的に重要となる心電図の変動は治療期間にみられず、補正 QT 間隔（QTc）延長もみられなかった。

14.8. 妊娠

本試験で妊娠例は報告されなかった。

15. 薬物動態の結果

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。

16. 結論

本試験は、関心のある様々な血液学的パラメータに対するダプロデュスタットの用量依存的な効果を示すとともに、Emax 用量反応モデルを用いたベイズ解析を行うことで Hgb に対するダプロデュスタットの用量反応関係を効率的にモデリングすることを可能とし、第 IIb 相試験での用量選択を導くものであった。

- ダプロデュスタットは用量依存的に Hgb 値を上昇させた。
- 投与 4 週間で Hgb 値を 0.5 g/dL 及び 1 g/dL 上昇させるダプロデュスタットの用量は、それぞれ 1.52 mg（95%信用区間：0.836, 2.355）及び 3.91 mg（95%信用区間：2.884, 5.031）と推定された（いずれもプラセボで補正）。また、事前に定義した効果（投与 4 週間で Hgb 値をベースラインから 0.5～1.5 g/dL 上昇、プラセボで補正）を示す用量範囲は 1.52～8.58 mg と推定された。
- ダプロデュスタット投与中にみられた鉄パラメータの変化は、ヘプシジンの用量依存的な低下も含めてダプロデュスタットの作用機序と一致しており、静注鉄の投与なしに赤血球生成を増加させた。
- ダプロデュスタット投与により産生される EPO 値の用量依存的な上昇は小さく、文献で報告されている慢性腎不全患者での EPO 値の範囲と一致するとともに、ESA 注射剤による治療を受けた患者の疫学研究で得られている EPO 値と比べ極めて低かった。VEGF 値に変化はみられなかった。
- 全体的にダプロデュスタットの良好な忍容性が示された。ダプロデュスタット群でみられた有害事象はプラセボ群と同様であり、ダプロデュスタットの用量間で発現割合に傾向はみられなかった。

全体として、本試験の結果は当該患者集団に対するダプロデュスタットの開発を支持するものであり、第 IIb 相試験で検討する初期用量の選択を導くものであった。

17. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

表PHI116581-1 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
[redacted]/ United States	[redacted]	5[redacted]/ Female/ White - White/Caucasian/European Heritage	Appendicitis 虫垂炎	8 d	15 d	No	Severe	Yes	Investigational product withdrawn	Recovered/resolved

Data Source: PHI116581 CSR Listing 8.7
MedDRA ver.16.1/J 16.1
Population: Safety
phi116581_withdrawal.sas 1.865.566.320

表PHI116581-1 投与中止に至った有害事象の一覧

Treatment：0.5mg

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
[redacted]/ United States	[redacted]	7[redacted]/ Female/ White - White/Caucasian/European Heritage	Asthenia 無力症	2 d	3 d	Yes	Moderate	No	Investigational product withdrawn	Recovered/resolved
			Dizziness 浮動性めまい	2 d	3 d	Yes	Moderate	No	Investigational product withdrawn	Recovered/resolved
			Nausea 悪心	2 d	3 d	Yes	Moderate	No	Investigational product withdrawn	Recovered/resolved
			Vomiting 嘔吐	2 d	3 d	Yes	Moderate	No	Investigational product withdrawn	Recovered/resolved

Data Source: PHI116581 CSR Listing 8.7
MedDRA ver.16.1/J 16.1
Population: Safety
phi116581_withdrawal.sas 1.865.566.320

PHI116582試験

PHI116582 試験

1. 治験の標題

A four-week, Phase IIa, randomized, active-controlled, parallel-group, multi-center study to evaluate the safety, efficacy and pharmacokinetics of switching subjects from a stable dose of recombinant human erythropoietin to GSK1278863 in hemodialysis-dependent subjects with anemia associated with chronic kidney disease

2. 報告書番号

2013N163902_00

3. 実施医療機関

本試験は 6 ヵ国の計 48 実施医療機関で実施された多施設共同試験であった［米国（32 施設）、カナダ（5 施設）、ドイツ（4 施設）、デンマーク（3 施設）、ノルウェー及びスウェーデン（各 1 施設）］。

4. 公表文献

Holdstock L, Meadowcroft AM, Maier R, Johnson BM, Jones D, Rastogi A, Zeig S, Lepore JJ, Cobitz AR. Four-Week Studies of Oral Hypoxia-Inducible Factor–Prolyl Hydroxylase Inhibitor GSK1278863 for Treatment of Anemia. J Am Soc Nephrol. 2016; April(27):1234-44.

5. 治験期間

2012 年 6 月 6 日～2013 年 6 月 17 日

6. 開発のフェーズ

第 IIa 相

7. 目的及び評価項目

	目的	評価項目
主要	慢性腎臓病（CKD）に伴う貧血を有する血液透析（HD）患者を対象とし、既存の赤血球造血刺激因子製剤（ESA注射剤）投与から切り替えた時のダプロデュスタット（GSK1278863）のヘモグロビン（Hgb）に対する用量反応関係を推定する	投与4週時のHgb値のベースラインからの変化量（モデル算出値）

副次	Hgbに対する反応性についてその他の評価基準を用いてダプロデュスタットの効果を明らかにする	• 投与4週間のHgb値の
		  • 被験者内標準偏差
		  • 残差標準偏差（回帰モデルから算出）
		  • Hgbのベースラインからの変化量が±0.5 g/dL内及び±1 g/dL内にあった時間
		  • Hgb時間曲線下面積
		• Hgbの中止基準に該当した被験者数

	ダプロデュスタットのエリスロポエチン（EPO）、鉄代謝及び鉄利用［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）］、炎症マーカー［高感度C-反応性蛋白（hsCRP）］及び血管内皮増殖因子（VEGF）に対する影響を明らかにする	• 血清中の鉄代謝及び鉄利用マーカー（ヘプシジン、フェリチン、トランスフェリン、TSAT、血清鉄、TIBC）及び炎症マーカー（hsCRP）の変化量 • EPO値、ヘマトクリット、赤血球数、網状赤血球数及びVEGF値の変化量
	ダプロデュスタット及び関連代謝物の定常状態における母集団薬物動態（PK）を明らかにする	• ダプロデュスタット及び関連代謝物の母集団PKパラメータ
	ダプロデュスタットを1日1回4週間投与した時の安全性及び忍容性を評価する	• 安全性関連の理由による治験薬投与中止（事前に規定した中止基準又は有害事象等） • 有害事象及び重篤な有害事象の発現割合及び重症度 • 臨床検査、心電図及びバイタルサインの絶対値及びベースラインか

	目的	評価項目
		らの変化量の推移
探索的	ダプロデュスタットと薬力学（PD）マーカーとの間の曝露量－反応関係を評価する ダプロデュスタットの脂質パラメータへの影響を明らかにする	• ダプロデュスタットの曝露量（PK 又は用量）－PD マーカーの反応関係モデル • 脂質パラメータの変化量

8. 治験方法

本試験は、第 IIa 相、ランダム化、実薬対照、並行群間比較、多施設共同試験であり、CKD に伴う貧血を有する HD 患者約 68 例を対象に、安定した ESA 投与からダプロデュスタットに切り替えて投与した時の有効性、安全性及び PK を評価した。試験期間は、スクリーニング期（2 週間）、治療期（4 週間）及びフォローアップ期（2 週間）から構成された（図 1）。

被験者は Hgb 値が安定して適格性基準（9.5～12.0 g/dL）を満たし、スクリーニング前 4 週間の ESA は同一種類で週当たりの総投与量の変動が 50%を超えないこととした。適格性を満たした被験者を、ランダム化前 8 週間の ESA の週当たりの平均投与量により以下のとおり ESA 低用量集団及び高用量集団に層別化し、ダプロデュスタット 0.5 mg 群、2 mg 群、5 mg 群又は ESA 群に 1:1:1:1 の比でランダム化した（Cohort 1）。

- ESA 低用量集団：エポエチン 200 IU/kg/週以下、又はダルベポエチン 1 μg/kg/週以下
- ESA 高用量集団：エポエチン 200 IU/kg/週超、又はダルベポエチン 1 μg/kg/週超

ランダム化の来院日に、ダプロデュスタット各用量群ではそれまで投与していた ESA を中止し、治験薬を投与開始した（投与開始日）。ESA 群では同じ種類・用量の ESA 注射剤［エポエチン（バイオシミラー含む）又はダルベポエチン］を継続投与した。ダプロデュスタット各用量群は二重盲検下で経口投与としたが（盲検性維持については 10.項参照）、ESA 群は静脈内投与であり投与経路が異なることから非盲検下での投与とし、これらの投与群間での盲検性は確保しなかった。

治験薬投与開始以降は、Hgb 値が 8 g/dL 未満、13 g/dL 以上、又は週当たりの Hgb 値の変動が 2 g/dL 以上に該当した場合、もしくは他の標準治療（輸血、ESA 等）を受けた場合に、治験薬投与を中止することとした。

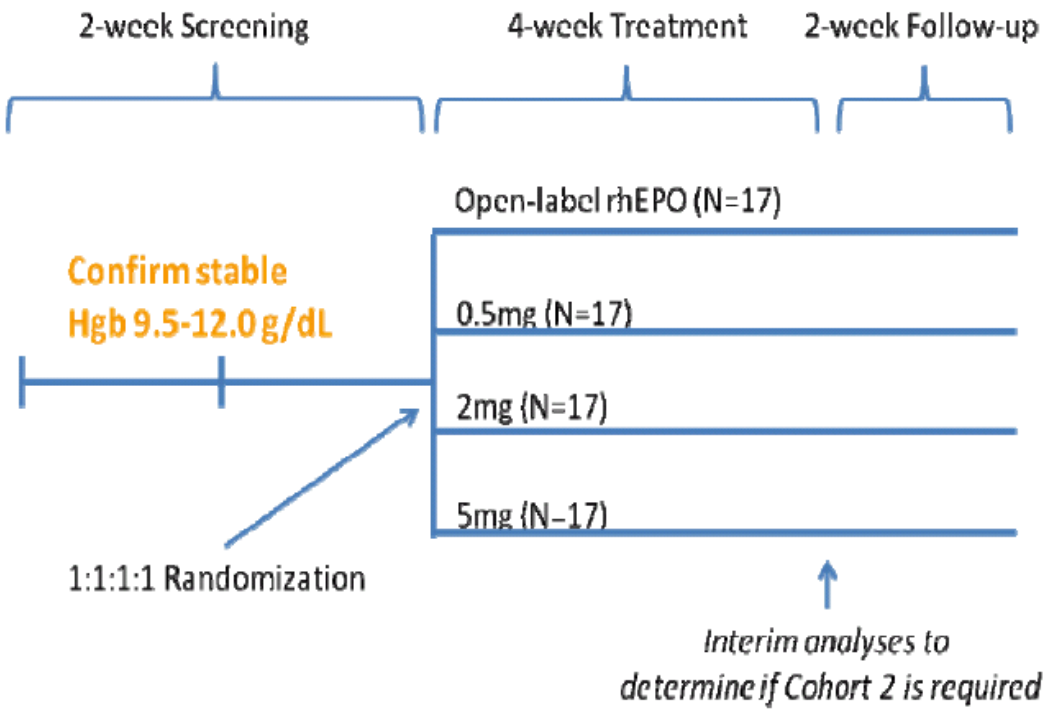


図 1　　試験デザイン

2 回の中間解析が計画された。1 回目の中間解析は Cohort 1 の約 20 例が 3 週間投与を完了した後に行うこととし、その解析結果からダプロデュスタットの用量群を追加する（Cohort 2 として追加）必要性を決定することを目的とした。中間解析を行う間も Cohort 1 の組入れは継続することとした。2 回目の中間解析は Cohort 1 の約 48 例が 4 週間投与を完了した後に行うこととした。2 回目の中間解析の目的は、1）Cohort 2 を追加する必要性を検討すること、2）用量反応性と PK/PD の統計モデルの早期計画を進めること、3）中間解析の結果をもとに次の臨床試験のデザインと用量を決定することの 3 つであった。

9. 診断及び主要な組入れ基準

主要な選択基準は以下のとおりとした。18 歳以上の成人で体重 45 kg 以上の、週 3 回の血液透析を少なくとも 8 週間継続している患者［糸球体濾過量（eGFR）及び CKD ステージは問わない］。透析の適切性を確保するため、前月における single-pool の尿素の標準化透析量（Kt/Vurea）が 1.2 以上、又は Kt/Vurea が入手できない場合は 2 回測定した尿素変化率（URR）の平均が 65%以上である患者。スクリーニング前 4 週間に使用していた ESA［エポエチン（バイオシミラー含む）又はダルベポエチン］は種類が同一で週当たりの総投与量の変動が 50%を超えず、Hgb 値が安定して 9.5～12.0 g/dL［-2 週、-1 週、ランダム化時（第 2 透析日に実施）の測定値で確認］である患者。また、ビタミン B12 は基準範囲を下回っておらず、葉酸 2.0 ng/mL 以上、フェリチン 40 ng/mL 以上（小球性又は低色素性赤血球の非存在下で）、TSAT が基準範囲内の患者。なお、試験期間中の鉄補充療法は、経口鉄については用法用量を変更せずに継続可能な患者を対象としたが、静注鉄については使用禁止とした。

男性患者、及び妊娠可能な女性ではスクリーニング時からフォローアップ期の完了まで治験実施計画書に定める避妊法の使用に同意する患者を対象とした。

主要な除外基準は以下のとおりとした。腹膜透析を受けている又は透析モダリティの変更を予定している患者。ESA 低反応性を示す患者（8 週間以内の ESA 投与量が次の場合と定義：エポエチン静注で 360 IU/kg/週以上、又はダルベポエチン静注で 1.8 μg/kg/週以上）。腎移植後又は腎移植を予定している患者。重大な心血管系疾患、血液疾患、肝疾患又は慢性炎症性疾患を有する患者。クレアチンホスホキナーゼ（CPK）が基準値上限の 5 倍を超える患者。過去 12 週間以内に大手術を受けた患者又は試験中に予定されている患者。過去 12 週間以内に輸血を受けた患者。過去 12 週間以内に潰瘍又は活動性の胃腸出血を有した患者。5 年以内に悪性腫瘍（治療済と断定できる扁平上皮細胞癌又は皮膚基底細胞癌を除く）に罹患した患者。過去 12 ヵ月以内に治療を必要とする増殖性網膜症に罹患した患者、治療を必要とする黄斑浮腫を有する患者。

10. 治療及び投与

治験薬は、ダプロデュスタット 0.5 mg、2 mg、5 mg を含有する識別不能の白色フィルムコート錠又はマッチングプラセボ錠を用いた。ダプロデュスタット錠及びプラセボ錠の大きさは 2 種類あり、直径 7.5mm の錠剤［0.5 mg 錠（バッチ番号 111290290）、2 mg 錠（バッチ番号 111315838）、プラセボ錠（バッチ番号 111314878）］と、直径 10mm の錠剤［5 mg 錠（バッチ番号 111316018）、プラセボ錠（バッチ番号 111314898）］を使用した。

ダプロデュスタット各用量群の被験者では、ランダム化の来院日（第 2 透析日に実施）に治験開始前から投与していた ESA を中止しダプロデュスタット投与を開始した。ダプロデュスタット各用量の盲検性維持のため、被験者はランダム化の来院日に 2 種類の治験薬ボトルを手交された。それぞれのボトルには、直径 7.5mm 又は 10mm の錠剤が 35 錠ずつ包装されており、被験者は各ボトルから 1 錠ずつ 1 日 1 回朝、コップ 1 杯の水と共に服用することとした（食事のタイミングを問わない）。なお、投与 1 日目及び 4 週時は来院後に治験薬を服用することとし、服薬の前後に PK/PD 解析用の採血を行った。

ESA 群の被験者では、治験開始前から投与していた ESA を通常の投与レジメンに従って継続投与した（ESA 群はその投与経路が異なることより非盲検下で投与した）。ESA は、エポエチン（バイオシミラー含む）又はダルベポエチンとした（ミルセラ、peginesatide は不可）。

11. 統計手法

11.1. 目標症例数及び症例数の設定根拠

試験完了例として 60 例（各群 15 例）を確保するために、脱落率を 10%として、約 68 例（各群 17 例）をランダム化することとした（中央割付け方式）。計画された被験者数では 4 週間の Hgb 変化が 0.5 g/dL の精度で推定することが期待された。精度は対称な 95%信頼区

間の幅の半分で定義した。線形用量反応解析を行った場合、標準偏差を 0.9 g/dL と仮定すると、各群 15 例では回帰直線の傾きを精度 0.15 g/dL で推定することが期待された。

11.2. 中間解析

本試験では 2 回の中間解析が計画された。

1 回目の中間解析は Hgb 値データのみを解析し、Cohort 1 の約 20 例が 3 週間投与を完了した後に行うこととした。全被験者の経時的な Hgb 反応を要約し、投与群間で記述的に比較することとした。この 1 回目の中間解析の目的は、試験完了時に用量反応関係の評価を可能とするためにダプロデュスタットの用量群を追加する必要性を決定することであった。用量群の追加が必要と判断された場合、Cohort 2 として 17 例を組み入れることとした。この解析に用いる Hgb 値データは、ヘモキューの結果を用いることとした。

2 回目の中間解析は Cohort 1 の約 48 例が 4 週間投与を完了した後に行うこととした。この 2 回目の中間解析の目的は、1）Cohort 2 を追加する必要性を検討すること、2）用量反応性と PK/PD の統計モデルの早期計画を進めること、3）中間解析の結果をもとに次の臨床試験のデザインと用量を決定することの 3 つであった。この解析に用いる Hgb 値データは、中央測定の結果とした。

中間解析が行われ、意思決定のため治験依頼者がレビューした。解析結果は外部（治験責任医師や医療関係者等）と共有されなかった。

1 回目の中間解析は 21 例の 3 週間の Hgb 値を用いて行い、レビューの結果、用量群の追加は不要と判断され、Cohort 2 は設定しなかった。

2 回目の中間解析は、その時点の Intent-to-treat（ITT）集団 75 例のうち、4 週時の Hgb データを持つ 60 例を用いて行った。被験者の内訳、Hgb 値、PD マーカー（EPO、ヘプシジン、VEGF）及び有害事象について、図表及び一覧を作成した。2 回目の中間解析のレビュー結果においても、用量群の追加は不要と判断し、Cohort 2 は設定しなかった。

11.3. 解析対象集団

- All Enrolled 集団：本試験に登録された全被験者集団と定義した。
- All Randomized 集団：ランダム化された全被験者集団（治験薬の投与を問わない）と定義した。被験者は割り付けられた投与群に基づき解析された。
- ITT 集団：ランダム化され治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者のうち、ベースライン及び治験薬投与後の少なくとも 1 時点の臨床検査評価（Hgb）がある全被験者集団と定義した。ITT 集団は、人口統計学的特性及びベースライン特性の解析、有効性解析に用いる主要な集団とした。被験者は割り付けられた投与群に基づき解析された。
- Per-Protocol（PP）集団：ITT 集団のうち、治験実施計画書の重大な逸脱（選択／除外基準、治験薬の治療遵守及び併用薬違反）に該当した被験者を除いた集団と定義した。PP 集団が ITT 集団の 80%超であった場合、PP 集団を用いた解析は行わないこととした。
- Completers 集団：ITT 集団のうち、4 週間の治療期を中止することなく試験を完了した集団と定義した。Completers 集団は、主要評価項目の感度分析に用いた。

- Safety 集団：治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者集団と定義した。Safety 集団は、安全性及び忍容性の解析に用いた。被験者は実際に投与された治験薬に準じて解析された。
- PK 集団：PK が測定された全被験者集団と定義した。PK 集団は PK データの解析に用いた。

11.4. 有効性の解析方法

11.4.1. 主要評価項目

全ての計画された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各用量群と ESA 群との pair-wise 比較は記述的に行った。

主要評価項目である投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量は、ランダム係数混合効果線形回帰モデルを用いて算出した。このモデルには、固定効果としてベースラインの Hgb 値、投与群、評価時点と投与群の交互作用を含め、変量効果を切片と経時的な傾きに当てはめた。このモデルを個々の被験者の 4 週時の Hgb 変化量を推定するのに用い、その後の用量反応解析に利用した。解析対象集団は、ベースラインと少なくとも治療期間の 2 点の Hgb 値を有する有効性評価が可能な ITT 集団とし、治験薬投与中止までの全データを含めた。

＜用量反応モデル＞

ダプロデュスタットのこれまで評価された用量範囲における用量反応関係を検討するため、各被験者の 4 週間後の Hgb のベースラインからの変化量の推定値を線形用量反応解析に用いた。この解析には ESA 群は含めなかった。

モデルは以下のとおり仮定した。

$$\Delta Hgb_{ij} = \alpha + \beta Dose_i + \epsilon_{ij}$$

Where:

Δ Hgb is the modeled subject change in Hgb over time from the mixed effects regression analysis

α is the intercept and β is the slope parameter

用量反応関係を表す回帰直線を 95%信頼区間とともに観察されたデータと重ね合わせて図示した。モデル推定後に以下の推論を行った。

- ESA から切り替え後 4 週間にわたり Hgb 値を安定して維持（ベースラインからの平均変化量 0 g/dL）することが予測されるダプロデュスタットの用量の推定値
- 4 週間で平均 1 g/dL の Hgb 増加が予測されるダプロデュスタットの用量の推定値

変数減少法によって影響のある共変量／サブグループが見つかった場合、主要な解析のモデルを調整し、感度分析として用量反応解析を繰り返した。この用量反応の感度分析の結果を含む表を作成した。

11.4.2. 副次評価項目

ESA から切り替え後 4 週間の Hgb の変動を更に探索するため、様々な統計手法を使ってばらつき、傾向及び変動を記述した。

- 被験者内標準偏差
- 残差標準偏差（回帰直線モデル）
- Hgb のベースラインからの変化量が±0.5 g/dL 内及び±1 g/dL 内にあった時間
- Hgb の時間曲線下面積

副次評価項目として、4 週間における Hgb の最大変化量、4 週間における EPO 値のベースラインからの最大変化量、投与 4 週時のヘプシジン、フェリチン、TSAT、血清鉄、TIBC 及び hsCRP について、投与群及びベースライン値を共変量に含む共分散分析（ANCOVA）を行った。

投与 4 週時のヘマトクリット及び赤血球数、平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）、平均赤血球容積（MCV）、投与 1 週時及び 4 週時の網状赤血球数のベースラインからの変化量、4 週間の VEGF 値（投与前採血）のベースラインからの変化量のピーク値についても、同様の解析を行った。

11.4.3. 探索的評価項目

脂質パラメータは対数変換し、ベースラインからの変化率を算出した。

11.5. 安全性の解析方法

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 16.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコーディングした。有害事象と治験薬との因果関係は、治験責任医師が 2 段階（あり、なし）で判定した。また、特に関心のある有害事象として、心血管及び血栓イベント、心筋症、肺動脈性高血圧症、悪性腫瘍、消化管イベント、視覚障害及び関節障害について評価した。臨床検査値及びバイタルサインは、ベースラインからの変化、基準範囲外への変動、臨床的に重要となる可能性のある異常変動について要約した。心電図はベースラインからの変化について要約した。

11.6. 薬物動態／薬力学（PK/PD）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. 治験対象集団の結果

12.1. 被験者の内訳

ランダム化された被験者 83 例のうち 84%の被験者が治験を完了した（表 1）。全体として、治験中止の理由のうち多かったのは治験実施計画書からの逸脱（7%）であった。

表 1　被験者の内訳（Randomized 集団）

	0.5 mg (N=21)	2 mg (N=21)	5 mg (N=21)	ESA (N=20)	Total (N=83)
Planned	17	17	17	17	68
Randomized, n (%)	21 (100)	21 (100)	21 (100)	20 (100)	83 (100)
Completed, n (%)	17 (81)	17 (81)	17 (81)	19 (95)	70 (84)
Premature Withdrawal[1,2], n (%)	4 (19)	4 (19)	4 (19)	1 (5)	13 (16)
Adverse event	0	2 (10)	0	0	2 (2)
GI Bleeding	0	1 (5)	0	0	1 (1)
Protocol deviation	2 (10)	1 (5)	2 (10)	1 (5)	6 (7)
Subject met protocol-defined Hgb stopping criteria	2 (10)	0	1 (5)	0	3 (4)
Withdrew consent	0	1 (5)	1 (5)	0	2 (2)

Data Source: PHI116582 CSR Table 6.1, Table 6.3
1. Subjects may have only one primary reason for withdrawal.
2. Percentages for subreasons may sum to more or less than 100%. Subjects may have more than one subreason underneath a singleprimary reason. Subjects are not required to indicate subreasons.

12.2. 解析対象集団

解析対象集団を表 2 に示す。監査において、2 つの実施医療機関で治験責任医師による監督不十分との指摘がなされた。当該被験者 4 例のデータは、ITT 集団及び Safety 集団に含めたが、PP 集団からは除外した。当該被験者のデータの除外による結果への影響はほとんどみられず、本試験の結論は変わらなかった。

表 2　解析対象集団

	0.5 mg (N=21)	2 mg (N=21)	5 mg (N=21)	ESA (N=20)	Total (N=301)
All Subjects[1], n (%)	-	-	-	-	301
Randomized	21 (100)	21 (100)	21 (100)	20 (100)	83
Safety	21 (100)	21 (100)	20 (95)	20 (100)	82
Intent-to-treat	21 (100)	20 (95)	19 (90)	20 (100)	80
Per-Protocol	16 (76)	19 (90)	15 (71)	18 (90)	68
Completers	18 (86)	17 (81)	17 (81)	19 (95)	71
PK	21 (100)	21 (100)	21 (100)	20 (100)	83

Data Source: PHI116582 CSR Table 6.1
1. Includes subjects screened and not randomized.

12.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者集団（Safety 集団）の人口統計学的特性、その他のベースライン特性、心血管系疾患のリスク因子及び嗜好性は、全体として投与群間で同様であった（表 3、表 4、表 5）。ITT 集団でも同様の結果が得られた。

全体として、男性（72%）、白人（68%）、65 歳未満（62%）の被験者が多く（ESA 群でやや年齢の高い被験者が多かった）、BMI の平均値は 29.5 kg/m^2 であった。大部分の被験者

（89%）が ESA 低用量集団として割付けられた。ほとんどの被験者（95%）が心血管系疾患のリスク因子を 1 つ以上有しており、多かったのは高血圧症、高脂血症、糖尿病及び狭心症であった。脳卒中を除き、ESA 群ではダプロデュスタット群に比べ心血管系疾患のリスク因子を有する被験者割合が高かった。

表 3　人口統計学的特性（Safety 集団）

		0.5 mg (N=21)	2 mg (N=21)	5 mg (N=20)	ESA (N=20)	Total (N=82)
Age (yrs)	Mean (SD)	56.4 (16.80)	55.2 (18.44)	55.6 (17.93)	64.2 (12.77)	57.8 (16.76)
	Median	58.0	62.0	56.0	64.5	60.5
	Min - Max	2 - 8	3 - 8	2 - 8	4 - 8	2 - 8
	<65, n (%)	14 (67)	12 (57)	15 (75)	10 (50)	51 (62)
	≥65, n (%)	7 (33)	9 (43)	5 (25)	10 (50)	31 (38)
Sex, n (%)	Female	3 (14)	8 (38)	8 (40)	4 (20)	23 (28)
	Male	18 (86)	13 (62)	12 (60)	16 (80)	59 (72)
Height (cm)	Mean (SD)	169.20 (8.296)	169.78 (9.915)	170.15 (12.626)	167.18 (12.629)	169.10 (10.818)
	Min - Max	153.0 - 182.5	149.9 - 184.0	149.9 - 193.0	140.0 - 182.0	140.0 - 193.0
Weight (kg)	Mean (SD)	81.32 (23.935)	83.70 (17.914)	88.60 (28.396)	81.33 (19.550)	83.71 (22.545)
	Median	76.00	84.00	80.90	80.45	80.75
	Min - Max	53.4 - 150.0	48.3 - 109.3	50.1 - 149.8	50.0 - 127.8	48.3 - 150.0
	≤80.5 (Median), n (%)	11 (52)	9 (43)	10 (50)	11 (55)	41 (50)
	>80.5 (Median), n (%)	10 (48)	12 (57)	10 (50)	9 (45)	41 (50)
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	28.725 (8.1312)	29.413 (5.8598)	30.340 (9.3538)	29.357 (7.7196)	29.451 (7.7434)
	Min - Max	18.27 - 54.81	20.78 - 38.85	20.62 - 59.62	18.23 - 50.46	18.23 - 59.62
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino		5 (24)	5 (24)	6 (30)	8 (40)	24 (29)
Not Hispanic or Latino		16 (76)	16 (76)	14 (70)	12 (60)	58 (71)
Race, n (%) (ITT Population)		n=21	n=20	n=19	n=20	n=80
White		14 (67)	14 (70)	12 (63)	14 (70)	54 (68)
African American		7 (33)	3 (15)	4 (21)	4 (20)	18 (23)
Asian		0	3 (15)	2 (11)	0	5 (6)
Other		0	0	1 (5)	2 (10)	3 (4)
Region, n (%)						
US and Canada		16 (76)	14 (67)	17 (85)	14 (70)	61 (74)
Rest of world		5 (24)	7 (33)	3 (15)	6 (30)	21 (26)

Data Source: PHI116582 CSR Table 6.6, Table 6.7

表 4　その他のベースライン特性（Safety 集団）

		0.5 mg (N=21)	2 mg (N=21)	5 mg (N=20)	ESA (N=20)	Total (N=82)
Baseline Hgb (g/dL)	Mean (SD)	10.66 (0.663)	10.76 (0.584)	10.80 (0.594)	10.89 (0.522)	10.77 (0.588)
	Median	10.70	10.90	10.70	10.85	10.80
	Min - Max	9.5 - 11.9	9.6 - 11.7	9.9 - 12.0	10.0 - 11.9	9.5 - 12.0
	<10.80 (Median), n (%)	11 (52)	8 (40)	10 (53)	9 (45)	38 (48)
	≥10.80 (Median), n (%)	10 (48)	12 (60)	9 (47)	11 (55)	42 (53)
Baseline EPO (U/L)	Mean (SD)	12.690 (8.6636)	10.860 (6.4970)	13.234 (11.0106)	13.376 (12.3455)	12.510 (9.6987)
	Median	11.115	9.200	8.470	9.915	9.440
	Min - Max	2.50 - 37.74	2.50 - 26.26	2.50 - 39.92	2.50 - 54.10	2.50 - 54.10
Baseline Ferritin (µg/L)	Mean (SD)	741.6 (455.65)	728.3 (508.75)	740.0 (377.11)	441.7 (252.37)	664.6 (423.95)
	Median	582.0	714.0	747.0	458.5	613.0
	Min - Max	174 - 1650	122 - 2042	126 - 1650	16 - 928	16 - 2042
Diabetic, n (%)	Yes	8 (38)	10 (48)	8 (40)	11 (55)	37 (45)
	No	13 (62)	11 (52)	12 (60)	9 (45)	45 (55)
Prior EPO Dose (IU/kg/week)	Mean (SD)	132.149 (117.0297)	159.767 (211.2070)	92.035 (68.6145)	64.643 (51.1630)	112.736 (132.3062)
	Median	97.395	88.235	69.051	55.064	69.204
	Min - Max	7.41 - 504.37	20.58 - 970.87	4.44 - 288.46	10.06 - 215.97	4.44 - 970.87
Stratification Level[1], n (%)	Low	18 (86)	19 (90)	18 (90)	18 (90)	73 (89)
	High	3 (14)	2 (10)	2 (10)	2 (10)	9 (11)

Data Source: PHI116582 CSR Table 6.6

1. Low: ESA dose (≤200 IU/kg/week epoetin or ≤1 µg/kg/week darbepoetin); High: ESA dose (>200 IU/kg/week epoetin or >1 µg/kg/week darbepoetin)

表 5　ベースラインの心血管系疾患のリスク因子及び嗜好性（Safety 集団）

	0.5 mg (N=21)	2 mg (N=21)	5 mg (N=20)	ESA (N=20)	Total (N=82)
Cardiovascular risk factors, n (%)					
Any Condition	20 (95)	19 (90)	19 (95)	20 (100)	78 (95)
Angina pectoris	2 (10)	3 (14)	2 (10)	6 (30)	13 (16)
Diabetes	8 (38)	10 (48)	8 (40)	11 (55)	37 (45)
Hyperlipidemia	11 (52)	11 (52)	11 (55)	14 (70)	47 (57)
Hypertension	20 (95)	19 (90)	19 (95)	20 (100)	78 (95)
Myocardial infarction	1 (5)	3 (14)	0	6 (30)	10 (12)
Stroke	1 (5)	2 (10)	1 (5)	1 (5)	5 (6)
Family history of cardiac risk, n (%)					
Biological Mother	3 (14)	0	1 (5)	2 (10)	6 (7)
Biological Father	3 (14)	1 (5)	1 (5)	2 (10)	7 (9)
Biological Brother	0	1 (5)	0	0	1 (1)
Smoking History					
Never, n (%)	13 (62)	18 (86)	14 (70)	9 (45)	54 (66)
Current, n (%)	2 (10)	0	2 (10)	6 (30)	10 (12)
Former, n (%)	6 (29)	3 (14)	4 (20)	5 (25)	18 (22)
Pack Years[1]Mean (SD)	6.7 (9.73)	13.8 (1.77)	7.3 (6.32)	16.3 (20.82)	11.3 (14.88)
Alcohol Consumption					
Yes, n (%)	8 (38)	4 (19)	2 (10)	5 (25)	19 (23)
No, n (%)	13 (62)	17 (81)	18 (90)	15 (75)	63 (77)
Average units per week Mean (SD)	2.7 (1.67)	1.1 (0.16)	1.6 (1.94)	1.9 (1.56)	2.0 (1.50)

Data Source: PHI116582 CSR Table 6.14, Table 6.15, Table 6.16

1. Smoking Pack Years=(Number of cigarettes smoked per day/20) x number of years smoked.

12.4. 前治療及び併用療法

Safety 集団において使用割合が高かった併用薬（各投与群の被験者割合の範囲）は、アセチルサリチル酸（29～75%）、セベラマー炭酸塩（25～60%）、葉酸（25～45%）、アスコルビン酸（25～48%）及びメトプロロール（25～38%）であった。

全体として、降圧薬はほとんどの被験者（89%）が試験期間中に使用していた。脂質低下薬は 59%が試験期間中に使用しており、使用例のうち 92%はスタチン製剤を使用していた。

2 mg 群の 1 例が試験期間中に胃腸出血のため入院して輸血を受けた。この重篤な有害事象については、14.4.項で述べる。

12.5. 治療の遵守状況

治療の遵守状況は、各来院時に治験薬ボトル内の残薬を数えて評価した。治療期間のほとんどの来院時において、被験者の治療遵守状況は 80%以上であった（表 6）。

表 6　　治療の遵守状況（Safety 集団）

	0.5 mg (N=21)	2 mg (N=21)	5 mg (N=20)
Percent of visits at which subject is compliant [1]			
n	19	19	20
Mean (SD)	95.2 (16.03)	93.0 (23.78)	91.3 (23.33)
Median	100.0	100.0	100.0
Min - Max	33 - 100	0 - 100	0 - 100

Data Source: PHI116582 CSR Table 6.22
Note: Compliance is calculated as (number of tablets taken) / (2*number of days)*100% where the number of days is calculated as the date of next visit minus the visit date.
Note: Compliance was not assessed in Sweden due to local regulations.
1. Compliant visits are those at which subjects are ≥80% and ≤120% compliant.

13. 有効性の結果

13.1. ヘモグロビン（Hgb）

13.1.1. 投与 4 週時の Hgb のベースラインからの変化量のモデル算出値

ベースラインの Hgb 値は、投与群間で同程度であった。主要評価項目である投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量（モデル算出値）の結果より、5 mg 群（ESA からの切替え投与）では ESA 群（試験前の ESA を継続投与）と同様に投与 4 週時の Hgb はベースラインレベルを維持したが、0.5 mg 及び 2 mg 群では減少した（表 7）。投与 4 週時の Hgb 変化量のモデル算出値と 95%信頼区間を、各群の個々の被験者の変化量とともに図 2 に示した。

ESA 群の 1 例で、投与 2 週時の Hgb の中央測定値（Quest 社）がヘモキューの値より 10.4 g/dL 高く報告された。これは臨床的に起こり得ない結果であり検体調製上のエラーの可能性が考えられたため、この値は外れ値とみなし Hgb に関する全ての集計及び解析から除外した。

表 7　投与 4 週時の Hgb（g/dL）のベースラインからの変化量のモデル算出値（ITT 集団）

		0.5 mg (N=21)	2 mg (N=20)	5 mg (N=19)	ESA (N=20)
Baseline[1] Hgb Mean (SD)	n	21	20	19	20
	Mean (SD)	10.659 (0.6626)	10.748 (0.5981)	10.796 (0.6099)	10.888 (0.5224)
	Median	10.700	10.933	10.600	10.850
	Min - Max	9.47 - 11.90	9.60 - 11.70	9.90 - 11.97	10.03 - 11.87
Modelled Hgb change at Week 4[2]	n	20	20	18	19
	Mean (SD)	-1.130 (0.6830)	-1.070 (0.7703)	0.212 (0.7521)	-0.273 (0.6335)
	SE	0.1527	0.1722	0.1773	0.1453
	Median	-0.954	-0.967	0.188	-0.223
	Min - Max	-2.30 - -0.20	-2.36 - 0.15	-0.95 - 2.22	-1.46 - 0.77
	95% CI	(-1.45, -0.81)	(-1.43, -0.71)	(-0.16, 0.59)	(-0.58, 0.03)

Data Source: PHI116582 CSR Table 7.2, Table 7.6

1. Baseline is the average of Hemocue Week -2 and QUEST Week -1 and Day 1 values. If the QUEST Hgb value is missing and a hemocue value is present, this hemocue value will be used.

2. For modelled change at Week 4 subjects require a baseline and two or more non missing post-baseline values. The model included fixed effects for baseline Hgb, treatment and treatment by day interaction. Random effects were fitted in the intercept and the slope over time.

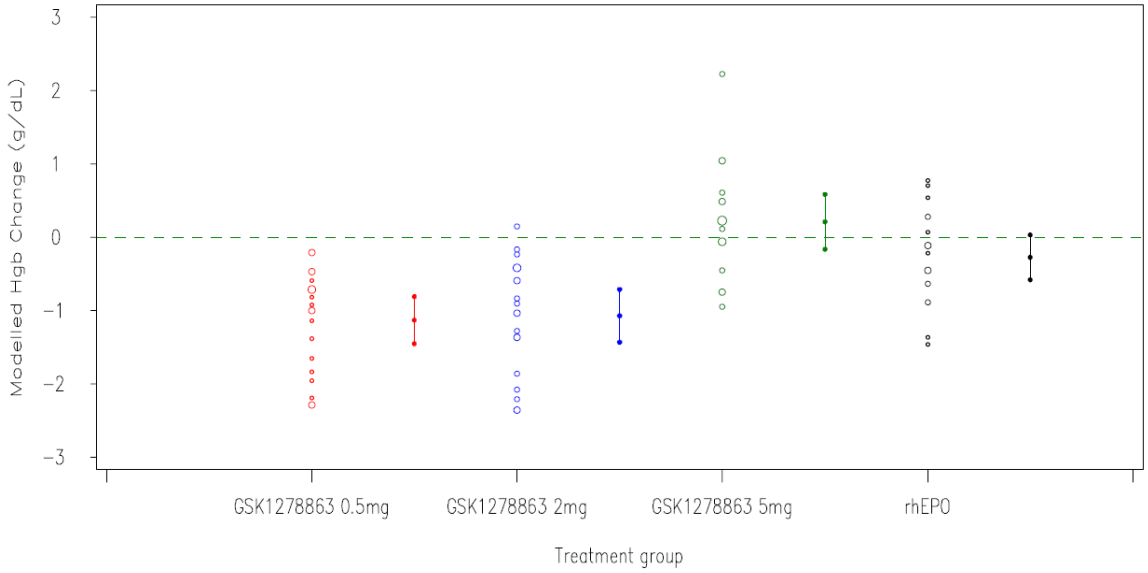


図 2　投与 4 週時の Hgb のベースラインからの変化量のモデル算出値の Strip plot（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団）

Data Source: PHI116582 CSR Figure 7.5
Note: The size of the circle represents the number of subjects.
Note: The model included fixed effects for baseline Hgb, treatment and treatment by day interaction. Random effects were fitted in the intercept and the slope over time.

主要評価項目について、Completers 集団を対象とした解析及び PP 集団を対象とした解析を行った。いずれにおいても ITT 集団と同様の結果が得られ、5 mg 群では ESA 群と同様に投与 4 週時の Hgb はベースラインレベルを維持したが、0.5 mg 及び 2 mg 群では減少した。

13.1.2.　サブグループ／共変量解析

投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量（モデル算出値）について、サブグループ／共変量解析による有意な効果はなかった。しかし、各サブグループ／共変量をモデルに固定効果として別々に含めたとき、以下の結果が得られた。

ランダム係数モデルの変数選択（変数減少法）は、すべてのサブグループ／共変量を用いて行った。モデルに残った唯一の有意な共変量、すなわち投与 4 週時のモデル化された Hgb に影響を及ぼすと評価された共変量は糖尿病であった（有／無、p=0.0270）。投与群を通して、合併症として糖尿病を有する被験者は糖尿病でない被験者よりも投与 4 週時の Hgb のベースラインからの減少が大きかった。

5 mg 群の投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量（モデル算出値）へのサブグループ／共変量の影響をフォレストプロットとして図 3 に示す。

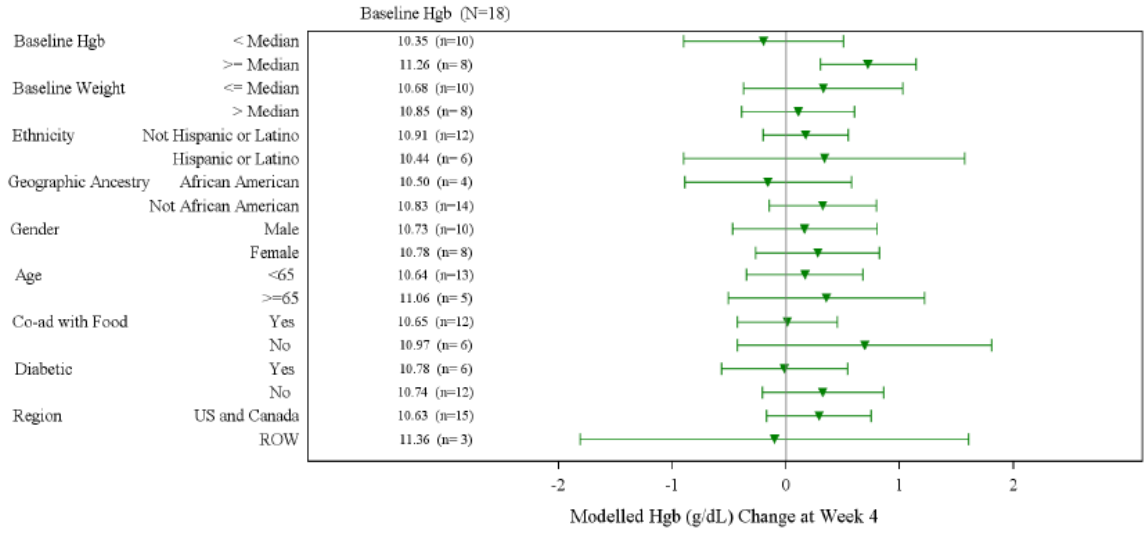


図 3　サブグループ／共変量解析：5 mg 群における投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量（モデル算出値）のフォレストプロット（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団）

Data Source: PHI116582 CSR Figure 7.14
Note: Median for Baseline Hgb(g/dL) = 10.80, Median for Weight(kg) = 80.5.

13.1.3.　Hgb 実測値の推移

Hgb 実測値について、スクリーニング時から治療期 4 週時までの推移、フォローアップ時（投与終了 2 週間後）及び治療期間で最大変化がみられた時点それぞれの平均値及び 95%信頼区間を図 4 に示す。

5 mg 群では ESA 群と同様に治療期 4 週間を通じて Hgb がベースラインレベルを維持して推移したが、0.5 mg 及び 2 mg 群では減少した。フォローアップ時の Hgb はすべての投与群でベースラインを下回ったが、0.5 mg 群及び 2 mg 群の減少幅が最も大きかった。

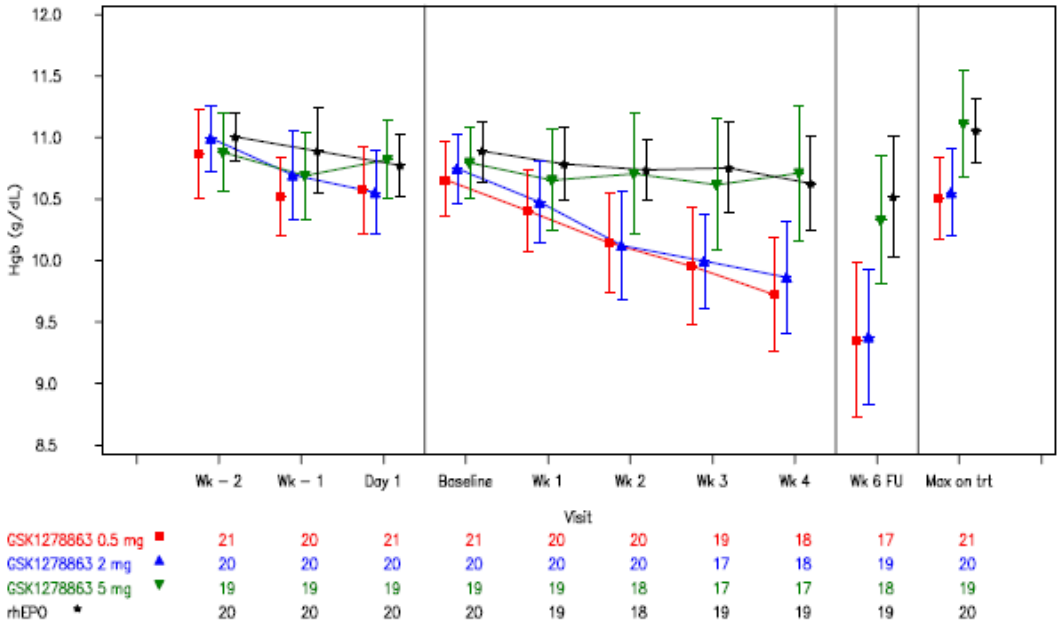


図 4　　Hgb 実測値の推移（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団）

Data Source: PHI116582 CSR Figure 7.1

なお、ESA 高用量集団（エポエチン 200 IU/kg/週超、又はダルベポエチン 1 μg/kg/週超）は各群 2、3 例と少数であったため、試験開始前の ESA 投与量が Hgb 反応性やダプロデュスタット投与量に及ぼす影響について臨床的な結論は導き出せなかった。

13.1.4.　投与 4 週時の Hgb のベースラインからの変化量に関する用量反応モデル

ダプロデュスタットの各用量群の用量反応関係を検討するため、個々の被験者の投与 4 週時の Hgb のベースラインからの変化量のモデル算出値を線形用量反応解析に用いた。対照群である ESA 群はこの解析には含めなかった。

線形用量反応関係のグラフを、個々の被験者での変化量のモデル算出値とともに図 5 に示す。

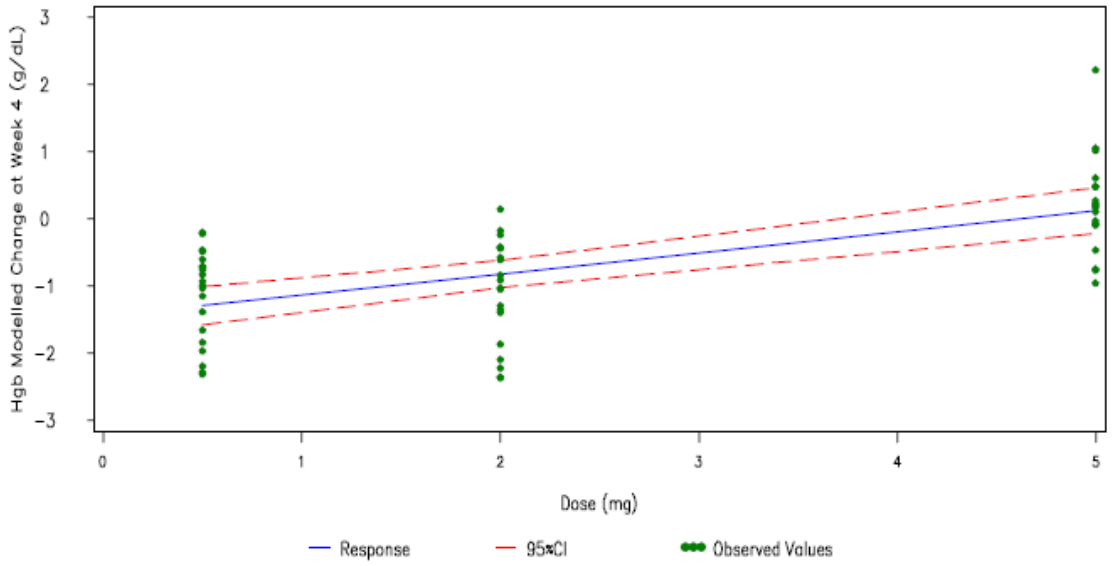


図 5　投与 4 週時の Hgb のベースラインからの変化量のモデル算出値に関する線形用量反応解析（ITT 集団）

Data Source: PHI116582 CSR Figure 7.15
95% CI = 95% Confidence Interval

推定したモデルに基づき、以下の重要な推論を行った。

- Hgb を 4 週間通じて最も安定させる用量の推定値は 4.62 mg（95%信頼区間：3.83, 5.99）であった。
- Hgb を 4 週間で平均 1 g/dL 増加させる用量の推定値は 7.80 mg（95%信頼区間：6.32, 10.70）であった。

本試験で検討したダプロデュスタットの 3 用量のみでは、線形の用量反応のモデル化には限界があったが、検討した用量範囲での解釈では算出した推定値は妥当であると考えた。用量範囲を超えた、すなわち 5 mg 超の用量についての外挿は考慮しなかった。

13.1.2.項で述べたランダム係数モデルの変数選択（変数減少法）の結果に基づき、用量反応モデルで有意であった共変量（糖尿病）を含む感度解析を行ったところ、上記の主要モデルによる推論と同様の結果が得られた。

13.1.5.　Hgb の変動性

試験開始前の ESA から切り替えて 4 週間ダプロデュスタットを投与した時の Hgb の変動性について表 8 に示す。

5 mg 群では 0.5 mg 群及び 2 mg 群に比べて、被験者内標準偏差が小さく、Hgb 値の時間曲線下面積は小さかった。これは、経時的な Hgb 反応の変動が小さいことを示し、ESA からダプロデュスタットに切り替えた被験者において 5 mg 群では ESA 群と同様に Hgb レベルを維持する効果に一貫性があったことを示している。これらの評価結果において、ダプロデュ

スタット群の中では 0.5 群及び 2 mg 群でより大きな変動がみられた。線形回帰モデルから得られた残差標準偏差は、投与群を通して概ね同程度であり、ESA 群でわずかに小さかった。

表 8　投与 4 週間の Hgb（g/dL）の変動性（ITT 集団）

		0.5 mg (N=21)	2 mg (N=20)	5 mg (N=19)	ESA (N=20)
Within subject SD	n	20	20	18	19
	Mean (SD)	0.53 (0.271)	0.55 (0.325)	0.40 (0.364)	0.35 (0.193)
	Median	0.51	0.55	0.31	0.36
	Min - Max	0.1 - 1.0	0.1 - 1.1	0.1 - 1.7	0.1 - 0.8
Residual SD	Mean (SD)	0.24 (0.108)	0.26 (0.115)	0.26 (0.309)	0.20 (0.112)
	Median	0.23	0.25	0.20	0.19
	Min - Max	0.1 - 0.6	0.1 - 0.5	0.1 - 1.4	0.1 - 0.5
Hgb AUC	Mean (SD)	16.67 (9.644)	18.76 (12.749)	11.89 (8.055)	10.89 (8.685)
	Median	14.89	16.39	8.69	8.64
	Min - Max	4.3 - 37.8	3.6 - 45.3	2.9 - 32.4	1.1 - 32.0

Data Source: PHI116582 CSR Table 7.13

投与 4 週間の Hgb のベースラインからの変化量が±0.5 g/dL 内及び±1 g/dL 内にあった時間とその割合を表 9 に示す。

5 mg 群及び ESA 群では、Hgb の変化量が±0.5 g/dL 内及び±1 g/dL 内にあった時間とその割合は同程度であり、これは 5 mg 群では ESA 群と同様に被験者の Hgb レベルを維持したことを示している。それに比べて、0.5 群及び 2 mg 群では、Hgb の変化量が±0.5 g/dL 内及び±1 g/dL 内にあった時間とその割合がより低かった。

表 9　Hgb のベースラインからの変化量が±0.5 g/dL 内及び±1 g/dL 内にあった時間とその割合（ITT 集団）

	0.5 mg (N=21)	2 mg (N=20)	5 mg (N=19)	ESA (N=20)
Number of Days within ± 0.5 g/dL from Baseline (days)				
n	20	20	18	19
Mean (SD)	14.57 (8.241)	15.38 (9.953)	19.27 (9.372)	19.84 (8.905)
Median	12.82	14.34	24.41	21.15
Min - Max	4.0 - 28.0	2.8 - 29.0	4.6 - 30.0	3.9 - 31.0
Percentage of Days within ± 0.5 g/dL from Baseline (%)				
Mean (SD)	51.98 (29.503)	55.04 (35.803)	68.42 (33.030)	71.24 (31.564)
Median	45.77	51.20	87.16	88.89
Min - Max	14.2 - 100.0	10.1 - 100.0	16.3 - 100.0	13.9 - 100.0
Number of Days within ± 1 g/dL from Baseline (days)				
Mean (SD)	23.58 (6.042)	20.16 (8.155)	25.54 (5.195)	25.65 (5.323)
Median	27.71	20.79	28.00	28.00
Min - Max	10.5 - 28.0	5.7 - 29.0	9.1 - 30.0	9.7 - 31.0
Percentage of Days within ± 1 g/dL from Baseline (%)				
Mean (SD)	83.95 (21.613)	71.94 (29.282)	90.83 (18.268)	91.99 (17.959)
Median	98.96	74.23	100.00	100.00
Min - Max	37.5 - 100.0	20.3 - 100.0	32.6 - 100.0	34.5 - 100.0

Data Source: PHI116582 CSR Table 7.14

13.1.6. Hgb の中止基準に該当した被験者

治験実施計画書で規定した Hgb 値（ヘモキュー）の中止基準に該当した被験者は計 5 例であった［0.5 mg 群 1 例（8.0 g/dL 未満への低下）、2 mg 群 2 例（1 例は 8.0 g/dL 未満への低下、もう 1 例は 1 週間で 2 g/dL 以上増加）、5 mg 群 2 例（1 例は 1 週間で 2 g/dL 以上増加、もう 1 例は 13.0 g/dL 以上への増加）］。5 例のうち 2 mg 群及び 5 mg 群の各 1 例は 4 週間の治療期を完了したが、他 3 例は治療期間中に該当し中止した。なお、ESA 群で中止基準に該当した被験者はいなかった。

13.2. 薬力学的（PD）マーカー

13.2.1. 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。ダプロデュスタット群では投与 2 週時の投与 4～11 時間後において EPO 値がベースラインから用量依存的に上昇し、5 mg 群で最大の上昇を示した（図 6）。観察された EPO 最大値（中央値）は、5 mg 群（24.7 U/L）では ESA 群（424.9 U/L）の約 1/17 であった。

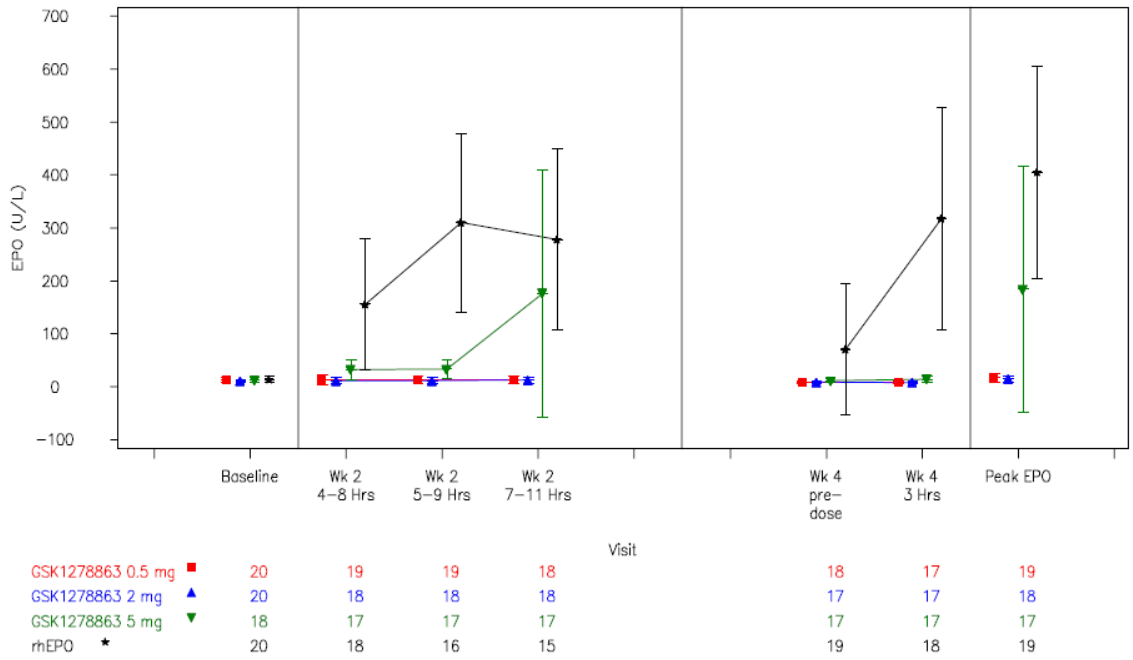


図 6　EPO 値の各評価時点及び治療期間中の最大値のプロット（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団）

Data Source: PHI116582 CSR Figure 7.21

13.2.2. ヘプシジン

ヘプシジンのベースラインの平均値は、ESA 群ではダプロデュスタット各用量群に比べて低かった。ダプロデュスタット群では投与 2 週時（投与 4～8 時間後に測定）及び投与 4 週時（投与前に測定）においてヘプシジンがベースラインから用量依存的に変化し、ESA 群ではベースラインから減少した（図 7）。投与 2 週時に 5 mg 群（平均変化量-23.8 µg/L）ではヘプシジンがベースラインから低下したのに対し、0.5 mg 群（180.8 µg/L）及び 2 mg 群（144.3 µg/L）では上昇し、投与 4 週時まで持続した。なお、5 mg 群では投与 4 週時のヘプシジンは平均値ではわずかに上昇したが（10.7 µg/L）、中央値では低下した（-0.5 µg/L）。

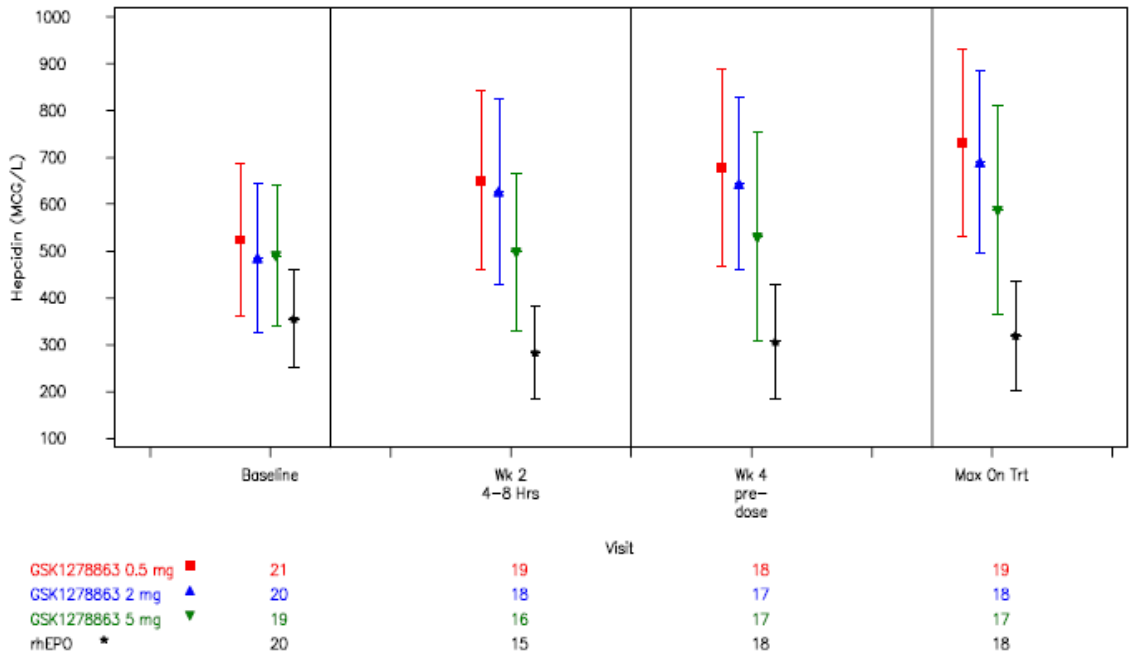


図 7 ヘプシジンの各評価時点及び治療期間中の最大値のプロット（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団）

Data Source: PHI116582 CSR Figure 7.22

13.2.3. フェリチン

フェリチンのベースラインの平均値は、ESA 群ではダプロデュスタット各用量群に比べて低かった。5 mg 群では投与 4 週間を通してベースラインから低下し（平均変化量-46.6～-80.8 µg/L）、ESA 群では投与 4 週時に低下がみられた（-27.9 µg/L）（図 8）。一方、2 mg 群では投与 2 週時に上昇（43.7 µg/L）したのち投与 4 週時に低下し（-5.8 µg/L）、0.5 mg 群では投与 4 週間を通して上昇した（42.1～74.2 µg/L）。フォローアップ時のフェリチンは、5 mg 及び ESA 群ではベースラインを下回っていたが、0.5 mg 群及び 2 mg 群ではベースラインを上回っていた。

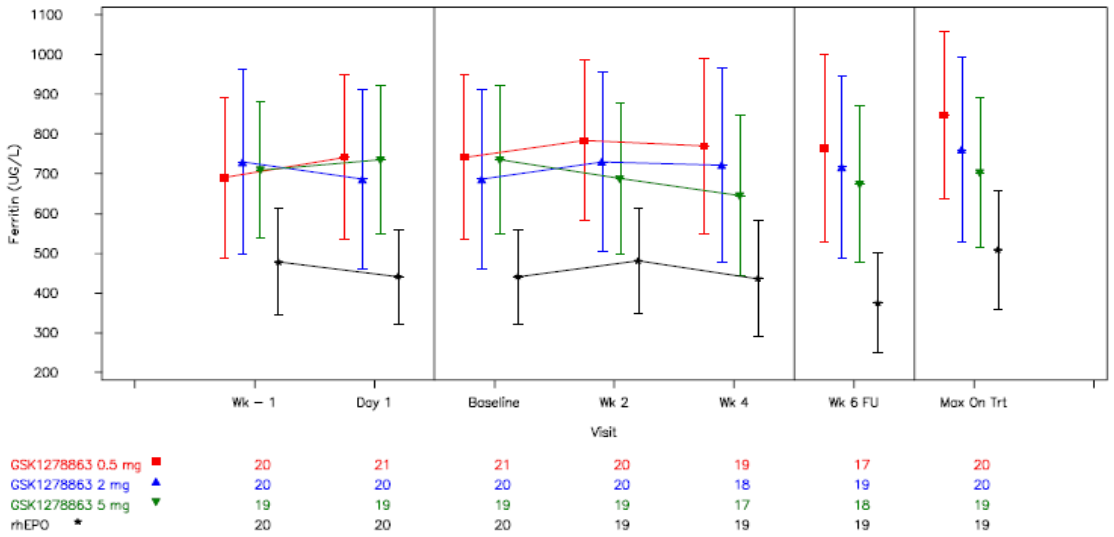


図 8　フェリチンの各評価時点及び治療期間中の最大値のプロット（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団）

Data Source: PHI116582 CSR Figure 7.23

13.2.4.　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。ダプロデュスタット各用量群では、投与 4 週時においてトランスフェリンがベースラインから用量依存的にわずかに上昇し（平均変化量 0.1～0.2 g/L）、0.5 mg 群及び 5 mg 群ではフォローアップ時もベースラインを上回った（図 9）。ESA 群ではベースラインからの変化はほとんど又は全くみられなかったが、フォローアップ時にはトランスフェリンの平均値がベースラインを下回った。

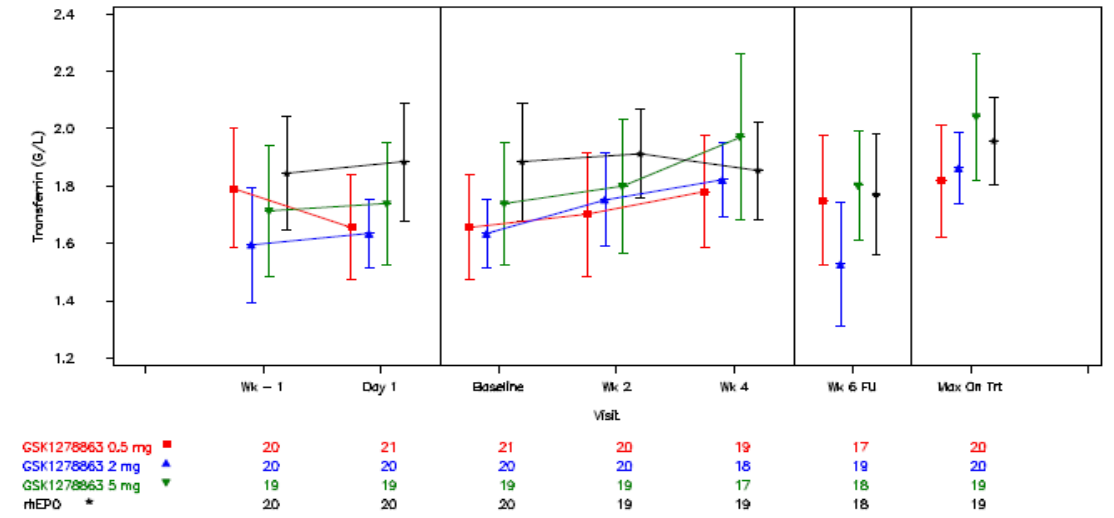


図 9　トランスフェリンの各評価時点及び治療期間中の最大値のプロット（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団）

Data Source: PHI116582 CSR Figure 7.24

13.2.5.　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。ダプロデュスタット各用量群では、投与 4 週間で TIBC がベースラインから用量依存的にわずかに上昇し（平均変化量 1.4～5.2 µmol/L）、5 mg 群で最も大きな変化がみられた（図 10）。ESA 群ではベースラインからの変化はほとんど又は全くみられなかった（0.4～1.0 µmol/L）。ダプロデュスタット各用量群では、フォローアップ時においてもベースラインをわずかに上回った。

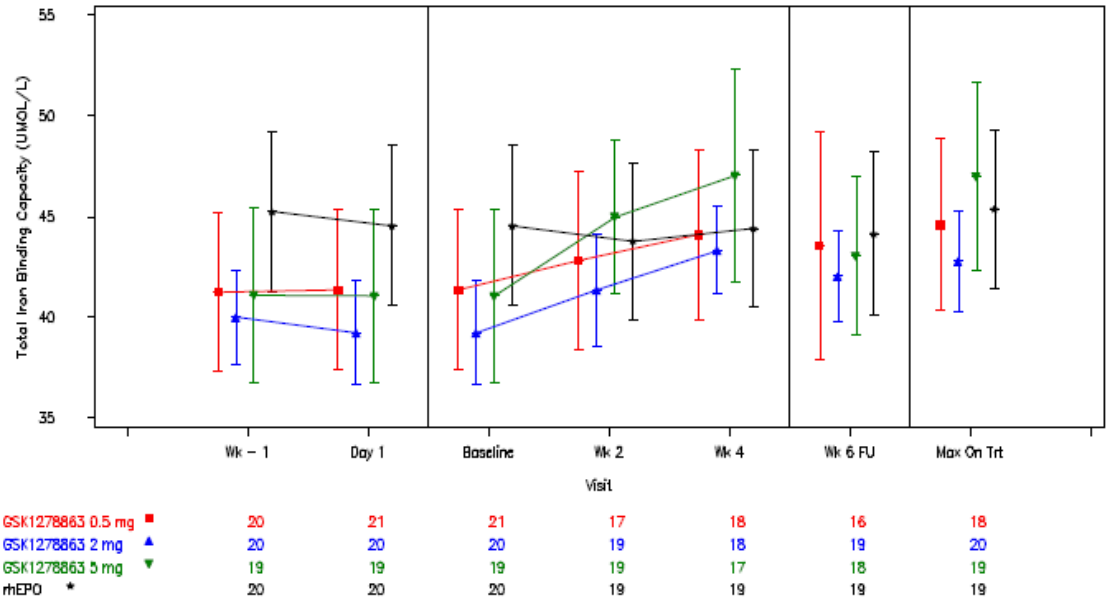


図 10　　TIBC の各評価時点及び治療期間中の最大値のプロット（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団）

Data Source: PHI116582 CSR Figure 7.28

13.2.6.　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、ESA 投与群でダプロデュスタット各用量群よりわずかに低かった。0.5 群及び 2 mg 群では TSAT のベースラインからの上昇が認められ、フォローアップ時においてもベースラインを上回っていた（図 11）。5 mg 群及び ESA 群ではベースラインからの変化はほとんど又は全くみられなかったが、フォローアップ時において 5 mg 群ではベースラインよりわずかに高く、ESA 群ではベースラインよりわずかに低かった。

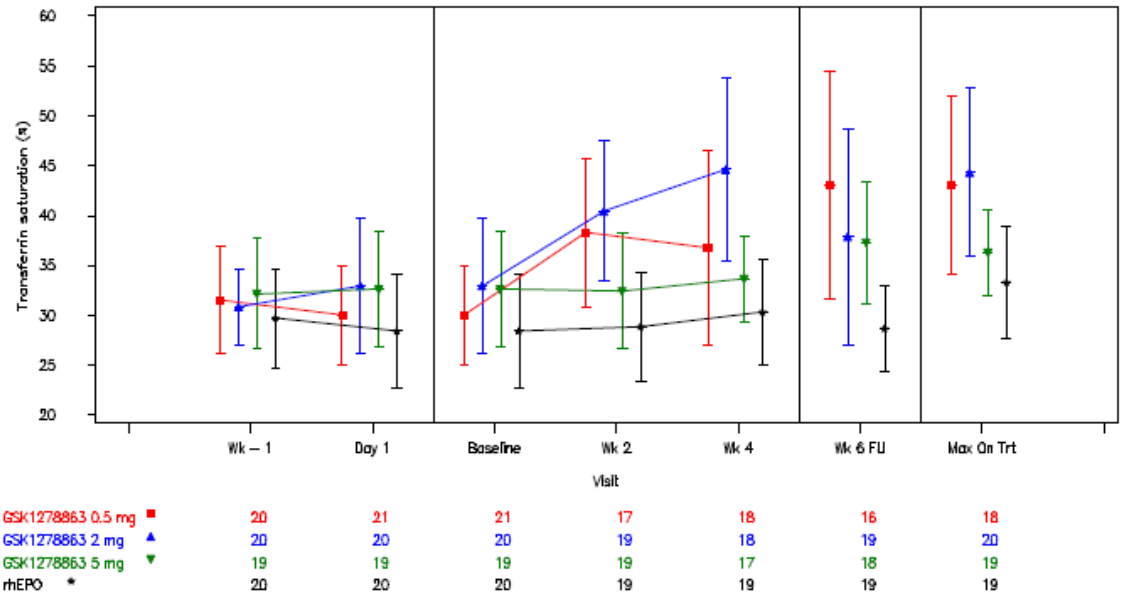


図 11　　TSAT の各評価時点及び治療期間中の最大値のプロット
（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団）

Data Source: PHI116582 CSR Figure 7.25

13.2.7.　血清鉄

血清鉄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。0.5 mg 群及び 2 mg 群では投与 4 週間でベースラインからのわずかな上昇がみられ、フォローアップ時でもベースラインを上回っていた（図 12）。5 mg 群及び ESA 群ではベースラインからの変化はわずか又はみられなかったが、フォローアップ時には 5 mg 群でベースラインよりわずかに高かった。

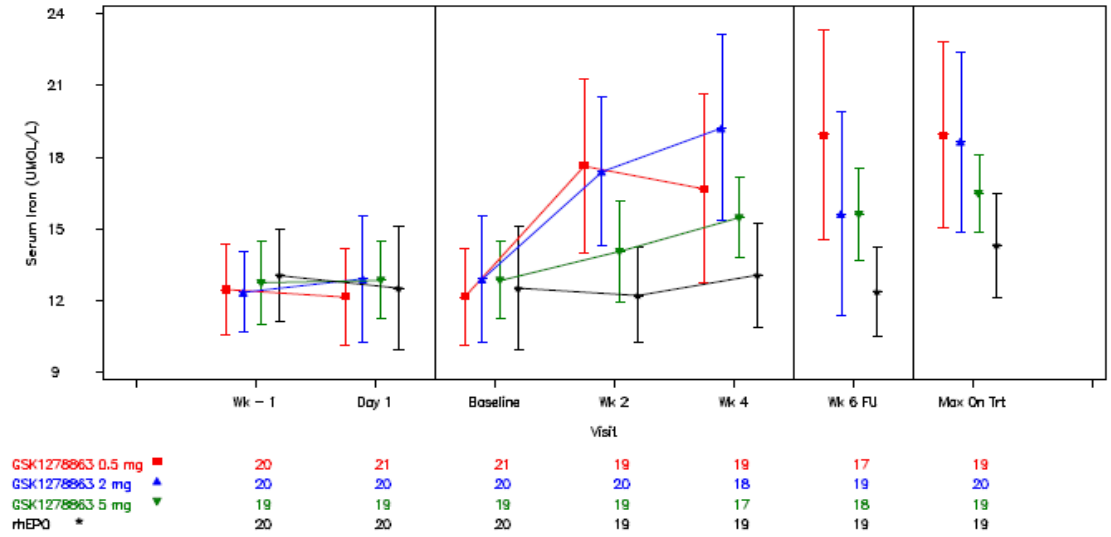
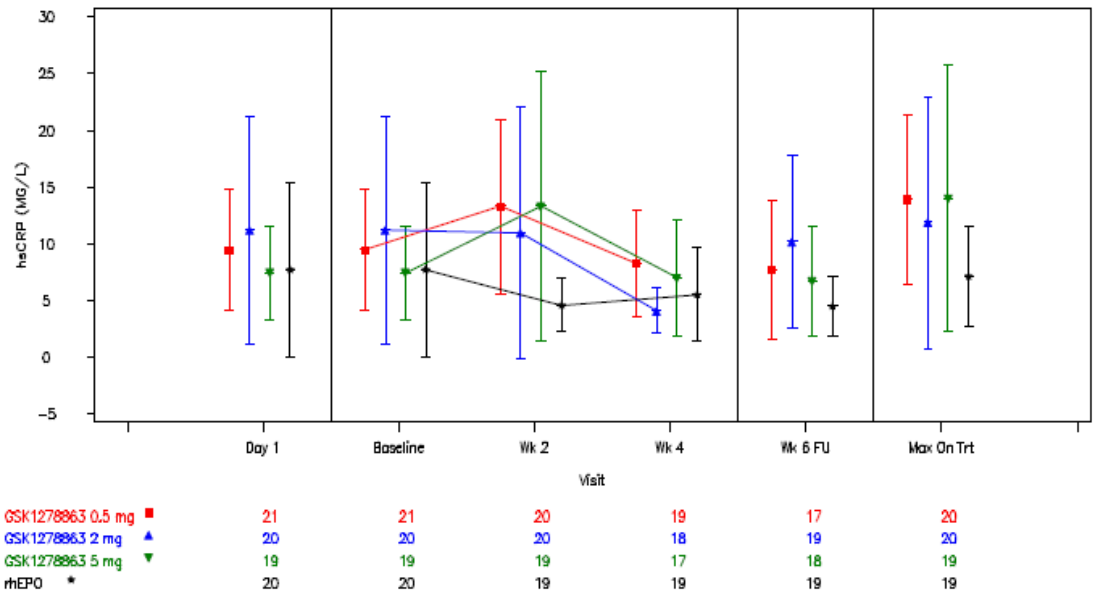


図 12　　血清鉄の各評価時点及び治療期間中の最大値のプロット
（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団）

Data Source: PHI116582 CSR Figure 7.26

13.2.8. 高感度 C-反応性蛋白（hsCRP）

hsCRP のベースラインの平均濃度は、2 mg 群では他の投与群よりわずかに高かった。治療期以降、いずれの投与群においても投与後の hsCRP の変化はわずか又はみられなかったが、各測定時点でのばらつきが大きかった（図 13）。



GSK1278863 0.5 mg ■	21	21	20	19	17	20
GSK1278863 2 mg ▲	20	20	20	18	19	20
GSK1278863 5 mg ▼	19	19	19	17	18	19
rhEPO *	20	20	19	19	19	19

図 13 hsCRP の各評価時点及び治療期間中の最大値のプロット（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団）

Data Source: PHI116582 CSR Figure 7.29

13.2.9. 血管内皮増殖因子（VEGF）

VEGF のベースラインの平均値は、ESA 群ではダプロデュスタット各用量群と比べて低かった。治療期以降の VEGF にはばらつきがみられ、いずれの投与群でも一貫した変化はみられなかった（図 14）。

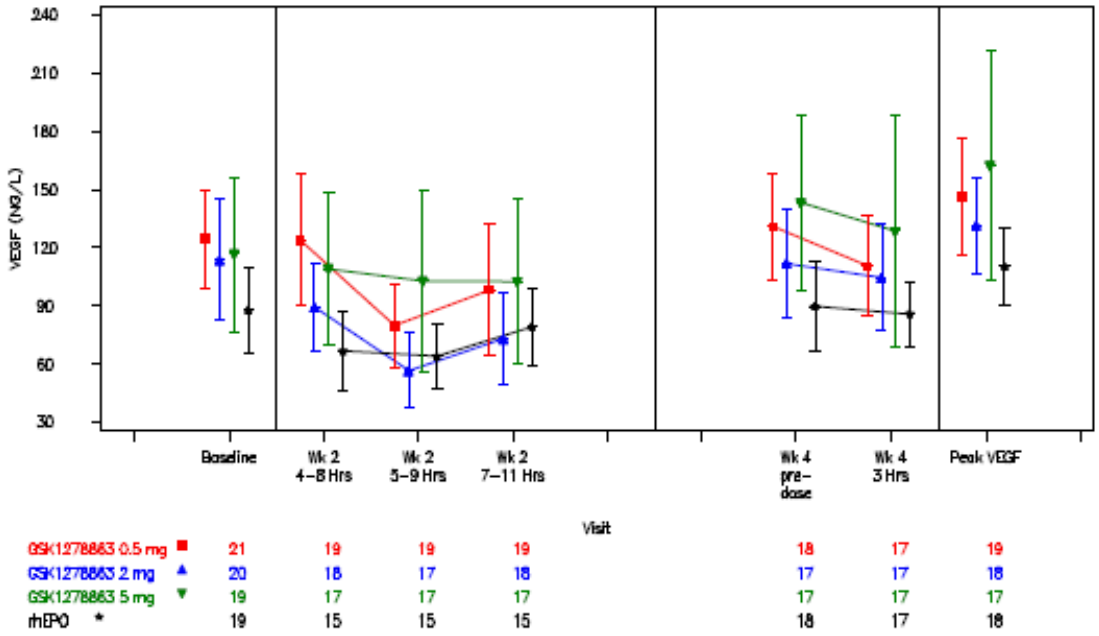


図 14　VEGF の各評価時点及び治療期間中の最大値のプロット（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団）

Data Source: PHI116582 CSR Figure 7.34
Baseline is the last pre-dose value.

13.3. その他の薬力学的（PD）マーカー

投与 4 週間のヘマトクリット、赤血球数、網状赤血球数及び平均赤血球容積（MVC）について、5 mg 群及び ESA 群では経時的な変化はわずか又はみられなかったが、0.5 mg 群及び 2 mg 群ではベースラインからの低下が認められた。平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）の変化はわずか又はみられなかった。

13.4. 探索的評価項目

13.4.1. ヘモグロビン用量反応モデル

用量－Hgb 反応の Semi-mechanistic longitudinal modelling は、別途報告することとした。

13.4.2. 脂質パラメータ

非空腹時に採血した血液検体を脂質パラメータの解析に使用したため、低比重リポ蛋白（LDL）コレステロールは直接法により測定した。投与 4 週間で、ダプロデュスタット各用量群では、総コレステロール、LDL コレステロール及び高比重リポ蛋白（HDL）コレステロールのわずかな低下、アポリポ蛋白 A1 及びアポリポ蛋白 B の低下がみられた。一方、ESA 群では変化はわずか又はみられなかった。LDL コレステロール／HDL コレステロール比には一貫した変化は認められなかった。非空腹時に採血した検体であり、中性脂肪及び超低比重リポ蛋白（VLDL）コレステロールに一貫した変化はみられなかった。

14. 安全性の結果

14.1. 治験薬の曝露

ダプロデュスタット群の治験薬の投与日数は投与群間で同様であった（表 10）。ESA 群の曝露状況は集計しなかった。

表 10　治験薬の曝露状況（Safety 集団）

		0.5 mg (N=21)	2 mg (N=21)	5 mg (N=20)
Days on study drug	Mean (SD)	27.2 (4.91)	25.8 (6.76)	25.8 (8.25)
	Median	29.0	29.0	29.0
	Min - Max	13 - 31	3 - 32	1 - 31

Data Source: PHI116582 CSR Table 8.1

14.2. 有害事象

治療期にみられた有害事象の概略を表 11 に示す。

表 11　有害事象の概略（治療期）（Safety 集団）

	0.5 mg (N=21) n (%)	2 mg (N=21) n (%)	5 mg (N=20) n (%)	ESA (N=20) n (%)
All AEs	9 (43)	7 (33)	1 (5)	6 (30)
Drug-related AEs	5 (24)	2 (10)	0	0
Deaths	0	0	0	0
Non-Fatal SAE	0	2 (10)	0	2 (10)
Withdrawal due to AEs	1 (5)	2 (10)	0	0
AEs of Special Interest	0	0	0	1 (5)

Data Source: PHI116582 CSR Table 8.3, Table 8.9, Table 8.11, Table 8.13, Table 8.14, Listing 8.5
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.

14.2.1. 比較的よくみられた有害事象

治療期に発現した有害事象は、SOC 及び投与群に偏りはみられなかった（表 12）。いずれかの群で 2 例以上にみられた有害事象は貧血のみであり、0.5 mg 群で 3 例（14%）、2 mg 群で 1 例（5%）に発現した（5 mg 群及び ESA 群では発現なし）。

表 12　有害事象（治療期）（Safety 集団）

System Organ Class Preferred Term	0.5 mg (N=21) n (%)	2 mg (N=21) n (%)	5 mg (N=20) n (%)	ESA (N=20) n (%)
有害事象発現例数	9 (43)	7 (33)	1 (5)	6 (30)
胃腸障害	1 (5)	4 (19)	0	1 (5)
腹痛	0	1 (5)	0	0
便秘	0	1 (5)	0	0
消化不良	0	1 (5)	0	0
胃腸出血	0	1 (5)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (5)
大腸ポリープ	1 (5)	0	0	0
悪心	0	1 (5)	0	0
嘔吐	0	1 (5)	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (14)	1 (5)	0	0
貧血	3 (14)	1 (5)	0	0
感染症および寄生虫症	2 (10)	2 (10)	0	0
丹毒	0	1 (5)	0	0
鼻咽頭炎	0	1 (5)	0	0
皮下組織膿瘍	1 (5)	0	0	0
尿路感染	1 (5)	0	0	0
臨床検査	2 (10)	1 (5)	0	1 (5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (5)	0	0
血中ブドウ糖減少	0	1 (5)	0	0
心電図 QT 延長	0	0	0	1 (5)
ヘモグロビン減少	1 (5)	0	0	0
体重増加	1 (5)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (5)	1 (5)	0	1 (5)
透析関連合併症	0	1 (5)	0	0
処置後出血	1 (5)	0	0	0
処置による低血圧	0	0	0	1 (5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5)	1 (5)	0	0
医療機器接続不具合	1 (5)	0	0	0
疲労	0	1 (5)	0	0
全身性浮腫	1 (5)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (5)	0	0	1 (5)
高カリウム血症	0	0	0	1 (5)
食欲亢進	1 (5)	0	0	0
神経系障害	0	2 (10)	0	0
浮動性めまい	0	1 (5)	0	0
頭痛	0	1 (5)	0	0
精神障害	1 (5)	1 (5)	0	0
悪夢	1 (5)	0	0	0
パニック発作	0	1 (5)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (5)	0	1 (5)
口腔咽頭痛	0	1 (5)	0	0
肺水腫	0	0	0	1 (5)
血管障害	1 (5)	0	0	1 (5)
高血圧	1 (5)	0	0	0
低血圧	0	0	0	1 (5)
心臓障害	0	0	0	1 (5)
心房細動	0	0	0	1 (5)
眼障害	0	0	1 (5)	0

System Organ Class Preferred Term	0.5 mg (N=21) n (%)	2 mg (N=21) n (%)	5 mg (N=20) n (%)	ESA (N=20) n (%)
眼そう痒症	0	0	1 (5)	0
免疫系障害	0	1 (5)	0	0
季節性アレルギー	0	1 (5)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (5)	0	0
筋痙縮	0	1 (5)	0	0

Data Source: PHI116582 CSR Table 8.5
MedDRA Ver. 16.1/ MedDRA J Ver. 16.1
Note: Subjects reporting one or more events of the same AE are counted once for the reported AE.

14.2.2. 治験薬と因果関係のある有害事象

治療期において治験薬と因果関係のある有害事象は、0.5 mg 群で 5 例（24%）、2 mg 群で 2 例（10%）に認められた（5 mg 群及び ESA 群ではなし）（表 13）。

表 13 治験薬と因果関係のある有害事象（治療期）（Safety 集団）

	0.5 mg (N=21) n (%)	2 mg (N=21) n (%)	5 mg (N=20) n (%)	ESA (N=20) n (%)
治験薬との関連性のある有害事象発現例数	5 (24)	2 (10)	0	0
貧血	2 (10)	0	0	0
疲労	0	1 (5)	0	0
ヘモグロビン減少	1 (5)	0	0	0
食欲亢進	1 (5)	0	0	0
悪心	0	1 (5)	0	0
悪夢	1 (5)	0	0	0
体重増加	1 (5)	0	0	0

Data Source: PHI116582 CSR Table 8.9
MedDRA Ver. 16.1/ MedDRA J Ver. 16.1
Note: Subjects reporting one or more events of the same AE are counted once for the reported AE.

14.2.3. 重症度別有害事象

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

14.3. 死亡

本試験で死亡例の報告はなかった。

14.4. 重篤な有害事象

治療期に発現した重篤な有害事象は 4 例 4 件であり、2 mg 群で胃腸出血、便秘（各 1 例）、ESA 群で肺水腫、高カリウム血症（各 1 例）が報告された（表 14）。いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判定された。

また、治療期終了後に発現した重篤な有害事象は 2 例 2 件であり、いずれも 0.5 mg 群で報告された［肝機能検査異常、急性呼吸不全（各 1 例）］。肝機能検査異常（治療期終了

15 日後に発現）は治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判定され、急性呼吸不全（治療期終了 9 日後に発現）は治験薬との因果関係なしと判定された。

5 mg 群では、重篤な有害事象の報告はなかった。

表 14　　重篤な有害事象（Safety 集団）

Center ID / Subject Number	Age (y)/Sex/Race	Preferred Term	Outcome	Action Taken	Causality
On-therapy					
2 mg Daily					
[redacted]	6[redacted]/Male/Asian	胃腸出血	Recovered/resolved	Investigational product withdrawn	No
[redacted]	3[redacted]/Male/White	便秘	Recovered/resolved	Dose not changed	No
ESA					
[redacted]	5[redacted]/Female/African American	肺水腫	Recovered/resolved	Dose not changed	No
[redacted]	6[redacted]/Male/White	高カリウム血症	Recovered/resolved	Dose not changed	No
Post-therapy					
0.5 mg Daily					
[redacted]	6[redacted]/Male/White	肝機能検査異常	Recovered/resolved	Not applicable	Yes
[redacted]	7[redacted]/Male/White	急性呼吸不全	Recovered/resolved	Not applicable	No

Data Source: PHI116582 CSR Listing 8.3
MedDRA Ver. 16.1/ MedDRA J Ver. 16.1

14.5. 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

治療期において治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例に発現した。

0.5 mg 群の 1 例は治験薬投与開始 22 日後に貧血の悪化により中止した。本事象は治験終了時には消失せず、治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判定された。

2 mg 群の 1 例は、投与開始 15 日後に胃ポリープに続発する貧血および胃腸出血（重篤な有害事象）により治験を中止したが、いずれも後遺症なく回復し、治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判定された。

2 mg 群の 1 例は、治験薬投与開始 15 日後に悪心により治験を中止した。有害事象は後遺症なく消失し、治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判定された。

14.6. 特に関心のある有害事象

ダプロデュスタットで特定している以下の特に関心のある有害事象について、安全性レビューチームが評価した。

- 過度な赤血球生成に続発する血栓症及び組織虚血
- 死亡、心筋梗塞、脳卒中、静脈血栓塞栓症及び血管アクセスの血栓症
- 心筋症
- 肺動脈性高血圧症
- 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（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

治療期においてESA群の1例にみられた肺水腫のみ、安全性レビューチームにより特に関心のある有害事象と判定された。ダプロデュスタット各用量群では特に関心のある有害事象と判定された有害事象はなかった。

14.7. 臨床検査値及びその他の安全性評価

試験期間の各評価時点で評価した臨床検査値において、臨床的に重要となる可能性のある異常値の基準に該当した被験者はわずかで、全体的にダプロデュスタット群とESA群で同程度の割合でみられており、用量反応性は認められなかった。なお、本試験でみられた臨床的に重要となる可能性のある異常値のうち、臨床的に問題と考えられた値はなかった。

試験期間の各評価時点（透析前及び透析後）で評価したバイタルサイン（心拍数、血圧）において、臨床的に重要となる可能性のある異常値の基準に該当した被験者割合はダプロデュスタット群とESA群で同程度であり用量反応性はみられず（表 15）、臨床的に重要と考えられた値はなかった。治療期間のいずれかの時点で収縮期血圧が高値であった被験者割合は全ての投与群で高かったが、5 mg群の被験者割合は最も低かった。

表 15　臨床的に重要となる可能性のあるバイタルサインの異常値がみられた被験者割合（治療期）（Safety集団）

Vital sign Any visit On-Therapy	0.5 mg (N=21) n (%)	2 mg (N=21) n (%)	5 mg (N=20) n (%)	ESA (N=20) n (%)
Heart rate, bpm	n=21	n=20	n=19	n=20
> ref. range high	0	0	3 (16)	2 (10)
< ref. range low	0	0	0	0
Diastolic BP, mmHg	n=21	n=20	n=19	n=20
> ref. range high	2 (10)	2 (10)	0	2 (10)
< ref. range low	1 (5)	2 (10)	2 (11)	3 (15)
Systolic BP, mmHg	n=21	n=20	n=19	n=20
> ref. range high	10 (48)	9 (45)	6 (32)	10 (50)
< ref. range low	0	1 (5)	0	1 (5)

Data Source: PHI116582 CSR Table 8.29

心電図所見の中央判定は、全体的に各投与群で同様の結果であった。試験期間において、いずれの群でも臨床的に問題となる心電図の変動はみられず、補正QT間隔（QTc）延長もみられなかった。

14.8. 妊娠

本試験で妊娠例は報告されなかった。

15. 薬物動態／薬力学（PK/PD）の結果

ダプロデュスタット及びその代謝物の母集団PK解析及び母集団PK/PD解析の結果は、別途報告することとした。

16. 結論

本試験の結果から、腎性貧血を有する HD 患者に対し ESA の安定用量からダプロデュスタットに切り替えて投与した時の Hgb 及び他の PD マーカーに対する用量反応性が明らかになり、これは第 IIb 相試験での用量選択に寄与するものであった。

- ESA からダプロデュスタットへの切替え投与において Hgb 及び網状赤血球産生を 4 週間維持するのに最も有効な用量は 5 mg であり、0.5 mg 及び 2 mg ではこれらを減少させた。
- 用量反応モデリングから、4 週間にわたり Hgb の安定維持が期待されるダプロデュスタットの用量は 4.62 mg と推定された。
- ESA から切替え後に 5 mg 群で投与 4 週間の Hgb の変動がベースラインの±0.5 g/dL 以内に維持された被験者割合は 37%であり、ESA 群（35%）と同程度であった。
- ヘプシジンについては、ダプロデュスタットの 5 mg 投与後は ESA から切り替える前と概して同程度のレベルであったが、0.5 mg 及び 2 mg 投与後では上昇した。全体として、鉄パラメータの変化は総鉄貯蔵量に関して明らかではなかった。この患者集団における体内の鉄動向に対する効果については、長期試験において評価する必要がある。
- ダプロデュスタット群で観察された EPO の最大変化量（中央値）は、ESA 非使用の CKD 患者で観察された EPO 値の範囲内であり、ESA 群の約 1/17 であった。本試験で検討したダプロデュスタット各用量では VEGF 値に変化は認められなかった。
- 本試験で検討したダプロデュスタット各用量において概ね良好な忍容性が示された。最もよくみられた有害事象である貧血は低用量（0.5 mg 及び 2 mg）で報告されたが、これらの群では有効性評価において Hgb の維持効果がみられなかった。

全体として、本試験の結果より、この患者集団に対するダプロデュスタットの更なる開発が支持され、第 IIb 相試験で検討する初期用量及び用量調節法の選択を可能とするデータが得られた。

17. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

表PHI116582-1 投与中止に至った有害事象の一覧

Treatment：0.5mg

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
[redacted]/ United States	[redacted]	5[redacted]/ Male/ African American/African Heritage	Anaemia 貧血	22 d	-	Yes	Mild	No	Investigational product withdrawn	Recovering/resolving

Data Source: PHI116582 CSR Listing 8.7
MedDRA ver.16.1/J 16.1
Population: Safety
phi116582_withdrawal.sas 1.865.566.440

表PHI116582-1 投与中止に至った有害事象の一覧

Treatment：2mg

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
[redacted]/ United States	[redacted]	6[redacted]/ Male/ Asian - East Asian Heritage	Anaemia 貧血	15 d	8 d	No	Moderate	No	Investigational product withdrawn	Recovered/resolved
			Gastrointestinal haemorrhage 胃腸出血	15 d	8 d	No	Severe	Yes	Investigational product withdrawn	Recovered/resolved
[redacted]/ Germany	[redacted]	6[redacted]/ Male/ White - White/Caucasian/European Heritage	Nausea 悪心	15 d	1 d	Yes	Moderate	No	Investigational product withdrawn	Recovered/resolved

Data Source: PHI116582 CSR Listing 8.7
MedDRA ver.16.1/J 16.1
Population: Safety
phi116582_withdrawal.sas 1.865.566.440

PHI114837試験

PHI114837 試験

1. 治験の標題

A 16-week, Phase 2a, single-arm, multi-center, open-label study to evaluate the safety and efficacy of GSK1278863 after switching from recombinant human erythropoietin (rhEPO), in hemodialysis-dependent subjects with anemia associated with chronic kidney disease who are chronically hyporesponsive to rhEPO

2. 報告書番号

2016N282064_00

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、米国の 7 施設で実施した。

4. 公表文献

Cizman B, Sykes AP, Paul G, et al. An Exploratory Study of Daprodustat in Erythropoietin-Hyporesponsive Subjects. Kidney Int Rep. 2018;3(4):841-850.

5. 治験期間

2014 年 6 月 11 日～2016 年 3 月 16 日
（早期中止を決定した日：2016 年 3 月 9 日）

6. 開発のフェーズ

第 IIa 相

7. 目的

本試験の主要目的は、ダプロデュスタット（GSK1278863）を 16 週間投与したときのヘモグロビン（Hgb）値の上昇又は目標範囲内での維持について評価することであった。

副次目的は以下について評価することであった。

- Hgb 反応に関するその他の指標におけるダプロデュスタットの効果
- 鉄代謝及び利用、造血、エリスロポエチン（EPO）、血管内皮増殖因子（VEGF）に関する指標におけるダプロデュスタットの効果
- ダプロデュスタットの最終投与量
- 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）

安全性の目的はダプロデュスタットを 1 日 1 回 16 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。

8. 治験方法

本試験は単群、非盲検の多施設共同第 IIa 相試験であり、慢性腎臓病に伴う貧血を有する血液透析患者を約 20 例組み入れる予定であった。

過去及び現在の遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（rhEPO）投与量とスクリーニング直前 12 週間の Hgb 値の評価に基づき、慢性 rhEPO 低反応性の定義に合致した被験者を適格とした。

本試験は 4 週間の rhEPO run-in 期、16 週間のダプロデュスタット治療期、4 週間の追跡調査期で構成された（図 1）。rhEPO run-in 期には、適格な被験者に以前から使用している rhEPO を引き続き投与した。rhEPO run-in 期の終了時にダプロデュスタット投与に切り替える前に、被験者が慢性 rhEPO 低反応性の定義（Hgb 値及び rhEPO 投与量に基づく）に依然として合致しているかどうかを確認した。この基準に合致した被験者は rhEPO 投与からダプロデュスタット 12 mg（固定用量）1 日 1 回に切り替え、4 週間投与した。その後は、Hgb 値を目標範囲内（10～11.5 g/dL）に到達又は維持するために 4 週間ごとに用量調節が可能であった。更に、急激に Hgb 値が上昇した場合には 2 週時に減量することが可能であった。

6 例以上の被験者が 4 週間の投与を受けた後に有効性の欠如又は Hgb 値の急激な上昇が認められた場合、試験中の特定の時点で開始用量を見直し、変更することが可能であった。

ダプロデュスタット治療期の終了後、追跡調査終了までは rhEPO 又は他の赤血球造血刺激因子製剤（ESA 注射剤）の再投与はできないこととした。しかし、治験責任医師が臨床的に必要と判断した場合には、rhEPO の再投与ができることとした。

2016 年 3 月 9 日、目標症例数の確保が困難なため治験依頼者は本試験の中止を決定した。

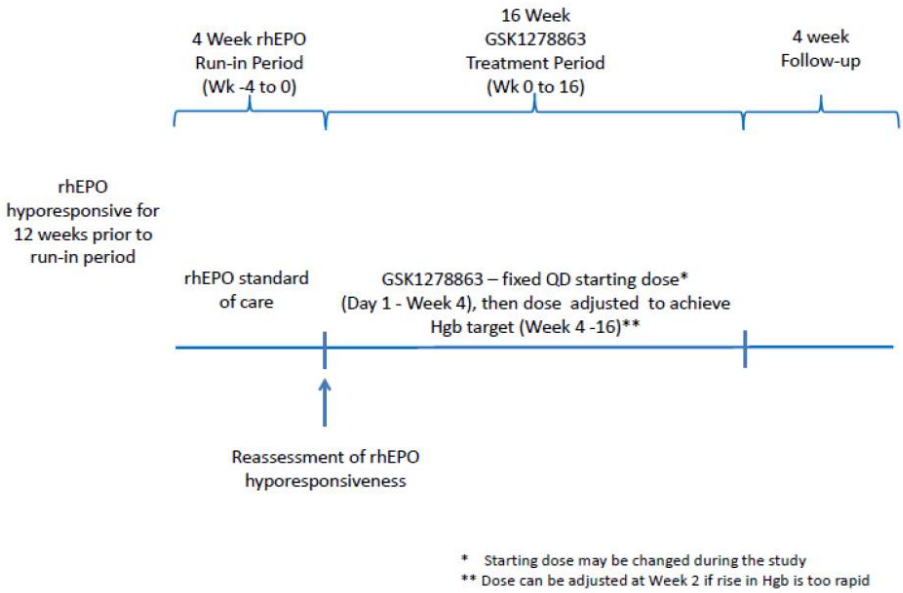


図 1　治験デザイン

9. 診断及び主要な組入れ基準

rhEPO run-in 期

rhEPO run-in 期の主な選択基準は以下の通りであった。18 歳以上、男性又は女性、週 3～4 回の透析治療を 12 週間以上安定的に受けており、single-pool Kt/Vurea が 1.2 以上（透析量の適切性を確認するために前月までに得られた値に基づく）、又は Kt/Vurea が得られていない場合は尿素除去率（直前 2 回の平均値）が 65%以上、Bazett の補正 QT 間隔（QTcB）が 470 msec 未満（脚ブロックを有する患者の場合は 480 msec 未満）、過去及び組入れ時のエポエチンアルファ投与量及び Hgb 値が表 1 の範囲内の患者。

表 1　慢性 rhEPO 低反応性の定義

Historical[1, 2] and Current[3] Epoetin Alfa Dose (units per session)	Historical[1] and Current[3] HemoCue Hgb (g/dL)
>4000 and ≤6000	≥8.0 and ≤9.5
>6000 and ≤8000	≥8.0 and ≤10.0
>8000 and ≤10000	≥8.0 and ≤10.5
>10000	≥8.0 and ≤11.0

Note: epoetin alfa dose and Hgb level outlined in this table were also the inclusion/eligibility criteria for entering into the daprodustat treatment period.
1. Historical was referred to as three 4-week blocks for a total of 12 weeks concluding within 2 weeks prior to screening (Week -4).
2. Average dose was calculated as total cumulative dose of epoetin administered at all hemodialysis sessions over 4 weeks, divided by the number of hemodialysis sessions attended.
3. Current was referred to as Week -4.

主な除外基準は以下の通りであった。試験期間中に透析方法変更の予定がある、腎移植の予定がある、-4 週時（rhEPO run-in 期開始時）の前 8 週間以内にエポエチンベータペゴル又はダルベポエチンを投与された、検査値が以下の基準を下回っている：トランスフェリン飽和度（TSAT）<20%、フェリチン<100 ng/mL、葉酸<2.0 ng/mL、ビタミン B12<基準値、重大な心血管系疾患、血液学的疾患、肝疾患、慢性炎症性疾患、眼科学的異常を有する、-4 週時の 8 週間前から 1 日目（ダプロデュスタット治療期開始時）までの間に輸血を受けたか、又は試験期間中に輸血を受ける必要がある患者。

ダプロデュスタット治療期

以下の 3 つの基準すべてを満たす患者を適格とした。

- -4 週時～1 日目のエポエチンアルファ投与量の平均値及びヘモキューによる Hgb の平均値が表 1 の範囲内
- -4 週時と 1 日目のヘモキューによる Hgb 値の最大値と最小値の差が 1.3 g/dL 未満
- 1 日目の QTcB が 470 msec 未満（脚ブロックを有する患者の場合は 480 msec 未満）

10. 治療及び投与

本試験は非盲検試験であったが、被験者はダプロデュスタットの開始用量と用量調節に関して盲検とした。

治験薬はダプロデュスタット 1、2、5 又は 25 mg を含有するフィルムコート錠又は被験者の盲検性を保つための対応するプラセボ錠により提供された。各被験者は治験薬 3 ボトルを

交付され、各ボトルからそれぞれ 1 錠を毎日服用した。錠剤を組み合わせることにより、適切な用量のダプロデュスタット（又はプラセボ）を投与した。本試験では複数のバッチのダプロデュスタットとプラセボを使用した。

4 週間の rhEPO run-in 期終了時の透析日（1 日目）、すべての適格な被験者は rhEPO の投与を中止し、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すべての被験者で 12 mg とした。Hgb 値を目標範囲内（10～11.5 g/dL）に到達又は維持するために、ヘモキューによる Hgb 値に基づく用量調整アルゴリズム（表 2）に従い、音声／ウェブ自動応答システムのプログラムを用いて図 2 に示した範囲内で用量調節を行った。

表 2　　ダプロデュスタットの用量調整アルゴリズム

	Hgb<7.5 g/dL	Hgb≥13 g/dL	2 週間当たりの Hgb 上昇量が >1.0 g/dL （4、8、12 週時は 4 週間当たり>2.0g /dL）	その他
2 週時	投与中止	Hgb<11 g/dL になるまで投与中断 投与再開する場合は 1 段階減量した用量で再開する	1 段階減量	―
4、8、12 週時				Hgb 値[1]が >11.5 g/dL：1 段階減量 <10.0 g/dL：1 段階増量 10.0～11.5 g/dL：変更せず

1. 4 週時は定常状態の Hgb 予測値（4 週時の Hgb 変化量×3+ヘモキューによるベースラインの Hgb 平均値と定義）を用いた。

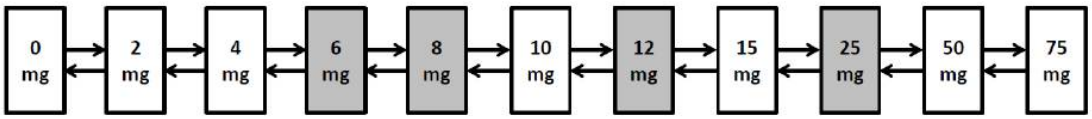


図 2　　ダプロデュスタットの開始用量及び用量調整方法

網掛け：開始用量となる可能性がある用量（本試験では全被験者で 12 mg とした）

11. 評価基準

有効性の主要評価項目は、16 週時の Hgb 値が以下の基準に合致した被験者の割合であった。

- ベースラインから 1 g/dL 以上上昇（ベースラインの Hgb 値が 9.5 g/dL 未満の被験者）
  又は
- ベースラインから 0.5 g/dL 以上上昇（ベースラインの Hgb 値が 9.5 g/dL 以上 10 g/dL 未満の被験者）
  又は
- 目標範囲内（10～11.5 g/dL）で維持され、ベースラインから 0.5 g/dL を超えて低下しなかった（ベースラインの Hgb 値が 10 g/dL 以上の被験者）

有効性の副次評価項目は以下の通りであった。

- 16 週時におけるベースラインからの Hgb 値の変化
- 12～16 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

- 16 週時に Hgb 値がベースラインから 1 g/dL 以上上昇した被験者の割合
- 16 週時の Hgb 値が目標範囲内であった被験者の割合
- 事前に規定した Hgb 値に関する中止基準に合致した被験者の割合
- 16 週時におけるベースラインからのヘプシジン、フェリチン、トランスフェリン、TSAT、総鉄、総鉄結合能、網状赤血球 Hgb 含量（CHr）、平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の変化
- 16 週時におけるベースラインからのヘマトクリット、赤血球及び網状赤血球数の変化
- ベースラインからの VEGF 変化量の最大値
- ベースラインからの EPO 変化量の最大値
- ダプロデュスタット最終投与量の平均値
- ダプロデュスタット及び代謝物の母集団血漿中 PK パラメータ

安全性は以下の項目により評価した。有害事象及び重篤な有害事象の頻度及び重症度、治験薬投与中止の理由、安全性に関連する理由による投与中止（例：事前に規定した Hgb に関する中止基準又は有害事象）、臨床検査・バイタルサインの絶対値及びベースラインからの変化、主要心血管イベント（MACE）及びその他の心血管イベント。

12. 統計手法

本試験の目標被験者数は実施可能性に基づき設定した。約 20 例をダプロデュスタット治療期に組み入れ、約 15 例が 16 週間の投与を完了するために、約 50 例をスクリーニングすることとした。被験者数の再推定は計画しなかった。

以下の解析対象集団を設定した。

- All Subjects：rhEPO スクリーニング期に組み入れられたすべての被験者。
- All Enrolled：ダプロデュスタット治療期に組み入れられたすべての被験者。ダプロデュスタットの投与の有無を問わない。
- Intent-to-Treat（ITT）集団：組み入れられたすべての被験者のうち、ダプロデュスタットを投与され、ベースラインと投与中（1 時点以上）の Hgb 値を有する被験者。本集団を有効性の主要解析対象集団とした。
- Completer 集団：ITT 集団のうち、ダプロデュスタット投与を中止することなく完了した被験者（16 週時の来院を完了）
- Safety 集団：ダプロデュスタットを投与されたすべての被験者。本集団を安全性及び忍容性評価の対象とした。
- PK 集団：PK 検体が採取され、解析されたすべての被験者。

有効性の主要な解析は ITT 集団を対象とし、観察された被験者のデータを用いて行った。

有効性の主要評価項目は 16 週時に以下の Hgb に関する基準を満たした被験者の割合とした。

- Component 1：Hgb 値がベースラインから 1 g/dL 以上上昇（ベースラインの Hgb 値が 8.0 g/dL 以上 9.5 g/dL 未満の被験者）
- Component 2：Hgb 値がベースラインから 0.5 g/dL 以上上昇（ベースラインの Hgb 値が 9.5 g/dL 以上 10 g/dL 未満の被験者）
- Component 3：Hgb 値が目標範囲内（10～11.5 g/dL）で維持され、ベースラインから 0.5 g/dL を超えて低下しなかった（ベースラインの Hgb 値が 10 g/dL 以上 11 g/dL 以下の被験者）

主要評価項目を達成した被験者数及び割合を要約した。更に、Last observation carried forward（LOCF）法（12 週時以降）、14～16 週時の利用可能な Hgb の平均値を用いた場合についても要約した。

有効性の副次評価項目の解析は ITT 集団を対象とした。副次評価項目として、12～16 週時に Hgb 値が目標範囲内（10～11.5 g/dL）、目標範囲より高値又は低値であった期間の割合を Rosendaal の方法により求めた。Hgb 値が目標範囲内であった被験者の割合を来院時ごと（16 週時を含む）に求めた。

ベースラインから Hgb 値が 1 g/dL 以上上昇した被験者の割合、Hgb 値の推移について要約した。フェリチン及びトランスフェリンのベースラインからの変化量、ヘプシジン及び TSAT のベースラインからの変化率を来院時ごとに要約した。同様に、EPO 及び VEGF のベースラインからの変化率及び最大変化量を来院時ごとに要約した。

ダプロデュスタットの最終投与量とベースラインの高感度インターロイキン-6（hsIL-6）、高感度 C-反応性蛋白（hsCRP）、前治療の rhEPO 投与量、ベースラインの ESA Responsiveness Index（ERI）の関連をグラフに示した。ERI は下記の式により求めた。

ERI (IU/week/kg/Hgb (g/L)) = (Prior rhEPO dose (IU/kg/week)) / (baseline Hgb (g/L))

安全性の評価項目として、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、MACE について要約した。

有害事象のコーディングには ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.19.0 を使用した。治験薬投与開始日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。

以下の事象を特に関心のある有害事象として収集し、要約した。

- 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、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）
- 増殖性網膜症、黄斑浮腫、脈絡膜血管新生
- 炎症性関節疾患（関節リウマチ等）の増悪

すべての死因による死亡、非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中の初回発現を 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 MACE+[1]とした。これら MACE イベントの一覧を作成した。

薬物濃度データについて要約した。組入れが順調ではなく、本試験の PK 及び Hgb データは第 III 相試験の計画を決定する際に利用できなかった。そのため、ダプロデュスタット及び代謝物の母集団 PK 解析は行わなかった。

なお、本試験は早期中止したため、被験者数及びイベント数が計画よりも少なかった。そのため、いくつかの評価項目では集計を行わず、一覧表を作成するのみとした。

13. 治験対象集団の結果

13.1. 被験者の内訳

本試験には合計 15 例が組み入れられた。15 例すべてが 4 週間の rhEPO run-in 期を完了し、ダプロデュスタット治療期に組み入れられた。15 例のうち 7 例（47%）が 16 週間のダプロデュスタット治療期を完了し、8 例（53%）が治験を中止した。中止理由は治験実施計画書で規定した中止基準に合致した被験者が 4 例（27%）、有害事象又は重篤な有害事象が 3 例（20%）、同意の撤回が 1 例（7%）であった。

13.2. 解析対象集団

各解析対象集団の被験者数を表 3 に示す。

表 3　　解析対象集団

Populations	Daprodustat Starting Dose 12 mg (N=15) n (%)
All enrolled	15 (100)
ITT	15 (100)
Completers	7 (47)
Safety	15 (100)
PK	15 (100)

Data Source: PHI114837 CSR Table 6.01

13.3. 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その他のベースライン特性を表 4 に示す。被験者の多くが白人（13 例、87%）であり、65 歳未満（11 例、73%）であった。男性（8 例、53%）と女性（7 例、47%）はほぼ同数であった。

表 4　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（ITT 集団）

Demographic and Other Baseline Characteristics	Daprodustat Starting Dose 12 mg (N=15)
Age (yrs), n	15
Mean±SD	59.1±12.76
Median (Min - Max)	61.0 (2[redacted] - 7[redacted])
<65, n (%)	11 (73)
≥65, n (%)	4 (27)
Gender, n (%)	15
Male	8 (53)
Female	7 (47)
Race, n (%)	15
White	13 (87)
Black or African American	2 (13)
Weight (kg), n	15
Mean±SD	85.3±37.13
Median (Min - Max)	74.0 (49 - 193)
≤74, n (%)	8 (53)
>74, n (%)	7 (47)
BMI (kg/m^2), n	15
Mean±SD	31.2±13.60
Median (Min - Max)	28.9 (16 - 71)
<27, n (%)	7 (47)
≥27, n (%)	8 (53)
Diabetic, n (%)	15
No	3 (20)
Yes	12 (80)

Data Source: PHI114837 CSR Table 6.04
SD: standard deviation, BMI: body mass index.

ベースラインの疾患特性を表 5 に示す。ベースラインの Hgb は-4 週時と 1 日目の中央測定による値の平均とした。ベースラインの Hgb 平均値は 9.7 g/dL であり、7 例の Hgb 値が 8 g/dL 以上 9.5 g/dL 未満であった。

前治療の rhEPO 投与量（1 セッション当たり）の中央値は 11,000 IU であり、9 例（60%）が 10,000 IU 超であった。

rhEPO run-in 期終了時に、すべての被験者が事前に規定した rhEPO 低反応性の定義に合致した。このうち 9 例（60%）が rhEPO の投与量（1 セッション当たり）が 10,000 IU 超、かつ Hgb 値が 11 g/dL 以下であった。

ERI の平均値は 4.8 IU/week/kg/Hgb(g/L)、中央値は 4.4 IU/week/kg/Hgb(g/L)であった。

ベースラインの副甲状腺ホルモンの平均値は 331 ng/L であり、被験者の疾患の状態（腎疾患の末期）を反映していた。

表 5　　ベースラインの疾患特性（ITT 集団）

Baseline Characteristic	Daprodustat Starting Dose 12 mg (N=15)
Hgb (g/dL), n	15
Mean±SD	9.7±0.76
Median (Min - Max)	9.6 (9 - 11)
≥8 - <9.5, n (%)	7 (47)
≥9.5 - <10, n (%)	2 (13)
≥10 - ≤11, n (%)	4 (27)
>11, n (%)	2 (13)
Prior rhEPO Dose (IU/session), n	15
Mean±SD	11592.8±2731.43
Median (Min - Max)	11000 (8462 - 17600)
>8000 to ≤10000, n (%)	6 (40)
>10000, n (%)	9 (60)
rhEPO responsiveness criteria, n (%)	15
>8000 to ≤10000 IU/Session and Hgb ≥8.0 to ≤10.5 g/dL	6 (40)
>10000 IU/Session and Hgb ≥8.0 to ≤11.0 g/dL	9 (60)
ERI (IU/week/kg/Hgb[g/L]), n	15
Mean±SD	4.8±1.93
Median (Min - Max)	4.4 (2 - 8)
Parathyroid Hormone, Intact (ng/L), n	15
Mean±SD	330.87±304.778
Median (Min - Max)	195.63 (63.6 - 1258.3)

Data Source: PHI114837 CSR Table 6.04, Table 8.1005

13.4. 前治療及び併用療法

15 例すべてが併用薬を使用した。このうち、エポエチンアルファ又は iron sucrose を使用した被験者はそれぞれ 10 例であった。

13.5. 治療の遵守状況

服薬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。個々のボトルの服薬状況（%）を以下の式により算出した：服用した錠数／来院間隔（日）×100。各来院時の被験者の服薬状況を 80%未満、80～120%、120%超のいずれかに分類した。

8 例の被験者の服薬状況が良好であった（すべての来院時の服薬状況が 80～120%）。一方、7 例の被験者では服薬状況が 80～120%の来院時が全来院時の 75%以下であった。

14. 有効性の結果

14.1. 主要評価項目

主要評価項目を達成した被験者の割合を表 6 に示す。16 週時に主要評価項目を達成したのは ITT 集団の 29%（2 例）であった。両被験者ともにベースラインの Hgb 値は 9.3 g/dL であり、ベースラインからの上昇量は 1 g/dL 超であった。

ITT 集団において 12 週時以降に LOCF 法を用いた解析では 40%（4 例）が主要評価項目を達成した。このうち 2 例が 16 週時に Hgb がベースラインから 1 g/dL 超上昇した。他の 2 例は 16 週時の Hgb 値が目標範囲内（10～11.5 g/dL）で維持され、ベースラインから 0.5 g/dL を超えて低下しなかった。

表 6　主要評価項目を達成した被験者の割合（ITT 集団）

Category	n	Met Primary Endpoint	
		n (%)	95% CI
Week 16			
Overall	7	2 (28.6)	8.2, 64.1
component 1[1]	5	2	--
component 2[2]	1	0	--
component 3[3]	1	0	--
Week 12 Onward (last on-therapy visit)			
Overall	10	4 (40.0)	16.8, 68.7
component 1[1]	5	2	--
component 2[2]	1	0	--
component 3[3]	4	2	--

Data Source: PHI114837 CSR Table 7.01, Table 7.02
1. Hgb change from baseline ≥1 g/dL, if baseline Hgb ≥8.0 - <9.5 g/dL
2. Hgb change from baseline ≥0.5 g/dL, if baseline Hgb ≥9.5 - <10 g/dL
3. Hgb in the target range and do not drop by > 0.5 g/dL from baseline, if baseline Hgb ≥10 - ≤11 g/dL
CI: confidence interval

Hgb 値が目標範囲内であった被験者の割合を表 7 に示す。ベースラインの Hgb 値が治験実施計画書で規定した目標範囲内であった被験者は 6 例（40%）であり、9 例（60%）が目標範囲よりも低値であった。16 週時に Hgb 値が目標範囲内であったのは 2 例（29%）、目標範囲よりも低値であったのは 5 例（71%）であった。

表 7　Hgb 値が目標範囲内であった被験者の割合（ITT 集団）

	Daprodustat Starting Dose 12 mg (N=15)					
	Baseline[1] n=15 n (%)	Week 4 n=13 n (%)	Week 8 n=12 n (%)	Week 12 n=10 n (%)	Week 14 n=6 n (%)	Week 16 n=7 n (%)
Within target range[2]	6 (40)	6 (46)	4 (33)	5 (50)	3 (50)	2 (29)
Above target range	0	1 (8)	1 (8)	1 (10)	0	0
Below target range	9 (60)	6 (46)	7 (58)	4 (40)	3 (50)	5 (71)

Data Source: PHI114837 CSR Table 7.07
Note: Percentages are based on number of subjects at each visit.
1. The average of Week -4, Week -2 and Day 1 visits.
2. Hgb between 10.0-11.5 g/dL.

12～16 週時に Hgb 値が目標範囲内であった期間の割合を表 8 に示す。12～16 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 48%であった。目標範囲よりも低値の期間は 51%、高値の期間は 1%未満であった。

表 8　12～16 週時に Hgb 値が目標範囲内であった期間の割合（ITT 集団）

		Daprodustat Starting Dose 12 mg (N=15)
% Time Hemoglobin Within Range	n	8
	Mean±SD	48.28±46.102
	Median (Min - Max)	46.79 (0.0 - 100.0)
	25th percentile	0.00
	75th percentile	96.32
% Time Hemoglobin Above Range	n	8
	Mean±SD	0.92±2.605
	Median (Min - Max.)	0.00 (0.0 - 7.4)
	25th percentile	0.00
	75th percentile	0.00
% Time Hemoglobin Below Range	n	8
	Mean±SD	50.80±47.176
	Median (Min - Max)	53.21 (0.0 - 100.0)
	25th percentile	0.00
	75th percentile	100.00

Data Source: PHI114837 CSR Table 7.06
Note: Target Range is defined as Hgb between 10.0 to 11.5 g/dL.

治験実施計画書で規定した Hgb 値に関する中止基準（Hgb<7.5 g/dL）に 3 例が合致し、これら全例が治験を中止した。これらのうち 2 例が 8～10 週の間、もう 1 例が 10～12 週の間に中止した。この結果から、被験者の一部ではより頻回の用量調節（より速い増量）が必要になる可能性や、慢性 rhEPO 低反応性の被験者の一部ではより高い開始用量又は維持用量が必要となる可能性が示唆された。

Hgb 値のベースラインからの平均変化量及び 95%信頼区間の推移を図 3 に示す。Hgb 平均値はベースラインに 9.7 g/dL であり、ダプロデュスタット治療期の間は 9.5～10.2 g/dL で維持された。ダプロデュスタット治療期のすべての来院時に Hgb 平均値のベースラインからの上昇が認められ、13 週時（0.53 g/dL）と 14 週時（0.46 g/dL）により大きな上昇が認められた。

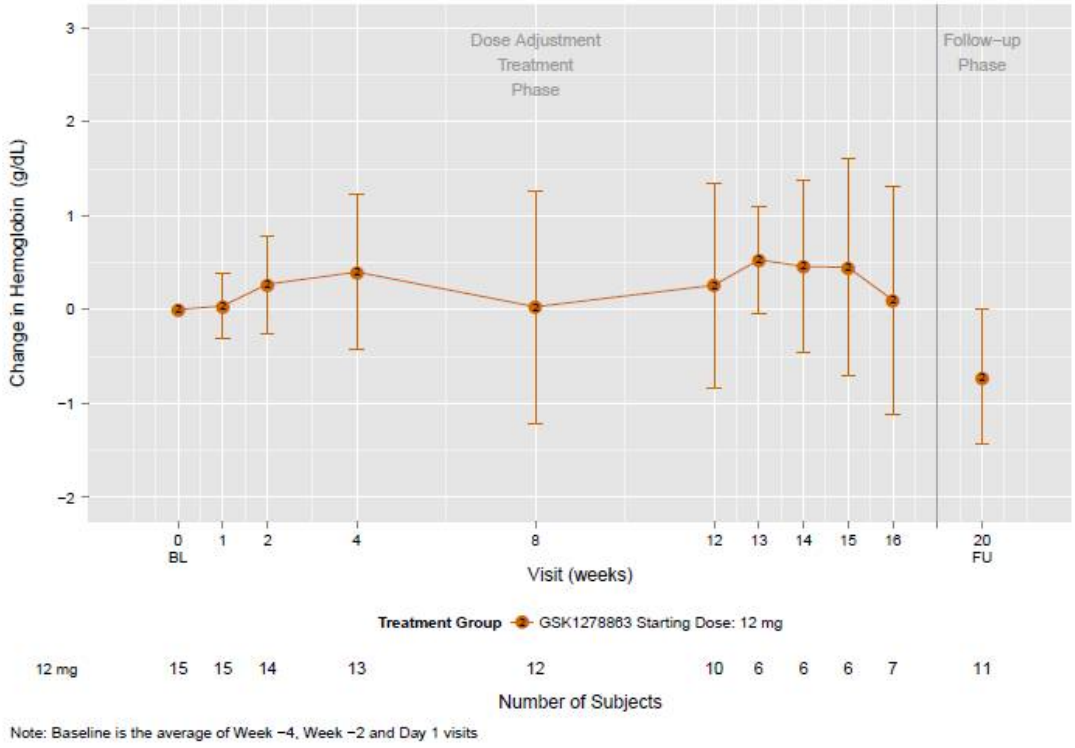


図 3　　Hgb 値のベースラインからの平均変化量及び 95%信頼区間の推移（ITT 集団）

Data Source: PHI114837 CSR Figure 7.04

14.2. 副次評価項目

14.2.1.　鉄代謝パラメータ

ヘプシジン

ベースラインのヘプシジンの幾何平均値は 509 µg/L であり、ダプロデュスタット治療期と追跡調査期には 431～564 µg/L の範囲内で推移した。4 週時（-14.5%）と 8 週時（-2.6%）にベースラインからの低下が認められたが、その他の来院時には上昇していた。

フェリチン

ベースラインのフェリチンの平均値は 996 µg/L であった。ベースライン後は 2 週時（1301 µg/L）を除くすべての来院時にベースライン値を下回り、16 週時（831 µg/L）が最小であった。8 週時から 16 週時にベースラインからの低下が認められ、低下量は 16 週時（-72 µg/L）が最大であった。

トランスフェリン

トランスフェリンの平均値は 2 週時から 12 週時にベースラインから上昇し、その後 16 週時にベースライン値付近に戻った。ベースライン後のすべての来院時にベースラインからの上昇が認められ、上昇量は 4 週時（0.36 g/L）が最大であった。

TSAT

TSAT の幾何平均値は 2 週時から 16 週時にベースラインから上昇し、その後追跡調査期にベースライン値付近に戻った。ベースライン後のすべての来院時にベースラインからの上昇が認められ、上昇率は 2 週時（29%）が最大であった。

CHr

1 例の被験者でベースライン後の CHr が基準範囲を上回ったが、残りの被験者では基準範囲内であった。

14.2.2. 薬力学パラメータ

EPO

ベースライン後の EPO 最大値の中央値（87 IU/L）は、ベースラインの EPO 中央値（23 IU/L）の約 4 倍であった。EPO の最大変化量の中央値は 51 IU/L（上昇）であった。

VEGF

ベースラインの VEGF の幾何平均値は 133 ng/L であり、ベースラインからの最大上昇率は 59%であった。

14.2.3. ダプロデュスタットの最終投与量

ダプロデュスタットの最終投与量が開始用量（12 mg）よりも高かったのは 7 例であり、このうち 3 例が 25 mg、4 例が 15 mg であった。最終投与量が 12 mg であったのは 5 例であった。残りの 3 例では開始用量より最終用量が低く、10 mg、8 mg、0 mg が各 1 例であった。

ダプロデュスタットの最終用量が 25 mg であった被験者では、最終用量が 2〜4 週間にわたり投与された。

ダプロデュスタットの最終用量と、rhEPO run-in 期の rhEPO の投与量、ベースラインの ERI、炎症マーカー（hsCRP、hsIL-6）との関連を評価した。ダプロデュスタットのいずれの最終用量でも、これらのパラメータのベースライン値は被験者間でバラツキがみられた。利用可能なデータからは、ダプロデュスタットの最終用量とこれらのパラメータのベースライン値との明確な関連はみられなかった。

14.2.4. 炎症マーカー（探索的評価項目）

hsCRP

ベースラインの hsCRP の幾何平均値は 16 ng/L であり、4 週時と 8 週時に低下し、12 週時にはベースライン値付近に戻った。16 週時にはベースラインよりもわずかに上昇した。

4 週時から 12 週時まで hsCRP の幾何平均値のベースラインからの低下が認められ、最大の低下率は 4 週時の-47%であった。16 週時には 8.8%の上昇であった。

hsIL-6

ダプロデュスタット投与期の hsIL-6 の中央値はベースライン値（18 ng/L）より低値又は高値で変動し、8 週時（15 ng/L）が最も低かった。hsIL-6 の中央値は 4 週時にはベースラインからわずかに低下し（変化量：-4 ng/L）、16 週時には上昇した（変化量：3 ng/L）。

15. 安全性の結果

15.1. 治験薬の曝露

ダプロデュスタットの曝露状況を表 9 に示す。ダプロデュスタットの曝露期間は 7～115 日であり、中央値は 90 日であった。1 日投与量の平均値は 12.1 mg、累積投与量の平均値は 960.3 mg であった。

表 9　ダプロデュスタットの曝露状況（Safety 集団）

	Daprodustat Starting Dose 12 mg (N=15)
Average Dose (mg), n	15
Mean±SD	12.1±2.94
Median (Min - Max)	12 (5 - 17)
Cumulative dose (mg), n	15
Mean±SD	960.3±484.86
Median (Min - Max)	1059 (84 - 1812)
Duration of Exposure (days), n	15
Mean±SD	78.8±36.01
Median (Min - Max)	90 (7 - 115)

Data Source: PHI114837 CSR Table 8.01

ダプロデュスタット投与量の Heat map を図 4 に示す。15 例すべてがダプロデュスタットの開始用量 12 mg の投与を受けた。このうち 11 例が用量を調節し、4 例は 12 mg のまま維持された。



図 4　　ダプロデュスタット投与量の Heat map（ITT 集団）

Data Source: PHI114837 CSR Figure 7.27

15.2. 有害事象

ダプロデュスタット治療期の有害事象を表 10 に示す。14 例（93%）に有害事象が発現した。2 例以上に発現した有害事象は悪心（3 例）、肺炎（肺炎及びマイコプラズマ性肺炎を含む、3 例）、胸水（2 例）、尿路感染（2 例）であった。

表 10　ダプロデュスタット治療期の有害事象（Safety 集団）

System Organ Class Preferred Term	Daprodustat Starting Dose 12 mg (N=15) n (%)
有害事象発現例数	14 (93)
感染症および寄生虫症	5 (33)
肺炎	2 (13)
尿路感染	2 (13)
ウイルス性胃腸炎	1 (7)
インフルエンザ	1 (7)
マイコプラズマ性肺炎	1 (7)
上気道感染	1 (7)
心臓障害	4 (27)
急性心筋梗塞	1 (7)
不安定狭心症	1 (7)
心停止	1 (7)
心室性頻脈	1 (7)
胃腸障害	4 (27)
悪心	3 (20)
下部消化管出血	1 (7)
嘔吐	1 (7)
傷害、中毒および処置合併症	4 (27)
動静脈瘻部位合併症	1 (7)
動静脈瘻血栓症	1 (7)
消化管ストーマ合併症	1 (7)
処置による出血	1 (7)
血管障害	4 (27)
腕頭静脈狭窄	1 (7)
血腫	1 (7)
ショック	1 (7)
静脈狭窄	1 (7)
臨床検査	3 (20)
血中カルシウム減少	1 (7)
血圧上昇	1 (7)
便潜血陽性	1 (7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (13)
疲労	1 (7)
発熱	1 (7)
代謝および栄養障害	2 (13)
高カリウム血症	1 (7)
栄養障害	1 (7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (13)
胸水	2 (13)
筋骨格系および結合組織障害	1 (7)
四肢痛	1 (7)
神経系障害	1 (7)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (7)
皮膚および皮下組織障害	1 (7)
そう痒症	1 (7)
全身性そう痒症	1 (7)

Data Source: PHI114837 CSR Table 8.02
MedDRA Ver. 19.0/ MedDRA J Ver. 19.0

ダプロデュスタット治療期の有害事象の多くが、治験責任医師により軽度又は中等度と判定された。重度の有害事象は 5 例に 8 件発現した。2 例以上に発現した重度の有害事象はなかった。

ダプロデュスタットとの因果関係があると治験責任医師により判定された有害事象はダプロデュスタット治療期に 3 例に発現し、その内訳は悪心が 2 例、血圧上昇が 1 例であった。

15.3. 死亡

本試験では死亡に至った重篤な有害事象（心停止）が 1 例（7%）で報告された。本事象は治験責任医師によりダプロデュスタットとの因果関係はないと判定された。

15.4. 重篤な有害事象

ダプロデュスタット治療期の重篤な有害事象を表 11 に示す。ダプロデュスタット治療期に 9 例（60%）で重篤な有害事象が発現した（死亡に至った心停止 1 例を含む）。2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。いずれの重篤な有害事象も、治験責任医師によりダプロデュスタットとの因果関係はないと判定された。

表 11　ダプロデュスタット治療期の重篤な有害事象（Safety 集団）

System Organ Class Preferred Term	Daprodustat Starting Dose 12 mg (N=15) n (%)
有害事象発現例数	9 (60)
心臓障害	4 (27)
急性心筋梗塞	1 (7)
不安定狭心症	1 (7)
心停止	1 (7)
心室性頻脈	1 (7)
感染症および寄生虫症	3 (20)
ウイルス性胃腸炎	1 (7)
肺炎	1 (7)
マイコプラズマ性肺炎	1 (7)
傷害、中毒および処置合併症	2 (13)
消化管ストーマ合併症	1 (7)
処置による出血	1 (7)
血管障害	2 (13)
血腫	1 (7)
ショック	1 (7)
胃腸障害	1 (7)
下部消化管出血	1 (7)

Data Source: PHI114837 CSR Table 8.1001
MedDRA Ver. 19.0/ MedDRA J Ver. 19.0

15.5. 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

本試験では 5 例（33%）で 6 件の治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象（重篤を含む）が発現した。発現した事象は心停止、消化管ストーマ合併症、血腫、下部消化管出血が各 1 例、疲労及び四肢痛（併発）が 1 例であった。いずれの事象も、治験責任医師によりダプロデュスタットとの因果関係はないと判定された。

15.6. 特に関心のある有害事象

特に関心のある有害事象として 3 例が特定された（心停止、急性心筋梗塞、動静脈瘻血栓症）。これらはすべて「死亡、心筋梗塞、脳卒中、静脈血栓塞栓症、バスキュラーアクセスの血栓症」に該当する事象であった。これらのうち、治験責任医師によりダプロデュスタットとの因果関係があると判定されたものはなかった。

MACE イベントとして 1 例の死亡（心停止）と 1 例の急性心筋梗塞が報告された。いずれも治験責任医師によりダプロデュスタットとの因果関係はなしと判定された。脳卒中又はうっ血性心不全の報告はなかった。

15.7. 臨床検査値及びその他の安全性評価

臨床検査値、バイタルサイン、心電図の結果からは有害な傾向は認められなかった。臨床的に重要な可能性のある値がいくつか認められたが、いずれも臨床的に重要ではないと考えられた。

16. 結論

探索的な本試験では、ダプロデュスタットの投与により、慢性 rhEPO 低反応性の患者の29%において 16 週時の Hgb 値が目標範囲内で上昇又は維持された。より長い期間（12～16 週時の 4 週間）を対象とした場合、ダプロデュスタットの Hgb に対する効果（40%）は過去の rhEPO コホートと同様の結果であった。

Hgb 値が上昇又は維持された被験者の割合が低かったことは、試験を完了した被験者が少なかったこと、服薬状況が不良の被験者が多かったことによるものと考えられた。

最初の 8 週間における Hgb への反応性や、事前に規定した開始用量の見直しや変更が不要であったという事実から、本試験のダプロデュスタットの開始用量（12 mg）は rhEPO 低反応性の被験者の多くにおいて適切であった。しかし、rhEPO 低反応性の患者が rhEPO からダプロデュスタットに切り替える場合には、より頻回の用量調節（2 週間ごとの調節を含む）が必要な可能性がある。

ダプロデュスタット 25 mg までの投与ではヘプシジン、鉄代謝への影響は認められず、EPO 値の上昇は生理的範囲内であると考えられた。投与中の VEGF の幾何平均値はほぼ一定であり、ベースライン後の変化率は 31%を上回ることはなかった。VEGF の幾何平均値の最大変化率（59%）は、透析患者を対象とした過去の試験のダプロデュスタット 12 mg 群（51%）と同様であった。

本試験では新たな安全性の懸念は認められなかった。有害事象のプロファイルはダプロデュスタットの他の試験と一貫しており、併存疾患を有する透析患者集団の状態を反映していた。

要約すると、本試験から慢性 rhEPO 低反応性の被験者における将来の試験のために重要な臨床上の情報が得られた。特に、この治療が困難な患者集団に対してダプロデュスタットの有効性を向上させるための用量調節方法に関して、更なる情報が得られた。

17. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

表PHI114837-1 投与中止に至った有害事象の一覧

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
[redacted]/ USA	[redacted]	6[redacted]/ Female/ BLACK OR AFRICAN AMERICAN	Gastrointestinal stoma complication 消化管ストーマ合併症	91 d	15 d	No	MODERATE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]/ USA	[redacted]	7[redacted]/ Male/ BLACK OR AFRICAN AMERICAN	Lower gastrointestinal haemorrhage 下部消化管出血	17 d	9 d	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
[redacted]/ USA	[redacted]	5[redacted]/ Female/ WHITE	Cardiac arrest 心停止	37 d	6 d	No	SEVERE	Yes	DOSE NOT CHANGED	FATAL
[redacted]/ USA	[redacted]	5[redacted]/ Female/ WHITE	Fatigue 疲労	36 d	51 d	No	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
			Pain in extremity 四肢痛	36 d	51 d	No	MODERATE	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]/ USA	[redacted]	6[redacted]/ Female/ WHITE	Haematoma 血腫	2 d	11 d	No	SEVERE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

Data Source: PHI114837 CSR Listing 8.05
MedDRA ver.19.0/J 19.0
Population: Safety
phi114837_withdrawal.sas 1.864.534.260

204836試験

204836 試験

1. 治験の標題

A 29-day, randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel-group, multi-center study to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics of three-times weekly dosing of GSK1278863 in hemodialysis-dependent subjects with anemia associated with chronic kidney disease who are switched from a stable dose of an erythropoiesis-stimulating agent

2. 報告書番号

2016N309671_00

3. 実施医療機関

本試験は 5 ヵ国の計 29 実施医療機関で実施された多施設共同試験であった［ロシア連邦（8 施設）、スペイン及び米国（各 7 施設）、カナダ（4 施設）、ドイツ（3 施設）］。

4. 公表文献

本承認申請時点でなし

5. 治験期間

2016 年 2 月 17 日～2017 年 1 月 25 日

6. 開発のフェーズ

第 IIa 相

7. 目的及び評価項目

	目的	評価項目
主要	ダプロデュスタット（GSK1278863）の週 3 回投与と投与 29 日目のヘモグロビン（Hgb）との用量反応関係を明らかにする。	投与 29 日目の Hgb 値のベースラインからの変化量
副次	エリスロポエチン（EPO）、血管内皮増殖因子（VEGF）、ヘプシジン、赤血球に対する、ダプロデュスタット週 3 回投与の薬力学的（PD）効果を明らかにする。	• EPO のベースラインからの最大変化量 • VEGF のベースラインからの最大変化率 • ヘプシジンの投与 29 日目のベースラインからの変化量 • ヘマトクリット、赤血球数、網状赤血球数及び網状赤血球ヘモグロビン含量（CHr）の投与 29 日目のベースラインからの変化量
	ダプロデュスタット及び主要代謝物の定常状態における薬物動態（PK）を明らかにする。	• ダプロデュスタット及び主要代謝物の PK の要約（記述統計量）
	ダプロデュスタットを 29 日間、週 3 回投与した時の安全性及び忍容性を評価する。	• 重度の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合 • 治験薬の投与中止理由 • 安全性関連の理由による治験薬投与中止（事前に規定した中止基準又は有害事象等） • 臨床検査、心電図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の推移
探索的	ダプロデュスタットと PD マーカーとの間の曝露量－反応関係を評価する。	• ダプロデュスタットの曝露量（PK 又は用量）－PD マーカーの反応関係モデル

8. 治験方法

本試験は、第 IIa 相、ランダム化、二重盲検、用量反応、プラセボ対照、並行群間試験であり、慢性腎臓病（CKD）に伴う貧血を有する血液透析（HD）患者約 90 例を対象に、既存の赤血球造血刺激因子製剤（ESA 注射剤）の安定用量からダプロデュスタットに切り替えて投与した時の有効性、安全性及び PK を評価した。試験期間は、スクリーニング期間（28 日間）、治療期間（29 日間）及びフォローアップ来院（治療期完了 14±3 日後）で構成された（図 1）。

適格基準に合致した被験者を、ランダム化前 12 週間の ESA の用量（エポエチン又はダルベポエチン：週当たりの平均投与量、エポエチンベータペゴル：月当たりの平均投与量）により、以下のとおり ESA 低用量集団及び高用量集団に層別化した。層別化した被験者を、ESA 投与が予定される透析日（ただし第 1 透析日を除く）にプラセボ群又はダプロデュスタットの各 4 用量群（10 mg、15 mg、25 mg、30 mg）に 1:1:1:1:1 の比でランダム化した（投与開始日）。

- ESA 低用量集団：エポエチン 100 IU/kg/週未満、又はダルベポエチン 0.5 μg/kg/週未満又はエポエチンベータペゴル 0.6 μg/kg/週未満
- ESA 高用量集団：エポエチン 100 IU/kg/週以上、又はダルベポエチン 0.5 μg/kg/週以上又はエポエチンベータペゴル 0.6 μg/kg/週以上

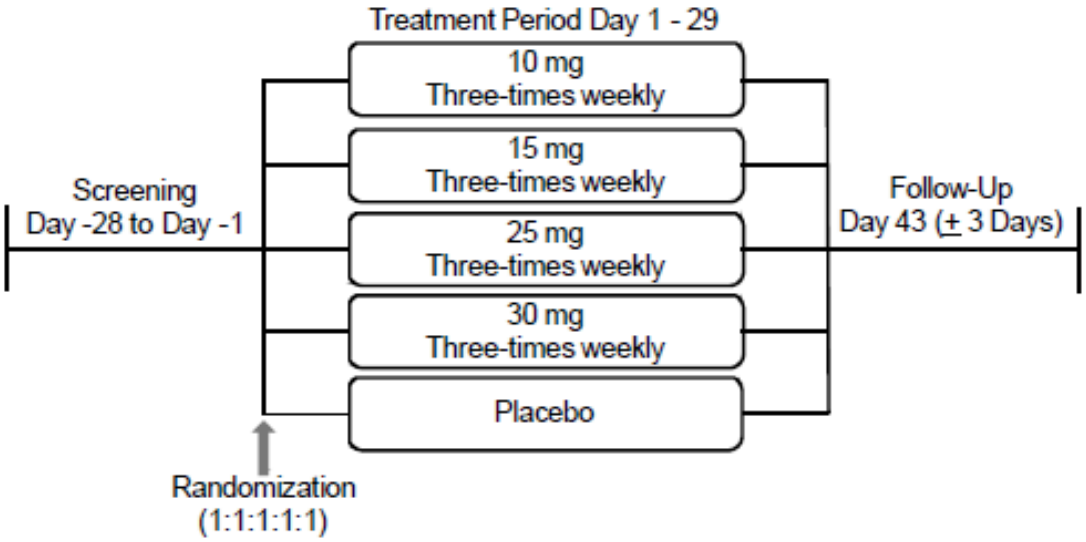


図 1　　試験デザイン

治験薬投与開始以降、Hgb 値が 7.5 g/dL 未満に該当した場合、13.0 g/dL 以上に該当した場合、2 週間当たりの Hgb 値の変動が 1.0 g/dL 以上上昇又は 2.0 g/dL 以上低下した場合、もしくは輸血を受けた場合などは、治験薬投与を中止することとした。

9. 診断及び主要な組入れ基準

以下の主要な選択基準を満たす、18 歳以上の男性及び女性の患者を適格とした。Hgb 値が安定して 9.0～11.5 g/dL［投与開始 28 日前、14 日前、ランダム化時（投与開始日）の 3 回の測定値の平均］である患者。週 3～5 回の血液透析を安定して受けており、single-pool の尿素の標準化透析量（Kt/Vurea）が 1.2 以上の患者。ESA 投与中でスクリーニング開始日（投与開始 28 日前）の 4 週間前から投与開始日までの間の週当たりの ESA 投与量の変動が 50%を超えない安定用量である患者。鉄補充療法（経口鉄又は静注鉄）をスクリーニング開始日の 4 週間前から投与 29 日目までの間、安定して投与される患者。

主要な除外基準を以下に示す。試験期間中に透析モダリティの変更が予定される患者。腎移植が予定される患者。投与開始前 8 週間以内に高用量の ESA が投与された患者。重大な心血管疾患、血液疾患、肝疾患又は慢性炎症性疾患を有する患者。消化管出血を有する患者、又はスクリーニング開始日（投与開始 28 日前）の 8 週間前から投与開始日までの間に罹患した患者。QTcB が 500 msec 超又は脚ブロックを有する患者では QTcB が 530 msec 超。スクリーニング開始日から 2 年以内に悪性腫瘍に罹患した患者、癌の治療中である患者又は 3 cm 超の複雑性腎嚢胞を有する患者。ビタミン B12、葉酸、フェリチン又はトランスフェリン飽和度（TSAT）が低値の患者。

10. 治療及び投与

治験薬は、ダプロデュスタットの 5 mg（バッチ番号 142380811）又は 25 mg（バッチ番号 142380812）を含有する白色フィルムコート錠、又はマッチングプラセボ錠（バッチ番号 142384513）を用いた。適格基準に合致した被験者は ESA 投与が予定される透析日（第 1 透析日を除く）に ESA の投与を中止しプラセボ又はダプロデュスタットのいずれかの用量（10 mg、15 mg、25 mg、30 mg）を投与開始した。

11. 統計手法

11.1. 目標症例数及び症例数の設定根拠

本試験の目標被験者数は実施可能性に基づき設定し、約 90 例をランダム化することとした（各群 18 例）。脱落率を最大 15%と仮定すると、約 75 例が 29 日間の治療期間を完了すると期待された。被験者数の再推定は計画しなかった。

11.2. 解析対象集団

以下の解析対象集団を設定した。

- All Screened 集団：本試験への参加に同意しスクリーニングされた全ての被験者。
- All Randomized 集団：ランダム化された全ての被験者（治験薬の投与の有無を問わない）。被験者は割り付けられた投与群に準じて解析された。
- ITT 集団：ランダム化された全ての被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン及び治療期間（1 時点以上）の Hgb 値（中央測定値又はヘモキュー）を有する被

験者。本集団は有効性解析の主要な解析対象集団とした。被験者は割り付けられた投与群に準じて解析された。

- Safety 集団：治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者。本集団は、安全性及び忍容性の解析に用いた。被験者は実際に投与された治験薬に準じて解析された。
- Per-Protocol（PP）集団：ITT 集団のうち、治験実施計画書の重大な逸脱（選択／除外基準、治験薬の治療遵守及び併用薬に関する逸脱）に該当した被験者を除く。本集団は感度分析に用いた。本集団が ITT 集団の 80%超であった場合、PP 集団を用いた解析は行わないこととした。
- Completers 集団：ITT 集団のうち、治験薬投与を中止することなく投与 29 日目の評価を完了した被験者。本集団は感度分析に用いた。
- PK 集団：PK 検体が収集され測定された全ての被験者。

11.3. 有効性の解析方法

主要評価項目

特に記載しない限り、有効性解析は ITT 集団を対象とし、治験薬投与中止時及び治験中止時までに収集された欠測値のない全てのデータから成る Observed Case のデータセットを用いた。用量反応解析は ITT 集団を対象とし、（1）投与 29 日目までに収集された欠測値のない治療期間中の Hgb 測定値から成るデータセット、及び（2）投与 15 日目の Hgb 測定値はあるが投与 29 日目が欠測である被験者について投与 29 日目の Hgb 値を補完したデータセットを用いた。用量反応関係のモデル化に 3 パラメータ Emax モデルを用いた。なお、生物学的な観点及びこれまでに完了しているダプロデュスタットの 1 日 1 回投与の用量反応関係のモデル化に基づいて、Emax モデルは適切なモデルであると想定した。

投与開始 14 日前及び投与開始日の中央測定による Hgb 値の平均値をベースライン値とした。ベースラインから投与 29 日目の Hgb 値のベースラインからの変化量を Emax モデルにおける応答変数として用いた。

ベイズ流の解析法を用いて Emax モデルを当てはめた。PHI113633 試験で得られた 1 日 1 回投与の用量反応データに基づいて、本試験での各モデルパラメータの事前分布を定めた。当てはめた Emax モデルを用いて、ダプロデュスタット週 3 回投与の最小有効用量（MED；ESA からの切替え投与後 29 日間で-0.5 g/dL の Hgb 変化を達成する最小用量と定義）、目標用量（TD；ESA からの切替え投与後 29 日間で 0 g/dL の Hgb 変化を達成する用量と定義）、及び臨床上関心のある他の用量を推定した。主要な解析は 3 パラメータ Emax モデルのベイズ流解析に基づき、結果の頑健性を感度分析により確認した。

用量換算比は、同等の Hgb 反応がみられたダプロデュスタット週 3 回投与の用量と 1 日 1 回投与の用量との比率から推定した。用量換算比の推定のためにいくつかの手法を探索的に行った。それらの手法では、週 3 回投与と 1 日 1 回投与の関連性を導く際に、PHI113633 試

験及び本試験それぞれの用量反応モデルを用いて、共通の Hgb 反応値（ベースラインからの変化量：-0.5、-0.25、0、0.25、0.5、0.75 及び 1 g/dL）に対する用量換算比を推定した。

副次評価項目

副次評価項目の解析には、ITT 集団を対象とする治療期間の Observed Case のデータセットを用いた。

投与 29 日目の Hgb 値のベースラインからの変化量を、反復測定の混合効果モデルにより分析した。モデルの固定効果には、ベースラインの Hgb 値、投与群、時間及び投与群－時間の交互作用が含まれた。投与 29 日目のダプロデュスタット群とプラセボ群との群間差の推定値として、最小二乗平均差とその 95%信頼区間を算出した。

Hgb、ヘマトクリット、赤血球数、網状赤血球数、CHr、ヘプシジンについて、各々のベースラインからの変化量／変化率を評価時点毎及び投与群毎に要約した。

EPO とそのベースラインからの変化量、VEGF とそのベースラインからの変化率（対数変換値に基づく）について評価時点毎及び投与群毎に要約した。また、EPO 及び VEGF の評価時点でみられたベースラインからの最大変化量を要約した。

11.4. 安全性の解析方法

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 19.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコーディングした。有害事象と治験薬との因果関係は、治験責任医師が 2 段階（あり、なし）で判定した。Safety 集団を対象とし、有害事象、治験薬と関連性のある有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止／治験中止に至った有害事象について要約した。また、安全性レビューチームが評価した以下の特に関心のある有害事象についても要約した。

- 過度の赤血球生成に続発する血栓症及び組織虚血
- 死亡、心筋梗塞、心不全、脳卒中、血栓塞栓症及び血管アクセスの血栓症
- 心筋症
- 肺動脈性高血圧症
- 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
- 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

臨床検査値及びバイタルサインは、ベースラインからの変化、臨床的に重要となる可能性のある異常値について要約した。心電図は異常所見及び臨床的に重要となる可能性のある異常値について要約した。

11.5. 薬物動態／薬力学（PK/PD）の解析方法

PK 集団を対象に PK データ（ダプロデュスタット及びその代謝物）、ITT 集団を対象に PD データ（EPO、VEGF、ヘプシジン）について要約することとした。

12. 治験対象集団の結果

12.1. 被験者の内訳

本試験には計 211 例がスクリーニングされ、108 例（51%）がスクリーニング期間で脱落し、残る 103 例（49%）がランダム化された。スクリーニング脱落の主な理由は適格基準に合致せずであった。

ランダム化された被験者 103 例のうち、プラセボ群の 85%及びダプロデュスタット群の 80%の被験者が治験を完了し、治験中止した被験者はプラセボ群で 15%及びダプロデュスタット群で 20%の割合であった（表 1）。各被験者の治験の中止理由と治験薬の投与中止理由は一致していた（表 1、表 2）。治験薬の投与を中止した被験者割合はプラセボ群及びダプロデュスタット群で同程度であり、中止理由のうちダプロデュスタット群で最も多かったのは、Hgb の中止基準に該当したためであった（表 2）。

表 1　被験者の内訳（All Randomized 集団）

	Placebo (N=20) n (%)	Daprodustat Total (N=83) n (%)	Daprodustat Dose			
			10 mg (N=20) n (%)	15 mg (N=20) n (%)	25 mg (N=21) n (%)	30 mg (N=22) n (%)
Completed	17 (85)	66 (80)	19 (95)	16 (80)	17 (81)	14 (64)
Withdrawn	3 (15)	17 (20)	1 (5)	4 (20)	4 (19)	8 (36)
Primary reason for study withdrawal						
Adverse event	0	3 (4)	0	1 (5)	0	2 (9)
Protocol deviation	1 (5)	3 (4)	0	0	1 (5)	2 (9)
Subject Reached Protocol-Defined Stopping Criteria	0	10 (12)	1 (5)	2 (10)	3 (14)	4 (18)
Physician Decision	1 (5)	0	0	0	0	0
Withdrawal By Subject	1 (5)	1 (1)	0	1 (5)	0	0

Data Source: 204836 CSR Table 1.1

表 2　治験薬の投与中止理由（Safety 集団）

	Placebo (N=19) n (%)	Daprodustat Total (N=84) n (%)	Daprodustat Dose			
			10 mg (N=20) n (%)	15 mg (N=20) n (%)	25 mg (N=22) n (%)	30 mg (N=22) n (%)
Discontinued	3 (16)	16 (19)	1 (5)	4 (20)	4 (18)	7 (32)
Reason for withdrawal						
Reached pre-defined Hgb stopping criteria	0	10 (12)	1 (5)	2 (10)	3 (14)	4 (18)
Adverse event	0	2 (2)	0	1 (5)	0	1 (5)
Protocol deviation	1 (5)	3 (4)	0	0	1 (5)	2 (9)
Withdrawal By Subject	1 (5)	1 (1)	0	1 (5)	0	0
Physician Decision	1 (5)	0	0	0	0	0

Data Source: 204836 CSR Table 1.3

12.2. 解析対象集団

解析対象集団を表 3 に示す。プラセボ群にランダム化された 1 例が、誤ってダプロデュスタット 25 mg を投与された。当該被験者は、ITT 集団ではプラセボ群に含め、Safety 集団及び PK 集団では 25 mg 群に含めた。

表 3　解析対象集団

Populations	Placebo (N=20) n (%)	Daprodustat Total (N=83) n (%)	Daprodustat Dose 10 mg (N=20) n (%)	15 mg (N=20) n (%)	25 mg (N=21) n (%)	30 mg (N=22) n (%)
Randomized	20 (100)	83 (100)	20 (100)	20 (100)	21 (100)	22 (100)
Intent-to-Treat[1]	18 (90)	79 (95)	20 (100)	18 (90)	21 (100)	20 (91)
Per protocol	15 (75)	69 (83)	18 (90)	17 (85)	17 (81)	17 (77)
Completers	17 (85)	67 (81)	19 (95)	16 (80)	17 (81)	15 (68)
Safety[2]	19 (100)	84 (100)	20 (100)	20 (100)	22 (100)	22 (100)
PK[2]	19 (100)	84 (100)	20 (100)	20 (100)	22 (100)	22 (100)

Data Source: 204836 CSR Table 1.8
1. Based on the treatment to which each subject was randomized.
2. Based on the actual treatment received.

12.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT 集団の人口統計学的特性は、男性の割合がプラセボ群よりダプロデュスタット群で多かった点を除き、全体としてプラセボ群及びダプロデュスタット群で類似していた（表 4）。被験者の大半は白人であり、各群の約半数がベースライン時に糖尿病を有していた。

表 4　人口統計学的特性（ITT 集団）

	Placebo (N=18)	Daprodustat Total (N=79)	Daprodustat Dose 10 mg (N=20)	15 mg (N=18)	25 mg (N=21)	30 mg (N=20)
Age (yrs)	18	79	20	18	21	20
Mean±SD	60.9±13.28	64.1±14.95	63.6±16.98	59.1±12.68	67.2±15.22	65.9±14.26
Median	61.0	65.0	62.0	58.0	70.0	70.0
Min - Max	3[redacted] - 8[redacted]	2[redacted] - 9[redacted]	2[redacted] - 9[redacted]	3[redacted] - 8[redacted]	3[redacted] - 8[redacted]	2[redacted] - 8[redacted]
<65, n (%)	11 (61)	39 (49)	11 (55)	13 (72)	8 (38)	7 (35)
≥65 to <85, n (%)	7 (39)	35 (44)	7 (35)	5 (28)	10 (48)	13 (65)
≥85, n (%)	0	5 (6)	2 (10)	0	3 (14)	0
Sex, n (%)	18	79	20	18	21	20
Male	7 (39)	50 (63)	12 (60)	13 (72)	12 (57)	13 (65)
Female	11 (61)	29 (37)	8 (40)	5 (28)	9 (43)	7 (35)
Ethnicity, n (%)	18	79	20	18	21	20
Hispanic/Latino	2 (11)	12 (15)	2 (10)	5 (28)	3 (14)	2 (10)
Not Hispanic/Latino	16 (89)	67 (85)	18 (90)	13 (72)	18 (86)	18 (90)
Race, n (%)	18	79	20	18	21	20
White	12 (67)	53 (67)	12 (60)	11 (61)	15 (71)	15 (75)
African American	6 (33)	21 (27)	6 (30)	6 (33)	5 (24)	4 (20)
Asian	0	2 (3)	1 (5)	1 (6)	0	0
Other	0	3 (4)	1 (5)	0	1 (5)	1 (5)
Height (cm), n	18	79	20	18	21	20
Mean±SD	163.9±8.54	167.3±11.74	166.6±12.55	171.4±10.84	163.4±10.98	168.2±11.93
Median	162.3	167.6	161.5	176.5	166.2	167.8
Min - Max	152 - 180	147 - 195	148 - 186	149 - 185	147 - 180	150 - 195
Weight (kg), n	18	79	20	18	21	20

	Placebo (N=18)	Daprodustat Total (N=79)	Daprodustat Dose 10 mg (N=20)	15 mg (N=18)	25 mg (N=21)	30 mg (N=20)
Mean±SD	82.8±26.52	78.8±22.50	79.8±26.04	79.8±22.27	79.1±24.31	76.3±18.05
Median	75.0	74.3	76.0	71.6	74.3	72.8
Min - Max	54 - 162	50 - 162	52 - 162	56 - 138	50 - 150	50 - 131
≤74.5[1], n (%)	9 (50)	40 (51)	9 (45)	10 (56)	11 (52)	10 (50)
>74.5[1], n (%)	9 (50)	39 (49)	11 (55)	8 (44)	10 (48)	10 (50)
BMI (kg/m^2), n	18	79	20	18	21	20
Mean±SD	30.6±8.58	28.2±7.49	28.7±8.57	27.4±7.83	29.4±7.35	27.1±6.41
Median	27.0	26.5	25.1	24.2	26.9	27.5
Min -Max	21 - 56	16 - 50	19 - 50	16 - 43	21 - 50	19 - 47
<27, n (%)	9 (50)	43 (54)	11 (55)	12 (67)	11 (52)	9 (45)
≥27, n (%)	9 (50)	36 (46)	9 (45)	6 (33)	10 (48)	11 (55)
Mode of dialysis[2], n (%)	19	84	20	20	22	22
Hemodiafiltration	3 (16)	18 (21)	3 (15)	3 (15)	6 (27)	6 (27)
Hemodialysis	16 (84)	66 (79)	17 (85)	17 (85)	16 (73)	16 (73)
Diabetes, n (%)	18	79	20	18	21	20
Yes	9 (50)	35 (44)	6 (30)	8 (44)	9 (43)	12 (60)
No	9 (50)	44 (56)	14 (70)	10 (56)	12 (57)	8 (40)

Data Source: 204836 CSR Table 1.11, Table 1.22
1. Median weight for the total ITT population
2. Safety population

ITT 集団のベースライン特性は、プラセボ群とダプロデュスタット群との間で同様であった（表 5）。被験者の多くはベースラインの Hgb 値が 10 g/dL 以上であった。また、治験薬投与に切り替える前の ESA の用量（層別因子）は低用量の被験者が多く、種類はエポエチン静注の割合が高かった。

表 5　その他のベースライン特性（ITT 集団）

	Placebo (N=18)	Daprodustat Total (N=79)	Daprodustat Dose 10 mg (N=20)	15 mg (N=18)	25 mg (N=21)	30 mg (N=20)
Hgb (g/dL)						
Mean±SD	10.58±0.751	10.55±0.693	10.64±0.705	10.68±0.769	10.41±0.593	10.49±0.725
Median	10.63	10.60	10.80	10.83	10.25	10.63
Min - Max	9.2 - 11.8	8.8 - 12.6	9.3 - 11.7	9.3 - 12.6	9.4 - 11.5	8.8 - 11.6
<10, n (%)	5 (28)	16 (20)	4 (20)	3 (17)	4 (19)	5 (25)
≥10, n (%)	13 (72)	63 (80)	16 (80)	15 (83)	17 (81)	15 (75)
Prior ESA dose (stratification factor), n (%)						
Low[1]	14 (78)	59 (75)	15 (75)	14 (78)	16 (76)	14 (70)
High[2]	4 (22)	20 (25)	5 (25)	4 (22)	5 (24)	6 (30)
Type of ESA, n (%)						
Darbepoetin IV	1 (6)	17 (22)	4 (20)	3 (17)	6 (29)	4 (20)
Darbepoetin SC	0	3 (4)	0	0	1 (5)	2 (10)
Epoetin IV	16 (89)	56 (71)	16 (80)	15 (83)	13 (62)	12 (60)
Epoetin SC	1 (6)	3 (4)	0	0	1 (5)	2 (10)
Type of ESA Group, n (%)						
Darbepoetin	1 (6)	20 (25)	4 (20)	3 (17)	7 (33)	6 (30)
Epoetin	17 (94)	59 (75)	16 (80)	15 (83)	14 (67)	14 (70)
Standardized prior ESA dose (IU/kg/week)						
Mean±SD	66.76±43.136	86.60±88.402	108.01±147.058	74.95±41.314	69.43±51.211	93.70±71.963
Median	49.63	64.65	49.07	63.44	64.65	67.57
Min - Max	15.7 - 166.2	7.1 - 636.1	24.7 - 636.1	8.5 - 156.6	7.1 - 196.2	17.1 - 283.6
≤44.19, n (%)	8 (44)	23 (29)	9 (45)	2 (11)	8 (38)	4 (20)
>44.19 and <78.40,	3 (17)	29 (37)	5 (25)	11 (61)	5 (24)	8 (40)

	Placebo (N=18)	Daprodustat Total (N=79)	Daprodustat Dose			
			10 mg (N=20)	15 mg (N=18)	25 mg (N=21)	30 mg (N=20)
n (%)						
≥78.40, n (%)	7 (39)	27 (34)	6 (30)	5 (28)	8 (38)	8 (40)

Data Source: 204836 CSR Table 1.11
1. Low ESA dose: <100 IU/kg/week epoetin or <0.5 µg/kg/week darbepoetin or <0.6 µg/kg/week methoxy PEG-epoetin beta.
2. High ESA dose: ≥100 IU/kg/week epoetin or ≥0.5 µg/kg/week darbepoetin or ≥0.6 µg/kg/week methoxy PEG-epoetin beta.

プラセボ群とダプロデュスタット群のほとんどの被験者（95%）が合併症として心血管系疾患のリスク因子を 1 つ以上有しており、多かったのは高血圧症であった（表 6）。既往歴として心血管系疾患のリスク因子で多かったのは心筋梗塞であった。また、喫煙歴は半数以上の被験者がなしであった。ダプロデュスタット群ではプラセボ群に比べて元喫煙者の割合が高かった。

表 6　ベースラインの心血管系疾患のリスク因子及び嗜好性（Safety 集団）

	Placebo (N=19)	Daprodustat Total (N=84)	Daprodustat Dose			
			10 mg (N=20)	15 mg (N=20)	25 mg (N=22)	30 mg (N=22)
Cardiovascular Risk Factors Reported as Current Medical Conditions, n (%)						
Any CV risk factor	18 (95)	80 (95)	19 (95)	18 (90)	22 (100)	21 (95)
Hypertension	17 (89)	73 (87)	18 (90)	18 (90)	18 (82)	19 (86)
Hyperlipidemia	10 (53)	55 (65)	13 (65)	10 (50)	18 (82)	14 (64)
Diabetes	10 (53)	38 (45)	6 (30)	10 (50)	9 (41)	13 (59)
Angina pectoris	2 (11)	10 (12)	1 (5)	2 (10)	2 (9)	5 (23)
Myocardial infarction	1 (5)	0	0	0	0	0
Cardiovascular Risk Factors Reported as Past Medical Conditions, n (%)						
Any CV risk factor	7 (37)	29 (35)	8 (40)	6 (30)	8 (36)	7 (32)
Myocardial infarction	4 (21)	17 (20)	6 (30)	4 (20)	3 (14)	4 (18)
Angina pectoris	4 (21)	8 (10)	4 (20)	2 (10)	1 (5)	1 (5)
Stroke	2 (11)	8 (10)	3 (15)	2 (10)	2 (9)	1 (5)
Hypertension	1 (5)	7 (8)	2 (10)	0	3 (14)	2 (9)
Diabetes	0	2 (2)	1 (5)	0	1 (5)	0
Hyperlipidemia	0	1 (1)	0	0	1 (5)	0
Family History of Cardiac Risk[1], n (%)						
Biological brother	1 (5)	3 (4)	0	0	1 (5)	2 (9)
Biological father	1 (5)	6 (7)	1 (5)	0	3 (14)	2 (9)
Biological mother	1 (5)	4 (5)	0	1 (5)	0	3 (14)
Biological sister	1 (5)	3 (4)	0	0	1 (5)	2 (9)
First degree relatives[2]	4 (21)	11 (13)	1 (5)	1 (5)	4 (18)	5 (23)
Smoking History						
Never, n (%)	15 (79)	54 (64)	14 (70)	13 (65)	15 (68)	12 (55)
Current, n (%)	1 (5)	4 (5)	2 (10)	1 (5)	0	1 (5)
Former, n (%)	3 (16)	26 (31)	4 (20)	6 (30)	7 (32)	9 (41)
Smoking pack years[3], mean±SD	19.7±26.31	19.1±32.75	11.0±11.90	12.3±15.21	18.4±27.31	29.2±50.32
Year of smoked, mean±SD	25.5±12.15	22.0±13.31	21.0±14.45	16.6±8.20	24.0±15.28	24.9±14.78

Data Source: 204836 CSR Table 1.16, Table 1.17, Table 1.20, Table 1.21
1. Family history of premature coronary artery disease in women <65 years or men <55 years in first degree relatives only.
2. Subjects with any first degree relatives including biologic father, mother, brother, and sister, and half siblings.
3. Pack Years = (Number of cigarettes smoked per day/20)*number of years smoked.

12.4. 前治療及び併用療法

Safety 集団の全被験者が何らかの併用療法を受けており、その種類に投与群間で大きな差異はみられなかった。

本試験では、試験期間中に鉄補充療法（静注鉄又は経口鉄）の併用は試験中に種類や用量を変更しなければ可とした。29 日間の治療期間中、プラセボ群の 13 例及びダプロデュスタット群の 52 例が静注鉄を継続して投与しており、両群とも週あたりの鉄使用量は 50 mg（中央値）であった。ダプロデュスタット群では静注鉄の投与を中止した被験者が 1 例、開始した被験者が 2 例みられた。治療期間中の経口鉄の投与は 6 例（プラセボ群 1 例、ダプロデュスタット群 5 例）にみられた。

治療期間中に ESA の投与が 7 例（プラセボ群 1 例、ダプロデュスタット群 6 例）にみられ、治験実施計画書からの逸脱として取り扱った。試験中に輸血された被験者はいなかった。

12.5. 治療の遵守状況

治療期間全体において、プラセボ群の全被験者（100%）及びダプロデュスタット群の 98%の被験者の治療遵守状況は 80～120%であった（表 7）。

表 7　治療の遵守状況（Safety 集団）

	Placebo (N=19)	Daprodustat Total (N=84)	Daprodustat Dose			
			10 mg (N=20)	15 mg (N=20)	25 mg (N=22)	30 mg (N=22)
Overall, n(%)						
<80%	0	2 (2)	1 (5)	1 (5)	0	0
≥80% and ≤120%	19 (100)	82 (98)	19 (95)	19 (95)	22 (100)	22 (100)
> 120%	0	0	0	0	0	0

Data Source: 204836 CSR Table 1.30

Note: Compliance is calculated for each of the three bottles. Overall Compliance for a subject is 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. 有効性の結果

13.1. ヘモグロビン（Hgb）

13.1.1. Hgb 値及びベースラインからの変化量

ベースラインの平均 Hgb 値は、投与群間で同程度であった。ダプロデュスタットは投与 29 日目に Hgb 値のベースラインからの用量依存的な変化をもたらした（図 2）。25 mg 群及び 30 mg 群では投与 29 日目の平均 Hgb 値はベースラインから上昇したが、10 mg 群及び 15 mg 群では平均 Hgb 値はベースラインからほとんど変わらず、プラセボ群では低下した（表 8）。

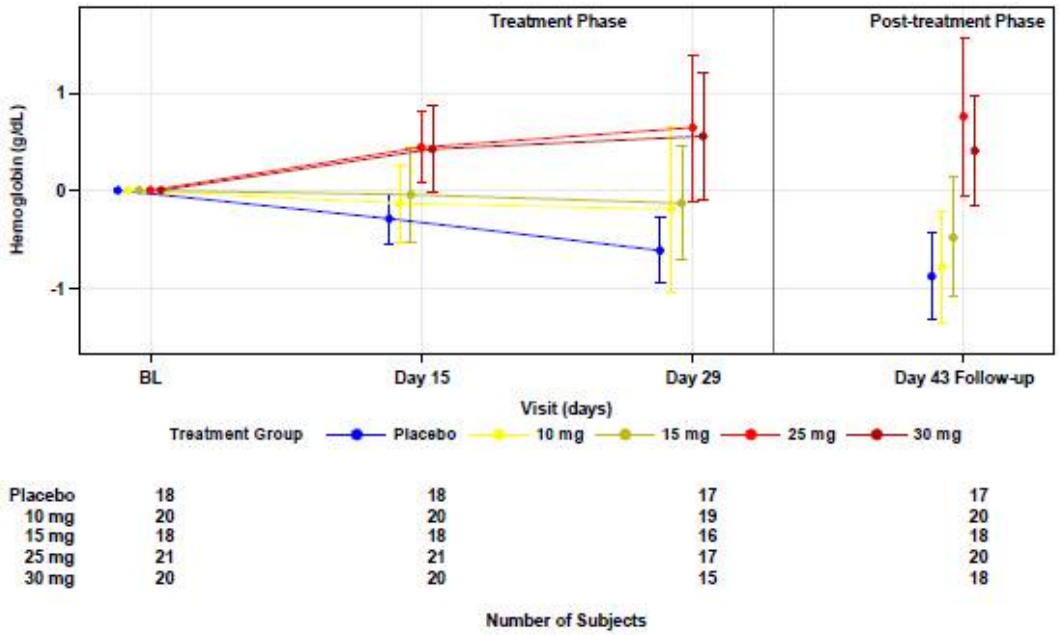


図 2　　Hgb 値のベースラインからの変化量（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団）

Data Source: 204836 CSR Figure 2.2

表 8　　Hgb 値及びベースラインからの変化量（ITT 集団）

Hgb (g/dL)	Placebo (N=18)	Daprodustat Total (N=79)	Daprodustat Dose 10 mg (N=20)	15 mg (N=18)	25 mg (N=21)	30 mg (N=20)
Baseline[1], n	18	79	20	18	21	20
mean±SD	10.58±0.751	10.55±0.693	10.64±0.705	10.68±0.769	10.41±0.593	10.49±0.725
median	10.63	10.60	10.80	10.83	10.25	10.63
Min - Max	9.2 - 11.8	8.8 - 12.6	9.3 - 11.7	9.3 - 12.6	9.4 - 11.5	8.8 - 11.6
Day 29, n	17	67	19	16	17	15
mean±SD	10.02±1.123	10.79±1.395	10.41±1.828	10.53±0.929	11.07±1.331	11.25±1.153
median	10.00	10.80	10.80	10.60	11.00	11.00
Min - Max	7.8 - 12.1	7.1 - 15.7	7.1 - 15.7	9.4 - 12.6	8.8 - 13.2	9.0 - 13.2
Change from baseline						
mean±SD	-0.61±0.646	0.20±1.433	-0.19±1.750	-0.13±1.088	0.64±1.453	0.55±1.167
median	-0.70	0.20	-0.25	0.13	0.35	0.30
Min - Max	-1.5 - 0.8	-3.2 - 5.9	-2.2 - 5.9	-3.2 - 1.4	-2.2 - 3.1	-1.3 - 3.3
Day 29 (imputed)[2], n	18	79	20	18	21	20
mean±SD	9.84±1.335	11.00±1.543	10.52±1.846	10.43±1.222	11.33±1.364	11.66±1.393
median	9.90	10.90	10.80	10.60	11.90	11.40
Min - Max	6.8 - 12.1	7.1 - 15.7	7.1 - 15.7	7.3 - 12.6	8.8 - 13.6	9.0 - 14.5
Change from baseline						
mean±SD	-0.73±0.828	0.45±1.676	-0.12±1.732	-0.24±1.357	0.91±1.473	1.17±1.735
median	-0.73	0.30	-0.25	0.13	1.15	0.60
Min - Max	-2.9 - 0.8	-3.6 - 5.9	-2.2 - 5.9	-3.6 - 1.4	-2.2 - 3.1	-1.3 - 5.7

Data Source: 204836 CSR Table 2.1, Table 2.2

1. The average of Hgb measured by the central lab at Week - 2 and Day 1 visits.
2. Including subjects (1 on placebo and 12 on daprodustat) who had a Day 15 Hgb value but missing a Day 29 value.

13.1.2. 投与 29 日目の Hgb 値のベースラインからの変化量のモデル算出値

投与 29 日目の Hgb 値のベースラインからの変化量（モデルにより調整）についてプラセボ群との群間差を算出した結果、全体的にダプロデュスタットは用量依存的に Hgb における治療効果が増大した（表 9）。

表 9 投与 29 日目の Hgb 値のベースラインからの変化量のモデル算出値（ITT 集団）

Hgb (g/dL)	Placebo (N=18)	Daprodustat Dose 10 mg (N=20)	15 mg (N=18)	25 mg (N=21)	30 mg (N=20)
N[1]	18	20	18	21	20
Baseline[2], n	18	20	18	21	20
mean±SD	10.58±0.751	10.64±0.705	10.68±0.769	10.41±0.593	10.49±0.725
median	10.63	10.80	10.83	10.25	10.63
Min - Max	9.2 - 11.8	9.3 - 11.7	9.3 - 12.6	9.4 - 11.5	8.8 - 11.6
Day 29, n	17	19	16	17	15
mean±SD	10.02±1.123	10.41±1.828	10.53±0.929	11.07±1.331	11.25±1.153
median	10.00	10.80	10.60	11.00	11.00
Min - Max	7.8 - 12.1	7.1 - 15.7	9.4 - 12.6	8.8 - 13.2	9.0 - 13.2
Change from Baseline at Day 29					
mean±SD	-0.61±0.646	-0.19±1.750	-0.13±1.088	0.64±1.453	0.55±1.167
median	-0.70	-0.25	0.13	0.35	0.30
Min - Max	-1.5 - 0.8	-2.2 - 5.9	-3.2 - 1.4	-2.2 - 3.1	-1.3 - 3.3
Model-adjusted change from baseline at Day 29[3]					
adjusted mean±SE	-0.70±0.319	-0.12±0.303	-0.18±0.324	0.77±0.307	0.97±0.321
95% CI	-1.33, -0.06	-0.73, 0.48	-0.83,0.46	0.16,1.38	0.33,1.61
Model-adjusted difference from Placebo[3]					
adjusted mean	-	0.57	0.51	1.47	1.67
95% CI	-	-0.31, 1.45	-0.40, 1.42	0.59, 2.35	0.77, 2.57

Data Source: 204836 CSR Table 2.29
1. Number of subjects with a value at baseline and at least one other post-baseline visit.
2. Baseline is the average of Hgb measured at Week -2 and Day 1 visits.
3. Change from baseline is analyzed using a repeated measures model with terms included for baseline, treatment, time and treatment*time. Least square mean estimates and treatment differences of dapro arm to Placebo along with 95% CI are provided.

13.1.3. Hgb の中止基準に該当した被験者

治験実施計画書で規定した Hgb 値（中央測定）の中止基準（8.項参照）に該当した被験者は計 19 例であった（表 10）。Hgb 上昇による中止基準に該当した被験者は、25 mg 群及び 30 mg 群（計 13 例）では 10 mg 群及び 15 mg 群（計 3 例）と比べて多く、ダプロデュスタットの用量依存的な Hgb 上昇が示された前述の結果と一貫性がみられた。25 mg 群及び 30 mg 群において 2 週間当たり 1 g/dL 以上の Hgb 上昇がみられた 10 例のうち 8 例は ESA 低用量集団（層別因子）の被験者であった。従って、ダプロデュスタットの高用量群で Hgb 上昇を来したのは、予想外の結果ではなかった。

表 10　治療期間中に Hgb の中止基準に該当した被験者（ITT 集団）

Hgb (g/dL)[1]	Placebo (N=18) n (%)	Daprodustat Dose 10 mg (N=20) n (%)	15 mg (N=18) n (%)	25 mg (N=21) n (%)	30 mg (N=20) n (%)
Baseline Median Hgb <10 g/dL					
<7.5	0	1 (5)	0	0	0
≥7.5 - <13.0 and ≥2.0 decrease	0	0	0	0	0
≥7.5 - <13.0 and ≥1.0 increase	0	0	0	1 (5)	4 (20)
≥13.0	0	1 (5)	0	0	1 (5)
Baseline Median Hgb ≥10 g/dL					
<7.5	0	0	0	0	0
≥7.5 - <13.0 and ≥2.0 decrease	0	0	1 (6)	0	0
≥7.5 - <13.0 and ≥1.0 increase	1 (6)[2]	1 (5)	1 (6)	4 (19)	1 (5)
≥13.0	0	0	0	1 (5)	1 (5)
Total					
<7.5	0	1 (5)	0	0	0
≥7.5 - <13.0 and ≥2.0 decrease	0	0	1 (6)	0	0
≥7.5 - <13.0 and ≥1.0 increase	1 (6)[2]	1 (5)	1 (6)	5 (24)	5 (25)
≥13.0	0	1 (5)	0	1 (5)	2 (10)

Data Source: 204836 CSR Table 2.28
Note:Baseline is the average of Hgb measured at Week - 2 and Day 1 visits.
1. The Q^2 Solutions central laboratory Hgb values.
2. The subject in the placebo group with a Hgb increase of ≥1.0 g/dL mistakenly received 25 mg daprodustat throughout the treatment period.

13.1.4.　サブグループ解析

投与 29 日目の Hgb 値のベースラインからの変化量について、人口統計学的特性及びベースライン特性によるサブグループ解析を行ったが、各サブグループの被験者数が少なかったため意義のある解釈ができなかった。

13.2.　用量反応モデル及び週 3 回投与と 1 日 1 回投与の用量換算比

13.2.1.　週 3 回投与の用量と Hgb 反応との関係性を特徴付ける用量反応モデル

週 3 回投与の用量と Hgb 反応との関係性を明らかにする主要な解析として、ベイズ流の解析手法を用いた 3 パラメータ Emax モデルの当てはめを ITT 集団に対して行った。

当てはめたベイズ流 Emax 用量反応モデルに基づき、用量範囲における投与 29 日目のベースラインからの Hgb 変化量の予測値をモニターし、各用量の事後推定値（中央値及び 95%信用区間）を得た（表 11）。

表 11　Hgb 反応レベルに対応する週 3 回投与の用量のベイズ流 3 パラメータ Emax 用量反応モデルによる事後推定値（ITT 集団）

Inferences	Median	95% Credible Interval
Minimally Effective Dose (MED) (mg)	2.77	0.00, 5.82
Dose that achieves a change of -0.25 g/dL (mg)	6.44	3.21, 9.99
Target Dose (TD) (mg)	10.48	6.98, 15.01
Dose that achieves a change of 0.25 g/dL (mg)	14.93	10.71, 20.97
Dose that achieves a change of 0.5 g/dL (mg)	19.85	14.59, 27.96
Dose that achieves a change of 0.75 g/dL (mg)	25.30	18.74, 36.16
Dose that achieves a change of 1 g/dL (mg)	31.38	23.27, 45.95

Data Source: 204836 CSR Table 2.5
Note: MED is defined as the smallest dose that achieves a change of -0.5 g/dL in Hgb over 29 days after being switched from ESA. TD is defined as the dose that achieves a 0 g/dL change in Hgb over 29 days after being switched from ESA.

この中央値と 95%信用区間を用いて用量反応曲線をプロットし、個々の被験者の散布図に重ねて図 3 に示す。各被験者の Hgb 反応は投与群内で大きなばらつきがみられ、隣り合う用量間で Hgb 反応が大きく重複していた。全体的に Hgb 反応はダプロデュスタットの用量増加と共に増大し、本試験の用量範囲（ダプロデュスタット 0～30 mg の週 3 回投与）において用量反応関係が明確に示された。

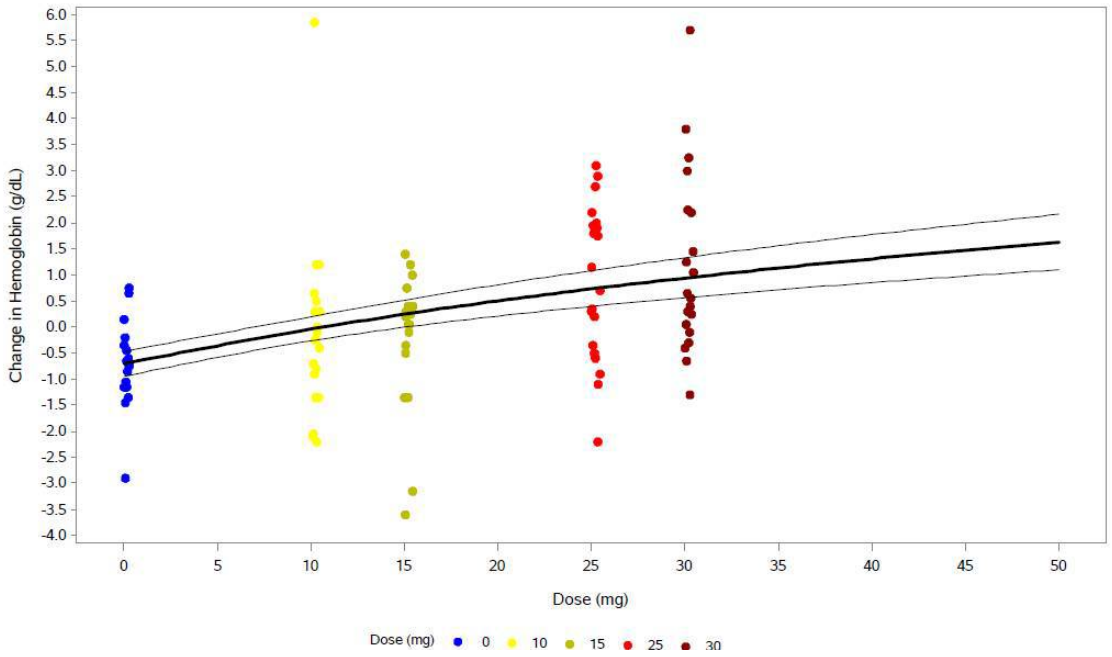


図 3　投与 29 日目の Hgb 値のベースラインからの変化量に関する Emax 用量反応曲線の事後分布（ITT 集団）

Data Source: 204836 CSR Figure 2.5
Note: Bayesian three-parameter Emax model is presented. Thin solid black lines: 95% credible bands.

主要な用量反応解析の結果の頑健性を評価するために異なる用量反応解析を用いて感度分析を行った。全ての感度分析において、主要な用量反応解析と同様のプラセボ反応（Emax モデルの E0 及び線形モデルの切片）が得られた。その値は ITT 集団に基づくベイズ流 3 パラメータ Emax モデルで推定された E0（-0.70 g/dL）に近い値であった。

13.2.2. 週 3 回投与と 1 日 1 回投与の用量換算比

ダプロデュスタット週 3 回投与と 1 日 1 回投与の用量換算比の推定のため、いくつかの手法を用いて探索した。

本試験で主要な解析に用いたベイズ流 3 パラメータ Emax 用量反応モデル及び PHI113633 試験の対応するベイズ流 3 パラメータ Emax 用量反応モデルを用いて、ベースラインと投与 29 日目の Hgb 変化量（-0.5、-0.25、0、0.25、0.5、0.75 及び 1 g/dL）に対応する用量換算比を推定した結果、用量範囲での用量換算比の点推定値は約 2.0 であった（表 12）。この結果を用いて、今後の週 3 回投与の第 III 相試験における開始用量の選択及び適切な Hgb 値を維持する用量調節法を決定することができる。

表 12　選択した Hgb 反応レベルにおける週 3 回投与と 1 日 1 回投与の用量比（ITT 集団）

Estimated TIW Doses (mg)	Selected Hgb Response	Estimated QD Doses (mg)	Dose Ratio (TIW/QD)	95% CI (Bootstrap)
2.77	a change of -0.5 g/dL(MED)	1.27	2.19	0.49, 5.20
6.44	a change of -0.25 g/dL	3.16	2.04	0.95, 4.54
10.48	a change of 0 g/dL(TD)	5.26	1.99	1.25, 3.17
14.93	a change of 0.25 g/dL	7.58	1.97	1.33, 2.92
19.85	a change of 0.5 g/dL	10.18	1.95	1.32, 2.89
25.30	a change of 0.75 g/dL	13.09	1.93	1.27, 2.92
31.38	a change of 1 g/dL	16.38	1.92	1.21, 2.98

Data Source: 204836 CSR Table 2.14
Abbreviations: TIW=three-times weekly; QD=once daily
Note: Both the TIW doses and the QD doses were estimated by Bayesian Emax model.

上記について複数の手法を用いて検討した結果、予測したとおり用量換算比の点推定値は用いた推定法及び用量反応モデルに依存し、同一ではなかった。しかし、用量換算比の推定値の 95%信頼区間が大きく重複していたことから、全体として用いた手法を通し一貫した結果が得られた。

13.3. 鉄代謝・利用マーカー

ヘプシジンのベースライン（幾何平均値）は、投与群間で同程度であった。ダプロデュスタット群では投与 29 日目にヘプシジンの用量依存的なベースラインからの低下がみられた（図 4）。

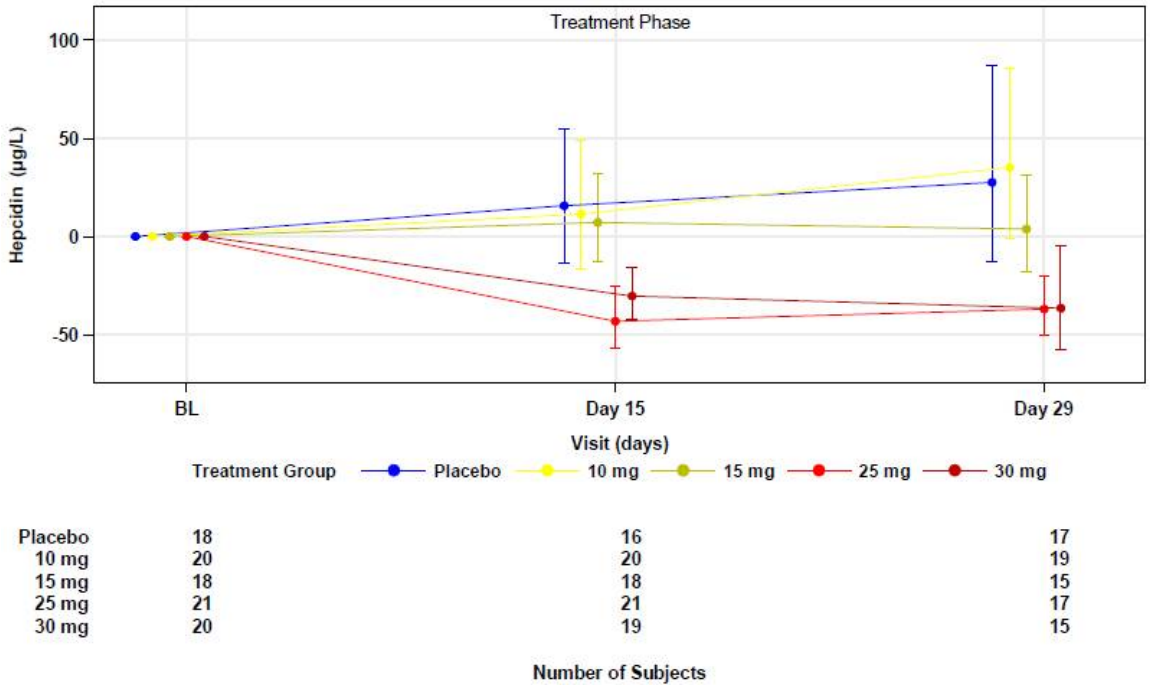


図 4　ヘプシジンのベースラインからの変化率の推移（幾何平均値、95%信頼区間）（ITT 集団）

Data Source: 204836 CSR Figure 2.21

なお、フェリチン、トランスフェリン、総鉄結合能（TIBC）及び不飽和鉄結合能（UIBC）についても評価した。これらの項目のベースラインの平均値は投与群間で同程度であり、投与 29 日目にダプロデュスタット群では用量依存的なベースラインからの変化がみられた。

13.4. 造血指標

投与 29 日目のヘマトクリット及び赤血球数において、ダプロデュスタット群では用量依存的なベースラインからの変化がみられた［ヘマトクリットの平均変化率：-1.27%（10 mg 群）～2.15%（30 mg 群）、赤血球数の平均変化量：-0.12×10^{12}/L（10 mg 群）～0.15×10^{12}/L（30 mg 群）］。一方、プラセボ群では、ヘマトクリット及び赤血球数のベースラインからの低下が認められた（ヘマトクリットの平均変化率：-2.18%、赤血球数の平均変化量：-0.19×10^{12}/L）。

網状赤血球数（%）においても、ダプロデュスタット群ではベースラインからの用量依存的な変化がみられた（図 5）。25 mg 群及び 30 mg 群で投与 29 日目に認められたベースラインからの増加（各群の平均変化量：0.43%及び 0.09%）は投与 15 日目（0.86%、0.67%）より小さかったが、これはこれらの群で投与 15～29 日目に治験実施計画書で定義された Hgb 中止基準に該当し投与 29 日目のデータが得られなかった被験者が多かったことによる可能性が考えられた。

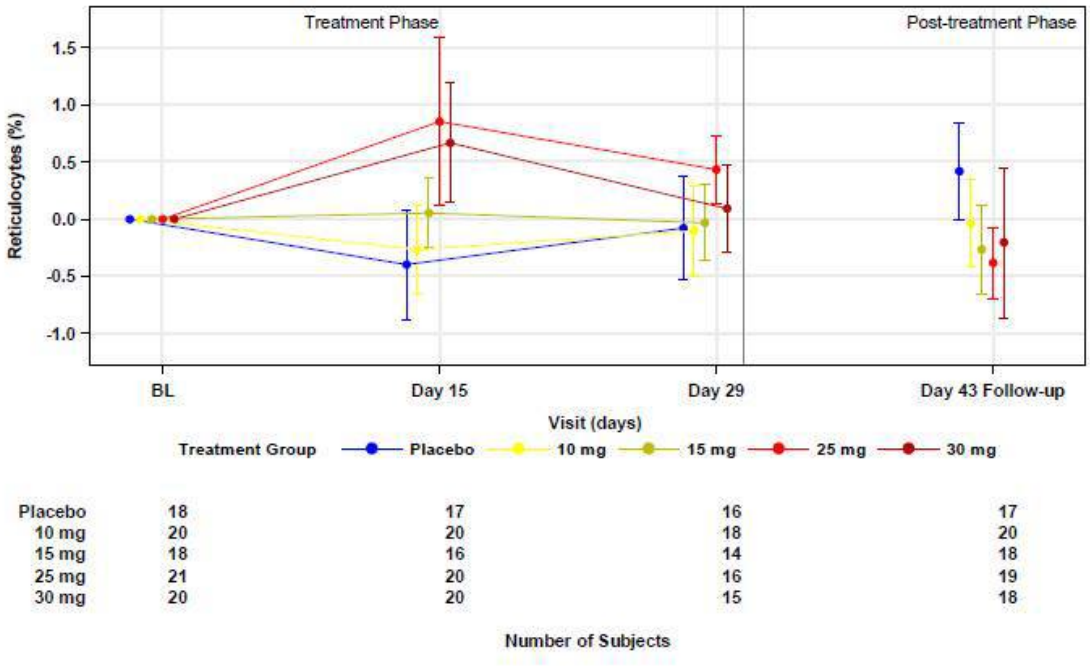


図 5　　網状赤血球数のベースラインからの変化量の推移（平均値、95%信頼区間）（ITT 集団）

Data Source: 204836 CSR Figure 2.39

CHr については、ベースラインの平均値は投与群間で同程度であり、投与 29 日目にダプロデュスタット群では用量依存的なベースラインからの増加がみられた。

13.5. 薬力学的（PD）マーカー

13.5.1. エリスロポエチン（EPO）

血漿中 EPO 濃度のベースラインの平均値は投与群間で同程度であった。投与 29 日間でダプロデュスタット群では用量依存的に EPO 濃度がベースラインから上昇した（表 13）。ダプロデュスタット群では投与 29 日目の EPO 濃度はベースラインレベル又はそれ以下であり、ダプロデュスタットの週 3 回投与後に EPO の蓄積は認められなかった。

表 13　　血漿中 EPO のベースラインからの変化量（ITT 集団）

EPO (IU/L)	Placebo (N=18)	Daprodustat Total (N=79)	Daprodustat Dose 10 mg (N=20)	15 mg (N=18)	25 mg (N=21)	30 mg (N=20)
n[1]	17	79	20	18	21	20
Baseline[2]						
mean±SD	14.906 ±15.3940	20.728 ±41.1332	36.844 ±72.7369	10.993 ±5.4160	12.955 ±16.0123	21.534 ±30.4703
median	8.600	10.810	10.825	11.435	6.460	12.455
Min - Max	3.78 - 63.80	2.49 - 295.80	2.49 - 295.80	2.49 - 22.78	2.82 - 65.92	2.49 - 139.77
Maximum Observed EPO						
mean±SD	68.666 ±134.2947	239.357 ±359.8257	39.099 ±32.7767	84.362 ±95.5840	315.484 ±469.6817	499.178 ±384.2247
median	13.140	77.990	30.875	56.700	191.690	455.135

EPO (IU/L)	Placebo (N=18)	Daprodustat Total (N=79)	Daprodustat Dose 10 mg (N=20)	15 mg (N=18)	25 mg (N=21)	30 mg (N=20)
Min - Max	5.27 - 464.13	6.35 - 2206.30	6.61 - 125.37	19.14 - 435.60	6.35 - 2206.30	8.53 - 1494.80
Maximum Observed Change from Baseline in EPO						
mean±SD	53.761 ±132.6875	218.629 ±364.9525	2.255 ±84.8921	73.369 ±95.9772	302.529 ±469.8312	477.644 ±388.9757
median	3.760	70.700	14.965	43.970	180.100	405.725
Min - Max	-52.75 - 451.27	-265.83 - 2201.94	-265.83 - 115.29	2.77 - 423.64	0.13 - 2201.94	-7.99 - 1491.16
Day 29 pre-dose, n	17	66	19	15	17	15
mean±SD	30.138 ±78.1025	16.438 ±34.2640	9.937 ±6.5277	17.418 ±20.3225	11.551 ±9.8135	29.233 ±67.8983
median	8.790	7.985	7.010	11.160	7.650	9.500
Min - Max	5.27 - 331.93	2.49 - 272.61	4.05 - 27.39	5.05 - 86.30	3.41 - 39.72	2.49 - 272.61

Data Source: 204836 CSR Table 2.59, Table 2.57
1. Number of subjects with baseline measurement and at least one post-baseline measurement.
2. The last pre-dose value.

13.5.2. 血管内皮増殖因子（VEGF）

ベースラインの血漿中 VEGF 濃度はダプロデュスタット群間では同程度であったが、プラセボ群ではわずかに高かった。ダプロデュスタット群では用量依存的に VEGF 濃度がベースラインから上昇した（表 14）。ダプロデュスタット群では、投与 29 日目の VEGF 濃度がベースラインレベル又はそれ以下であり、ダプロデュスタットの週 3 回投与後に VEGF の蓄積は認められなかった。

表 14　血漿中 VEGF のベースラインからの変化率（ITT 集団）

VEGF (ng/L)	Placebo (N=18)	Daprodustat Total (N=79)	Daprodustat Dose 10 mg (N=20)	15 mg (N=18)	25 mg (N=21)	30 mg (N=20)
n[1]	17	79	20	18	21	20
Baseline[2]						
geometric mean (CV%)	151.62 (76.054)	114.95 (79.061)	109.75 (81.951)	109.75 (82.948)	119.73 (100.268)	120.27 (55.715)
95% CI	107.13, 214.60	98.34, 134.37	78.47, 153.49	76.58, 157.28	81.90, 175.02	94.29, 153.40
median	134.30	110.70	94.09	111.89	96.30	121.33
Min - Max	55.6 - 675.5	25.5 - 1313.7	35.4 - 840.1	25.5 - 343.0	35.0 - 1313.7	43.5 - 354.9
Maximum Observed VEGF						
geometric mean (CV%)	182.48 (74.004)	173.61 (80.559)	157.76 (78.167)	145.05 (43.923)	183.59 (86.277)	211.78 (105.450)
95% CI	129.91, 256.33	148.17, 203.40	114.19, 217.95	117.71, 178.74	130.73, 257.81	141.30, 317.42
median	150.30	145.30	136.49	134.30	158.20	164.65
Min - Max	83.0 - 939.9	52.8 - 1724.7	52.8 - 699.7	78.2 - 388.6	67.7 - 1724.7	64.9 - 1410.8
Maximum Observed Change from Baseline in VEGF						
geometric mean	20.35	51.03	43.75	32.16	53.34	76.09
95% CI	-0.48, 45.55	32.96, 71.54	16.44, 77.45	-4.77, 83.41	17.17, 100.68	34.89, 129.88
median	8.22	36.19	20.38	14.26	48.15	50.11
Min - Max	-42.1 - 177.2	-56.3 - 757.6	-16.7 - 218.8	-56.3 - 511.8	-40.5 - 375.4	-13.6 - 757.6
Day 29 pre-dose, n	17	66	19	15	17	15
geometric mean (CV%)	150.29 (57.583)	131.17 (75.257)	132.35 (74.400)	111.77 (74.169)	142.72 (84.359)	138.31 (72.809)
95% CI	114.14, 197.89	111.25, 154.65	96.11, 182.24	77.47, 161.28	97.90, 208.05	96.38, 198.47
median	137.00	119.75	111.10	113.30	124.60	110.10

VEGF (ng/L)	Placebo (N=18)	Daprodustat Total (N=79)	Daprodustat Dose 10 mg (N=20)	15 mg (N=18)	25 mg (N=21)	30 mg (N=20)
Min - Max	63.3 - 404.9	31.1 - 1536.3	52.8 - 699.7	31.1 - 311.3	67.7 - 1536.3	55.2 - 639.1

Data Source: 204836 CSR Table 2.60, Table 2.62
CV = Coefficient of variation, CI = confidence interval
1. Number of subjects with baseline measurement and at least one post-baseline measurement.
2. The last pre-dose value.

14. 安全性の結果

14.1. 治験薬の曝露

ダプロデュスタット群の治験薬の曝露期間は 10～31 日間の範囲であり、中央値は 29 日間であった（表 15）。

表 15　治験薬の曝露状況（Safety 集団）

	Placebo (N=19)	Daprodustat Total (N=84)	Daprodustat Dose 10 mg (N=20)	15 mg (N=20)	25 mg (N=22)	30 mg (N=22)
Average TIW dose (mg)						
n	19	84	20	20	22	22
Mean±SD	0	20.22±8.140	9.81±0.614	14.73±1.531	24.83±0.820	30.06±1.776
Median	0	23.08	10.00	15.00	25.00	30.00
Min - Max	0	7.7 - 35.0	7.7 - 10.8	8.3 - 16.3	23.1 - 26.9	24.0 - 35.0
Cumulative dose (mg)						
n	19	84	20	20	22	22
Mean±SD	0	238.0±102.17	123.5±14.96	179.3±36.90	302.3±41.48	331.4±94.18
Median	0	195.0	130.0	195.0	325.0	390.0
Min - Max	0	70 - 420	70 - 130	75 - 195	175 - 350	120 - 420
Days on study drug						
n	19	84	20	20	22	22
Mean±SD	25.7±7.92	26.7±5.06	28.2±3.13	27.0±4.58	27.3±3.86	24.5±7.14
Median	29.0	29.0	29.0	29.0	29.0	29.0
Min - Max	1 - 29	10 - 31	15 - 29	15 - 29	15 - 31	10 - 31

Data Source: 204836 CSR Table 1.31
Daprodustat Total = Total number of subjects who received daprodustat
Abbreviation: TIW=three-times weekly

14.2. 有害事象

比較的よくみられた有害事象

治療期間中、プラセボ群の 26%及びダプロデュスタット各用量群の 27%（30 mg 群）～45%（10 mg 群）の被験者に有害事象が発現した（ダプロデュスタット群合計では 33%）（表 16）。有害事象とダプロデュスタットとの間に用量依存的な関係は認められなかった。

ダプロデュスタット群で最もよくみられた有害事象は低血圧［10 mg 群、15 mg 群及び 25 mg 群で各 5%（1 例）、ダプロデュスタット群全体では 4%（3 例）］であった。プラセボ群では、複数例に発現した有害事象はなかった。

表 16　比較的よくみられた有害事象（治療期間）（Safety 集団）

Preferred Term	Placebo (N=19) n (%)	Daprodustat Total (N=84) n (%)	Daprodustat Dose			
			10 mg (N=20) n (%)	15 mg (N=20) n (%)	25 mg (N=22) n (%)	30 mg (N=22) n (%)
有害事象	5 (26)	28 (33)	9 (45)	6 (30)	7 (32)	6 (27)
低血圧	0	3 (4)	1 (5)	1 (5)	1 (5)	0
不安定狭心症	0	2 (2)	1 (5)	0	0	1 (5)
うっ血性心不全	0	2 (2)	2 (10)	0	0	0
下痢	0	2 (2)	2 (10)	0	0	0
水分過負荷	0	2 (2)	0	0	1 (5)	1 (5)
処置による低血圧	0	2 (2)	1 (5)	0	1 (5)	0

Data Source: 204836 CSR Table 3.4
MedDRA Ver. 19.1/ MedDRA J Ver. 19.1
Note: Common AE is defined as an AE with ≥2 subjects in any treatment group or ≥2% (based on unrounded value) in the Daprodustat Total group.

フォローアップ期間では、プラセボ群の 32%（6 例）及びダプロデュスタット各用量群 0%（25 mg 群）～20%（10 mg 群）の被験者に有害事象が報告された［ダプロデュスタット群合計では 10%（8 例）］。いずれの群でも複数例に発現した有害事象はなかった。

治験薬との関連性のある有害事象

治療期間中にみられた治験薬と関連性ありと判断された有害事象はダプロデュスタット群の 2 例のみ報告され、10 mg 群の 1 例で浮動性めまい及び胃食道逆流性疾患（各 5%）、15 mg 群の 1 例でうつ病（5%）が発現した。プラセボ群では治験薬と関連性ありと判断された有害事象はみられなかった。

重症度別有害事象

治療期間中にみられた有害事象の大部分は、治験責任医師により軽度又は中等度と判定された。重度と判定された有害事象は、プラセボ群で無力症が 5%（1 例）に、10 mg 群で処置による低血圧（透析による低血圧）及び処置後心筋梗塞が各 5%（1 例）に発現した［ダプロデュスタット群合計では 2%（2 例）］。

14.3. 死亡

治療期間及びフォローアップ期間において死亡例の報告はなかった。

14.4. 重篤な有害事象

治療期間において、重篤な有害事象はプラセボ群の 2 例（11%）及びダプロデュスタット群の 8 例（10%）に発現した（表 17）。ダプロデュスタット群全体で複数例に報告された重篤な有害事象は、不安定狭心症、うっ血性心不全及び水分過負荷であった［各 2 例（2%）］。いずれの事象も消失した。なお、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重篤な有害事象はなかった。

表 17　重篤な有害事象（治療期間）（Safety 集団）

Preferred Term	Placebo (N=19) n (%)	Daprodustat Total (N=84) n (%)	Daprodustat Dose 10 mg (N=20) n (%)	15 mg (N=20) n (%)	25 mg (N=22) n (%)	30 mg (N=22) n (%)
重篤な有害事象	2 (11)	8 (10)	3 (15)	2 (10)	1 (5)	2 (9)
不安定狭心症	0	2 (2)	1 (5)	0	0	1 (5)[1]
うっ血性心不全	0	2 (2)	2 (10)[2]	0	0	0
水分過負荷	0	2 (2)	0	0	1 (5)[2]	1 (5)
高血圧クリーゼ	0	1 (1)	0	1 (5)[1]	0	0
腸間膜動脈狭窄	0	1 (1)	0	1 (5)	0	0
処置後心筋梗塞	0	1 (1)	1 (5)	0	0	0
動静脈瘻血栓症	1 (5)	0	0	0	0	0
起立性低血圧	1 (5)[2]	0	0	0	0	0

Data Source: 204836 CSR Table 3.12
MedDRA Ver. 19.1/ MedDRA J Ver. 19.1
1.Study-withdrawn or drug-withdrawn.
2.Drug-interrupted.

フォローアップ期間では、プラセボ群の 2 例（水分過負荷及び動静脈瘻血栓症が各 1 例）及びダプロデュスタット群の 3 例［水分過負荷（15 mg 群）、うっ血性心不全（10 mg 群）及び骨髄炎（30 mg 群）が各 1 例］に重篤な有害事象が発現した。

14.5. 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

治療期間で治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象は、ダプロデュスタット群の 2 例に発現した。15 mg 群の 1 例（5%）にみられた高血圧クリーゼ、及び 30 mg 群の 1 例（5%）にみられた不安定狭心症のいずれも重篤な有害事象と判定された。いずれの事象も消失し、治験責任医師により治験薬との関連性はなしと判断された。

14.6. 特に関心のある有害事象

安全性レビューチームによる盲検下でのデータレビューにおいて、治療期間にみられたプラセボ群の 11%及びダプロデュスタット群の 5%の有害事象が、特に関心のある有害事象と判定された（表 18）。特に関心のある有害事象の発現に投与群間で偏りはなく、ダプロデュスタット群で事象の発現に用量依存性はみられなかった。治験責任医師により治験薬との関連性ありと判定された事象はなく、治験薬の投与中止又は治験中止に至った事象もなかった。

表 18　特に関心のある有害事象（治療期間）（Safety 集団）

	Placebo (N=19) n (%)	Daprodustat Total (N=84) n (%)	Daprodustat Dose			
			10 mg (N=20) n (%)	15 mg (N=20) n (%)	25 mg (N=22) n (%)	30 mg (N=22) n (%)
特に関心のある有害事象	2 (11)	4 (5)	2 (10)	0	1 (5)	1 (5)
死亡、心血管系及び血栓事象	1 (5)	4 (5)	2 (10)	0	1 (5)	1 (5)
動静脈瘻血栓症	1 (5)	1 (1)	0	0	1 (5)	0
動静脈グラフト血栓症	0	1 (1)	0	0	0	1 (5)
うっ血性心不全	0	1 (1)	1 (5)	0	0	0
処置後心筋梗塞	0	1 (1)	1 (5)	0	0	0
食道及び胃粘膜びらんの発現	1 (5)	0	0	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	1 (5)	0	0	0	0	0

Data Source: 204836 CSR Table 3.18
MedDRA Ver. 19.1/ MedDRA J Ver. 19.1
Note: AEs are coded using MedDRA 19.1. 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). Some AESIs have been abbreviated for reporting purposes as shown. 1. Fatal, CV and thrombotic events= 'Death, MI, stroke, congestive heart failure, venous thromboembolism, thrombosis of vascular access at Hgb levels which are within the normal range (i.e. not polycythemic conditions)' 2. Cancer= 'Cancer-related mortality and tumor progression and recurrence' 3. Retinal and choroidal neovascularization= 'Proliferative retinopathy, macular edema, choroidal neovascularization'.

14.7. 臨床検査値及びその他の安全性評価

臨床検査値

全体として血液学的検査及び血液生化学的検査項目のベースライン値は投与群間で同程度であり、試験期間中に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

治療期間中に、臨床的に重要となる可能性のある異常値がみられた被験者割合は低く、全体として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（表 19）。

また、本試験では、治験実施計画書で定義された肝機能検査値のモニタリング又は中止基準に該当した被験者はいなかった。

表 19　治療期間のいずれかの時点で臨床的に重要となる可能性のある臨床検査の異常値がみられた被験者割合（Safety 集団）

Parameters	Respect to Reference Range	Placebo (N=19) n (%)	Daprodustat Total (N=84) n (%)	Daprodustat Dose 10 mg (N=20) n (%)	15 mg (N=20) n (%)	25 mg (N=22) n (%)	30 mg (N=22) n (%)
Hematology							
Leukocytes (10^9/L)		n=16	n=79	n=20	n=18	n=21	n=20
	low	0	8 (10)	2 (10)	2 (11)	1 (5)	3 (15)
Neutrophils (10^9/L)		n=16	n=78	n=20	n=18	n=21	n=19
	low	0	1 (1)	0	0	0	1 (5)
Platelets (10^9/L)		n=16	n=78	n=20	n=18	n=20	n=20
	low	0	2 (3)	0	2 (11)	0	0
Chemistry							
AST (IU/L)		n=16	n=80	n=20	n=18	n=22	n=20
	high	1 (6)	0	0	0	0	0
ALP (IU/L)		n=16	n=80	n=20	n=18	n=22	n=20
	high	0	2 (3)	1 (5)	1 (6)	0	0
Potassium (mmol/L)		n=16	n=	n=20	n=18	n=22	n=20
	high	0	4 (5)	0	0	2 (9)	2 (10)
Glucose (mmol/L)		n=16	n=80	n=20	n=18	n=22	n=20
	high	1 (6)	2 (3)	0	0	0	2 (10)
	low	0	4 (5)	1 (5)	2 (11)	1 (5)	0
Phosphate (mmol/L)		n=16	n=80	n=20	n=18	n=22	n=20
	high	10 (63)	30 (38)	8 (40)	8 (44)	4 (18)	10 (50)
Ferritin (µg/L)		n=16	n=70	n=19	n=16	n=19	n=16
	high	7 (44)	26 (37)	10 (53)	5 (31)	4 (21)	7 (44)
TSAT (%)		n=16	n=70	n=19	n=16	n=19	n=16
	high	8 (50)	20 (29)	5 (26)	7 (44)	4 (21)	4 (25)
	low	1 (6)	10 (14)	4 (21)	0	4 (21)	2 (13)

Data Source: 204836 CSR Table 3.26
Note: Subjects may be counted in more than one category.
Note: Percentages are based on the number of subjects within the particular visit.
No subject met the criteria for PCI for: lymphocytes, bilirubin, protein, albumin, alanine transaminase (ALT), sodium, and calcium corrected.

バイタルサイン

収縮期血圧及び拡張期血圧は、プラセボ群及びダプロデュスタット各用量群のいずれにおいても試験期間中ベースラインレベルを安定して推移した。

治療期間のいずれかの評価時点（透析前）で臨床的に重要となる可能性のある収縮期血圧及び拡張期血圧の異常値がみられた被験者割合は、プラセボ群及びダプロデュスタット各用量群で同程度であった（表 20）。心拍数では、臨床的に重要となる可能性のある異常値は認められなかった。

表 20　治療期間のいずれかの時点（透析前）で臨床的に重要となる可能性のあるバイタルサインの異常値がみられた被験者割合（Safety 集団）

Parameters	Placebo (N=19) n (%)	Daprodustat Total (N=84) n (%)	Daprodustat Dose 10 mg (N=20) n (%)	15 mg (N=20) n (%)	25 mg (N=22) n (%)	30 mg (N=22) n (%)
SBP (mmHg)						
n	16	80	20	18	22	20
High	4 (25)	11 (14)	1 (5)	4 (22)	3 (14)	3 (15)
Low	0	0	0	0	0	0
DBP (mmHg)						
n	16	80	20	18	22	20
High	1 (6)	1 (1)	0	0	1 (5)	0
Low	1 (6)	2 (3)	1 (5)	0	0	1 (5)

Data Source: 204836 CSR Table 3.34
Note: Percentages are based on the number of subjects within the particular visit.
Note: Three measurements are taken both pre-dialysis and post-dialysis for Systolic Blood Pressure, Diastolic Blood Pressure and Heart Rate. The mean across the triplicate readings for each test is calculated and used for reporting.

心電図

投与 29 日目の心電図において、臨床的に重要と考えられる異常所見は 25 mg 群の 1 例（5%）を除き認められなかった（表 21）。この 25 mg 群の 1 例は、ベースラインで確認された心房細動が投与 29 日目でも変化しなかった。

表 21　心電図（Safety 集団）

Category	Placebo (N=19) n (%)	Daprodustat Total (N=84) n (%)	Daprodustat Dose 10 mg (N=20) n (%)	15 mg (N=20) n (%)	25 mg (N=22) n (%)	30 mg (N=22) n (%)
Week- 4	19	84	20	20	22	22
Normal	9 (47)	22 (26)	5 (25)	2 (10)	9 (41)	6 (27)
Abnormal, not clinically significant	10 (53)	61 (73)	15 (75)	18 (90)	12 (55)	16 (73)
Abnormal, clinically significant	0	1 (1)	0	0	1 (5)	0
Day 29	17	73	19	18	19	17
Normal	5 (26)	22 (26)	5 (25)	2 (10)	10 (45)	5 (23)
Abnormal, not clinically significant	12 (63)	50 (60)	14 (70)	16 (80)	8 (36)	12 (55)
Abnormal, clinically significant	0	1 (1)	0	0	1 (5)	0

Data Source: 204836 CSR Table 3.30

QTc 又は QTcB のベースラインから 60 msec を超える延長（臨床的に重要となる可能性のある異常値と定義）が、プラセボ群の 1 例及び 15 mg 群 1 例に認められた。

14.8. 妊娠

本試験で妊娠例は報告されなかった。

15. 薬物動態（PK）の結果

15.1. 血漿中ダプロデュスタット及び代謝物の PK パラメータ

患者の負担を最小限とし、24 時間曝露量の概算値を得るために各採取日（投与 1、15 及び 29 日で、各採取日の採取時間は重複しない）の PK 用検体のデータを結合した。得られた単一の 24 時間 PK プロファイルを用いてノンコンパートメントモデルによる解析を行った。過去の試験から得られた結果と同様にダプロデュスタットは速やかに吸収され、tmax の中央値は約 2.0 時間であった（表 22）。用量が 10 mg から 30 mg に 3 倍になった時に AUC（0-t）は 3.2 倍であり、ダプロデュスタットの用量増加に伴う全身曝露量の増加がみられ、用量範囲においてほぼ線形性を示した。Cmax の幾何平均値は 10 mg 及び 15 mg 群では同程度であったが、25 mg 群及び 30 mg 群では増加した。各 PK パラメータの変動係数は 90%を超えており、被験者間のばらつきが大きかった。

表 22　　血漿中ダプロデュスタットの PK パラメータ（PK 集団）

Daprodustat Dose	PK Parameter[1]					
	n	Cmax (ng/mL)	AUC(0-t) (ng.h/mL)	AUC(0-inf) (ng.h/mL)	tmax[2] (h)	t1/2 (h)
10 mg	19	140.0 (104.0)	311.7 (91.4)	348.2 (78.2)[3]	2.933 (1.00-12.5)	2.1 (50.0)[3]
15 mg	15	141.4 (248.8)	416.7 (168.6)	383.5 (142.7)[4]	2.000 (0.767- 8.27)	1.9 (62.3)[4]
25 mg	16	246.9 (311.5)	513.9 (396.1)	1214 (41.6)[5]	2.000 (0.917- 10.1)	1.4 (58.4)[5]
30 mg	14	387.3 (99.4)	1010 (92.3)	1369 (59.3)[6]	1.875 (0.917- 3.08)	2.9 (38.7)[6]

Data Source: 204836 CSR Table 4.2
1. Geometric mean (%CV)
2. Median (range)
3. n=12
4. n=9
5. n=8
6. n=11

代謝物の血漿中濃度を測定したが、代謝物は透析により部分的に除去され、また透析の開始時間と終了時間が血漿中濃度を測定した投与 15 日目及び 29 日目で異なることから、PK パラメータを算出できなかった。従って、ダプロデュスタットの代謝物の PK プロファイルは示すことができなかった。

15.2. ダプロデュスタットの血漿薬物動態と EPO 及び VEGF との関連性

EPO 及び VEGF の結果には大きなばらつきがあるため、これらの PD マーカーと PK との関連性は検討しなかった。

16. 結論

本試験において、安定用量の ESA 投与中の HD 患者に対しダプロデュスタットの週 3 回投与に切り替えた時の用量－Hgb 反応関係が明らかとなり、投与 29 日間の治療期間においてダプロデュスタットは用量依存的に Hgb 値を上昇させた。ESA 投与からダプロデュスタット週 3 回投与に切り替えた時に Hgb 値を維持した用量は 10 mg～15 mg であった。

ダプロデュスタットの 1 日 1 回投与と週 3 回投与の用量換算比は、検討された用量範囲で約 2.0 と推定された。この用量換算比から、HD 患者を対象としたダプロデュスタット週 3 回投与の第 III 相試験における検討用量を算出することができる。また、低酸素誘導因子（HIF）-プロリン水酸化酵素阻害薬（PHI）の PD マーカーでは、投与 29 日間の治療期間を通じて用量依存的な変化が認められ、ダプロデュスタット週 3 回投与が HIF の安定化で期待される効果を発揮することが示された。更に、ダプロデュスタット週 3 回投与の 29 日後に血漿 EPO 及び VEGF の蓄積は認められず、この結果は PHI113633 試験でダプロデュスタット 1 日 1 回投与の 24 週間後に観察された結果と同様であった。

ダプロデュスタット週 3 回投与では、30 mg までの用量で全般的に良好な忍容性がみられており、発現した有害事象はプラセボ群と同様で、安全性に関する新たな問題は認められなかった。

本試験で得られた有効性及び安全性の結果より、今後の第 III 相試験において血液透析中の CKD 患者の腎性貧血に対するダプロデュスタット週 3 回投与の更なる評価を行うことが支持された。

17. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

表204836-1 投与中止に至った有害事象の一覧

Treatment：15 mg tid

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
[redacted]/ UNITED STATES	[redacted]	5[redacted]/ Female/ BLACK OR AFRICAN AMERICAN	Hypertensive crisis 高血圧クリーゼ	12 d	6 d	No	MODERATE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

Data Source: 204836 CSR Listing 24
MedDRA ver.19.1/J 19.1
Population: Safety
mid204836_withdrawal.sas 1.864.448.280

表204836-1 投与中止に至った有害事象の一覧

Treatment：30 mg tid

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
[redacted]/ UNITED STATES	[redacted]	7[redacted]/ Female/ WHITE	Angina unstable 不安定狭心症	21 d	5 d	No	MODERATE	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

Data Source: 204836 CSR Listing 24
MedDRA ver.19.1/J 19.1
Population: Safety
mid204836_withdrawal.sas 1.864.448.280