

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成



剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ダーブロック錠1mg：1錠中にダプロデュスタット1mg含有 ダーブロック錠2mg：1錠中にダプロデュスタット2mg含有 ダーブロック錠4mg：1錠中にダプロデュスタット4mg含有 ダーブロック錠6mg：1錠中にダプロデュスタット6mg含有
一般名	和名：ダプロデュスタット（JAN） 洋名：Daproductat（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020年6月29日 薬価基準収載年月日：2020年8月26日 販売開始年月日：2020年8月26日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社 販売元：協和キリン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 電話 0120-850-150 受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.kyowakirin.co.jp/

本IFは2021年9月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	10
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	10
3. 製品の製剤学的特性	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包装	11
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	11
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	11
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	11
6. RMPの概要	3	12. その他	11
II. 名称に関する項目	4	V. 治療に関する項目	12
1. 販売名	4	1. 効能又は効果	12
(1) 和名	4	2. 効能又は効果に関連する注意	12
(2) 洋名	4	3. 用法及び用量	12
(3) 名称の由来	4	(1) 用法及び用量の解説	12
2. 一般名	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	13
(1) 和名（命名法）	4	4. 用法及び用量に関連する注意	17
(2) 洋名（命名法）	4	5. 臨床成績	19
(3) ステム（stem）	4	(1) 臨床データパッケージ	19
3. 構造式又は示性式	4	(2) 臨床薬理試験	24
4. 分子式及び分子量	5	(3) 用量反応探索試験	28
5. 化学名（命名法）又は本質	5	(4) 検証的試験	39
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	(5) 患者・病態別試験	50
III. 有効成分に関する項目	6	(6) 治療的使用	52
1. 物理化学的性質	6	(7) その他	52
(1) 外観・性状	6	VI. 薬効薬理に関する項目	53
(2) 溶解性	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	53
(3) 吸湿性	6	2. 薬理作用	53
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	6	(1) 作用部位・作用機序	53
(5) 酸塩基解離定数	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	53
(6) 分配係数	6	(3) 作用発現時間・持続時間	56
(7) その他の主な示性値	6	VII. 薬物動態に関する項目	57
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	1. 血中濃度の推移	57
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	(1) 治療上有効な血中濃度	57
IV. 製剤に関する項目	8	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	57
1. 剤形	8	(3) 中毒域	58
(1) 剤形の区別	8	(4) 食事・併用薬の影響	59
(2) 製剤の外観及び性状	8	2. 薬物速度論的パラメータ	61
(3) 識別コード	8	(1) 解析方法	61
(4) 製剤の物性	8	(2) 吸収速度定数	61
(5) その他	8	(3) 消失速度定数	61
2. 製剤の組成	9	(4) クリアランス	61
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	9	(5) 分布容積	61
(2) 電解質等の濃度	9	(6) その他	61
(3) 熱量	9	3. 母集団（ポピュレーション）解析	61
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	(1) 解析方法	61
4. 力価	9	(2) パラメータ変動要因	61
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	4. 吸収	62
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	5. 分布	62
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	(1) 血液－脳関門通過性	62

(2) 血液－胎盤関門通過性	62	(3) 遺伝毒性試験	86
(3) 乳汁への移行性	62	(4) がん原性試験	86
(4) 髄液への移行性	62	(5) 生殖発生毒性試験	86
(5) その他の組織への移行性	62	(6) 局所刺激性試験	87
(6) 血漿蛋白結合率	62	(7) その他の特殊毒性	87
6. 代謝	63	X. 管理的事項に関する項目	88
(1) 代謝部位及び代謝経路	63	1. 規制区分	88
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	64	2. 有効期間	88
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	64	3. 包装状態での貯法	88
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	64	4. 取扱い上の注意	88
7. 排泄	65	5. 患者向け資材	88
8. トランスポーターに関する情報	65	6. 同一成分・同効薬	88
9. 透析等による除去率	66	7. 国際誕生年月日	88
10. 特定の背景を有する患者	67	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	89
11. その他	70	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	89
VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	71	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	89
1. 警告内容とその理由	71	11. 再審査期間	89
2. 禁忌内容とその理由	73	12. 投薬期間制限に関する情報	89
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	73	13. 各種コード	89
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	73	14. 保険給付上の注意	89
5. 重要な基本的注意とその理由	73	X I. 文献	90
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	74	1. 引用文献	90
(1) 合併症・既往歴等のある患者	74	2. その他の参考文献	91
(2) 腎機能障害患者	75	X II. 参考資料	92
(3) 肝機能障害患者	75	1. 主な外国での発売状況	92
(4) 生殖能を有する者	75	2. 海外における臨床支援情報	92
(5) 妊婦	75	(1) 妊婦に関する海外情報	92
(6) 授乳婦	76	(2) 小児等に関する記載	92
(7) 小児等	76	X III. 備考	93
(8) 高齢者	76	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	93
7. 相互作用	76	(1) 粉碎	93
(1) 併用禁忌とその理由	76	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	93
(2) 併用注意とその理由	77	2. その他の関連資料	93
8. 副作用	78		
(1) 重大な副作用と初期症状	78		
(2) その他の副作用	78		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	80		
10. 過量投与	81		
11. 適用上の注意	81		
12. その他の注意	81		
(1) 臨床使用に基づく情報	81		
(2) 非臨床試験に基づく情報	81		
IX. 非臨床試験に関する項目	82		
1. 薬理試験	82		
(1) 薬効薬理試験	82		
(2) 安全性薬理試験	82		
(3) その他の薬理試験	83		
2. 毒性試験	83		
(1) 単回投与毒性試験	83		
(2) 反復投与毒性試験	84		

略語表

略語 (略称)	定義・省略されていない名称
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BMI	body mass index
¹⁴ C	放射性 ¹⁴ C標識体
CHr	網状赤血球ヘモグロビン含有量
CI	信頼区間
CKD	慢性腎臓病
CLcr	クレアチニンクリアランス
CLd	透析クリアランス
CL/F	見かけのクリアランス
CYP2C8	チトクロームP450 2C8
eGFR	推定糸球体ろ過量
EPO	エリスロポエチン
ESA	赤血球造血刺激因子製剤
Hct	ヘマトクリット
HD	血液透析
HDF	血液濾過透析
Hgb	ヘモグロビン
HIF	低酸素誘導因子
HIF-PH	低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素
IC50	50%阻害濃度
ITT	intention-to-treat
MACE	主要心血管イベント
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MDRD	modification of diet in renal disease
MedDRA	ICH国際医薬用語集
mITT	modified intention-to-treat
MMRM	反復測定 of 混合効果モデル
ND	保存期
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
PD	腹膜透析
Pgp	P-糖蛋白質
PHD	プロリン水酸化酵素
QT	QT間隔
QTc	補正QT間隔
QTcB	Bazett補正式による心拍数補正QT
QTcF	Fridericia補正式による心拍数補正QT
RBC	赤血球数
rhEPO	遺伝子組換えヒトエリスロポエチン
TIBC	総鉄結合能
TSAT	トランスフェリン飽和度
Vz/F	見かけの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ダプロデュスタット（販売名：ダーブロック錠）は、英国グラクソ・スミスクライン社が経口製剤の腎性貧血治療薬として開発した低分子化合物で、通常の酸素分圧下で低酸素誘導因子（HIF）プロリン水酸化酵素（PHD）を阻害する、新しい作用機序を有する薬剤である。HIF 経路の活性化により、内因性エリスロポエチン（EPO）の増加を介して赤血球産生を促進させると考えられている^{1, 2)}。

腎性貧血は、慢性腎臓病（CKD）における代表的な合併症の一つであり、「腎臓においてヘモグロビン（Hgb）の低下に見合った十分量の EPO が産生されないことによって引き起こされる貧血であり、貧血の主因が腎障害以外に求められないものをいう」と定義されている³⁾。

腎性貧血の治療には、経口又は静脈注射による鉄補充、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の投与及び輸血が用いられている³⁾。そして、更なる治療の質向上のために、腎性貧血治療において新しい治療薬が求められていた。

ダプロデュスタットの薬物動態、薬力学、安全性を検討するため、2011年に日本人及び白人の健康成人に対する第I相試験を実施した。2013年より腎性貧血を有する CKD 患者を対象に国内第II相試験を実施するとともに、国際共同第II相試験に参加し、第III相試験で使用する用法及び用量を検討した。その後、2016年より日本人腎性貧血患者に対するダプロデュスタットの有効性及び安全性を検証するため、国内第III相試験が開始された。これらの試験成績に基づき、2020年6月に「腎性貧血」を効能又は効果とし、製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

1. 低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（HIF-PHD : Hypoxia Inducible Factor - Prolyl Hydroxylase）を阻害することによって赤血球産生を誘導すると考えられている（*in vitro*、マウス及びラット）。

（「VI. 2. 薬理作用（1）作用部位・作用機序、（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

2. ヒト PHD 1~3 に対して 1.8~7.3nM の見かけの Ki 値を示し、HIF の蓄積を介して、HIF 応答遺伝子の発現を増強する。（*in vitro*、マウス及びラット）

（「VI. 2. 薬理作用（1）作用部位・作用機序、（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

3. 国内臨床試験において、1日1回投与による、腎性貧血を有する保存期慢性腎臓病患者、腹膜透析患者及び血液透析患者における投与初期及び維持期の有効性が確認された。

（「V. 5. 臨床成績（4）検証的試験、（5）患者・病態別試験」の項参照）

4. フェリチン及びトランスフェリン飽和度（TSAT）の低下、総鉄結合能（TIBC）の上昇といった鉄代謝に対する作用を有する。

（「V. 5. 臨床成績（4）検証的試験、（5）患者・病態別試験」の項参照）

5. 重大な副作用として、血栓塞栓症（0.8%）が確認された。

脳梗塞（0.3%）、肺塞栓症（0.3%）、網膜静脈閉塞（0.3%）、深部静脈血栓症（0.3%）、バスキュラーアクセス血栓症（シャント閉塞等）（頻度不明）等

また、その他の副作用（1%未満）として、網膜出血、過敏症（発疹、皮膚炎、蕁麻疹）及び高血圧が確認された。

（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

1. 1日1回投与の経口製剤である。

（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「I. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材（「適正使用ガイド」） ・患者向け資材（「ダブブロック錠による腎性貧血の治療を受けられるみなさまへ」） （いずれも「X III. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

設定されていない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・血栓塞栓症 ・高血圧 	<ul style="list-style-type: none"> ・心血管系事象（血栓塞栓症を除く） ・悪性腫瘍 ・常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）患者における病態の進行 ・網膜出血 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材の作成と配布（「適正使用ガイド」） ・患者向け資材の作成と配布（「ダーブロック錠による腎性貧血の治療を受けられるみなさまへ」）

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ダーブロック錠 1mg

ダーブロック錠 2mg

ダーブロック錠 4mg

ダーブロック錠 6mg

(2) 洋名

Duvroq Tablets 1mg

Duvroq Tablets 2mg

Duvroq Tablets 4mg

Duvroq Tablets 6mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ダプロデュスタット（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Daprodustat（JAN）

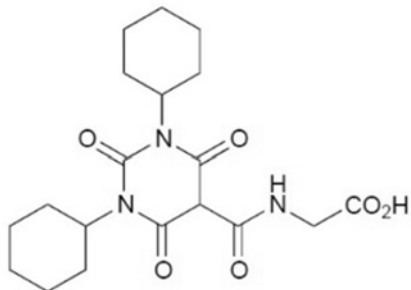
daprodustat（INN）

(3) ステム（stem）

hypoxia inducible factor (HIF) prolyl hydroxylase inhibitors

低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（HIF-PH）阻害薬：-dustat

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{19}H_{27}N_3O_6$

分子量 : 393.43

5. 化学名（命名法）又は本質

N-[(1,3-Dicyclohexylhexahydro-2,4,6-trioxopyrimidin-5-yl)carbonyl]glycine (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号 : GSK1278863

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解度 (25℃)

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性
テトラヒドロフラン	33.64	やや溶けやすい
エタノール	4.99	溶けにくい
摂食時模擬腸液	0.585	極めて溶けにくい
リン酸緩衝生理食塩水 (pH7.4)	0.208	極めて溶けにくい
水	0.074	ほとんど溶けない
絶食時模擬腸液	0.049	ほとんど溶けない
模擬胃液	<0.001	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

水分吸着率：0.05%以下 (25℃、0~90%RH)

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 244℃

(5) 酸塩基解離定数

解離定数：3.24 (カルボキシ基)、6.18 (ヒドロキシ基)

(6) 分配係数

分配係数 (1-オクタノール/水)：5.28

(7) その他の主な示性値

pH：6.35 (20.4℃)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件		保存形態	保存期間 (箇月)	結果
		温度 (°C)	湿度 (%RH)			
長期保存試験		30	75	透明な静電気防止 LDPE バッグ(二重) 及びネジ蓋付き HDPE 容器	24	規格の範囲内 であった
加速試験		40	75		6	規格の範囲内 であった
苛酷 試験	温度 湿度	40	75	無包装	3	規格の範囲内 であった
	温度	50	調節せず	透明な静電気防止 LDPE バッグ(二重) 及びネジ蓋付き HDPE 容器	3	規格の範囲内 であった
		凍結 (-20°C) 7 日間及び解凍 (30°C) 7 日間の サイクルを 2 回 繰り返す	調節せず		1	規格の範囲内 であった
	光 ^a	25	60	無包装	—	規格の範囲内 であった
総照度 120 万 lux·hr 以上及び総 近紫外放射エネルギー 200W·h/m ² 以上の光を照射した						

試験項目：性状、結晶形、含量、類縁物質、水分、粒子径（参考）

a：ICH Q1B「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」に従って実施した

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

定量法：液体クロマトグラフィー












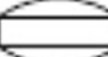
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ダーブロック錠 1mg	ダーブロック錠 2mg	ダーブロック錠 4mg	ダーブロック錠 6mg
剤形・性状	灰色のフィルムコーティング錠	黄色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠	帯赤白色のフィルムコーティング錠
識別コード	GS KF	GS V7	GS 13	GS IM
表 (直径)	 7.1mm	 7.1mm	 7.1mm	 9.1mm
裏				
側面 (厚さ)	 3.8mm	 3.8mm	 3.8mm	 4.7mm
質量	155mg	155mg	155mg	308mg

(3) 識別コード

表示部位：錠剤

表示内容：

ダーブロック錠 1mg：GS KF

ダーブロック錠 2mg：GS V7

ダーブロック錠 4mg：GS 13

ダーブロック錠 6mg：GS IM

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ダーブロック錠 1mg	ダーブロック錠 2mg	ダーブロック錠 4mg	ダーブロック錠 6mg
有効成分	1錠中 ダプロデュ スタット 1mg	1錠中 ダプロデュ スタット 2mg	1錠中 ダプロデュ スタット 4mg	1錠中 ダプロデュ スタット 6mg
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール 400、黒酸化鉄 ^{注)} 、黄色三二酸化鉄 ^{注)} 、三二酸化鉄 ^{注)}			

注) 1mg 錠、2mg 錠及び 6mg 錠に添加

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程における中間体、副生成物又は分解物の混在が予想される。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件		保存形態	保存期間 (箇月)	結果
	温度 (°C)	湿度 (%RH)			
長期保存試験	25	60	ブリスター包装 及びボトル包装	24	規格の範囲内であった
加速試験	40	75		6	規格の範囲内であった
苛酷試験	温度	50		調節せず	3
		凍結 (-20°C) 7日間及び解凍 (30°C) 7日間のサイクルを2回繰り返す	調節せず	1	規格の範囲内であった
	光 ^a	25	調節せず	—	規格の範囲内であった
		総照度 120 万 lux·hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W·h/m ² 以上の光を照射した			

試験項目：性状、含量、類縁物質、溶出性、水分（参考）、微生物限度（参考）

a：ICH Q1B「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」に従って実施した

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

溶出試験法：パドル法

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

本剤は乳幼児誤飲防止包装*を採用している。

PTP シート：プッシュスルータイプ

プッシュスルータイプ（PTP シート）の取り出し方

- ・通常より強い力を加えて薬剤を押し出す。

*乳幼児誤飲防止包装とは、乳幼児には開けにくく、高齢者の使用性が確認された誤飲防止包装である。

(2) 包装

〈ダーブロック錠 1mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

〈ダーブロック錠 2mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

〈ダーブロック錠 4mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

〈ダーブロック錠 6mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンフィルム

アルミニウム箔/ポリエチレンテレフタレートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果 腎性貧血

(解説)

本剤の効能又は効果は、腎性貧血である。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合の本剤投与開始の目安は、保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者ではヘモグロビン濃度で11g/dL未満、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10g/dL未満とする。

(解説)

本剤の投与開始及び目標とするヘモグロビン（以下、Hgb）濃度は、日本透析医学会より公表されている「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」等の最新情報を参考にすることが適切と考え設定した。

(参考) 腎性貧血治療において維持すべき目標Hgb値と開始基準*

- ・成人の血液透析（HD）患者の場合、維持すべき目標 Hgb 値は週初めの採血で 10g/dL 以上 12g/dL 未満とし、複数回の検査で Hgb 値 10g/dL 未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを推奨する。
- ・成人の保存期慢性腎臓病（CKD）患者の場合、維持すべき目標 Hgb 値は 11g/dL 以上 13g/dL 未満とし、複数回の検査で Hgb 値 11g/dL 未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを提案する。
- ・成人の腹膜透析（PD）患者の場合、維持すべき目標 Hgb 値は 11g/dL 以上 13g/dL 未満とし、複数回の検査で Hgb 値 11g/dL 未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを提案する。

※日本透析医学会：2015年版 日本透析医学会 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン³⁾

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

6.1 保存期慢性腎臓病患者

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人にはダプロデュスタットとして1回2mg又は4mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24mgまでとする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人にはダプロデュスタットとして1回4mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24mgまでとする。

6.2 透析患者

通常、成人にはダプロデュスタットとして1回4mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24mgまでとする。

(解説)

本剤の用法及び用量は、3つの国内第Ⅲ相試験（201753試験⁴⁾、201754試験⁵⁾及び204716試験⁶⁾）の試験成績に基づき設定した。「(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照。

なお、赤血球造血刺激因子製剤（以下、ESA）で未治療の保存期慢性腎臓病（以下、ND）患者の開始用量は、投与開始時のHgb濃度によって異なる。「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

ND 患者において、ESA で未治療の場合及び ESA から切り替える場合の開始用量を設定した。また、それぞれにおいて、Hgb 値を目標範囲内に到達・維持するための用量を設定した。

透析患者（HD 患者及び PD 患者）において、開始用量及び Hgb 値を目標範囲内に到達・維持するための用量（ともに、ESA で未治療の場合及び ESA から切り替える場合を含む）を設定した。

なお、国内第Ⅲ相試験（201753 試験⁴⁾、204716 試験⁶⁾、201754 試験⁵⁾）における、投与 4 週時以降の本剤の投与方法は、4 週に 1 回の頻度で用量調節アルゴリズム [「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項（解説）7.2 参照] に従い、1~24mg の範囲（合計 8 種類の用量段階：1、2、4、6、8、12、18、24mg）で 1 日 1 回投与であった。

1) ND 患者

a) ESA で未治療の場合

i) 開始用量

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項（解説）7.1 参照

ii) Hgb 値を目標範囲内に到達・維持するための用量

国内第Ⅲ相試験（201753 試験⁴⁾）において、ESA 非使用の ND 患者 50 例に患者の Hgb 値や Hgb 変化量に基づいて 4 週間ごとに用量調節を行った結果、以下の結果が得られた。

- 平均 Hgb 値は投与 8 週時に目標範囲内に到達し、投与 52 週時まで目標範囲内で推移した。
- Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合は、投与 12 週時には 76%（38/50 例）に達し、投与 52 週時まで約 80~90%で推移した。
- 投与 4 週時以降、4 週間ごとの用量調節により、投与量は 0~24mg の範囲に分布した。最終投与量の中央値（25%点~75%点）は 4.0mg（2.0~6.0）であった。

以上から、Hgb 値を目標範囲内に到達・維持させるために、患者の Hgb 値や Hgb 変化量に基づいて適宜増減することは適切であると考えられた。

b) ESA から切り替える場合

i) 開始用量

国内第Ⅲ相試験（201753 試験⁴⁾）において、ESA 使用の ND 患者 58 例に、前治療の ESA から切り替えて、本剤 4mg を 1 日 1 回 4 週間投与した結果、以下の結果が得られた。

- 投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの平均変化量は+0.22g/dL（95%信頼区間:-0.05~+0.48g/dL）であった。
- 投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量が±1.0g/dL の範囲内に維持された被験者割合は 68%（39/57 例）であった。
- 投与 4 週時にベースラインから 2.0g/dL 超の急激な Hgb 上昇を示した被験者は 2%（1/57 例）であった。

以上から、ESA 使用の ND 患者に対する本剤の開始用量として、1 日 1 回 4mg を選択することは適切であると考えられた。

ii) Hgb 値を目標範囲内に到達・維持するための用量

国内第Ⅲ相試験（201753 試験⁴⁾）において、ESA 使用の ND 患者 58 例に患者の Hgb 値や Hgb 変化量に基づいて 4 週間ごとに用量調節を行った結果、以下の結果が得られた。

- 平均 Hgb 値は、治療期間を通して目標範囲内を推移した。

- Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合はベースライン時で48% (28/58例)であった。投与12週時には71% (40/56例)の被験者が目標範囲内に到達し、それ以降投与52週時まで約70~90%で推移した。
- 投与4週時以降、4週間ごとの用量調節により、投与量は0~24mgの範囲に分布した。最終投与量の中央値(25%点~75%点)は4.0mg (4.0~8.0)であった。
- 前治療のESAの投与量、もしくは前治療のESAの種類を問わず、本剤の投与により、平均Hgb値は目標範囲内に維持された。

以上から、Hgb値を目標範囲内に到達・維持させるために、患者のHgb値やHgb変化量に基づいて適宜増減することは適切であると考えられた。

2) HD患者

a) ESAで未治療の場合

i) 開始用量

国内第III相試験(204716試験)⁶⁾において、ESA非使用のHD患者28例に本剤4mgを1日1回4週間投与した結果、以下の結果が得られた。

- 投与4週時のHgb値のベースラインからの平均変化量は+0.79g/dL(95%信頼区間:+0.53~1.05g/dL)であった。
- 投与4週時にベースラインから2.0g/dL超の急激なHgb上昇を示した被験者は認められなかった。
- 透析導入被験者(11例)及び維持透析被験者(17例)の投与4週時のHgb値のベースラインからの平均変化量は、それぞれ+0.85g/dL(95%信頼区間:+0.38~1.33g/dL)及び+0.75g/dL(95%信頼区間:+0.41~1.10g/dL)であった。

以上から、ESA非使用のHD患者に対する本剤の開始用量として、1日1回4mgを選択することは適切であると考えられた。

ii) Hgb値を目標範囲内に到達・維持するための用量

国内第III相試験(204716試験)⁶⁾において、ESA非使用のHD患者28例に患者のHgb値やHgb変化量に基づいて4週間ごとに用量調節を行った結果、以下の結果が得られた。

- 平均Hgb値は投与8週時に目標範囲内に到達し、投与24週時まで目標範囲内で推移した。
- Hgb値が目標範囲内にあった被験者割合は、投与8週時には71%(20/28例)に達し、投与24週時まで約60~80%で推移した。
- 投与4週時以降、4週間ごとの用量調節により、投与量は0~18mgの範囲に分布した。最終投与量の中央値(25%点~75%点)は4.0mg(2.0~6.0)であった。

以上から、Hgb値を目標範囲内に到達・維持させるために、患者のHgb値やHgb変化量に基づいて適宜増減することは適切であると考えられた。

b) ESAから切り替える場合

i) 開始用量

国内第III相試験(201754試験)⁵⁾において、ESA使用のHD患者133例に、前治療のESAから切り替えて、本剤4mgを1日1回4週間投与した結果、以下の結果が得られた。

- 投与4週時の平均Hgb値は10.52g/dL(95%信頼区間:10.35~10.69g/dL)、Hgb値のベースラインからの平均変化量は-0.42g/dL(95%信頼区間:-0.57~-0.26g/dL)であったが、目標範囲内(10.0~12.0g/dL)であること、ベースラインからの平均変化量は201754試験⁵⁾にて非劣性マージンとして設定した-1.0g/dLより小さかったことから、臨床的に意義のある低下ではないと考えられた。

- 投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量が $\pm 1.0\text{g/dL}$ の範囲内に維持された被験者割合は 75% (100/133 例) であった。
- 投与 4 週時にベースラインからの 2.0g/dL 超の急激な Hgb 上昇を示した被験者は認められなかった。

以上から、ESA 使用の HD 患者に対する本剤の開始用量として、1 日 1 回 4mg は許容されるものと考えられた。

ii) Hgb 値を目標範囲内に到達・維持するための用量

国内第Ⅲ相試験 (201754 試験)⁵⁾ において、ESA 使用の HD 患者 133 例に患者の Hgb 値や Hgb 変化量に基づいて 4 週間ごとに用量調節を行った結果、以下の結果が得られた。

- 平均 Hgb 値は、治療期間を通して目標範囲内を推移した。
- Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合は、ベースライン時の 79% (105/133 例) から投与 4~16 週時に 65% 付近に減少したものの、投与 20 週時に 82% (101/123 例) とベースラインレベルに戻り、投与 52 週時まで約 75~85% で推移した。
- 投与 4 週時以降、4 週間ごとの用量調節により、投与量は $0\sim 24\text{mg}$ の範囲に分布した。最終投与量の中央値 (25%点~75%点) は 6.0mg ($4.0\sim 8.0$) であった。
- 前治療の ESA の投与量、もしくは前治療の ESA の種類を問わず、本剤の投与により、平均 Hgb 値は目標範囲内に維持された。

以上から、Hgb 値を目標範囲内に到達・維持させるために、患者の Hgb 値や Hgb 変化量に基づいて適宜増減することは適切であると考えられた。

3) PD 患者

a) ESA で未治療の場合

i) 開始用量

国内第Ⅲ相試験 (201753 試験)⁴⁾ において、ESA 非使用の PD 患者 3 例に本剤 4mg を 1 日 1 回 4 週間投与した結果、以下の結果が得られた。

- 投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量はそれぞれ $+0.2\text{g/dL}$ 、 $+0.9\text{g/dL}$ 、 $+2.0\text{g/dL}$ であり、 2.0g/dL 超の急激な Hgb 上昇を示した被験者は認められなかった。

以上から、ESA 非使用の PD 患者に対する本剤の開始用量として、1 日 1 回 4mg を選択することが支持された。

ii) Hgb 値を目標範囲内に到達・維持するための用量

国内第Ⅲ相試験 (201753 試験)⁴⁾ において、ESA 非使用の PD 患者 3 例に患者の Hgb 値や Hgb 変化量に基づいて 4 週間ごとに用量調節を行った結果、以下の結果が得られた。

- 全 3 例において、Hgb 値は投与 12 週時までに目標範囲内に到達した。2 例の Hgb 値は、うち 1 例で投与 32 週時に目標範囲上限を超えたことを除き、投与 52 週時まで目標範囲内で推移した。残る 1 例は目標範囲内で推移したが、有害事象の発現により投与 36 週来院後に治験薬投与を中止した。
- 治療期間中の投与量は $4\sim 12\text{mg}$ であった。

以上から、Hgb 値を目標範囲内に到達・維持させるために、患者の Hgb 値や Hgb 変化量に基づいて適宜増減することが支持された。

b) ESA から切り替える場合

i) 開始用量

国内第Ⅲ相試験 (201753 試験)⁴⁾ において、ESA 使用の PD 患者 52 例に、前治療の ESA から切り替

えて、本剤 4mg を 1 日 1 回 4 週間投与した結果、以下の結果が得られた。

- 投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの平均変化量は -0.15g/dL (95%信頼区間: $-0.39\sim+0.09\text{g/dL}$)であった。
- 投与 4 週時の Hgb 値のベースラインからの変化量が $\pm 1.0\text{g/dL}$ の範囲内に維持された被験者割合は 75% (39/52 例) であった。
- 投与 4 週時にベースラインから 2.0g/dL 超の急激な Hgb 上昇を示した被験者は 2% (1/52 例) であった。

以上から、ESA 使用の PD 患者に対する本剤の開始用量として、1 日 1 回 4mg を選択することは適切であると考えられた。

ii) Hgb 値を目標範囲内に到達・維持するための用量

国内第III相試験 (201753 試験)⁴⁾ において、ESA 使用の PD 患者 52 例に患者の Hgb 値や Hgb 変化量に基づいて 4 週間ごとに用量調節を行った結果、以下の結果が得られた。

- 平均 Hgb 値は、投与 12 週時に目標範囲内に到達し、投与 52 週時まで目標範囲内で推移した。
- Hgb 値が目標範囲内にあった被験者割合は、ベースライン時で 54% (28/52 例) であった。投与 20 週時には 74% (35/47 例) の被験者が目標範囲内に到達し、投与 52 週時まで約 70~90%で推移した。
- 投与 4 週時以降、4 週間ごとの用量調節により、投与量は 0~24mg の範囲に分布した。最終投与量の中央値 (25%点~75%点) は 6.0mg (3.0~8.0) であった。
- 前治療の ESA の投与量、もしくは前治療の ESA の種類を問わず、本剤の投与により、平均 Hgb 値は目標範囲内に到達・維持された。

以上から、Hgb 値を目標範囲内に到達・維持させるために、患者の Hgb 値や Hgb 変化量に基づいて適宜増減することは適切であると考えられた。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 赤血球造血刺激因子製剤で未治療の保存期慢性腎臓病患者の開始用量

投与開始時のヘモグロビン濃度に応じて、以下の用量で投与を開始すること。

ヘモグロビン濃度	本剤開始用量 (1日1回)
9.0g/dL未満	4mg
9.0g/dL以上	2mg

7.2 投与量調節

投与量調節が必要な場合には、下表を参考に1段階ずつ増量又は減量を行うこと。

また、休薬した場合には、休薬前より少なくとも1段階低い用量で投与を再開すること。なお、用量調節を行った場合には、少なくとも4週間は同一用量を維持することとするが、ヘモグロビン濃度が急激に(4週以内に2.0g/dLを超える)上昇した場合には、速やかに減量又は休薬すること。[8.3 参照]

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
本剤投与量	1mg	2mg	4mg	6mg	8mg	12mg	18mg	24mg

(解説)

7.1 国内第Ⅲ相試験(201753 試験⁴⁾)の試験成績に基づき、ESA で未治療のND患者の開始用量を設定した。国内第Ⅲ相試験(201753 試験⁴⁾)において、ESA 非使用のND患者50例に、ベースラインのHgb濃度が9.0~<11.0g/dLの場合の本剤の開始用量を2mg、ベースラインのHgb濃度が8.0~<9.0g/dLの場合の本剤の開始用量を4mgとして、1日1回4週間投与した結果、以下の結果が得られた。

- ・投与4週時のHgb濃度のベースラインからの平均変化量は+0.76g/dL(95%信頼区間:+0.60~0.93g/dL)であった。
- ・投与4週時にベースラインから2.0g/dL超の急激なHgb上昇を示した被験者は、2%(1/50例、開始用量4mg)であった。
- ・開始用量(2mg又は4mg)別の投与4週時のHgb濃度のベースラインからの平均変化量(post-hoc解析)は、開始用量が2mgの被験者(44例)で+0.71g/dL(95%信頼区間:+0.55~0.88g/dL)、開始用量が4mg(6例)の被験者で+1.13g/dL(95%信頼区間:+0.22~2.05g/dL)であった。

7.2 国内第Ⅲ相試験の試験成績に基づいて設定した。

国内第Ⅲ相試験における目標Hgb濃度は、HD患者(201754 試験⁵⁾及び204716 試験⁶⁾)では10.0~12.0g/dL、ND患者及びPD患者(201753 試験⁴⁾)では11.0~13.0g/dLに設定した。

HD患者に対する第Ⅲ相試験(201754 試験⁵⁾及び204716 試験⁶⁾)、及びND患者及びPD患者に対する第Ⅲ相試験(201753 試験⁴⁾)では主に4週間に1回の頻度でHgb濃度を測定し、合計8種類の用量段階(1、2、4、6、8、12、18、24mg)を用いて、Hgb値やHgb変化量に基づき、4週毎に1段階ずつの用量増減を行った。

ESA使用・非使用のND、HD及びPD患者で、投与4週時に2.0g/dL超のHgb上昇を示した被験者は非常に限られており、更にいずれの被験者も休薬・減量することでHgb値は速やかに低下を示すと共に、血栓塞栓系の有害事象等もみられなかったことから、Hgbが急激に上昇した場合には減量又は休薬することで、適切にHgb濃度上昇を管理することが可能であると考えられた。

更に投与開始4週時以降、4週間に1回の頻度でHgb濃度を測定し、合計8種類の用量段階(1、2、4、6、8、12、18、24mg)を用いて、Hgb値やHgb変化量に基づき、4週毎に1段階ずつの用量増減を行った結果、ESA使用・非使用のND、HD及びPD患者のいずれの集団もHgb値は目標範囲内に到達・維持され、安全性に問題は認められなかった。

以上のことから、投与開始4週以降、用量調節時は4週間毎を目安にHgb濃度測定を実施し、Hgb値やHgb変化量に基づき、必要な場合には8段階の用量を用いて原則4週毎に1段階ずつ用量調節を行うことは妥当と考えられたため設定した。

V. 治療に関する項目

以下に国内第III相試験の各試験における用量調節アルゴリズムを示す（表1、表2）。

表1 用量調節アルゴリズム（201753試験⁴⁾：ND患者、PD患者）

Hgb濃度 (g/dL)	4週間のHgb増加量 (g/dL)	投与
>13.0	NA	Hgb濃度が12.5g/dL未満に下がるまで休薬 その後1段階低い用量で再開（1mg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1mg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
	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

NA：該当せず

表2 用量調節アルゴリズム（201754試験⁵⁾及び204716試験⁶⁾：HD患者）

Hgb濃度 (g/dL)	4週間のHgb増加量 (g/dL)	投与
>13.0	NA	Hgb濃度が12.0g/dL未満に下がるまで休薬、その後1段階低い用量で再開（ただし、1mg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1mg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

NA：該当せず

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 第 I 相試験

試験番号 (実施場所)	試験の目的	試験デザイン	健康被験者 又は患者の 診断名	投与方法 (被験薬、投与方法、投与 経路、投与期間)	被験者数	評価/ 参考
PHX111427 (海外)	PK、PD、安 全性	ランダム化、単盲検、 プラセボ対照、用量漸 増、単回投与	健康成人	プラセボ、ダプロデュス タット 2、5、15、50、150、 300mg；経口；単回	36	評価
PHI115385 (海外)	PK、PD、安 全性	パート 1： ランダム化、単盲検、 プラセボ対照、用量漸 増、単回投与 パート 2：非盲検、固 定用量、単回投与	パート 1： 日本人健康 成人 パート 2： 白人健康成 人	パート 1：プラセボ、ダブ ロデュスタット 10、25、50、 100mg；経口；単回 パート 2：ダプロデュス タット 10、25、100mg；経 口；単回	パート 1：19 パート 2：14	評価
PHI115573 (海外)	PK、安全性、 忍容性	非盲検、並行群間比 較、反復投与	腎機能正常 者 腎機能低下 者	ダプロデュスタット 5mg；経口；14（腎機能正 常者、ステージ 3/4/5 の透 析を行っていない腎機能 低下者）又は 15 日間（ス テージ 5 の血液透析を実施 している腎機能低下者）反 復	腎機能正常 者：8 ステージ 3/4 の腎機能低 下者：6 ステージ 5 の透析を 行っている 腎機能低下 者：8	評価
200229 (海外)	ピオグリタ ゾン、ロスバ スタチン及 びトリメト プリムと併 用投与時の PK、安全性	パート A：ランダム 化、非盲検、2 期クロ スオーバー、単回投与 パート B：ランダム化、 非盲検、固定投与順 序、単回投与	健康成人	パート A：ピオグリタゾン 15mg、ロスバスタチン 10mg を単独、又はダプロ デュスタット 25、100mg と併用；経口；単回 パート B：ダプロデュス タット 25mg の単独、又は トリメトプリム 200mg（1 日 2 回 5 日間）と併用；経 口；単回	パート A： 50 パート B： 20	評価
200232 (海外)	[¹⁴ C]-ダブ ロデュスタ ットの PK、安 全性、絶対的 バイオアベ イラビリ ティ、マスバ ランス	非盲検、非ランダム 化、2 期クロスオー バー、単回投与	健康成人男 性	第 1 期：[¹⁴ C]-ダプロデュス タット 50µg；静脈内；単回 （非標識体 6mg 錠の単回 経口投与を併用） 第 2 期：[¹⁴ C]-ダプロデュス タット 25mg 溶液；経口； 単回	6	評価
200231 (海外)	PK、PD、安 全性	非ランダム化、非盲 検、並行群間比較、単 回投与	パート 1： 肝機能正常 者 中等度の肝 機能低下者 パート 2： 肝機能正常 者 軽度又は重 度の肝機能 低下者	パート 1：ダプロデュス タット 6mg；経口；単回 パート 2：ダプロデュス タット 6mg；経口；単回	パート 1：中 等度の肝機 能低下者：8 肝機能正常 者：8 パート 2：軽 度の肝機能 低下者：12 肝機能正常 者：9	評価

V. 治療に関する項目

試験番号 (実施場所)	試験の目的	試験デザイン	健康被験者 又は患者の 診断名	投与方法 (被験薬、投与方法、投与 経路、投与期間)	被験者数	評価/ 参考
PHI113635 (海外)	PK、PD (QT/QTc)、 安全性	パートA:非盲検、単 回投与 パートB:ランダム化、 単盲検、プラセボ/陽性 対照、4期クロスオー バー、単回投与	健康成人	パートA:ダブロデュス タット500mg;経口;単回 パートB:プラセボ、モキ シフロキサシン400mg、ダ ブロデュスタット75、 500mg;経口;単回	パートA:6 パートB: 55	評価
207727 (日本)	PK、生物学的 同等性、食事 の影響、安全 性	非盲検、ランダム化、 2期クロスオーバー、 単回投与	日本人健康 成人男性	パート1:ダブロデュスタ ット4mg(2mg錠2錠又は4mg 錠1錠);経口;単回 パート2:ダブロデュス タット4mg;空腹時又は食 後;経口;単回	パート1:52 パート2:12	評価
PHI114703 (海外)	粒子径が及ぼ す相対的バイ オアベイラビ リティへの影 響	非盲検、ランダム化、 3期クロスオーバー、 単回投与	健康成人	ダブロデュスタット 100mg(粒子径:3種);経 口;単回	30	参考
PHI112842 (海外)	PK、PD、安 全性	ランダム化、単盲検、 プラセボ対照、用量漸 増、反復投与	健康成人	プラセボ、ダブロデュス タット15、50、75、100mg 1日1回、25mg1日2回; 経口;14日間反復	30	参考
PHI112843 (海外)	PK、PD、安 全性	パート1:ランダム化、 単盲検、2期クロス オーバー、単回投与 パート2:非盲検、固 定投与順序、単回投与	パート1: 腎機能正常 者 ステージ 3/4の腎機 能低下者 パート2: ステージ5 の血液透析 を行っている 腎機能低 下者	パート1:ダブロデュス タット50、150mg;経口; 単回 パート2:ダブロデュス タット150mg;透析日又は 非透析日;経口;単回	パート1: 腎機能正常 者:5 ステージ3/4 の腎機能低 下者:8 健康成人:5 パート2:4	参考
200942 (海外)	PK、安全性	非盲検、並行群間比 較、反復投与	腹膜透析を 行っている 末期腎不全 被験者	ダブロデュスタット 5mg;経口;14日間反復	8	参考
PHI113634 (海外)	食後投与時 及びゲム フィブロジ ル*併用投与 時のPK	非盲検、ランダム化、 固定投与順序、単回投 与	健康成人	ダブロデュスタット 100mg;空腹時、食後又は ゲムフィブロジル* (600mg1日2回)反復投 与後の定常状態に併用投 与;経口;単回	23	参考
PHI116008 (海外)	PK、PD(肺 動脈収縮期 圧)、安全性	ランダム化、単盲検、 プラセボ対照、反復投 与	軽度から中等 度の三尖弁逆 流を有する健 康成人	プラセボ、ダブロデュス タット5、100mg;経口;5 日間反復	49	参考

PK:薬物動態、PD:薬力学

※:国内未承認薬

2) 第IIa 相試験

試験番号 (実施場所)	試験の目的	試験デザイン	健康被験者 又は患者の 診断名	投与方法 (被験薬、投与方法、投与 経路、投与期間)	被験者数	評価/ 参考
PHI116099 (日本)	有効性、安全性、 忍容性、PK	ランダム化、プラセボ 対照、二重盲検、並行 群間比較	HD 患者 (ESA 使用)	プラセボ、ダプロデュス タット 4、6、8 又は 10mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与	プラセボ群 19 4mg 群 19 6mg 群 20 8mg 群 19 10mg 群 20	評価
PHI112844 (海外)	有効性、安全 性	ランダム化、単盲検、 プラセボ対照、並行群 間比較	ND 患者及 び HD 患者 (ESA 非使用)	ND 患者：プラセボ、ダブ ロデュスタット 10、25、50 又は 100mg を 1 日 1 回 4 週 間経口投与 HD 患者：プラセボ、ダブ ロデュスタット 10 又は 25mg を 1 日 1 回 4 週間経 口投与	ND 患者： プラセボ群 9 10mg 群 17 25mg 群 14 50mg 群 15 100mg 群 15 HD 患者： プラセボ群 6 10mg 群 19 25mg 群 12	参考
PHI116581 (海外)	有効性、安全 性、忍容性、 PK	ランダム化、二重盲検、 プラセボ対照、並行群 間比較	ND 患者 (ESA 非使用)	プラセボ、ダプロデュス タット 0.5、2 又は 5mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与	プラセボ群 19 0.5mg 群 18 2mg 群 18 5mg 群 18	参考
PHI116582 (海外)	有効性、安全 性、忍容性、 PK	ランダム化、実薬対照、 並行群間比較	HD 患者 (ESA 使用)	ダプロデュスタットは用量 に関して盲検下で 0.5、2、 5mg を 1 日 1 回 4 週間経口 投与、又は ESA を非盲検下 で 4 週間投与	0.5mg 群 21 2mg 群 21 5mg 群 21 対照群 20	参考
PHI114837 (海外)	有効性、安全 性、忍容性、 PK	非盲検、非対照	rhEPO 低反 応性の HD 患者	ダプロデュスタット 12mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与 し、その後 16 週時まで Hgb 値を基に用量調節 (0～ 75mg)	15	参考
204836 (海外)	有効性、安全 性、PK	ランダム化、二重盲検、 プラセボ対照、並行群 間比較	HD 患者 (ESA 使用)	プラセボ、ダプロデュス タット 10、15、25 又は 30mg を週 3 回 4 週間経口投与	プラセボ群 20 10mg 群 20 15mg 群 20 25mg 群 21 30mg 群 22	参考

PK：薬物動態、HD：血液透析、ND：保存期、ESA：赤血球造血刺激因子製剤、rhEPO：遺伝子組換えヒトエリスロポエチン

V. 治療に関する項目

3) 第Ⅱb 相試験

試験番号 (実施場所)	試験の目的	試験デザイン	健康被験者 又は患者の 診断名	投与方法 (被験薬、投与方法、投与 経路、投与期間)	被験者数	評価/ 参考
PHI113633 (日本、海外)	用量反応関係の評価(投与後4週まで)、有効性、安全性、忍容性、PK	ランダム化、プラセボ対照盲検化(投与0~4週) 実薬対照(投与4~24週)、並行群間比較	HD患者 (ESA使用)	<p><投与0~4週時> 二重盲検下でプラセボ、ダプロデュスタット4、6、8、10又は12mgを1日1回経口投与</p> <p><投与4~24週時> ダプロデュスタットを用量に関して盲検下でHgb値を基に用量調節(0~25mg)しながら1日1回経口投与、又はESAを非盲検下で投与(医師の判断に基づく治療)</p>	4mg群39 6mg群40 8mg群39 10mg群40 12mg群19 対照群39 (日本人ダプロデュスタット群19、対照群5)	評価
PHI113747 (日本、海外)	有効性、安全性、忍容性、PK	ランダム化、実薬対照、並行群間比較	ND患者 (ESA非使用/使用)	<p><投与0~4週時> ESA非使用:ダプロデュスタットを用量に関して盲検下で1、2、又は4mgを1日1回経口投与、又はESAを非盲検下で投与(医師の判断に基づく治療)</p> <p>ESA使用:ダプロデュスタットを用量に関して盲検下で2mgを1日1回経口投与、又はESAを非盲検下で投与(医師の判断に基づく治療)</p> <p><投与4~24週時>ダプロデュスタットを用量に関して盲検下でHgb値を基に用量調節(0~10mg)しながら1日1回経口投与、又は非盲検下でESAを投与(医師の判断に基づく治療)</p>	ダプロデュスタット群172(日本人27) 対照群80(日本人15)	評価

PK: 薬物動態、HD: 血液透析、ND: 保存期、ESA: 赤血球造血刺激因子製剤

4) 第Ⅲ相試験

試験番号 (実施場所)	試験の目的	試験デザイン	健康被験者 又は患者の 診断名	投与方法 (被験薬、投与方法、投与 経路、投与期間)	被験者数	評価/ 参考
201754 (日本)	有効性、安全性、忍容性、PK	ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較	HD 患者 (ESA 使用)	ダプロデュスタット 4mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与し、その後 52 週時まで Hgb 値を基に用量調節 (0~24mg)、又は、ダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) を前治療に相当する用量で週 1 回 2 週間静脈内投与し、その後 52 週時まで Hgb 値を基に用量調節 (0~60µg)	ダプロデュスタット群 136 ダルベポエチンアルファ群 135	評価
201753 (日本)	有効性、安全性、忍容性、PK	ランダム化、非盲検、実薬対照 (ND 患者) 非対照 (PD 患者)、並行群間比較	ND 患者及び PD 患者 (ESA 非使用/使用)	コホート 1 (ND 患者) : ダプロデュスタット 4mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与し、その後 52 週時まで Hgb 値を基に用量調節 (0~24mg)、又は、エポエチンベータペゴル (遺伝子組換え) を ESA 非使用者では 25µg を 2 週に 1 回、ESA 使用者では前治療に相当する用量を 4 週に 1 回皮下投与し、その後 52 週時まで Hgb 値を基に用量調節 (0~250µg) コホート 2 (PD 患者) : ダプロデュスタット 4mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与し、その後 52 週時まで Hgb 値を基に用量調節 (0~24mg) コホート 3 (ND 患者) : ダプロデュスタット 2mg 又は 4mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与し、その後 52 週時まで Hgb 値を基に用量調節 (0~24mg)、又は、エポエチンベータペゴル (遺伝子組換え) を ESA 非使用者では 25µg を 2 週に 1 回、ESA 使用者では前治療に相当する用量を 4 週に 1 回皮下投与し、その後 52 週時まで Hgb 値を基に用量調節 (0~250µg)	ND 患者 ダプロデュスタット群 149 エポエチンベータペゴル群 150 PD 患者 ダプロデュスタット群 56	評価
204716 (日本)	有効性、安全性、忍容性、PK	非盲検、非対照	HD 患者 (ESA 非使用)	ダプロデュスタット 4mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与し、その後 24 週時まで Hgb 値を基に用量調節 (0~24mg)	28	評価

PK : 薬物動態、HD : 血液透析、ND : 保存期、PD : 腹膜透析、ESA : 赤血球造血刺激因子製剤

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

海外第I相試験 (PHI115385 試験) ⁷⁾

目的：日本人健康被験者にダプロデュスタットを単回投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。

試験デザイン	パート1：単盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量漸増試験 パート2：非盲検、固定用量試験																																																
対象	日本人健康被験者 19 例、白人健康被験者 14 例																																																
主な登録基準	年齢 20 歳～55 歳、体重 50kg 以上、BMI18.5～29kg/m ²																																																
主な除外基準	スクリーニング時の Hgb 値が 16.5g/dL 超																																																
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> パート1：空腹時にダプロデュスタットの4種類（10、25、50及び100mg）中3種類及びこれらに相当するプラセボを単回投与した。 パート2：空腹時にダプロデュスタットの3種類（10、25及び100mg）を単回投与した。 いずれのパートにおいても、各投与期の間には7日間以上の休薬期間を設けた。 																																																
主要評価項目	安全性 有害事象の報告、安全性の臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、12誘導心電図、臨床モニタリング/観察 薬物動態 ダプロデュスタットの AUC _{0-t} 、AUC _{0-∞} 、C _{max} 、t _{max} 、t _{1/2}																																																
主な副次評価項目	薬物動態 代謝物の AUC _{0-t} 、AUC _{0-∞}																																																
結果	安全性 ・日本人及び白人被験者で投与後の有害事象が25件報告された。日本人被験者16%（3/19例）において治験薬に関連する有害事象が8件、白人被験者21%（3/14例）において治験薬に関連する有害事象が3件報告された。最もよくみられた治験薬に関連する有害事象は頭痛であった。治験中に死亡、又は重篤な有害事象の報告はなかった。 <p style="text-align: center;">治験薬との因果関係があると判断された有害事象の要約</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">基本語</th> <th>プラセボ</th> <th>10mg</th> <th>25mg</th> <th>50mg</th> <th>100mg</th> <th>合計</th> </tr> <tr> <th>例数 (%)</th> <th>例数 (%)</th> <th>例数 (%)</th> <th>例数 (%)</th> <th>例数 (%)</th> <th>例数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>日本人</td> <td>19 例</td> <td>14 例</td> <td>15 例</td> <td>14 例</td> <td>13 例</td> <td>19 例</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>1 (5)</td> <td>1 (7)</td> <td>2 (13)</td> <td>1 (7)</td> <td>0</td> <td>2 (11)</td> </tr> <tr> <td>腹痛</td> <td>0</td> <td>1 (7)</td> <td>1 (7)</td> <td>0</td> <td>1 (8)</td> <td>1 (5)</td> </tr> <tr> <td>白人</td> <td>-</td> <td>14 例</td> <td>14 例</td> <td>-</td> <td>12 例</td> <td>14 例</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>3 (25)</td> <td>3 (21)</td> </tr> </tbody> </table> <p>MedDRA Ver.20.0 で翻訳</p> 薬物動態 ・ダプロデュスタットを漸増単回経口投与した時、血漿中濃度は用量及び/又は人種に関わらず、投与後1.0～2.5時間で最高値に達し、平均t _{1/2} は0.9～2.1時間であった。 ・日本人被験者に10、25、50及び100mgのダプロデュスタットを空腹時に投与した時、C _{max} 及びAUCは用量に比例して増加した。同様の結果が白人被験者でも認められた。 ・ダプロデュスタットを経口投与した時、日本人被験者におけるダプロデュスタット及び代謝物（M2、M3、M4、M5及びM6）の全身曝露量は、白人被験者と比較して1.2～1.4倍及び1.1～1.7倍高かった。日本人被験者におけるM13の全身曝露量は、白人被験者と同程度であった。	基本語	プラセボ	10mg	25mg	50mg	100mg	合計	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	日本人	19 例	14 例	15 例	14 例	13 例	19 例	頭痛	1 (5)	1 (7)	2 (13)	1 (7)	0	2 (11)	腹痛	0	1 (7)	1 (7)	0	1 (8)	1 (5)	白人	-	14 例	14 例	-	12 例	14 例	頭痛	-	0	0	-	3 (25)	3 (21)
基本語	プラセボ		10mg	25mg	50mg	100mg	合計																																										
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)																																											
日本人	19 例	14 例	15 例	14 例	13 例	19 例																																											
頭痛	1 (5)	1 (7)	2 (13)	1 (7)	0	2 (11)																																											
腹痛	0	1 (7)	1 (7)	0	1 (8)	1 (5)																																											
白人	-	14 例	14 例	-	12 例	14 例																																											
頭痛	-	0	0	-	3 (25)	3 (21)																																											

注) 本剤の承認された開始用量は、1回2mg（保存期慢性腎臓病患者）又は4mg（保存期慢性腎臓病患者、透析患者）の1日1回経口投与である。また、最高用量は1日1回24mgである。

詳細は、「V. 3. 用法及び用量、4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

海外第I相試験 (PHI115573 試験) ⁸⁾

目的：腎機能正常者、血液透析を行っていないステージ 3/4/5 の腎機能低下者及び血液透析を行っているステージ 5 の腎機能低下者を対象に定常状態におけるダプロデュスタット及び代謝物の薬物動態の特性を評価した。

試験デザイン	非盲検、並行群間試験
対象	腎機能正常者 8 例 透析を行っていないステージ 3/4 の腎機能低下者 6 例 透析を行っているステージ 5 の腎機能低下者 8 例
主な登録基準	共通 ・年齢 18 歳以上 75 歳以下、体重 45kg 超 140kg 未満 腎機能正常者 ・補正 QT 間隔 (QTc) が 450msec 未満又は 480msec 未満 (脚ブロックが認められる場合) ・スクリーニング時に得られた血清中クレアチニン及び人口統計学的データを用いた Cockcroft-Gault 式により推定したクレアチニンクリアランス (CLcr) が正常 (eGFR \geq 90mL/分/1.73m ²) であり、ヘモグロビン (Hgb) 値が施設の基準値下限を上回り、16.0g/dL 以内である 腎機能低下者 ・QTc が 470msec 未満又は脚ブロックの QTc が 480msec 未満 ・スクリーニング来院日に簡易 MDRD 式又は IDMS traceable MDRD 式で推定した糸球体ろ過量 (eGFR) によりステージ 3/4/5 の CKD と確認された透析を行っていない被験者、又はステージ 5 の CKD でスクリーニング前の 3 ヶ月間週 3 回安定した血液透析を行っている被験者であり、以下の Hgb 値である ・赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) を使用したことがない場合： \leq 11.5g/dL ・現在 ESA 投与を行っている場合：スクリーニング時に \leq 12.0g/dL であり、適切な ESA 中止後ダプロデュスタット投与開始前の再確認値が \leq 11.5g/dL である
主な除外基準	コントロールされていない高血圧 (スクリーニング時の拡張期血圧が 100mmHg 超、又は収縮期血圧が 160mmHg 超) を有する被験者
試験方法	・腎機能正常者及び透析を行っていないステージ 3/4/5 の CKD にダプロデュスタット (5mg) を 1 日 1 回 14 日間経口投与した。薬物動態用血液検体を第 1 日及び第 14 日に採取し、本コホートにおける腎クリアランスを推定するための尿検体を第 14 日の所定の時間に採取した。 ・透析を行っているステージ 5 の CKD にダプロデュスタット (5mg) を 1 日 1 回 15 日間経口投与した。薬物動態用血液検体は第 14 日及び第 15 日 (それぞれ透析日及び非透析日) に採取した。
主要評価項目	薬物動態 ・腎機能正常者及び血液透析を行っていないステージ 3/4/5 の腎機能低下者における第 1 日及び第 14 日のダプロデュスタット及び代謝物の AUC _{0-t} 、AUC _{0-∞} (第 1 日のみ)、C _{max} ・血液透析を行っているステージ 5 の腎機能低下者における第 14 日 (透析日) 及び第 15 日 (非透析日) のダプロデュスタット及び代謝物の AUC _{0-t} 及び C _{max}
主な副次評価項目	安全性 ・有害事象及びその発現頻度 薬物動態 ・腎機能正常者及び血液透析を行っていないステージ 3/4/5 の腎機能低下者における第 14 日のダプロデュスタット及び代謝物の腎クリアランス及び血液透析を行っているステージ 5 の腎機能低下者におけるダプロデュスタット及び代謝物の透析クリアランス
結果	安全性 ・死亡例、重篤な有害事象の報告はなかった。 ・すべての群合計で 2 例以上に報告された有害事象は悪心、低血圧、下痢、頭痛であった。

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	<p>薬物動態</p> <ul style="list-style-type: none"> ダプロデュスタットの AUC は腎機能正常者、透析を行っていないステージ 3/4^{注)} の CKD、透析を行っているステージ 5 の CKD (透析日及び非透析日) で同様であった。腎機能低下者における定常状態のダプロデュスタットの Cmax は、対照の腎機能正常者と比較して 18~21% 低下した。 透析を行っていないステージ 3/4 の腎機能低下者及び透析を行っているステージ 5 の CKD (透析日) における定常状態の代謝物の AUC は、代謝物によっては対照の腎機能正常者の 1.6~2.9 倍の高値であった。 ダプロデュスタット (未変化体) は実質的に腎排泄ではないと考えられたが、主要代謝物の排泄は腎機能に依存すると考えられた。 透析を行っていないステージ 3/4 又は血液透析を行っているステージ 5 の CKD において、ダプロデュスタットの主要代謝物は M2、M3、M13 であり、腎機能正常者の主要代謝物は M2 及び M3 であった。 ダプロデュスタットの薬物動態は血液透析の影響を受けない。
-------------	---

注) 透析を行っていないステージ 5 の CKD の組入れはなく、これらの被験者の成績は含まれていない。

注) 本剤の承認された開始用量は、1 回 2mg (保存期慢性腎臓病患者) 又は 4mg (保存期慢性腎臓病患者、透析患者) の 1 日 1 回経口投与である。また、最高用量は 1 日 1 回 24mg である。

詳細は、「V. 3. 用法及び用量、4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

海外第 I 相試験 (PHI113635 試験)⁹⁾

目的:

パート A: ダプロデュスタット 500mg を単回経口投与した時のダプロデュスタット及びその代謝物の薬物動態、安全性、忍容性の特性を評価した。

パート B: プラセボと比較してダプロデュスタット 75mg 及び 500mg の単回経口投与は心再分極に対して影響を及ぼさないことを QTcF 間隔の測定により評価した。

試験デザイン	パート A: 非盲検 パート B: 単盲検、ランダム化、プラセボ対照、4 期クロスオーバーデザイン
対象	パート A: 健康成人 6 例 パート B: 健康成人 55 例
主な登録基準	18 歳以上 45 歳以下で、体重 50kg 以上、BMI が 19~29.9kg/m ²
主な除外基準	スクリーニング時に高血圧 (拡張期血圧が 90mmHg 超、又は収縮期血圧が 140mmHg 超) を有する被験者
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> パート A: 全被験者が Day1 にダプロデュスタット 500mg (ダプロデュスタット 100mg 錠 × 5 錠) の単回経口投与を受けた。用量 500mg の安全性、忍容性、薬物動態及び/又は薬力学的所見によっては用量/コホートを追加できた。 パート B: 被験者は、Williams デザイン (ABDC、BCAD、CDBA、DACB) 後、妥当性が確認された社内のソフトウェアを用いて試験開始前に統計部門により作成されたランダム化スケジュールに基づき、4 通りの投与順序のうちの一つに割り付けられた。このとき、A=ダプロデュスタット 75mg、B=ダプロデュスタット 500mg、C=プラセボ、D=モキシフロキサシン 400mg であった。 ダプロデュスタット及び代謝物の血漿中濃度測定のため、投与後 24 時間まで頻回に採血を行った。パート B では各投与期の第 1 日の投与前、投与後 0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、18、24 時間に 12 誘導心電図を評価した。

<p>主要評価項目</p>	<p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> 同時刻でプラセボと比較した、ダプロデュスタット 75 及び 500mg 投与後の各時点での QTcF 間隔 (12 誘導ホルター心電図の各時点の 3 回以上の測定値の平均) のベースラインからの変化量 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) 12 誘導心電図、バイタルサイン、有害事象、臨床検査の評価に基づくダプロデュスタットの安全性及び忍容性 <p>薬物動態</p> <ul style="list-style-type: none"> ダプロデュスタット及び代謝物の血漿中濃度及び C_{max}、t_{max}、$\text{AUC}_{0-\infty}$、AUC_{0-24}、AUC_{0-t} 																																								
<p>主な副次評価項目</p>	<p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> 治療用量投与後の濃度と QTc の関係の傾き及び C_{max} 時の QTc の平均変化量 (90%信頼区間) の予測値の評価 																																								
<p>結果</p>	<p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ダプロデュスタット及び代謝物の血漿中濃度と $\Delta\Delta\text{QTcF}$ を図示した結果、0 を示す線の周囲に散らばり、本試験の用量範囲では特定の傾向はみられないことが示された。M13 の濃度範囲上限でわずかに正の傾向が示唆されたため、ダプロデュスタット又は M13 の血漿中濃度を用いた曝露量-反応モデリング及びシミュレーションを行った結果、平均 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (msec) の 90%信頼区間上限は、2 未満 (75mg) 及び 3 未満 (500mg) であった。 ダプロデュスタット 500mg 投与では、平均心拍数が最大で 17 回/分増加した。 ダプロデュスタット 500mg では、胃腸障害に該当する有害事象 (悪心、腹痛等) 及び頭痛が認められた。 <p style="text-align: center;">最も多く報告された有害事象</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">器官別大分類 基本語</th> <th style="width: 15%;">75mg ダプロデュスタット (53 例) 例数 (%)</th> <th style="width: 15%;">500mg ダプロデュスタット (60 例^a) 例数 (%)</th> <th style="width: 15%;">プラセボ (54 例) 例数 (%)</th> <th style="width: 15%;">400mg モキシフロキサシン (54 例) 例数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胃腸障害</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">15 (25)</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">3 (6)</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td style="text-align: center;">2 (4)</td> <td style="text-align: center;">5 (8)</td> <td style="text-align: center;">2 (4)</td> <td style="text-align: center;">2 (4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>MedDRA Ver.20.0 で翻訳 a : パート A の 6 例を含む</p> <p>薬物動態</p> <ul style="list-style-type: none"> 健康成人にダプロデュスタット 75 及び 500mg を投与した時、C_{max} の増加はわずかに用量増加の割合を下回り、$\text{AUC}_{0-\infty}$ の増加はわずかに用量増加の割合を上回った。 ダプロデュスタット 500mg 投与後のダプロデュスタット及び代謝物の C_{max} は、CKD 被験者において予期される投与後の定常状態の C_{max} と同等以上であり、ダプロデュスタット 75mg を強い CYP2C8 阻害作用を有するゲムフィブロジル[*]と併用投与した場合の C_{max} に近い値であった。 <p style="text-align: center;">健康成人にダプロデュスタットを単回投与した時の PK パラメータ</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">投与群</th> <th style="width: 15%;">例数</th> <th style="width: 15%;">t_{max} (hr)</th> <th style="width: 15%;">C_{max} (ng/mL)</th> <th style="width: 15%;">$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr·ng/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>75mg</td> <td style="text-align: center;">53</td> <td style="text-align: center;">1.03 (0.35-5.02)</td> <td style="text-align: center;">1189 (36.9)</td> <td style="text-align: center;">2830 (32.4)</td> </tr> <tr> <td>500mg</td> <td style="text-align: center;">54</td> <td style="text-align: center;">3.03 (0.57-5.77)</td> <td style="text-align: center;">6329 (34.9)</td> <td style="text-align: center;">22477 (33.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>t_{max} は中央値 (範囲)、その他のパラメータは全て幾何平均値 (%CV)</p> <p>[*]: 国内未承認薬である。</p>	器官別大分類 基本語	75mg ダプロデュスタット (53 例) 例数 (%)	500mg ダプロデュスタット (60 例 ^a) 例数 (%)	プラセボ (54 例) 例数 (%)	400mg モキシフロキサシン (54 例) 例数 (%)	胃腸障害					悪心	0	15 (25)	0	3 (6)	神経系障害					頭痛	2 (4)	5 (8)	2 (4)	2 (4)	投与群	例数	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr·ng/mL)	75mg	53	1.03 (0.35-5.02)	1189 (36.9)	2830 (32.4)	500mg	54	3.03 (0.57-5.77)	6329 (34.9)	22477 (33.9)
器官別大分類 基本語	75mg ダプロデュスタット (53 例) 例数 (%)	500mg ダプロデュスタット (60 例 ^a) 例数 (%)	プラセボ (54 例) 例数 (%)	400mg モキシフロキサシン (54 例) 例数 (%)																																					
胃腸障害																																									
悪心	0	15 (25)	0	3 (6)																																					
神経系障害																																									
頭痛	2 (4)	5 (8)	2 (4)	2 (4)																																					
投与群	例数	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr·ng/mL)																																					
75mg	53	1.03 (0.35-5.02)	1189 (36.9)	2830 (32.4)																																					
500mg	54	3.03 (0.57-5.77)	6329 (34.9)	22477 (33.9)																																					

注) 本剤の承認された開始用量は、1 回 2mg (保存期慢性腎臓病患者) 又は 4mg (保存期慢性腎臓病患者、透析患者) の 1 日 1 回経口投与である。また、最高用量は 1 日 1 回 24mg である。
詳細は、「V. 3. 用法及び用量、4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

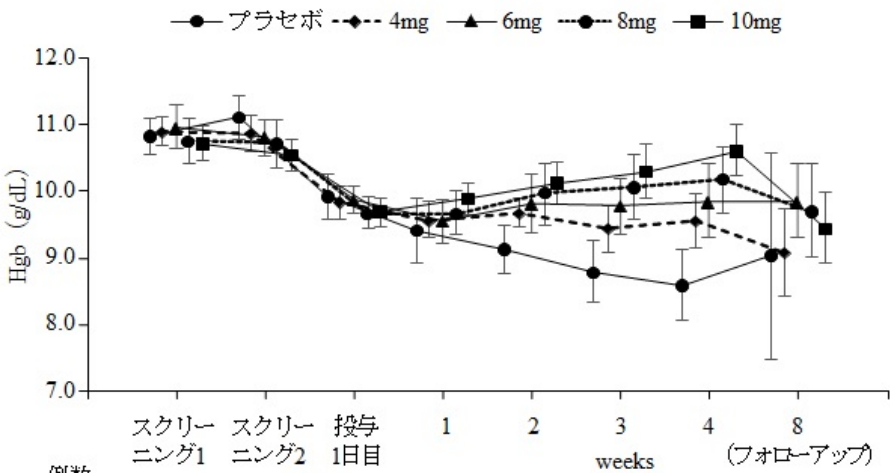
V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

国内第II相試験（PHI116099 試験）¹⁰⁾

目的：血液透析（HD）患者における、ダプロデュスタット用量とヘモグロビン（Hgb）反応との関係を推定した。

試験デザイン	ランダム化、用量設定、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験
対象	慢性腎臓病（CKD）に伴う貧血を有する日本人 HD 患者 97 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上の日本人 ・ スクリーニング 2（スクリーニング開始 2 週間後）の 8 週間前から投与 1 日目までの間、週 3 回の血液透析を実施している患者 ・ スクリーニング 2 の過去 1 ヶ月に得られた既存値に基づく Single-pool Kt/Vurea が 1.2 以上である患者 ・ スクリーニング 2 の 4 週間前から同一の ESA [エポエチン（パイオシミラー含む）、又はダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）（以下、ダルベポエチンアルファ）] を使用しており、週あたりの総投与量が 50% 以下の変動である患者 ・ 安定維持用量の経口又は静注（静注鉄剤の場合 100mg/week 以下）による鉄補充療法を受けることができる。経口又は静注による鉄補充療法を受ける場合、スクリーニング 2 前の 4 週間、スクリーニング 2 から治療期終了まで一定の投与量を継続できること ・ スクリーニング期の第 1 回目 [スクリーニング 1（スクリーニング開始 1 週間後）] と第 2 回目（スクリーニング 2）の Hgb 値の平均が 9.5~12.0g/dL でかつその差が <1.3g/dL であり、更にその後、ESA を休薬して 2 週間後の Hgb 値が 0.5g/dL 以上低下しかつ 8.5~10.5g/dL の範囲である被験者をランダム化した。なお、被験者がランダム化の Hgb 基準を満たさなかった場合は更に 1 週間後に Hgb の再評価を行うことを可能とした。Hgb の再評価は被験者がランダム化の Hgb 基準に合致するまで週単位で延長することが可能であったが、ESA 休薬期間は最長 8 週間とした。本基準は、Hgb 簡易測定器（ヘモキュー）で得られた Hgb 値により各医療機関にて確認した。 ・ Bazett の補正 QT 間隔（QTcB）<470msec、又は脚ブロックの患者の場合 QTcB<480msec
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 試験期間中に血液透析から腹膜透析への変更を予定している患者 ・ 試験期間中に腎移植を予定している患者 ・ スクリーニング 2 の 8 週間前からスクリーニング 2 までの ESA 投与量がエポエチン静注で 360IU/kg/week 以上又はダルベポエチンアルファ静注で 1.8µg/kg/week 以上の患者 ・ スクリーニング 2 の 8 週間前からスクリーニング 2 までにエポエチンベータペゴルを使用した患者 ・ フェリチン <100ng/mL（<100µg/L）、かつトランスフェリン飽和度（TSAT）<20% ・ スクリーニング 2 の 8 週間前から投与 1 日目までに、活動性出血を認める消化管、十二指腸あるいは食道潰瘍疾患、又は臨床的に重大な消化管出血の臨床所見を有する患者 ・ スクリーニング 2 の 8 週間前から投与 1 日目までの心筋梗塞又は急性冠症候群、脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往 ・ スクリーニング 2 の前から投与 1 日目までに、ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類でクラス III/IV 心不全、あるいは、症候性右心不全と診断されている患者 ・ 試験実施計画書作成の時点で、肝臓又は胆のう異常（ジルベール症候群又は無症候性胆石を除く）を合併、又はスクリーニング時の肝機能検査で異常を認めた患者 [アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準範囲上限の 2 倍超、又は総ビリルビンが基準範囲上限の 1.5 倍超] ・ 過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある患者、癌治療を受けている患者又は癌の強い家族歴がある患者（例：家族性癌疾患）
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ・ 3~9 週間のスクリーニング期、4 週間の治療期、治療期後の約 4 週間のフォローアップ期で構成された。被験者の試験完了は、フォローアップ期を含めた全試験期間の完了と定義した。 ・ 適格となった被験者は、ベースライン（投与 1 日目）の Hgb 値により層別化され（<9.5g/dL, ≥9.5g/dL）、二重盲検下でダプロデュスタット 4mg、6mg、8mg、10mg 又はプラセボを 1 日 1 回 4 週間経口投与するいずれかの群に 1：1：1：1：1 の比率でランダム化した。

<p>主要評価項目</p>	<p>投与4週時におけるベースラインからのHgb変化量</p>																																																																																																																						
<p>主な副次評価項目</p>	<p>・ベースラインからのHgb値の経時的変化 ・Hgb値が上昇した被験者数及び割合</p>																																																																																																																						
<p>結果</p>	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ベースライン平均Hgb値は9.68～9.92g/dLの範囲にあった。プラセボ群及び4mg群では4週間の治療期を通してHgb値が低下した。6mg群では平均Hgb値は一定に維持され、8mg群及び10mg群では平均Hgb値のベースラインからの上昇が認められた。  <table border="1" data-bbox="497 1048 1353 1205"> <thead> <tr> <th>例数</th> <th>スクリーニング1</th> <th>スクリーニング2</th> <th>投与1日目</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>8 (フォローアップ)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>18</td> <td>18</td> <td>18</td> <td>18</td> <td>17</td> <td>17</td> <td>15</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>4mg</td> <td>19</td> <td>19</td> <td>19</td> <td>19</td> <td>19</td> <td>18</td> <td>18</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>6mg</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>8mg</td> <td>19</td> <td>19</td> <td>19</td> <td>19</td> <td>19</td> <td>18</td> <td>18</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>10mg</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>19</td> <td>19</td> <td>13</td> </tr> </tbody> </table> <p>Hgb値の治療群別の経時的推移（平均値及び95%信頼区間）（ITT集団）</p> <p>注）4週～8週時の間にrhEPO又は他のESAの投与を開始するか、輸血を受けた、又は追加の鉄剤を投与された被験者は、8週目のフォローアップに含んでいない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・モデル調整済みのベースラインからのHgb変化量を下表に示した。投与4週時におけるモデル調整済みのベースラインからのHgb変化量は、4mg群、6mg群、8mg群、10mg群及びプラセボ群で、それぞれ-0.29g/dL、-0.02g/dL、+0.60g/dL、+0.92g/dL及び-1.52g/dLであった。これらの値は、投与4週時のHgb欠測値を補完して算出した。 <p>投与4週時のモデル調整済みHgb (g/dL) 変化量の要約（ITT集団）</p> <table border="1" data-bbox="376 1570 1442 1966"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>プラセボ (18例)</th> <th>4mg (19例)</th> <th>6mg (20例)</th> <th>8mg (19例)</th> <th>10mg (20例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">4週時のモデル調整済みのベースラインからのHgb変化量^a</td> <td>例数</td> <td>15</td> <td>18</td> <td>20</td> <td>18</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>平均値</td> <td>-1.52</td> <td>-0.29</td> <td>-0.02</td> <td>0.60</td> <td>0.92</td> </tr> <tr> <td>標準誤差</td> <td>0.212</td> <td>0.200</td> <td>0.193</td> <td>0.202</td> <td>0.196</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td>-1.95, -1.10</td> <td>-0.68, 0.11</td> <td>-0.40, 0.37</td> <td>0.20, 1.00</td> <td>0.53, 1.31</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">4週時のモデル調整済みのプラセボとのHgb変化量の差^a</td> <td>例数</td> <td>15</td> <td>18</td> <td>20</td> <td>18</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>平均値</td> <td>-</td> <td>1.24</td> <td>1.51</td> <td>2.13</td> <td>2.44</td> </tr> <tr> <td>標準誤差</td> <td>-</td> <td>0.291</td> <td>0.286</td> <td>0.295</td> <td>0.292</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td>-</td> <td>0.66, 1.82</td> <td>0.94, 2.08</td> <td>1.54, 2.71</td> <td>1.87, 3.02</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p値</td> <td>-</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>a : Hgb値が欠損で、対応する有効なHgb値がヘモキューで得られた場合、このHgb値を使用した。推定値は反復測定混合効果モデルに基づき、算出した。</p>	例数	スクリーニング1	スクリーニング2	投与1日目	1	2	3	4	8 (フォローアップ)	プラセボ	18	18	18	18	17	17	15	5	4mg	19	19	19	19	19	18	18	10	6mg	20	20	20	20	20	20	20	13	8mg	19	19	19	19	19	18	18	13	10mg	20	20	20	20	20	19	19	13			プラセボ (18例)	4mg (19例)	6mg (20例)	8mg (19例)	10mg (20例)	4週時のモデル調整済みのベースラインからのHgb変化量 ^a	例数	15	18	20	18	19	平均値	-1.52	-0.29	-0.02	0.60	0.92	標準誤差	0.212	0.200	0.193	0.202	0.196	95%信頼区間	-1.95, -1.10	-0.68, 0.11	-0.40, 0.37	0.20, 1.00	0.53, 1.31	4週時のモデル調整済みのプラセボとのHgb変化量の差 ^a	例数	15	18	20	18	19	平均値	-	1.24	1.51	2.13	2.44	標準誤差	-	0.291	0.286	0.295	0.292	95%信頼区間	-	0.66, 1.82	0.94, 2.08	1.54, 2.71	1.87, 3.02		p値	-	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
例数	スクリーニング1	スクリーニング2	投与1日目	1	2	3	4	8 (フォローアップ)																																																																																																															
プラセボ	18	18	18	18	17	17	15	5																																																																																																															
4mg	19	19	19	19	19	18	18	10																																																																																																															
6mg	20	20	20	20	20	20	20	13																																																																																																															
8mg	19	19	19	19	19	18	18	13																																																																																																															
10mg	20	20	20	20	20	19	19	13																																																																																																															
		プラセボ (18例)	4mg (19例)	6mg (20例)	8mg (19例)	10mg (20例)																																																																																																																	
4週時のモデル調整済みのベースラインからのHgb変化量 ^a	例数	15	18	20	18	19																																																																																																																	
	平均値	-1.52	-0.29	-0.02	0.60	0.92																																																																																																																	
	標準誤差	0.212	0.200	0.193	0.202	0.196																																																																																																																	
	95%信頼区間	-1.95, -1.10	-0.68, 0.11	-0.40, 0.37	0.20, 1.00	0.53, 1.31																																																																																																																	
4週時のモデル調整済みのプラセボとのHgb変化量の差 ^a	例数	15	18	20	18	19																																																																																																																	
	平均値	-	1.24	1.51	2.13	2.44																																																																																																																	
	標準誤差	-	0.291	0.286	0.295	0.292																																																																																																																	
	95%信頼区間	-	0.66, 1.82	0.94, 2.08	1.54, 2.71	1.87, 3.02																																																																																																																	
	p値	-	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001																																																																																																																	

V. 治療に関する項目

結果
(つづき)

・投与4週時のHgb変化量が $-0.5 \sim +0.5 \text{g/dL}$ の範囲に維持された被験者の割合は、4mg群で56% (10例)、6mg群で40% (8例)であった。投与4週時のHgb変化量が 1.0g/dL 以上の被験者は6mg群、8mg群、10mg群でそれぞれ20% (4例)、33% (6例)、47% (9例)であった。

投与4週時のHgb変化量の要約 (ITT 集団)

		プラセボ (18例)	4mg (19例)	6mg (20例)	8mg (19例)	10mg (20例)
Hgb値の変化量 (g/dL)						
例数		15	18	20	18	19
被験者の割合						
< -1.0	例数 (%)	11 (73)	4 (22)	3 (15)	0	0
-1.0 ~ < -0.5	例数 (%)	2 (13)	2 (11)	2 (10)	1 (6)	0
-0.5 ~ < 0.5	例数 (%)	2 (13)	10 (56)	8 (40)	7 (39)	6 (32)
0.5 ~ < 1.0	例数 (%)	0	1 (6)	3 (15)	4 (22)	4 (21)
≥ 1.0	例数 (%)	0	1 (6)	4 (20)	6 (33)	9 (47)

注) 4週～8週時の間にrhEPO又は他のESAの投与を開始するか、輸血を受けた、又は追加の鉄剤を投与された被験者は、8週目のフォローアップには含んでいない。

安全性

・治療期に発現した有害事象は、プラセボ群で26% (5/19例)、ダプロデュスタット群全体で33% (26/78例)であった。ダプロデュスタット群全体で2例以上に報告された有害事象は鼻咽頭炎、皮膚炎、背部痛及び高血圧であった。

・治療期に発現し治験責任医師が治験薬と因果関係があると判断した有害事象は、プラセボ群で5% (1/19例)、6mg群で5% (1/20例)、及び10mg群で5% (1/20例)に報告された。プラセボ群の1例は脳出血、6mg群及び10mg群の各1例は高血圧であった。

治療期に発現した治験薬と因果関係がある有害事象 (Safety 集団)

基本語	プラセボ (19例) 例数 (%)	4mg (19例) 例数 (%)	6mg (20例) 例数 (%)	8mg (19例) 例数 (%)	10mg (20例) 例数 (%)	Total (97例) 例数 (%)
有害事象 発現例数	1 (5)	0	1 (5)	0	1 (5)	3 (3)
高血圧	0	0	1 (5)	0	1 (5)	2 (2)
脳出血	1 (5)	0	0	0	0	1 (1)

MedDRA Ver.17.0/MedDRA J Ver.17.0

注) 同一被験者が同じ事象を複数回発現した場合、1回とカウントした。

・本試験では死亡例は報告されなかった。

・治療期に2件の重篤な有害事象が2例に報告された。その内訳は、脳出血 (プラセボ群の1例) 及び壊疽性膿皮症 (10mg群の1例) であった。脳出血は治験薬と因果関係があると判断された。治療期後に5件の重篤な有害事象が5例に報告された。その内訳は、狭心症 (プラセボ群及び10mg群の各1例)、うっ血性心不全 (6mg群の1例)、脳血管発作 (8mg群の1例)、及び慢性心不全 (10mg群の1例) であった。

注) 本剤の承認された開始用量は、1回2mg (保存期慢性腎臓病患者) 又は4mg (保存期慢性腎臓病患者、透析患者) の1日1回経口投与である。また、最高用量は1日1回24mgである。

詳細は、「V. 3. 用法及び用量、4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

第II相国際共同試験 (PHI113633 試験) ¹⁾

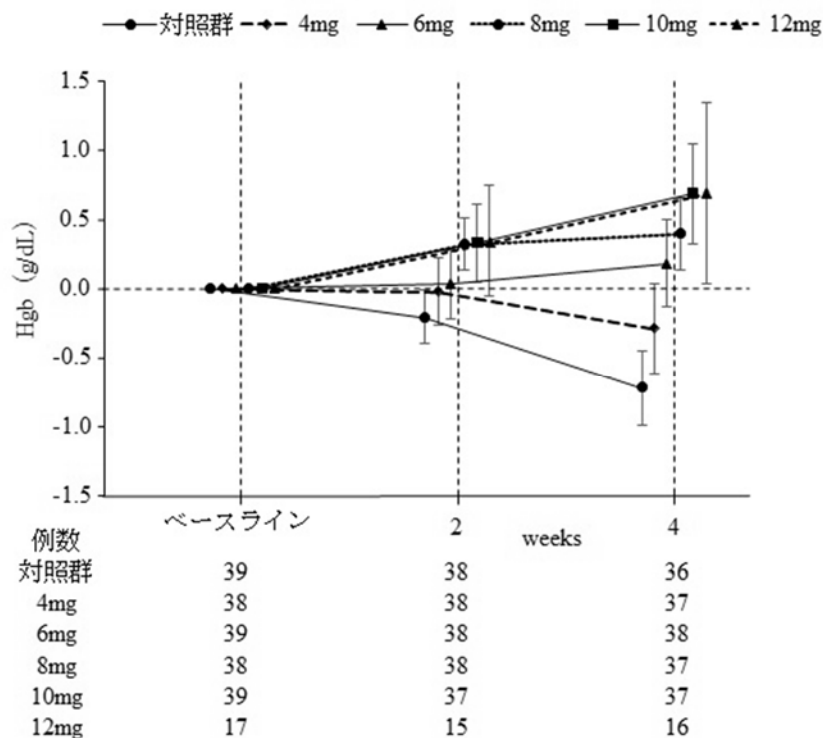
目的：投与4週時におけるダプロデュスタットとヘモグロビン (Hgb) 値の用量反応関係を検討した。

試験デザイン	ランダム化、盲検化、用量設定、比較対照、並行群間、多施設共同試験
対象	慢性腎臓病 (CKD) に伴う貧血を有する血液透析 (HD) 患者 216 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上の男性又は女性で、-4週時 (スクリーニング時) の4週間以上前から4週間のスクリーニング期間中に週3~5回の血液透析を受けており、single-poolの尿素の標準化透析量 (Kt/Vurea) が1.2以上である患者 (透析の適切性を確認するため、過去1ヵ月に得られた既存値に基づく)、又は Kt/Vurea が得られない場合、尿素変化率 (直近2回の平均値) が65%以上の患者 スクリーニング時の前4週間及び4週間のスクリーニング期において、同じESA [エポエチン (バイオシミラー含む)、もしくはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) (以下、ダルベポエチンアルファ)] を使用し、週当たりの総投与量の変動が50%以下である患者 平均 Hgb 値が投与前の3時点 (-4週時、-2週時及び投与1日目) に9.0~11.5g/dL (フランスの医療機関のみ: 10.0~11.5g/dL) であり、3時点で得られた最大値及び最小値の差が1.3g/dL未満である患者 安定した維持用量 (100mg/週以下) の経口又は静注による鉄補充療法を受けている患者 スクリーニング時の検査値が以下の基準に該当する患者: ビタミン B12 > 基準値下限、葉酸 > 2.0ng/mL、フェリチン \geq 100ng/mL、TSAT が基準範囲内、Bazett 補正 QT 間隔 (QTcB) < 470msec (脚ブロックの患者の場合、QTcB < 480msec)
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 腹膜透析中又は腹膜透析への変更を予定している患者 腎移植後又は腎移植を予定している患者 投与1日目の前8週間以内に高用量ESA投与 [エポエチンの用量が360IU/kg/週 (静注) 以上又は250IU/kg/週 (皮下注) 以上、もしくはダルベポエチンアルファの用量が1.8μg/kg/週 (静注又は皮下注) 以上] 又はエポエチンベータペゴル投与を受けた患者 スクリーニング時の8週間前から投与1日目までに潰瘍疾患又は活動性消化管出血を有した患者 スクリーニング前の5年以内に悪性腫瘍 (確実に治療された皮膚の扁平上皮癌又は基底細胞癌を除く) の既往がある患者
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> 本試験は、4週間のスクリーニング期、24週間の治療期、及び4週間のフォローアップ期間から構成された。治療期開始後4週間は、被験者は盲検下で固定用量のダプロデュスタット、又は対照薬としてのプラセボの投与を受けた。4週時以降、ダプロデュスタットにランダム化された被験者に対しては目標 Hgb 値 (10.0~11.5g/dL) を達成できるように必要に応じて盲検下でのダプロデュスタットの用量調節を可能とした。また、プラセボにランダム化された被験者に対しては、目標 Hgb 値 (10.0~11.5g/dL) を達成できるように非盲検下でESAを投与した。 適格例は地域 (日本、日本以外) 及びランダム化 (投与1日目) 前12週間のESA用量 (低用量: エポエチン 100IU/kg/週未満、又はダルベポエチンアルファ 0.5μg/kg/週未満、高用量: エポエチン 100IU/kg/週以上、又はダルベポエチンアルファ 0.5μg/kg/週以上) によって層別され、盲検下でダプロデュスタットを4mg、6mg、8mg、10mg 又は12mgの開始用量から1日1回投与、もしくは対照薬を投与するいずれかの群に2:2:2:2:1:2の比でランダム化した。適格例は透析日にESA治療を中止し、ダプロデュスタット又はプラセボを経口投与した。
主要評価項目	4週時における Hgb 値のベースラインからの変化量
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 24週時における Hgb 値 24週時に Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合 有害事象及び重篤な有害事象の発現割合 眼科検査 主要心血管イベント (MACE) 及び他の心血管系事象の予備的評価 MACE: すべての死因による死亡、非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中の初回発現 MACE+[1]: MACE に合致する事象又は心不全による入院の初回発現

結果

有効性

- 全体集団において、ベースラインの平均 Hgb 値は 10.26~10.57g/dL の範囲にあった。4 週時における Hgb 値のベースラインからの変化量は、ダプロデュスタット 4mg 群で-0.24g/dL、6mg 群で+0.08g/dL、8 mg 群で+0.42g/dL、10mg 群で+0.64g/dL、12mg 群で+0.61g/dL、対照群で-0.64g/dL であった。



4 週時までの Hgb 値のベースラインからの変化量 (平均値及び 95%信頼区間)
(ITT 集団 : 全体集団)

- 日本人部分集団において、4 週時の Hgb 値のベースラインからの平均変化量は、ダプロデュスタット群合計で+0.75g/dL (19 例)、対照群で-1.49g/dL (5 例) であった。個々の被験者の 4 週時の Hgb 変化量をプロットした結果、日本人の各被験者の Hgb 変化量は全体集団の範囲内であった。
- 全体集団において、ベースラインの平均 Hgb 値はダプロデュスタット群合計で 10.39g/dL、対照群で 10.55g/dL であった。投与 24 週時の Hgb 値のベースラインからの平均変化量は、ダプロデュスタット群合計で+0.03g/dL、対照群で-0.11g/dL であった。
- 全体集団において、投与 24 週時に Hgb 値が目標範囲内であった被験者の割合は、ダプロデュスタット群合計で 58% (62/106 例) 及び対照群で 58% (14/24 例) であった。

安全性

- 24 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全体で 73% (129/177 例)、対照群で 79% (31/39 例) であった。ダプロデュスタット群合計で 5%以上に発現した有害事象は、下痢、鼻咽頭炎、悪心、頭痛、高血圧及び高カリウム血症であった。このうち、ダプロデュスタット群合計で対照群よりも発現割合が高かった有害事象は、下痢 [ダプロデュスタット群合計 : 9% (16/177 例)、対照群 : 5% (2/39 例)]、悪心 [ダプロデュスタット群合計 : 7% (13/177 例)、対照群 : 0% (0/39 例)]、高血圧 [ダプロデュスタット群合計 : 5% (9/177 例)、対照群 : 3% (1/39 例)] 及び高カリウム血症 [ダプロデュスタット群合計 : 5% (8/177 例)、対照群 : 0% (0/39 例)] であった。
- 治験薬と因果関係がある有害事象の発現割合は、下表のとおりであった。ダプロデュスタット群合計で 2%以上の被験者に発現した事象は、貧血及び無力症であった。

結果 (つづき)	治験薬と因果関係がある有害事象 (Safety 集団：全体集団)							
	基本語	対照群 (39例) 例数 (%)	ダプロデュ スタット群 全体 (177例) 例数 (%)	ダプロデュスタットの投与開始用量				
				4mg (39例) 例数 (%)	6mg (40例) 例数 (%)	8mg (39例) 例数 (%)	10mg (40例) 例数 (%)	12mg (19例) 例数 (%)
有害事象発現例数	4 (10)	23 (13)	10 (26)	3 (8)	1 (3)	9 (23)	0	
貧血	0	3 (2)	2 (5)	1 (3)	0	0	0	
無力症	0	3 (2)	2 (5)	1 (3)	0	0	0	
急性心筋梗塞	0	2 (1)	1 (3)	1 (3)	0	0	0	
高血圧	0	2 (1)	0	0	0	2 (5)	0	
アラニンアミノトラ ンスフェラーゼ増加	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0	
動脈障害	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0	
関節痛	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0	
左脚ブロック	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0	
疲労	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0	
胃炎	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0	
胃腸出血	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0	
歯肉出血	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0	
血腫	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0	
高カリウム血症	0	1 (<1)	0	0	1 (3)	0	0	
食欲亢進	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0	
悪心	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0	
変形性関節症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0	
四肢痛	0	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0	
そう痒症	1 (3)	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	0	
腫瘍肥大上昇	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0	
皮膚潰瘍	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0	0	
便秘	1 (3)	0	0	0	0	0	0	
消化不良	1 (3)	0	0	0	0	0	0	
全身性そう痒症	1 (3)	0	0	0	0	0	0	

MedDRA Ver.17.0/ MedDRA J Ver.17.0

- ・本試験では、ダプロデュスタット群合計において3% (5/177例) の被験者が死亡した。その内訳は心停止3例、アミロイドーシス1例、急性心筋梗塞1例であった。対照群では死亡例はなかった。治験薬と因果関係があると判断された事象はなかった。
- ・治療期間中に重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、ダプロデュスタット群合計で18% (31/177例)、対照群では26% (10/39例) であった。ダプロデュスタット群合計で3例以上に報告された重篤な有害事象は急性心筋梗塞、心停止であった。対照群では3例以上に報告された事象はなかった。ダプロデュスタット群の被験者に発現した3例の急性心筋梗塞のうち、2例は治験薬と因果関係があると判断された。
- ・ダプロデュスタット群合計の4% (7/177例) の被験者に MACE (5例の死亡を含む) が発現したのに対し、対照群では発現しなかった。また、MACE+[1]はダプロデュスタット群合計の6% (10/177例) 及び対照群の3% (1/39例) に発現した。試験期間中、脳卒中の報告はなかった。ダプロデュスタットの曝露状況を考慮すると、100人年当たりの MACE 発現率は10.7であり、100人年当たりの死亡率は7.7であった。
- ・特に関心のある有害事象 (眼科検査) として、2例 (4mg 群及び8mg の各1例) の被験者で黄斑浮腫が報告されたが、いずれも治験責任医師によって治験薬との因果関係がないと判断された。増殖性網膜症又は脈絡膜血管新生は報告されなかった。

注) 本剤の承認された開始用量は、1回2mg (保存期慢性腎臓病患者) 又は4mg (保存期慢性腎臓病患者、透析患者) の1日1回経口投与である。また、最高用量は1日1回24mg である。
詳細は、「V. 3. 用法及び用量、4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

V. 治療に関する項目

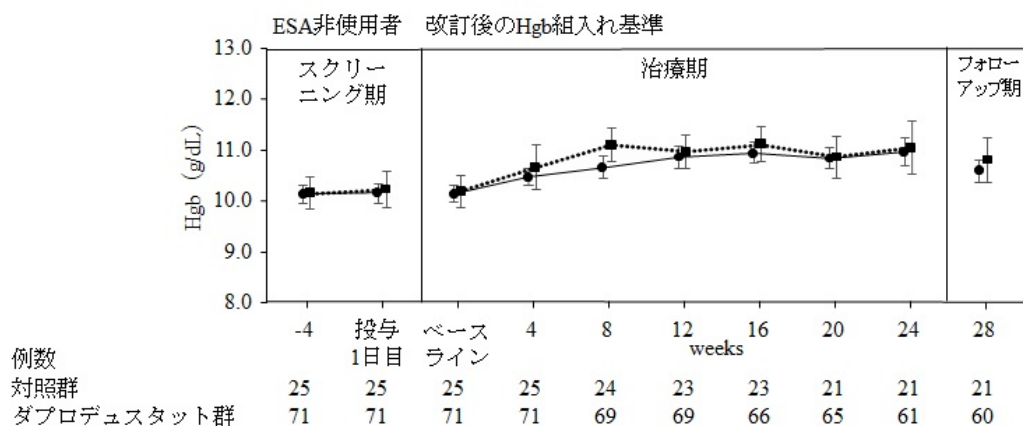
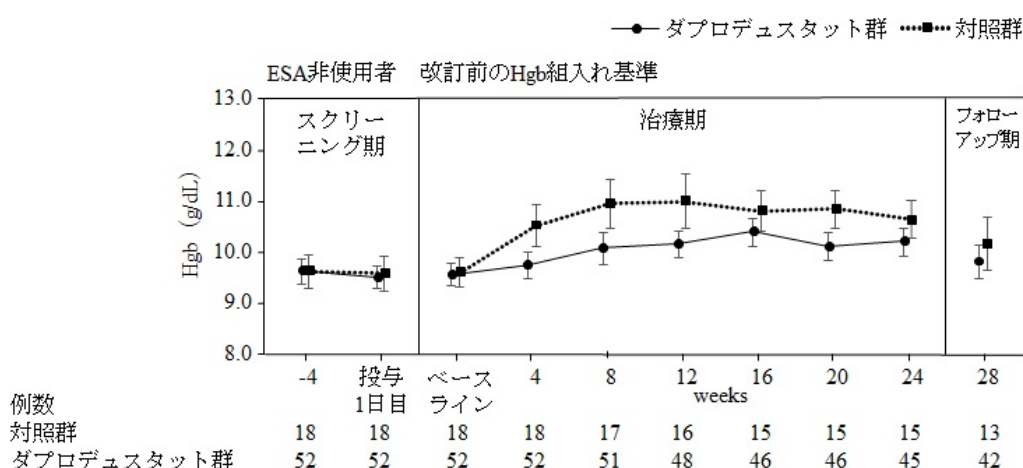
第II相国際共同試験（PHI113747 試験）¹²⁾

目的：赤血球造血刺激因子製剤（ESA）非使用及びESA使用中の保存期（ND）慢性腎臓病（CKD）患者においてダプロデュスタットが平均ヘモグロビン（Hgb）値を目標範囲内に到達させることができるか検討した。

試験デザイン	ランダム化、比較対照、並行群間、多施設共同試験
対象	CKDに伴う貧血を有する透析を受けていない患者 252 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の男性又は女性 ・ CKD Epidemiology Collaboration 式による eGFR にて定義される Kidney Disease Outcomes Quality Initiative CKD ステージ 3/4/5 の透析を受けていない患者（例外として、日本人被験者に対しては Japanese Society of Nephrology-Chronic kidney Disease Initiatives 式を用いて eGFR を評価） ・ フェリチン\geq40ng/mL の患者 ・ トランスフェリン飽和度（TSAT）が基準範囲下限以上の患者 ・ 経口鉄剤を使用している場合はスクリーニングの 4 週間前から投与 4 週時までの間に用量を変更していない患者 <p>Group1（ESA 非使用者）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング時とランダム化時の 2 時点にヘモキューで測定した 2 回の Hgb 値の平均値が 8.0~11.0g/dL（米国のみ：Hgb 値が 8.0~10.0g/dL）であり、スクリーニング時とランダム化時の 2 時点で得られた測定値の絶対差が 1.3g/dL 未満である患者 ・ ランダム化の 8 週間前より ESA [エポエチン（バイオシミラー含む）、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）（以下、ダルベポエチンアルファ）、エポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）（以下、エポエチンベータペゴル）又はそのバイオシミラー] を非使用の患者 <p>Group2（ESA 使用者）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング時とランダム化時にヘモキューで測定した 2 回の Hgb 値の平均値が 9.0~11.5g/dL（米国のみ：ベースライン Hgb 値 9.0~10.5g/dL）であり、2 時点で得られた測定値の絶対差が 1.3g/dL 未満である患者 ・ 同一の ESA [エポエチン（バイオシミラー含む）、もしくはダルベポエチンアルファ] を使用し、スクリーニング期間中（4 週間）の週当たりの総投与量が 50%以下の変動である患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 透析を受けている又は透析を開始する予定がある患者 ・ 腎移植を受けた又は腎移植を予定している患者 ・ ランダム化前 8 週間以内に高用量 ESA [エポエチンの用量が 360IU/kg/week（静注）以上又は 250IU/kg/week（皮下注）以上又はダルベポエチンアルファの用量が 1.8μg/kg/week（静注又は皮下注）以上] の投与を受けた患者又はエポエチンベータペゴルを使用した患者 ・ スクリーニング前 8 週間からランダム化までに潰瘍又は消化管出血を認めた患者 ・ 過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある患者、癌治療を受けている患者又は癌の家族歴がある患者（ただし、皮膚の扁平上皮癌又は基底細胞癌による治療を除く）
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本試験は、4 週間のスクリーニング期、24 週間の治療期及び投与終了の約 4 週間後に実施するフォローアップ期から構成された。 <p>Hgb 組入れ基準改訂前：</p> <ul style="list-style-type: none"> Group1：ESA 非使用、かつ、Hgb 値が 8.0~10.0g/dL で安定した被験者 Group2：ESA 使用（エポエチンベータペゴルを除く）、かつ、Hgb 値が 9.0~10.5g/dL で安定した被験者 <p>Hgb 組入れ基準改訂後：</p> <ul style="list-style-type: none"> Group1：ESA 非使用、かつ、Hgb 値が 8.0~11.0g/dL で安定している被験者（米国のみ 8.0~10.0g/dL） Group2：ESA 使用（エポエチンベータペゴルを除く）、かつ、Hgb 値が 9.0~11.5g/dL で安定している被験者（米国のみ 9.0~10.5g/dL） <ul style="list-style-type: none"> ・ 適格例は地域（日本、日本以外）及びベースライン Hgb 値に基づき層別した。

試験方法 (つづき)	<ul style="list-style-type: none"> • ESA 非使用者は、ダプロデュスタットの1日1回投与群又は対照群のいずれかに3:1の比でランダム化した。ESA 使用者は、ダプロデュスタットの1日1回投与群又は対照群のいずれかに1:1の比でランダム化した。 • ダプロデュスタット群では、これまでの試験データ、用量反応モデル及び被験者のベースライン Hgb 値に基づき開始用量を決定し、投与4週時まで用量固定で投与した(投与量盲検下)。投与4~24週時では、事前に規定した Hgb 値の増減をコントロールするための用量調節アルゴリズムを用いて、Hgb 値が目標範囲に達成維持されるよう投与した。 • Hgb の目標値は改訂前の Hgb 組入れ基準で組み入れた被験者では9.0~10.5g/dL とし、改訂後の Hgb 組入れ基準で組み入れた被験者では10.0~11.5g/dL (米国のみ: 9.0~10.5g/dL) とした。 • ダプロデュスタット群の開始用量は、ESA 非使用者 (Group1) では層別因子としたベースラインの Hgb 値により1、2、4mg のいずれかとし、ESA 使用者 (Group2) では一律2mg とした。 • 対照群では、必要に応じて標準治療の ESA [エポエチン (バイオシミラー含む)、もしくはダルベポエチンアルファ] を非盲検下で投与した。
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> • 投与24週時における Hgb 値
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> • 投与24週時において Hgb 値が目標範囲内であった被験者の割合 (%) • 有害事象及び重篤な有害事象の発現割合及び重症度 • 眼科検査 • 主要心血管イベント (MACE) 及び他の心血管系事象の予備的評価 MACE: すべての死因による死亡、非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中 MACE+[1]: MACE に合致する事象又は心不全による入院
結果	<p>有効性</p> <p><ESA 非使用者></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hgb 組入れ基準の改訂前に組み入れられた被験者ではベースラインの平均 Hgb 値はダプロデュスタット群 (9.56g/dL) 及び対照群 (9.60g/dL) であった。投与24週時の平均 Hgb 値はダプロデュスタット群では目標範囲内 (9.0~10.5g/dL) の10.20g/dL に上昇したが、対照群では目標範囲を上回る10.64g/dL まで上昇した。対照群の平均 Hgb 値は投与4週時以降24週時まで継続して目標範囲を上回った。 • Hgb 組入れ基準の改訂後に組み入れられた被験者では、ベースラインの平均 Hgb 値はダプロデュスタット群 (10.14g/dL) 及び対照群 (10.19g/dL) であった。投与24週時の平均 Hgb 値はダプロデュスタット群で10.96g/dL、対照群で11.05g/dL といずれも上昇し、いずれも目標範囲内 (10.0~11.5g/dL) であった。

結果
(つづき)

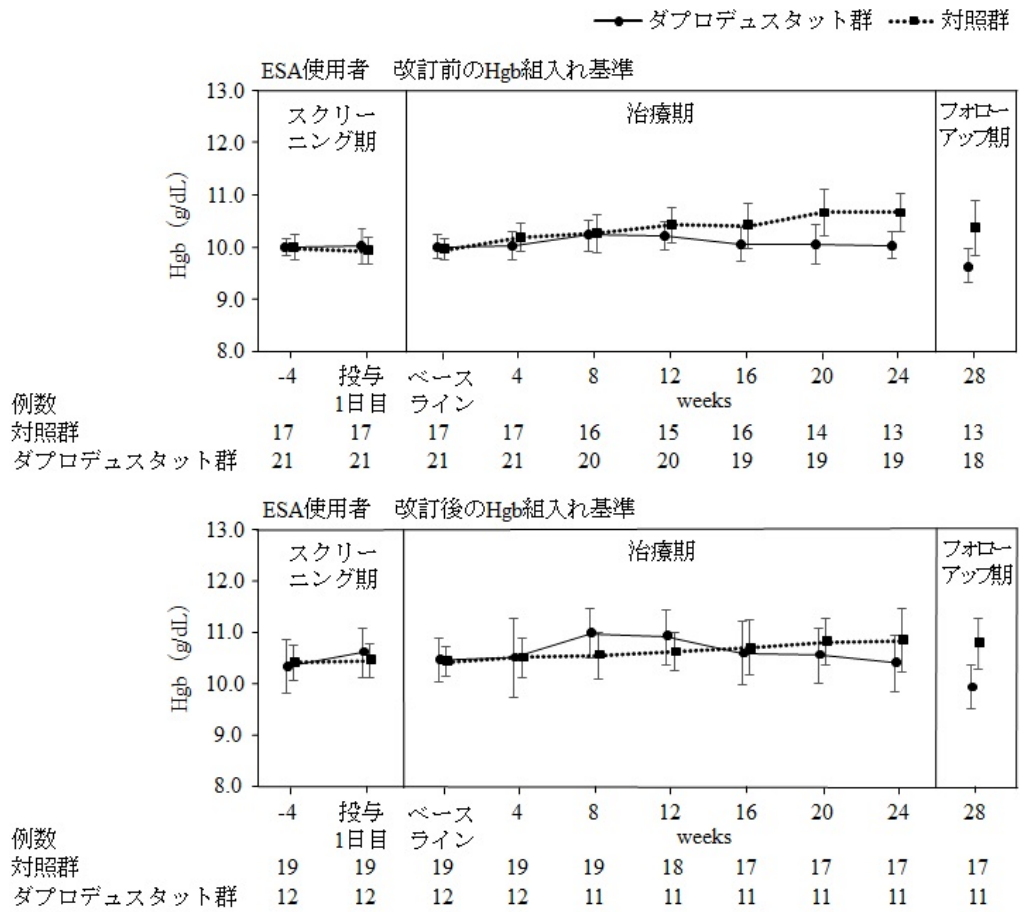


ESA 非使用者における Hgb 値の経時的変動 (平均値及び 95%信頼区間):
Hgb 基準改訂前及び改訂後別 (ITT 集団: 全体集団)

<ESA 使用者>

- Hgb 組入れ基準の改訂前に組み入れられた被験者では、ベースラインの平均 Hgb 値はダプロデュスタット群 (10.00g/dL) 及び対照群 (9.96g/dL) であった。投与 24 週時のダプロデュスタット群の平均 Hgb 値はベースラインと同程度であり、目標範囲内 (9.0~10.5g/dL) であった。対照群の平均 Hgb 値は徐々に上昇し、投与 20 週時及び投与 24 週時には目標範囲を上回る 10.66g/dL であった。
- Hgb 組入れ基準の改訂後に組み入れられた被験者では、ベースラインの平均 Hgb 値はダプロデュスタット群 (10.49g/dL) 及び対照群 (10.45g/dL) であった。ダプロデュスタット群の平均 Hgb 値は投与 8 週時にベースラインから上昇し、それ以降は徐々に低下し、投与 24 週時にはベースラインと同程度であった。対照群の平均 Hgb 値は上昇し、投与 24 週時には 10.86g/dL であった。平均 Hgb 値は両群とも試験期間中、目標範囲内 (10.0~11.5g/dL) にあった。

結果
(つづき)



ESDA 使用者における Hgb 値の経時的変動 (平均値及び 95%信頼区間) :
Hgb 基準改訂前及び改訂後別 (ITT 集団 : 全体集団)

<ITT 全体集団>

- ・投与 24 週時に Hgb 値が目標範囲内であった被験者の割合は下表のとおりであった。

投与 24 週時において Hgb 値が目標範囲内であった被験者の数
(ITT 集団 : 全体集団)

投与 24 週時	ESDA 非使用者		ESDA 使用者		全体集団	
	ダプロデュスタット群 (123 例) 例数 (%)	対照群 (43 例) 例数 (%)	ダプロデュスタット群 (33 例) 例数 (%)	対照群 (36 例) 例数 (%)	ダプロデュスタット群 (156 例) 例数 (%)	対照群 (79 例) 例数 (%)
Hgb 値が目標範囲内であった被験者数 (割合) ^{a, b}	78/106 例 (74)	20/36 例 (56)	22/30 例 (73)	19/30 例 (63)	100/136 例 (74)	39/66 例 (59)

a : Hgb 値の目標範囲は、改訂前の Hgb 組入れ基準では 9.0~10.5g/dL とし、改訂後の Hgb 組入れ基準では 10.0~11.5g/dL (米国の施設のみ : 9.0~10.5g/dL) とした。

b : 割合は各来院時の例数に基づく。

安全性

- ・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全体で 70% (119/170 例)、対照群で 68% (54/80 例) であった。ダプロデュスタット群全体で 5% 以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎、下痢、及び悪心であった。

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬と因果関係があると判断された有害事象の発現例数は、ダプロデュスタット群全体で9% (16/170例)、対照群では0% (0/80例)であった。ダプロデュスタット群全体で1%以上の被験者に発現した事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加、消化不良、及び黄斑浮腫であった。 																																																																																																																																																							
	<p style="text-align: center;">治験薬と因果関係がある有害事象の発現割合 (Safety 集団：全体集団)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">基本語</th> <th colspan="2">ESA 非使用者</th> <th colspan="2">ESA 使用者</th> <th colspan="2">全体集団</th> </tr> <tr> <th>ダプロデュスタット群 (134例) 例数 (%)</th> <th>対照群 (45例) 例数 (%)</th> <th>ダプロデュスタット群 (36例) 例数 (%)</th> <th>対照群 (35例) 例数 (%)</th> <th>ダプロデュスタット群 (170例) 例数 (%)</th> <th>対照群 (80例) 例数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有害事象発現例数</td> <td>13 (10)</td> <td>0</td> <td>3 (8)</td> <td>0</td> <td>16 (9)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td> <td>2 (1)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2 (1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>消化不良</td> <td>2 (1)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2 (1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>黄斑浮腫</td> <td>2 (1)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2 (1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>便秘</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (3)</td> <td>0</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>湿疹</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (3)</td> <td>0</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>駆出率減少</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>好酸球増加症</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>胃潰瘍</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>低カリウム血症</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (3)</td> <td>0</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>注射部位血腫</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (3)</td> <td>0</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>間欠性跛行</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>腎機能障害</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>血清フェリチン減少</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>傾眠</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>トランスフェリン飽和度低下</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>							基本語	ESA 非使用者		ESA 使用者		全体集団		ダプロデュスタット群 (134例) 例数 (%)	対照群 (45例) 例数 (%)	ダプロデュスタット群 (36例) 例数 (%)	対照群 (35例) 例数 (%)	ダプロデュスタット群 (170例) 例数 (%)	対照群 (80例) 例数 (%)	有害事象発現例数	13 (10)	0	3 (8)	0	16 (9)	0	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1)	0	0	0	2 (1)	0	消化不良	2 (1)	0	0	0	2 (1)	0	黄斑浮腫	2 (1)	0	0	0	2 (1)	0	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0	便秘	0	0	1 (3)	0	1 (<1)	0	下痢	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0	湿疹	0	0	1 (3)	0	1 (<1)	0	駆出率減少	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0	好酸球増加症	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0	胃潰瘍	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0	低カリウム血症	0	0	1 (3)	0	1 (<1)	0	注射部位血腫	0	0	1 (3)	0	1 (<1)	0	間欠性跛行	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0	悪心	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0	腎機能障害	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0	血清フェリチン減少	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0	傾眠	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0	トランスフェリン飽和度低下	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
基本語	ESA 非使用者		ESA 使用者		全体集団																																																																																																																																																			
	ダプロデュスタット群 (134例) 例数 (%)	対照群 (45例) 例数 (%)	ダプロデュスタット群 (36例) 例数 (%)	対照群 (35例) 例数 (%)	ダプロデュスタット群 (170例) 例数 (%)	対照群 (80例) 例数 (%)																																																																																																																																																		
有害事象発現例数	13 (10)	0	3 (8)	0	16 (9)	0																																																																																																																																																		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1)	0	0	0	2 (1)	0																																																																																																																																																		
消化不良	2 (1)	0	0	0	2 (1)	0																																																																																																																																																		
黄斑浮腫	2 (1)	0	0	0	2 (1)	0																																																																																																																																																		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0																																																																																																																																																		
便秘	0	0	1 (3)	0	1 (<1)	0																																																																																																																																																		
下痢	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0																																																																																																																																																		
湿疹	0	0	1 (3)	0	1 (<1)	0																																																																																																																																																		
駆出率減少	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0																																																																																																																																																		
好酸球増加症	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0																																																																																																																																																		
胃潰瘍	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0																																																																																																																																																		
低カリウム血症	0	0	1 (3)	0	1 (<1)	0																																																																																																																																																		
注射部位血腫	0	0	1 (3)	0	1 (<1)	0																																																																																																																																																		
間欠性跛行	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0																																																																																																																																																		
悪心	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0																																																																																																																																																		
腎機能障害	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0																																																																																																																																																		
血清フェリチン減少	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0																																																																																																																																																		
傾眠	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0																																																																																																																																																		
トランスフェリン飽和度低下	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0																																																																																																																																																		

MedDRA Ver.17.1/ MedDRA J Ver.17.1

注) 同一被験者が同じ事象を複数回発現した場合、1回とカウントした。

- ・ ダプロデュスタット群全体では2% (4/170例)、対照群では1% (1/80例)の被験者が死亡した。その内訳はダプロデュスタット群全体でうっ血性心不全が2例、心筋虚血が1例、胆嚢腺癌が1例であり、対照群ではうっ血性心不全1例であった。治験薬と因果関係があると判断された事象はなかった。
- ・ 治療期間中に発現した重篤な有害事象 (死亡に至った有害事象を含む) の発現割合は、ダプロデュスタット群全体で15% (26/170例)であり、対照群では16% (13/80例)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全体に1% (2/170例)発現し、その内訳はアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)増加が1例、胃潰瘍が1例であった。
- ・ MACEは、被験者全体においてダプロデュスタット群で3% [(5/170例)、4例の死亡を含む]に発現し、対照群で1% (1/80例、死亡例)に発現した。また、MACE+[1]はダプロデュスタット群の4% (7/170例)、対照群の5% (4/80例)に発現した。
- ・ ESA非使用者では黄斑浮腫が4例に報告され、内訳はダプロデュスタット群が2% (3/134例)、対照群が2% (1/45例)であった。ESA非使用者でダプロデュスタット群の1%未満 (1/134例)で糖尿病網膜症が報告された。報告された黄斑浮腫のうち1% (2/134例)は治験責任 (分担) 医師により治験薬と因果関係があると判断された。ESA使用者では眼科検査において有害事象は報告されなかった。

注) 本剤の承認された開始用量は、1回2mg (保存期慢性腎臓病患者)又は4mg (保存期慢性腎臓病患者、透析患者)の1日1回経口投与である。また、最高用量は1日1回24mgである。
詳細は、「V. 3. 用法及び用量、4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第III相試験（201754 試験）⁵⁾

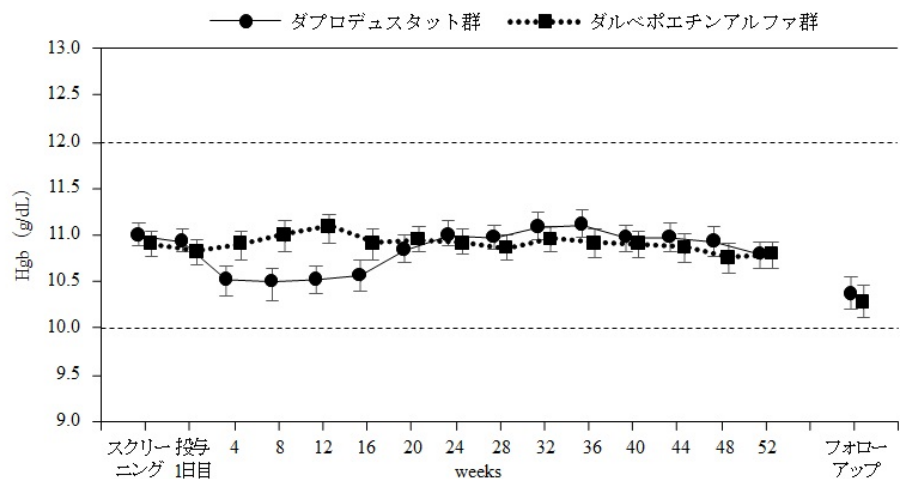
目的：赤血球造血刺激因子製剤（ESA）使用中の腎性貧血を有する血液透析（HD）患者を対象として、ダプロデュスタットのダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）（以下、ダルベポエチンアルファ）に対する非劣性を検証した。

試験デザイン	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
対象	ESA 使用中の腎性貧血を有する日本人 HD 患者 271 例 （安全性解析対象集団：本剤 136 例、ダルベポエチンアルファ 135 例、 有効性解析対象集団：本剤 133 例、ダルベポエチンアルファ 134 例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ ダルベポエチンアルファ 10～60μg/週、エポエチン（バイオシミラー含む）9000IU/週以下、又はエポエチンベータペゴル 250μg/4 週以下で治療されている患者（ただし Hgb 測定値が 12 超 12.5g/dL 以内の場合は、最小使用量 [ダルベポエチンアルファ 10μg/週、エポエチン（バイオシミラー含む）1500IU/週以下、エポエチンベータペゴル 25μg/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 12.5g/dL 以内の患者 ・ スクリーニング時のフェリチンが 100ng/mL 超、又はトランスフェリン飽和度（TSAT）が 20%超の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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>500msec の患者又は脚ブロックの患者の場合は QTc>530msec の患者 ・ アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が正常範囲上限値の 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
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 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。 ・ ダプロデュスタットの切替え開始用量は 4mg を 1 日 1 回経口投与とし、投与 4 週以降は Hgb 値を目標範囲内（10.0～12.0g/dL）に維持するために、1～24mg の範囲内で 4 週間ごとに用量調節を行った。一方、ダルベポエチンアルファの切替え用量は前治療の ESA に相当する用量の 1 週間 1 回の静脈内投与とし、投与 2 週以降は 10～60μg/週の範囲内で 2 週間ごとに用量調節を行った。

V. 治療に関する項目

主要評価項目	有効性主要評価期間（投与 40 週～52 週時）中の平均 Hgb 値															
主な副次・探索的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 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（10.0～12.0g/dL）であった被験者数（%） 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） 各評価時点における Hgb 値 Hgb 値が 7.5g/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 2.0g/dL 超の Hgb 上昇があった被験者数（%） Hgb 値が 13.0g/dL 超となった被験者数（%）及び回数 投与量の分布 治療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（%） フェリチンのベースラインからの変化量 TSAT 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 有害事象及び重篤な有害事象の発現及び重症度 眼科的評価 															
解析方法	<p>主要な有効性評価項目</p> <p>反復測定 of 混合効果モデル（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。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群－ダルベポエチンアルファ群）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-1.0g/dL より大きい時、非劣性が証明されることとした。</p>															
結果	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> 有効性主要評価期間（投与 40～52 週）における平均 Hgb 濃度において、群間差の推定値（ダプロデュスタット群－ダルベポエチンアルファ群）の 95%信頼区間の下限は事前に設定した非劣性マージン（-1.0g/dL）を上回ったことから、ダプロデュスタットのダルベポエチンアルファに対する非劣性が示された。 <p style="text-align: center;">有効性主要評価期間（投与 40～52 週）における平均 Hgb 濃度（g/dL） (血液透析患者、ITT 集団)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>ダプロデュスタット群 (133 例)</th> <th>ダルベポエチンアルファ群 (134 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>平均値</td> <td>10.89</td> <td>10.83</td> </tr> <tr> <td>[95%信頼区間]</td> <td>[10.77, 11.01]</td> <td>[10.71, 10.95]</td> </tr> <tr> <td>群間差</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">0.06</td> </tr> <tr> <td>[95%信頼区間]</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">[-0.11, 0.23]</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均 Hgb 濃度の解析には、投与群、ベースラインの Hgb 濃度、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインの Hgb 濃度と時点の交互作用を含んだ反復測定 of 混合効果モデルを用いた。</p> <ul style="list-style-type: none"> mITT 集団（ITT 集団のうち、投与 40 週以降に Hgb 濃度測定が実施された集団）において、有効性主要評価期間中の平均 Hgb 値が目標範囲内であった被験者割合はダプロデュスタット群で 88%（105/120 例）、ダルベポエチンアルファ群で 90%（113/125 例）であった。 ベースラインの平均 Hgb 値は、ダプロデュスタット群 10.94g/dL、ダルベポエチンアルファ群 10.82g/dL であった。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 -0.42g/dL（95%信頼区間：-0.57～-0.26g/dL）、ダルベポエチンアルファ群で 0.08g/dL（95%信頼区間：-0.01～+0.17g/dL）であった。 平均 Hgb 値及び 95%信頼区間は、両群共に治療期間のすべての評価時点を通して目標範囲内（10.0～12.0g/dL）で維持された。 		ダプロデュスタット群 (133 例)	ダルベポエチンアルファ群 (134 例)	平均値	10.89	10.83	[95%信頼区間]	[10.77, 11.01]	[10.71, 10.95]	群間差	0.06		[95%信頼区間]	[-0.11, 0.23]	
	ダプロデュスタット群 (133 例)	ダルベポエチンアルファ群 (134 例)														
平均値	10.89	10.83														
[95%信頼区間]	[10.77, 11.01]	[10.71, 10.95]														
群間差	0.06															
[95%信頼区間]	[-0.11, 0.23]															

結果
(つづき)



例数	スクリーニング	投与1日目	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	フォローアップ
ダプロデュスタット群	133	133	133	127	125	124	123	123	123	122	121	120	117	117	115	132
ダルベポエチンアルファ群	134	134	134	132	129	129	129	129	129	127	127	125	125	124	120	131

Hgb 値の経時的推移 (平均値及び 95%信頼区間) (ITT 集団)

- 52 週間の治療期間において、Hgb 値が 7.5g/dL 未満となった被験者は、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もに、みられなかった。
- 52 週時までの治療期間のいずれかの 4 週間において 2g/dL 超の Hgb 上昇がみられた被験者は、ダプロデュスタット群で 1%未満 (1/133 例)、ダルベポエチンアルファ群で 1% (2/134 例)であった。
- 52 週時までの治療期間で Hgb 値が 13.0g/dL を超えた被験者割合と回数は、ダプロデュスタット群では 5% (7/133 例) に 9 回、ダルベポエチンアルファ群では 6% (8/134 例) に 12 回であった。
- ダプロデュスタットの最終投与量の中央値 (25%点~75%点) は 6.0mg (4.0~8.0) であった。ダルベポエチンアルファの最終投与時 (投与中止も含む) の投与量の中央値 (25%点~75%点) は 15.0µg/週 (10.0~30.0µg/週) であった。
- 静注鉄剤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% (42/133 例)、ダルベポエチンアルファ群 43% (57/134 例) (以下同順)] 及び有効性主要評価期間 [18% (22/119 例)、27% (34/125 例)] であった。
- 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 (-12.2µg/L)、ダルベポエチンアルファ群 (-15.6µg/L) であった。
- 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。
- 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 2.1µmol/L、ダルベポエチンアルファ群では -0.8µmol/L であった。
- 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 8.6µmol/L、ダルベポエチンアルファ群では 1.2µmol/L であった。

安全性

- 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% (126/136 例)、ダルベポエチンアルファ群で 97% (131/135 例) であった。いずれかの投与群で 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% (57/136 例)、ダルベポエチンアルファ群 54% (73/135 例)、(以下同順)]、下痢 [15% (20/136 例)、9% (12/135 例)]、シャント狭窄 [14% (19/136 例)、15% (20/135 例)]、挫傷 [13% (17/136 例)、8% (11/135 例)] 及び嘔吐 [11% (15/136 例)、8% (11/135 例)] であった。
- 治療期間中のダプロデュスタット群における治験薬と因果関係がある有害事象の発現頻度は 6% (8/136 例) であり、その内訳は前房隅角血管新生、網膜出血、黄斑浮腫、網膜静脈閉塞、異常感、異物感、好酸球数増加、貧血、腹部不快感、嘔吐、食欲減退及び高血圧がそれぞれ 1%未満 (1/136 例) であった。

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	治験薬と因果関係がある治療期間中の有害事象 (Safety 集団)	
	ダプロデュスタット群 (136 例) 例数 (%)	ダルベポエチンアルファ群 (135 例) 例数 (%)
器官別大分類 基本語		
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・全身障害及び投与部位の状態	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)
血液及びリンパ系障害	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
代謝及び栄養障害	1 (<1)	0
食欲減退	1 (<1)	0
血管障害	1 (<1)	0
高血圧	1 (<1)	0

MedDRA Ver.21.0/ MedDRA J Ver.21.0

- ・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。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、治験薬との因果関係はないと判断された。
- ・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 15% (21/136 例)、ダルベポエチンアルファ群で 27% (37/135 例) であった。いずれかの投与群で 1% (2 例) 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% (4/136 例)、ダルベポエチンアルファ群 4% (6/135 例)、(以下同順)]、シャント閉塞 [1%未満 (1/136 例)、2% (3/135 例)]、シャント機能不全 [0% (0/136 例)、1% (2/135 例)]、肺炎 [1%未満 (1/136 例)、1% (2/135 例)]、敗血症 [0% (0/136 例)、1% (2/135 例)]、及びうっ血性心不全 [0% (0/136 例)、1% (2/135 例)] 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。
- ・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% (14/136 例) 及びダルベポエチンアルファ群で 10% (13/132 例) 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 7% (9/136 例)、ダルベポエチンアルファ群 8% (11/132 例)]、臨床的に重要な最良矯正視力 (BCVA) の低下 [ダプロデュスタット群 5% (7/136 例)、ダルベポエチンアルファ群 2% (2/132 例)] であった。その他にダプロデュスタット群でみられた所見は、虹彩、視神経乳頭又は網膜での血管新生 1%未満 (1/136 例)、及び黄斑浮腫 2% (3/136 例) であった。

注) 「対照薬の提供及び譲受に関する申し合わせ」により、対照薬において一部の評価項目は測定されていない。

国内第III相試験（201753 試験）⁴⁾

目的：腎性貧血を有する保存期（ND）慢性腎臓病（CKD）患者を対象として、ダプロデュスタットのエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）（以下、エポエチンベータペゴル）に対する非劣性を検証した。

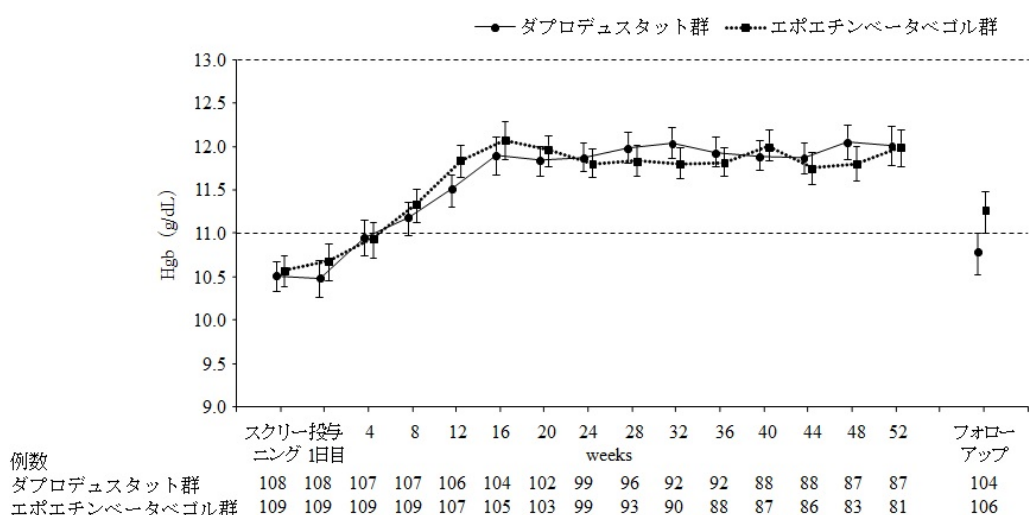
試験デザイン	保存期（ND）患者：非盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同試験 腹膜透析（PD）患者：非盲検、非対照試験
対象	ND 患者：299 例（安全性解析対象集団：本剤 149 例、エポエチンベータペゴル 150 例、有効性解析対象集団：本剤 108 例、エポエチンベータペゴル 109 例） PD 患者：56 例（ESA 非使用者 3 例、ESA 使用者 53 例、安全性解析対象集団：56 例、有効性解析対象集団：55 例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・20 歳以上（同意取得時）の女性又は男性（スクリーニング時） ・スクリーニング時（-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、8.0g/dL 以上 11.0g/dL 未満の ESA 非使用者又は 9.0g/dL 以上 13.0g/dL 以下の ESA 使用者 ・スクリーニング時のフェリチンが 100ng/mL 超、又はトランスフェリン飽和度（TSAT）が 20%超の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・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（NYHA）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 > 500msec の患者又は脚ブロックの患者の場合は QTc > 530msec 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（ALT）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 3cm 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
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・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、コホート 1 及びコホート 3（いずれも ND 患者）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、コホート 2（PD 患者）ではダプロデュスタットを 52 週間投与した。

V. 治療に関する項目

<p>試験方法 (つづき)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・コホート1及びコホート3では、適格基準を満たしたND患者について、ESA使用の有無及びベースラインのHgb値で層別し、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。 <p>ESA非使用者（ダプロデュスタット）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・（コホート1及び2）開始用量4mgを1日1回経口投与した。 ・（コホート3）開始用量は、ベースラインのHgb値が8.0g/dL以上9.0g/dL未満の場合は4mgを、ベースラインのHgb値が9.0g/dL以上11.0g/dL未満の場合は2mgを1日1回経口投与した。なお、投与2週時にヘモキューを用いてHgb値を測定し、2週間当たりのHgb上昇が1.0g/dL超の場合、投与2週時に1段階減量した。 <p>ESA使用者（ダプロデュスタット）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・（コホート1及び2）切替え開始用量4mgを1日1回経口投与した。 ・（コホート3）切替え開始用量4mgを1日1回経口投与した。なお、投与2週時にヘモキューを用いてHgb値を測定し、2週間当たりのHgb上昇が1.0g/dL超の場合、投与2週時に1段階減量した。 <ul style="list-style-type: none"> ・ESA使用の有無を問わず、投与4週以降はHgb値を目標範囲内（11.0～13.0g/dL）に維持するために、1～24mgの範囲内で4週間ごとに用量調節を行った。試験期間中、ダプロデュスタットは1日1回経口投与した。 <p>ESA非使用者（エポエチンベータペゴル）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・25μgを2週間に1回皮下投与した。ヘモキューで4週間ごとに測定するHgb値が11.0g/dL（目標値下限）以上となるまで25～150μgの範囲内で4週間ごとに用量調節を行った。なお、コホート3では投与2週時にヘモキューを用いてHgb値を測定し、2週間当たりのHgb上昇が1.0g/dL超の場合、投与2週時に1段階減量した。 <p>ESA使用者（エポエチンベータペゴル）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・前治療のESAに相当する用量を4週間に1回皮下投与した。なお、コホート3では投与2週時にヘモキューを用いてHgb値を測定し、2週間当たりのHgb上昇が1.0g/dL超の場合、投与4週時に1段階減量した。 <ul style="list-style-type: none"> ・ESA非使用者ではHgb値が11.0g/dL以上に達し投与間隔を4週間に1回投与に変更してから52週時まで、ESA使用者では4～52週の間はエポエチンベータペゴルを4週間に1回皮下投与した。4週間ごとのHgb値を目標範囲内（11.0～13.0g/dL）に維持するために、25～250μgの範囲内で用量調節を行った。
<p>主要評価項目</p>	<p>有効性主要評価期間（投与40週～52週時）中の平均Hgb値</p>
<p>主な副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・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（11.0～13.0g/dL）であった被験者数（%） ・各評価時点におけるHgb値 ・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） ・Hgb目標値下限（11.0g/dL）に到達するまでの期間（日数） ・Hgb値が7.5g/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2g/dL超のHgb増加があった被験者数（%） ・Hgb値が13.0g/dL超となった被験者数（%）及び回数 ・投与量の分布 ・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（%） ・フェリチンのベースラインからの変化量 ・TSATのベースラインからの変化量 ・血清鉄及び総鉄結合能（TIBC）のベースラインからの変化量 ・有害事象及び重篤な有害事象の発現及び重症度 ・眼科的評価
<p>解析方法</p>	<p>主要な有効性評価項目</p> <p>反復測定混合効果モデル（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。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-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-1.0g/dLより大きいとき、非劣性が証明されることとした。</p>

結果	(1) ND 患者の結果				
	有効性				
	<ul style="list-style-type: none"> 有効性主要評価期間（投与 40～52 週）における平均 Hgb 濃度において、群間差の推定値（ダプロデュスタット群－エポエチンベータペゴル群）の 95%信頼区間の下限は事前に設定した非劣性マージン（-1.0g/dL）を上回ったことから、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示された。 				
	有効性主要評価期間（投与 40～52 週）における平均 Hgb 濃度（g/dL） （保存期慢性腎臓病患者、ITT 集団）				
		ダプロデュスタット群 (108 例)		エポエチンベータペゴル群 (109 例)	
	平均値 [95%信頼区間]	11.97 [11.84, 12.09]		11.86 [11.74, 11.99]	
	群間差 [95%信頼区間]	0.10 [-0.07, 0.28]			
	<p>平均 Hgb 濃度の解析には、投与群、ベースラインの Hgb 濃度、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインの Hgb 濃度と時点の交互作用を含んだ反復測定の実験効果モデルを用いた。</p>				
	<ul style="list-style-type: none"> 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 11.90g/dL、エポエチンベータペゴル群で 11.66g/dL、ESA 使用者では、ダプロデュスタット群で 12.00g/dL、エポエチンベータペゴル群で 12.01g/dL であった。 				
	有効性主要評価期間（投与 40～52 週）における平均 Hgb 濃度（g/dL）： 前治療としての ESA 使用の有無別（保存期慢性腎臓病患者、ITT 集団）				
	ESA 非使用者		ESA 使用者		
	ダプロデュスタット群 (50 例)	エポエチンベータペゴル群 (50 例)	ダプロデュスタット群 (58 例)	エポエチンベータペゴル群 (59 例)	
平均値 [95%信頼区間]	11.90 [11.75, 12.04]	11.66 [11.50, 11.83]	12.00 [11.82, 12.19]	12.01 [11.84, 12.19]	
<p>平均 Hgb 濃度の解析には、投与群、ベースラインの Hgb 濃度、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインの Hgb 濃度と時点の交互作用を含んだ反復測定の実験効果モデルを用いた。</p>					
<ul style="list-style-type: none"> mITT 集団（ITT 集団のうち、投与 40 週以降に Hgb 濃度測定が実施された集団）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 92%（81/88 例）、エポエチンベータペゴル群で 92%（80/87 例）であった。 					
<ITT 全体集団>					
<ul style="list-style-type: none"> 平均 Hgb 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。 					

結果
(つづき)



Hgb 値の経時的推移 (平均値及び 95%信頼区間) (ITT 全体集団)

- ・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 0.47g/dL (95%信頼区間: +0.30~0.64g/dL)、エポエチンベータペゴル群で 0.26g/dL (95%信頼区間: +0.13~0.40g/dL) であった。
- ・Hgb 値が目標範囲下限に到達するまでの時間の中央値 (25%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。
- ・治療期間中に Hgb 値が 7.5g/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。エポエチンベータペゴル群では、Hgb 値が 7.5g/dL 未満に該当した被験者はいなかった。
- ・投与 52 週時までのいずれかの 4 週間に 2.0g/dL 超の Hgb 上昇がみられた被験者割合は、ダプロデュスタット群で 16% (17/108 例)、エポエチンベータペゴル群で 10% (11/109 例) であった。
- ・Hgb 測定値が 13.0g/dL 超となった被験者割合と回数は、ダプロデュスタット群では 45% (49/108 例) に 76 回、エポエチンベータペゴル群では 48% (52/109 例) に 88 回であった。
- ・最終投与時 (投与中止も含む) のダプロデュスタットの投与量の中央値 (25%点~75%点) は 4.0mg (2.0~8.0) であった。最終投与時 (投与中止も含む) のエポエチンベータペゴルの投与量の中央値 (25%点~75%点) は 100.0µg/4 週 (75.0~150.0) であった。
- ・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治療期間に経口鉄剤を使用した被験者割合は、ベースライン時: 28% (30/108 例) 及び 27% (29/109 例)、治療期間全体: 52% (56/108 例) 及び 45% (49/109 例)、有効性主要評価期間: 39% (34/88 例) 及び 32% (28/87 例) であった。
- ・フェリチン [投与 52 週時の変化量 (調整済み平均値)] 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において、それぞれ -42.7µg/L 及び -14.0µg/L であった。
- ・TSAT [投与 52 週時の変化率 (調整済み幾何平均値)] 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において、それぞれ -11.7% 及び +7.0% であった。
- ・血清鉄 [投与 52 週時の変化量 (調整済み平均値)] 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において、それぞれ +0.7µmol/L 及び +1.1µmol/L であった。
- ・TIBC [投与 52 週時の変化量 (調整済み平均値)] 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において、それぞれ +7.8µmol/L 及び +0.1µmol/L であった。

安全性

- ・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% (137/149 例)、エポエチンベータペゴル群で 89% (134/150 例) であった。いずれかの投与群で 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% (49/149 例)、エポエチンベータペゴル群 37% (56/150 例)、以下同順] 及び便秘 [7% (10/149 例)、12% (18/150 例)] であった。

結果 (つづき)	<ul style="list-style-type: none"> 治療期間中のダプロデュスタット群における治験薬と因果関係がある有害事象の発現頻度は6% (9/149例)であり、その内訳はヘモグロビン増加、血圧上昇、好酸球数増加、高血圧、腹部膨満、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、網膜出血及び脳梗塞がそれぞれ1%未満 (1/149例)であった。 	
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)		
器官別大分類 基本語	ダプロデュスタット群 (149例) 例数 (%)	エポエチンベータペゴル群 (150例) 例数 (%)
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
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)
MedDRA Ver.21.1/MedDRA J Ver.21.1		
<ul style="list-style-type: none"> 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。いずれの事象も治療期間中に発現した事象であり、治験薬との因果関係はないと判断された。 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% (34/149例)、エポエチンベータペゴル群で29% (43/150例)であった。いずれかの投与群で1% (2例)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% (5/149例)、エポエチンベータペゴル群7% (11/150例)、以下同順]、慢性腎臓病 [4% (6/149例)、5% (8/150例)]、末期腎疾患 [2% (3/149例)、0% (0/150例)]、うっ血性心不全 [0% (0/149例)、3% (5/150例)]、脱水 [0% (0/149例)、1% (2/150例)]及び低ナトリウム血症 [1% (2/149例)、0% (0/150例)]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。 		

<p>結果 (つづき)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・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%（21/148例）、エポエチンベータペゴル群で13%（19/148例）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%（15/148例）、エポエチンベータペゴル群10%（15/148例）、以下同順〕及び臨床的に重要な最良矯正視力（BCVA）の低下〔6%（9/148例）、5%（7/148例）〕であった。その他にダプロデュスタット群でみられた所見は、虹彩、視神経乳頭又は網膜での血管新生1%（2/148例）、黄斑浮腫1%（2/148例）、硝子体出血の発現1%未満（1/148例）、黄斑浮腫又は脈絡膜血管新生の悪化1%未満（1/148例）であった。 <p>(2) PD患者の結果</p> <p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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12.09g/dL（95%信頼区間：11.96～12.21g/dL）であり、目標範囲内（11.0～13.0g/dL）であった。 ・治療期52週間の平均Hgb値の推移は、投与12週時（11.36g/dL）に目標範囲に到達し、投与52週時（12.12g/dL）まで目標範囲内で維持された。 ・ベースラインの平均Hgb値は10.85g/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-0.09g/dL（95%信頼区間：-0.33～+0.16g/dL）であった。 ・Hgb値が目標範囲下限に到達するまでの期間の中央値（25%点～75%点）は、84.0日（29.0～141.0日）であった。 ・治療期間中にHgb値が7.5g/dL未満となった被験者はいなかった。 ・治療期間中いずれかの4週間において2.0g/dL超のHgb値の上昇がみられた被験者は20%（11/55例）であった。 ・Hgb値が13.0g/dL超となった被験者割合と回数は、51%（28/55例）に43回であった。 ・ダプロデュスタットの最終投与量の中央値（25%点～75%点）は6.0mg（4.0～8.0）であった。 ・ダプロデュスタット群の治療期間に経口鉄剤を使用していた被験者割合はベースライン時：35%（19/55例）、治療期間全体：60%（33/55例）、有効性主要評価期間：50%（22/44例）であった。 ・フェリチン〔投与52週時の変化量（調整済み平均値）〕は、ダプロデュスタット群において、-63.6µg/Lであった。 ・TSAT〔投与52週時の変化率（調整済み幾何平均値）〕は、ダプロデュスタット群において、-14.7%であった。 ・血清鉄〔投与52週時の変化量（調整済み平均値）〕は、ダプロデュスタット群において、+1.0µmol/Lであった。 ・TIBC〔投与52週時の変化量（調整済み平均値）〕は、ダプロデュスタット群において、+9.6µmol/Lであった。 <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・52週間の治療期間中の有害事象の発現割合は96%（54/56例）であった。10%以上に発現した有害事象は、上咽頭炎29%（16/56例）、カテーテル留置部位感染18%（10/56例）、腹膜炎16%（9/56例）、下痢14%（8/56例）及び悪心11%（6/56例）であった。 ・治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象の発現頻度は14%（8/56例）であり、その内訳は悪心が4%（2/56例）、下痢、咳嗽、肺塞栓症、肺高血圧症、網膜出血、肝機能異常、ヘモグロビン減少、ざ瘡様皮膚炎及び深部静脈血栓症がそれぞれ2%（1/56例）であった。
---------------------	--

結果 (つづき)	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)	
	器官別大分類 基本語	ダプロデュスタット群 (56例) 例数 (%)
	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)

MedDRA Ver.21.1/ MedDRA J Ver.21.1

- ・ PD の被験者では死亡例は報告されなかった。
- ・ 治療期間中の重篤な有害事象の発現割合は 46% (26/56 例) であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は、腹膜炎 16% (9/56 例) 及びうつ血性心不全 5% (3/56 例) 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) であった。
- ・ 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% (7/55 例) 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 13% (7/55 例) 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 2% (1/55 例)、黄斑浮腫 2% (1/55 例)、黄斑浮腫又は脈絡膜血管新生の悪化 2% (1/55 例) であった。

2) 安全性試験

「V. 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

国内第III相試験（204716 試験）⁶⁾

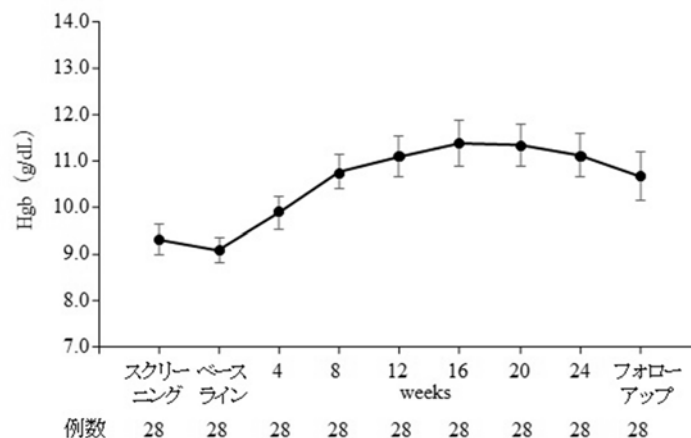
目的：赤血球造血刺激因子製剤（ESA）非使用の腎性貧血を有する血液透析（HD）患者におけるダプロデュスタットの開始用量の適切性を評価した。

試験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同試験
対象	日本人 HD 患者 28 例（安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団：28 例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 透析導入被験者（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 ・ 維持透析被験者（スクリーニング時の 12 週間以上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 ・ ヘモグロビン（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 10.0g/dL 未満の患者 ・ スクリーニング時のフェリチンが 100ng/mL 超又はトランスフェリン飽和度（TSAT）が 20% 超の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が正常範囲上限値の 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（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）、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
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 適格基準を満たした被験者に、ダプロデュスタット 4mg を 1 日 1 回 4 週間投与した。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（10.0～12.0g/dL）を達成・維持するようにダプロデュスタットを 1～24mg の範囲内で 1 日 1 回経口投与した。
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 4 週時における 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（%）
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 各評価時点における Hgb 値 ・ Hgb 値が目標範囲内（10.0～12.0g/dL）にあった被験者数（%） ・ Hgb 目標値下限（10.0g/dL）に到達するまでの時間（日数） ・ Hgb 値が 7.5g/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 2g/dL 超の Hgb 上昇があった被験者数（%） ・ Hgb 値が 13.0g/dL 超となった被験者数（%）及び回数 ・ 投与量及び投与量の分布 ・ 静注鉄剤を使用した被験者数（%） ・ フェリチンのベースラインからの変化量 ・ TSAT のベースラインからの変化量 ・ 血清鉄及び総鉄結合能（TIBC）のベースラインからの変化量 ・ 有害事象及び重篤な有害事象の発現の頻度及び重篤度 ・ 眼科的評価

結果

有効性

- ・ベースラインの平均Hgb値は9.10g/dLであった。投与4週時のベースラインからの平均Hgb濃度の変化量は+0.79g/dL (95%信頼区間: +0.53~1.05g/dL)であった。
- ・投与4週時にベースラインから2.0g/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86% (24/28例)の被験者で0g/dL超2.0g/dL以下であった。その内訳は46% (13/28例)が0g/dL超1.0g/dL以下、39% (11/28例)が1.0g/dL超2.0g/dL以下であった。
- ・平均Hgb値は8週時までに目標範囲 (10.0~12.0g/dL) に達し [10.76g/dL (95%信頼区間: 10.39~11.13g/dL)]、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週時の平均Hgb値は11.12g/dL (95%信頼区間: 10.65~11.59g/dL)であった。



Hgb 値の経時的推移 (平均値及び 95%信頼区間) (All Treated 集団)

- ・投与24週時にHgb値が目標範囲内 (10.0~12.0g/dL) にあった被験者は82% (23/28例)であった。
- ・Hgb目標値下限 (10.0g/dL) に到達するまでの時間の中央値は57.0日であり、96% (27/28例)が投与24週時までにHgb目標値下限に到達した。
- ・24週間の治療期間を通して、Hgb値が7.5g/dL未満となった被験者はいなかった。
- ・4% (1/28例)に24週時までのいずれかの4週間で2g/dL超のHgb値の上昇が認められた。
- ・24週間の治療期中、11% (3/28例)の被験者で合計7回、Hgb値が13.0g/dL超となった。
- ・ダプロデュスタットの最終投与量の中央値 (25%点~75%点) は4.0mg (2.0~6.0)であった。
- ・24週間の治療期間中、14% (4/28例)が静注鉄剤を使用した。
- ・フェリチン [投与24週時の変化量 (平均値)] は、-107.0μg/Lであった。
- ・TSAT [投与24週時の変化率 (幾何平均値)] は、-10.1%であった。
- ・血清鉄 [投与24週時の変化量 (平均値)] は、+1.5μmol/Lであった。
- ・TIBC [投与24週時の変化量 (平均値)] は、+9.3μmol/Lであった。

安全性

- ・1件以上の有害事象が発現した被験者は89% (25/28例)であった。
- ・2例以上に発現した有害事象は上咽頭炎32% (9/28例)、感染性皮膚嚢腫、シャント閉塞及びシャント狭窄が各7% (各2/28例)であった。
- ・治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象の発現頻度は7% (2/28例)であり、その内訳は血中コレステロール減少及び紅斑がそれぞれ4% (1/28例)であった。

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	治療期に発現した治療薬と因果関係がある有害事象 (All Treated 集団)			
	器官別大分類 基本語	ダブロデュスタット群		
		透析導入被験者 (11 例)	維持透析被験者 (17 例)	全体 (28 例)
有害事象発現例数 (%)	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)	

MedDRA Ver. 20.1/ MedDRA J Ver. 20.1

- ・本試験期間中に死亡例は報告されなかった。
- ・治療期間中の重篤な有害事象は、11% (3/28 例)、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]。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。
- ・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 18% (5/28 例) に認められ、その内訳は眼に関する事象が 7% (2/28 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 11% (3/28 例)、黄斑浮腫が 4% (1/28 例)、硝子体出血が 4% (1/28 例) であった (重複あり)。

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査実施計画

目的	本剤の使用実態下における安全性を確認することを目的とし実施する。
実施方法	中央登録方式
対象患者	腎性貧血患者
目標症例数	1500 例 (登録症例数として。腹膜透析症例を 100 例以上含む)
観察期間	本剤初回投与日から最長 1 年間。悪性腫瘍の発現について検討するため、観察期間終了後 (本剤投与を中止・終了した場合は投与中止・終了後) 1 年間追跡調査を実施する。
安全性検討事項	血栓塞栓症、高血圧、心血管系事象 (血栓塞栓症を除く)、悪性腫瘍、常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) 患者における病態の進行、網膜出血

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素 (HIF-PH) 阻害薬

一般名：ロキサデュスタット、バダデュスタット、エナロデュスタット、モリデュスタットナトリウム

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

プロリン水酸化酵素 (PHD) は転写因子である低酸素誘導因子 (HIF) α を水酸化し、ユビキチン-プロテアソーム系による HIF α の分解を促進させる酵素である。ダプロデュスタットは、PHD1~PHD3 を阻害することによって HIF α を安定化させ¹⁾、HIF 応答性であるエリスロポエチン (EPO) 遺伝子の転写促進を介して赤血球産生を誘導すると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) PHD の酵素活性に対する阻害作用 (*in vitro*)^{1, 13)}

ダプロデュスタットはヒト PHD1、PHD2 及び PHD3 の酵素活性に対して阻害作用を示し、見かけの阻害定数 (K_i) はそれぞれ 1.8、7.3 及び 1.8nM であった。また、ダプロデュスタットはヒト PHD2 及び PHD3 に対して α ケトグルタル酸 (α -KG) と競合的な阻害作用を示した。

2) 他の α -KG 依存性鉄ジオキシゲナーゼに対する選択性^{1, 14)} (*in vitro*)

α -KG 依存性鉄ジオキシゲナーゼである PHD、コラーゲンプロリルヒドロキシラーゼ (CP4H) 及び HIF 阻害因子 (FIH) に対するダプロデュスタットの阻害作用を評価した。

ヒト PHD2、ヒト PHD3、ヒト CP4H 及びヒト FIH に対するダプロデュスタットの 50% 阻害濃度 (IC₅₀) はそれぞれ 22.2nM、5.5nM、200 μ M 超及び 9.8 μ M であった。CP4H 及び FIH に対するダプロデュスタットの IC₅₀ は PHD に対する IC₅₀ のそれぞれ 9000 倍超及び約 441 倍であった。

3) HIF 安定化 (*in vitro*)^{1, 15)}

ヒト肝がん細胞株 Hep3B をダプロデュスタット (25 及び 50 μ M) で 6 時間処理したときに、核抽出物中に HIF1 α 及び HIF2 α が検出された。一方、媒体処理細胞では HIF1 α 及び HIF2 α のいずれも検出されなかった。

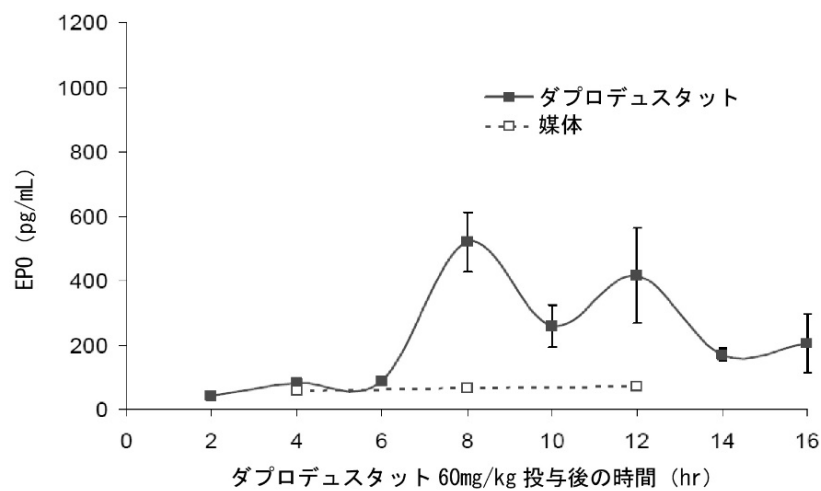
4) EPO 遺伝子発現及び EPO 産生に対する作用 (*in vitro*)¹⁶⁾

ヒト肝がん細胞株 Hep3B をダプロデュスタット (2.5、12.5 及び 25 μ M) で 16 時間処理したときに、細胞の EPO mRNA 量は 1.7~7.4 倍に増加した。また、Hep3B をダプロデュスタット (0.01~100 μ M) で 48 時間処理したときに、培養液中の EPO 濃度は媒体と比較して最高で 5.8 倍に増加し、その 50% 有効濃度 (EC₅₀) は 3.3 μ M であった。

5) マウスの EPO 遺伝子発現及び血漿中 EPO 濃度に対する作用 (*in vivo*)¹⁷⁾

マウスにダプロデュスタット (60mg/kg、5 匹/時点) を単回経口投与し、投与 2、4、6、8、10、12、14 及び 16 時間後に心臓穿刺により採血して乏血小板血漿中の EPO 濃度を測定した。また、投与 2、4、6、8、10 及び 12 時間後に肝臓及び腎臓を採取し、組織中の EPO mRNA 量を測定した。媒体群 (6 匹/時点) は投与 4、8 及び 12 時間後に採血し、肝臓及び腎臓を採取した。

乏血小板血漿中 EPO 濃度はダプロデュスタットの投与 6 時間後まで明らかな上昇はみられなかったが、投与 8 及び 12 時間後では媒体群と比較してそれぞれ 8 倍 (519pg/mL) 及び 6 倍 (415pg/mL) の濃度であった。肝臓の EPO mRNA 量は投与 6 時間後に媒体群と比較して 449 倍に上昇し、腎臓の EPO mRNA 量は投与 8 時間後に媒体群と比較して 56 倍に上昇した。



平均 ± 標準誤差 (ダプロデュスタット : n=5、媒体 : n=6)

正常雌 B6D2F1 マウスにダプロデュスタットの 60mg/kg を単回経口投与したときの血漿中 EPO 濃度の推移

6) マウスの赤血球産生に対する作用 (*in vivo*)¹⁸⁾

マウス (5 匹/群) にダプロデュスタット (3、10 及び 30mg/kg/日) を 8 日間反復経口投与し、最終投与の 24 時間後に心臓穿刺により採血して血液学的パラメータ [Hgb、ヘマトクリット (Hct)、赤血球数、網状赤血球数、血小板数及び白血球数] を測定した。

ダプロデュスタットのすべての用量で Hgb、Hct、赤血球数及び網状赤血球数の高値がみられ、媒体群と比較したときの増加率はそれぞれ最高 17、25、17 及び 673%であった。また、すべての用量で血小板数の低値 (最高 51%減少) がみられ、10 及び 30mg/kg/日で白血球数の低値 (最高 34%減少) がみられた。

マウスにダプロデュスタットを 8 日間反復経口投与したときの血液学的パラメータ

用量 (mg/kg/日)	平均±標準誤差 (n=5)	媒体の平均から の絶対変化量	媒体の平均に 対する変化率	p 値 ^a (媒体との比較)
Hgb	(g/dL)	(g/dL)	(%)	
0 (媒体)	16.00±0.13			
3	17.86±0.24	1.86	12	0.00012
10	18.76±0.38	2.76	17	0.00011
30	18.12±0.44	2.12	13	0.001
Hct	(%)	(%)	(%)	
0 (媒体)	54.48±0.65			
3	62.48±1.05	8.00	15	0.00018
10	67.88±1.47	13.40	25	0.00003
30	67.52±1.61	13.04	24	0.00005
赤血球数	(×10 ⁶ cells/μL)	(×10 ⁶ cells/μL)	(%)	
0 (媒体)	11.00±0.17			
3	12.61±0.21	1.61	15	0.0003
10	12.90±0.20	1.90	17	0.00008
30	12.81±0.39	1.81	16	0.002
網状赤血球数			(%)	
0 (媒体)	198±16			
3	614±44	416	210	0.000006
10	1273±26	1075	544	0.00000001
30	1527±70	1329	673	0.00000001
血小板数	(×10 ³ cells/μL)	(×10 ³ cells/μL)	(%)	
0 (媒体)	894±156			
3	620±38	-274	-31	0.00026
10	440±55	-454	-51	0.00019
30	464±53	-430	-48	0.00018
白血球数	(×10 ³ cells/μL)	(×10 ³ cells/μL)	(%)	
0 (媒体)	15.93±1.34			
3	13.27±0.41	-2.65	-17	0.102
10	10.78±0.70	-5.14	-32	0.009
30	10.54±0.37	-5.38	-34	0.004

a : p 値の算出には Student's t 検定を用いた

VI. 薬効薬理に関する項目

7) ラットの赤血球産生に対する作用 (*in vivo*)¹⁹⁾

ラット (5 匹/群) にダプロデュスタット (0.3、1、3 及び 10mg/kg/日) を 21 日間反復経口投与した。試験 8、15 及び 22 日に尾静脈から採血して血液学的パラメータ (Hgb、Hct、赤血球数及び白血球数) を測定した。

ダプロデュスタットの 3 及び 10mg/kg/日で試験 15 日以降に Hgb、Hct 及び赤血球数の高値がみられ、0.3 及び 1mg/kg/日では試験 22 日に Hct 及び赤血球数の高値がみられた。また、いずれの用量でも白血球数の変化はみられなかった。

ラットにダプロデュスタットを 21 日間反復経口投与したときの血液学的パラメータの変化

用量 (mg/kg/日)	試験 8 日		試験 15 日		試験 22 日	
	平均±標準誤差 (n=5)	p 値 (媒体と比較)	平均±標準誤差 (n=5)	p 値 (媒体と比較)	平均±標準誤差 (n=5)	p 値 ^a (媒体と比較)
Hgb	(g/dL)		(g/dL)		(g/dL)	
0 (媒体)	17.48±0.42		17.68±0.41		17.78±0.37	
0.3	17.65±0.18	0.74	18.04±0.44	0.56	18.76±0.55	0.18
1	18.35±0.60	0.26	17.92±0.66	0.77	18.84±0.40	0.089
3	18.30±0.38	0.18	19.92±0.43	0.0053	19.34±0.29	0.011
10	18.43±0.22	0.15	21.00±0.62	0.0023	21.75±0.40	0.00018
Hct	(%)		(%)		(%)	
0 (媒体)	49.20±0.92		49.18±1.08		48.98±0.90	
0.3	50.88±1.09	0.28	50.50±1.52	0.50	53.06±1.46	0.044
1	52.98±2.05	0.11	50.20±1.77	0.64	52.94±1.16	0.027
3	51.86±1.24	0.12	55.24±1.15	0.005	54.76±1.12	0.0038
10	52.67±0.98	0.05	59.38±1.46	0.0007	61.93±1.65	0.00016
赤血球数	(×10 ⁶ cells/μL)		(×10 ⁶ cells/μL)		(×10 ⁶ cells/μL)	
0 (媒体)	9.30±0.17		9.51±0.16		9.59±0.20	
0.3	9.97±0.19	0.032	10.14±0.21	0.045	10.76±0.30	0.012
1	10.27±0.28	0.016	9.94±0.34	0.28	10.57±0.21	0.0095
3	9.74±0.21	0.14	10.55±0.24	0.0075	10.60±0.14	0.0032
10	9.59±0.42	0.47	10.77±0.18	0.0013	11.32±0.41	0.0047
白血球数	(×10 ³ cells/μL)		(×10 ³ cells/μL)		(×10 ³ cells/μL)	
0 (媒体)	25.77±5.22		20.38±3.35		21.85±5.02	
0.3	26.77±1.49	0.86	24.90±2.18	0.28	24.30±3.34	0.62
1	23.20±3.23	0.68	29.67±1.62	0.077	23.60±2.80	0.76
3	18.10±1.83	0.18	19.80±4.30	0.92	18.72±1.99	0.55
10	19.00±4.19	0.37	16.80	算出せず	21.50±1.59	0.95

a : p 値の算出には Student's t 検定を用いた

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

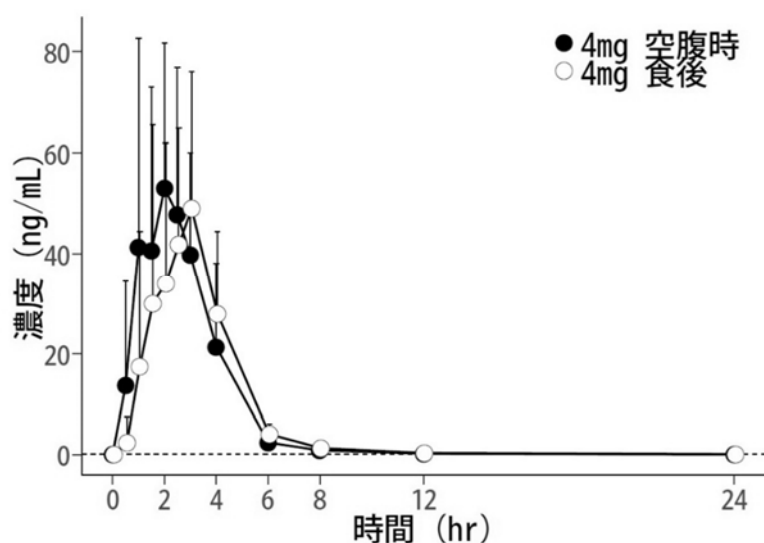
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

日本人健康成人 12 例に本剤 4mg を空腹時又は食後に単回経口投与した時のダプロデュスタットの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁰⁾。



健康成人に本剤 4mg 単回経口投与時の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差、12 例)

本剤 4mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (hr·ng/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)	V _z /F (L)
空腹時	76.2 (63.3, 91.7)	1.75 (1.00, 4.00)	156.5 (138.7, 176.7)	3.24 (3.08, 3.41)	25.55 (22.64, 28.84)	119.39 (105.45, 135.18)
食後	67.8 (57.4, 80.2)	2.75 (1.00, 3.00)	143.1 (127.8, 160.3)	3.22 (3.02, 3.42)	27.95 (24.96, 31.30)	129.68 (115.25, 145.91)

12 例、幾何平均値 (95%信頼区間)

t_{max} : 中央値 (範囲)

日本人健康成人 19 例に本剤 10~100mg^{注)} を単回経口投与した時のダプロデュスタットの薬物動態は、概ね線形であった^{21, 22)}。また、外国人データを含む母集団薬物動態解析により、本剤 2~300mg^{注)} の投与量範囲で概ね線形であった。

注) 本剤の承認された開始用量は、1 回 2mg (保存期慢性腎臓病患者) 又は 4mg (保存期慢性腎臓病患者、透析患者) の 1 日 1 回経口投与である。また、最高用量は 1 日 1 回 24mg である。
詳細は、「Ⅴ. 3. 用法及び用量、4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

<外国人データ>

外国人健康成人計 16 例に本剤 15~100mg^{註)} を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した時、ダプロデュスタットの薬物動態は変化しなかった (14 日間反復投与時の累積係数: 0.74~1.02)²³⁾。

本剤 15~100mg 反復経口投与時のダプロデュスタットの薬物動態パラメータ

本剤投与量	測定時点	例数	C _{max} ^a (ng/mL)	t _{max} ^b (hr)	AUC ₀₋₂₄ ^a (hr·ng/mL)	t _{1/2} ^a (hr)	14 日目/1 日目 累積係数 (R ₀) ^c
15mg	1 日目	4	237 (139, 350)	1.50 (1.00, 3.00)	516 (362, 683)	1.07 (0.57, 1.63)	0.744 (0.666, 0.832)
	14 日目	4	198 (176, 220)	1.00 (1.00, 3.00)	384 (311, 460)	-	
50mg	1 日目	4	448 (227, 708)	1.75 (1.00, 3.02)	1189 (737, 1709)	1.69 (0.45, 3.19)	0.858 (0.745, 0.988)
	14 日目	4	462 (272, 684)	1.25 (1.00, 2.50)	1020 (531, 1596)	-	
75mg	1 日目	4	939 (741, 1151)	2.25 (1.50, 3.00)	2708 (2030, 3441)	2.25 (1.00, 3.72)	1.017 (0.762, 1.356)
	14 日目	4	1061 (571, 1623)	1.26 (1.02, 4.00)	2754 (1938, 3652)	-	
100mg	1 日目	4	946 (119, 2001)	3.50 (1.50, 4.00)	2852 (1567, 4312)	2.33 (1.18, 3.64)	0.909 (0.720, 1.148)
	14 日目	4	856 (752, 964)	3.25 (1.00, 4.00)	2592 (2107, 3108)	-	

a: 幾何平均値 (95%信頼区間)

b: 中央値 (範囲)

c: 比 (90%信頼区間)、R₀=AUC_{0-τ} (14 日目) /AUC_{0-τ} (1 日目)

-: 算出せず

注) 一部、社内資料からの引用

2) 腎性貧血を有する慢性腎臓病患者

国内第Ⅲ相試験において、腎性貧血を有する慢性腎臓病患者に本剤 1~24mg を経口投与した時、投与後 1~4 時間に最高血漿中濃度に達した。腎性貧血を有する慢性腎臓病患者における曝露量 (母集団薬物動態解析による推定値) を以下に示す²⁴⁾。

国内第Ⅲ相試験における腎性貧血を有する慢性腎臓病患者の
用量標準化した曝露量 (母集団薬物動態解析による推定値)

	用量 (mg)	データ数	AUC (hr·ng/mL/mg)	C _{max} (ng/mL/mg)
保存期慢性腎臓病患者	1-24	270	38.7 (37.0, 40.4)	12.5 (11.9, 13.2)
血液透析患者	1-18	297	42.3 (40.3, 44.3)	11.1 (10.3, 12.1)
腹膜透析患者	1-18	99	26.6 (24.6, 28.6)	8.09 (7.45, 8.79)

幾何平均値 (95%信頼区間)

(3) 中毒域

該当資料なし

注) 本剤の承認された開始用量は、1 回 2mg (保存期慢性腎臓病患者) 又は 4mg (保存期慢性腎臓病患者、透析患者) の 1 日 1 回経口投与である。また、最高用量は 1 日 1 回 24mg である。詳細は、「Ⅴ. 3. 用法及び用量、4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

日本人健康成人 12 例に本剤 4mg を慢性腎臓病の食事療法基準食の食後に経口投与した時のダプロデュスタットの AUC_{0-∞}及び Cmax の調整済幾何平均値の比と 90%信頼区間は以下のとおりであり、空腹時投与に比べてそれぞれ 9 及び 11%減少した²⁰⁾。空腹時及び食後投与時の血漿中濃度推移は「VII. 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

ダプロデュスタットの曝露量に及ぼす食事の影響

パラメータ	Cmax	AUC _{0-t}	AUC _{0-∞}
比 (食後/空腹時)	0.89 (0.73, 1.08)	0.91 (0.82, 1.01)	0.91 (0.82, 1.01)

12 例、調整済幾何平均値の比 (90%信頼区間)

<外国人データ>

外国人健康成人に本剤 100mg^{注)}を高脂肪食後に経口投与した時のダプロデュスタットの AUC_{0-∞}及び Cmax の幾何最小二乗平均値の比と 90%信頼区間は以下のとおりであり、空腹時投与に比べてそれぞれ 8 及び 29%減少した²⁵⁾。

ダプロデュスタットの曝露量に及ぼす食事の影響

パラメータ	Cmax	AUC _{0-t}	AUC _{0-∞}
比 (食後/空腹時)	0.71 (0.61, 0.82)	0.92 (0.84, 1.01)	0.92 (0.84, 1.01)

食後：21 例、空腹時：23 例、幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)

2) 併用薬の影響

a) CYP2C8 阻害剤

<外国人データ>

外国人健康成人に強い CYP2C8 阻害作用を有するゲムフィブロジル[※] (600mg、1 日 2 回) 投与後の定常状態時に、本剤 100mg^{注)}を単回経口併用投与した時の幾何最小二乗平均値の比 (併用時/単剤) と 90%信頼区間は以下のとおりであり、ダプロデュスタットの AUC_{0-∞}及び Cmax は 18.6 及び 3.9 倍増加した²⁶⁾。「VIII. 7. 相互作用」の項参照。

ダプロデュスタット及び代謝物の曝露量に及ぼすゲムフィブロジルの影響

測定対象	ダプロデュスタット+ゲムフィブロジル併用 ^{a)} /ダプロデュスタット単剤 ^{b)}		
	Cmax	AUC _{0-t}	AUC _{0-∞}
ダプロデュスタット	3.92 (3.50, 4.38)	18.0 (16.6, 19.6)	18.6 (17.0, 20.2)
M2	0.10 (0.09, 0.12)	0.33 (0.30, 0.37)	0.38 (0.34, 0.43)
M3	0.10 (0.09, 0.11)	0.33 (0.29, 0.37)	ND
M13	0.02 (0.01, 0.03)	ND	ND

幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)

a：ダプロデュスタット+ゲムフィブロジル併用：ダプロデュスタット 100mg+ゲムフィブロジル 600mg (定常状態)：21 例

b：ダプロデュスタット単剤：ダプロデュスタット 100mg：23 例

ND：評価せず

※：国内未承認薬である。

注) 本剤の承認された開始用量は、1 回 2mg (保存期慢性腎臓病患者) 又は 4mg (保存期慢性腎臓病患者、透析患者) の 1 日 1 回経口投与である。また、最高用量は 1 日 1 回 24mg である。詳細は、「V. 3. 用法及び用量、4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

VII. 薬物動態に関する項目

<外国人データ>

外国人健康成人に本剤 25mg^{注)} と CYP2C8 阻害作用を有するトリメトプリム (200mg、1 日 2 回) を経口併用投与した時の幾何最小二乗平均値の比 (併用時/単剤) と 90%信頼区間は以下のとおりであり、ダプロデュスタットの AUC_{0-∞}及び Cmax は 1.48 及び 1.28 倍増加した²⁷⁾。

ダプロデュスタット及び代謝物の曝露量に及ぼすトリメトプリムの影響

測定対象	ダプロデュスタット+トリメトプリム併用 ^{a)} /ダプロデュスタット単剤 ^{b)}		
	Cmax	AUC _{0-t}	AUC _{0-∞}
ダプロデュスタット	1.28 (1.09, 1.51)	1.48 (1.39, 1.59)	1.48 (1.39, 1.59)
M2	0.90 (0.85, 0.96)	0.99 (0.95, 1.04)	0.99 (0.95, 1.04)
M3	0.89 (0.83, 0.94)	0.98 (0.94, 1.03)	0.98 (0.94, 1.03)
M13	0.60 (0.54, 0.67)	0.68 (0.62, 0.73)	0.68 (0.63, 0.73)

幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)

a : ダプロデュスタット 25mg (単回) +トリメトプリム 200mg (1 日 2 回 5 日間) : 19 例

b : ダプロデュスタット 25mg (単回) : 20 例

第II相及び第III相臨床試験において、クロピドグレルを併用投与していた腎性貧血を有する慢性腎臓病患者のダプロデュスタットの AUC_{0-∞}は、クロピドグレル非併用例に比べて、それぞれ 2.65 及び 1.75 倍であった (外国人データを含む第II相及び第III相試験の母集団薬物動態解析)²⁸⁾ が、クロピドグレル併用例と非併用例で投与 4 週時の Hgb 変化量の分布は重なっており、クロピドグレルの併用有無による投与初期の Hgb 変化への影響はみられなかった²⁹⁾。

b) CYP2C8 誘導剤

本剤と CYP2C8 誘導剤の相互作用を評価した試験の成績は得られていない。

c) その他の薬剤

<外国人データ>

外国人健康成人 30 例に本剤 25 又は 100mg^{注)} をピオグリタゾン (CYP2C8 基質) 15mg 及びロスバスタチン (OATP1B1/IB3 基質) 10mg と経口併用投与した時、ダプロデュスタットはピオグリタゾン又はロスバスタチンの曝露量に影響を及ぼさなかった²⁷⁾。

国内第III相試験における腎性貧血を有する保存期慢性腎臓病患者、腹膜透析患者及び血液透析患者において、経口鉄剤及びリン吸着剤はダプロデュスタットの薬物動態に影響を与えなかった。

注) 本剤の承認された開始用量は、1 回 2mg (保存期慢性腎臓病患者) 又は 4mg (保存期慢性腎臓病患者、透析患者) の 1 日 1 回経口投与である。また、最高用量は 1 日 1 回 24mg である。
詳細は、「V. 3. 用法及び用量、4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

「3. 母集団（ポピュレーション）解析（1）解析方法」の項参照

(2) 吸収速度定数

第III相試験の母集団薬物動態解析で推定された吸収速度定数（ka）は4.96/hrであった²⁴⁾。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

<外国人データ>

外国人健康成人 6 例にダプロデュスタットの液剤 50 μ g を単回静脈内投与^{注)}後のクリアランス（CL）は18.9L/hrであった³⁰⁾。血液と血漿の割合（血液/血漿比：最大1.23）を考慮すると、血液中クリアランスは15 L/hr³¹⁾（ヒト肝血流量：87 L/hr³²⁾の約18%）と推定された。

第III相試験の母集団薬物動態解析で推定されたクリアランス（CL/F）は24.6L/hrであった²⁴⁾。

(5) 分布容積

<外国人データ>

外国人健康成人6例にダプロデュスタットの液剤50 μ gを単回静脈内投与^{注)}後の分布容積（Vd）は14.3Lであった³⁰⁾。

第III相試験の母集団薬物動態解析で推定された本剤経口投与後の分布容積（Vd/F）は26.2Lであった²⁴⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

健康成人及び腎機能低下者/慢性腎臓病患者から得られた血漿中濃度-時間データ、投与量、人口統計学的特性及び共変量情報を併合したデータセットを用いた。第I相母集団薬物動態モデル（第I相改良モデル）を第III相母集団薬物動態解析のBaseモデルとして第III相試験のデータに適用し、母集団薬物動態解析を行った。ダプロデュスタットの母集団薬物動態モデルは、一次消失を伴う3コンパートメントモデルで記述した²⁴⁾。

(2) パラメータ変動要因

第III相母集団薬物動態解析の共変量の評価において、腹膜透析患者のバイオアベイラビリティは保存期慢性腎臓病患者及び血液透析患者に比べて31%減少すると推定された²⁴⁾。

注) 本剤の承認された開始用量は、1回2mg（保存期慢性腎臓病患者）又は4mg（保存期慢性腎臓病患者、透析患者）の1日1回経口投与である。また、最高用量は1日1回24mgである。
詳細は、「V. 3. 用法及び用量、4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

4. 吸収

<外国人データ>

本剤経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティは、外国人健康成人 6 例に 6mg 錠を経口投与時と液剤の静脈内投与³³⁾ 時の $AUC_{0-\infty}$ に基づき、65% (90%信頼区間: 55.0~77.2) であった³³⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<ラットのデータ>

ラットの胚・胎児発生に関する試験において、60mg/kg/日群で胎児毒性(着床後死亡率の高値及び骨格変異)がみられた。これらの変化は母動物毒性によるものと考えられるものの、胎児への直接曝露による可能性は否定できない。また、ダプロデュスタットは膜透過性が高い。これらのことから、本剤は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある³⁴⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<ラットのデータ>

ラットの授乳期に本剤及び代謝物カクテル (M2、M3 及び M13) を投与した時、生後 10 日の出生児血漿中に本剤及び 3 種のヒト代謝物 (M2、M3 及び M13) が認められたことから、本剤は乳汁に移行する可能性がある³⁵⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率³⁶⁾

In vitro でのダプロデュスタット (0.2~10µg/mL) のヒト血漿蛋白結合率は約 99%であり、主に血清アルブミンと結合した。また、M2、M3 及び M13 (10~500ng/mL) の血漿蛋白結合率はいずれの濃度でも 24%未満であった。

<外国人データ>

腎機能低下者におけるダプロデュスタットの平均血漿蛋白結合率は、99%以上であった^{37、38)}。

注) 本剤の承認された開始用量は、1 回 2mg (保存期慢性腎臓病患者) 又は 4mg (保存期慢性腎臓病患者、透析患者) の 1 日 1 回経口投与である。また、最高用量は 1 日 1 回 24mg である。
詳細は、「Ⅴ. 3. 用法及び用量、4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

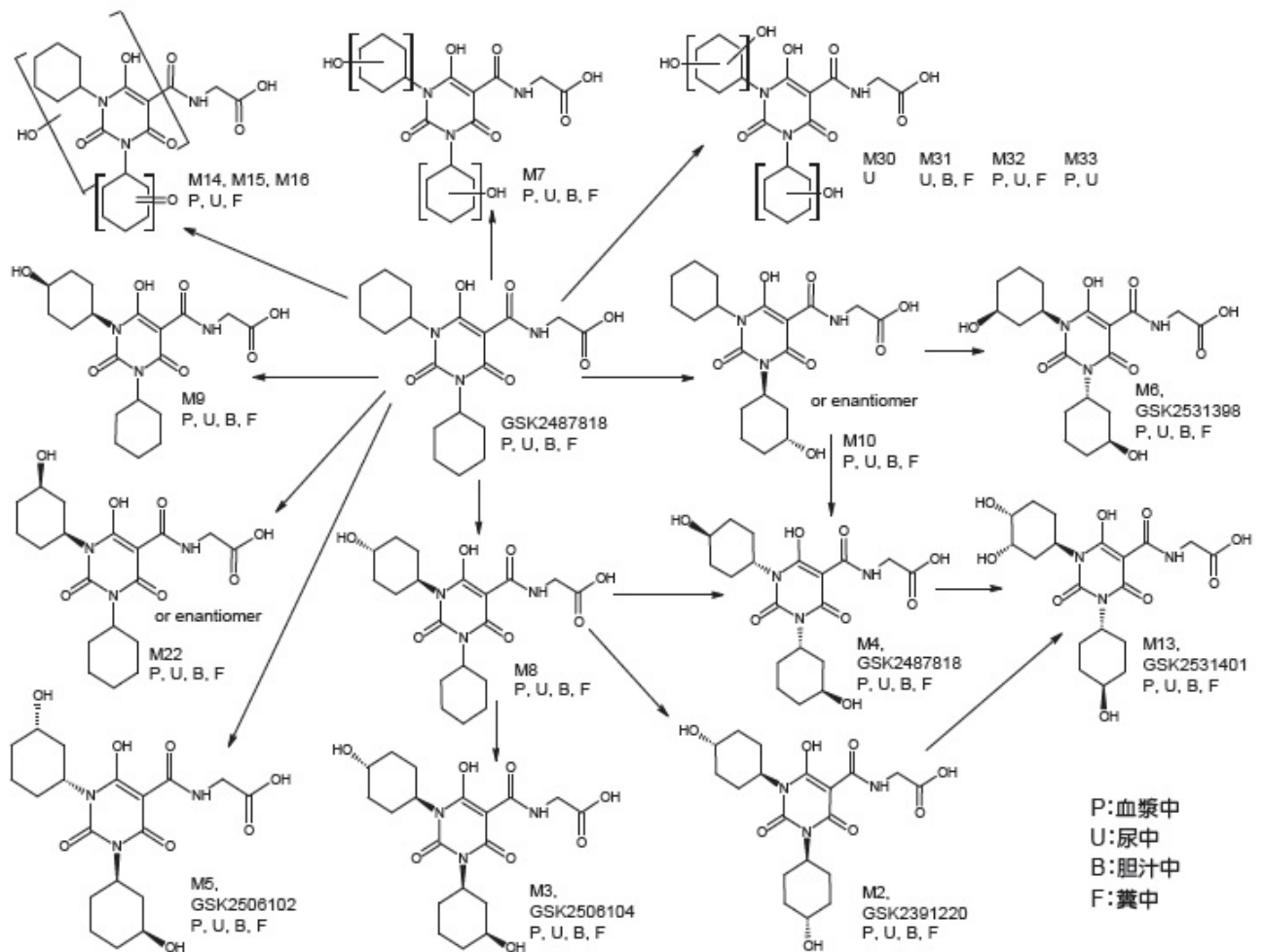
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路³⁹⁾

ダプロデュスタットは、肝臓における酸化経路によって広範に代謝される。

<外国人データ>

外国人健康成人 6 例にダプロデュスタット放射標識体静脈内^{注)} 又は経口投与後の血漿中循環総放射能は、約 40%がダプロデュスタットであり、残りの 60%は代謝物であった。代謝物のうち、比較的多く認められ、腎機能低下者において、薬物関連物質の総曝露量 (AUC) の 10%を超えた主要な代謝物は M2、M3 及び M13 で、その他に M4、M5、M6 が認められた。



ヒトにダプロデュスタット放射標識体を経口投与したときの代謝経路

注) 本剤の承認された開始用量は、1 回 2mg (保存期慢性腎臓病患者) 又は 4mg (保存期慢性腎臓病患者、透析患者) の 1 日 1 回経口投与である。また、最高用量は 1 日 1 回 24mg である。詳細は、「V. 3. 用法及び用量、4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

1) 代謝に関与する酵素と寄与率

In vitro 試験では、ダプロデュスタットの酸化的代謝には CYP2C8 が 95% 寄与し、CYP3A4 の寄与は 5% であった⁴⁰⁾。

<臨床の薬物相互作用試験（外国人データ）>

強い CYP2C8 阻害作用を有するゲムフィブロジル[※]との併用により、ダプロデュスタットの AUC は 18.6 倍に増加したことから⁴¹⁾、Fm 式に基づく⁴²⁾ ダプロデュスタットの代謝における CYP2C8 の寄与率は 94.6% と推定され、*in vitro* の成績における寄与率（95%）と一貫していた。

※：国内未承認薬である。

2) CYP 阻害

In vitro において、ダプロデュスタットは CYP2C8 を阻害した。また、ダプロデュスタット、M2、M3 及び M13 の CYP 分子種阻害作用を下表に示す⁴³⁾。

*In vitro*でのダプロデュスタット及び主な代謝物の CYP 分子種阻害作用

CYP 分子種	ダプロデュスタット	M2	M3	M13
1A2	N	N	N	N
2A6	N	—	—	—
2B6	N	—	N	—
2C8	Y (IC50 : 21 μ M)	N	N	N
2C9	N	N	N	N
2C19	N	N	N	N
2D6	N	N	N	N
3A4	N	N	N	N

Y：阻害する、N：阻害しない、—：該当せず

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

<外国人データ>

外国人健康成人 6 例にダプロデュスタット液剤の経口投与後、ダプロデュスタットの約 80% は消化管を通して吸収され、薬物の約 18% が初回通過効果を受けると推定された³⁰⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ヒトにおける主要代謝物 3 種の薬物関連物質の総曝露量（AUC）の比は、「VII. 10. 特定の背景を有する患者 1) 腎機能低下者 b) 反復投与」の項参照。

<マウスのデータ>

マウスに M2、M3 及び M13 の混合液を 28 日間反復皮下投与したときに血液学的パラメータ（Hgb、Hct、総赤血球数）に約 10% の上昇がみられたことから⁴⁴⁾、これらの代謝物が薬理活性に寄与している可能性が示唆されたが、臨床治療における各代謝物の寄与の程度に関するデータは得られていない。

7. 排泄

<外国人データ>

外国人健康成人 6 例に、ダプロデュスタット放射標識体の単回経口投与後 96 時間までに投与量の 89%、投与後 168 時間までに投与量の 94.6%が糞中及び尿中に排泄された³⁰⁾。胆汁を介した糞便中排泄が薬物関連物質の主要排泄経路であり、投与後 168 時間までに投与量の 73.6%が糞中に排泄され、薬剤関連物質の腎排泄（投与量の 21.4%）は副次的な消失経路であった。

本剤を外国人健康成人 12 例及び腎機能低下者 4 例に単回又は反復経口投与時のダプロデュスタットの尿中排泄率は、投与量の 0.05%未満であった^{31, 37)}。

8. トランスポーターに関する情報

In vitro において、ダプロデュスタットは BCRP の基質であり、OATP1B1 及び 1B3 を阻害した。また、ダプロデュスタット及び主な代謝物における各トランスポーターの基質及び阻害作用を下表に示す⁴⁵⁾。

*In vitro*でのダプロデュスタット及び主な代謝物における各トランスポーターの基質及び阻害作用

		ダプロデュスタット	M2	M3	M13
基質	Pgp	N	—	—	—
	BCRP	Y	—	—	—
	OATP1B1	N	Y	N	N
	OATP1B3	N	Y	N	Y
	OATP2B1	N	—	—	—
	OCT1	N	—	—	—
	OAT1	N	Y (弱い)	N	N
	OAT3	N	Y (弱い)	Y	Y
	OCT2	N	N	N	N
	MATE1	N	N	N	N
	MATE2-K	N	N	N	N
	阻害	Pgp	N	—	—
BCRP		N	—	—	—
OATP1B1		Y (IC50 : 6 μ M)	N	—	N
OATP1B3		Y (IC50 : 11 μ M)	—	—	—
OAT1		N	N	N	N
OAT3		N	N	N	N
OCT2		N	N	N	N
MATE1		N	N	N	N
MATE2-K		N	N	N	N

Y : 基質である又は阻害する、N : 基質ではない又は阻害しない、— : 該当せず

9. 透析等による除去率

<外国人データ>

血液透析を行っているステージ5の腎機能低下者に本剤5mgを14日間反復経口投与後のダプロデュスタット及び主要代謝物の血液透析クリアランス（第14日の投与後2～2.5時間に透析を開始）は以下のとおりであった³⁷⁾。

本剤5mg反復経口投与後の血液透析クリアランス

測定対象	例数	測定時間 (hr)	CLd (mL/min) ^a
ダプロデュスタット	8	3	7.61 (98.3)
		4	7.00 ^b
M2	8	3	151 (108)
		4	167 (71.0)
M3	8	3	154 (96.6)
		4	160 (81.0)
M13	8	3	166 (114)
		4	162 (130)

a：幾何平均値 (%CV)

b：1例からの採血であるため、%CVは算出されなかった

<外国人データ>

腹膜透析を行っている腎機能低下者に本剤5mgを反復経口投与後のダプロデュスタット及び主要代謝物の腹膜透析クリアランスは以下のとおりであった³⁸⁾。

本剤5mg反復経口投与後の腹膜透析クリアランス

測定対象	CAPD：連続携帯式腹膜透析		APD：自動腹膜透析	
	例数	CLd (mL/hr)	例数	CLd (mL/hr)
ダプロデュスタット	1	12.1 (NC)	4	NC
M2	1	155 (NC)	4	31.7 (166)
M3	1	156 (NC)	4	36.2 (183)
M13	1	202 (NC)	4	48.9 (200)

幾何平均値 (%CV)

NC：算出せず

10. 特定の背景を有する患者

1) 腎機能低下者

a) 単回投与⁴⁶⁾

<外国人データ>

中等度～重度の腎機能低下者 8 例 (中等度: eGFR 30～59mL/分/1.73m²、重度: eGFR 15～29mL/分/1.73m²) に本剤 50mg 又は 150mg^{注)}を単回経口投与した時のダプロデュスタットの AUC_{0-∞}は腎機能正常者 (eGFR 90mL/分/1.73m²以上) と概ね同様であった。

本剤 50mg 又は 150mg 単回経口投与時の腎機能障害有無別のダプロデュスタットの薬物動態パラメータ

障害の程度	投与量	例数	Cmax (ng/mL)	tmax ^a (hr)	AUC _{0-∞} (hr·ng/mL)	t1/2 (hr)
正常	50mg	4	580 (397, 782)	2.50 (1.00, 3.00)	1400 (806, 2079)	1.91 (1.62, 2.20)
	150mg	4	1448 (523, 2568)	1.50 (1.00, 3.00)	3636 (1580, 6006)	1.89 (-0.36, 4.78)
中等度 又は重度	50mg	8	628 (425, 1015)	1.00 (1.00, 3.00)	1387 (824, 2300)	1.42 (1.18, 1.73)
	150mg	8	1768 (1297, 2505)	1.50 (1.00, 4.00)	4233 (3219, 5687)	1.90 (1.25, 2.95)

幾何平均値 (95%信頼区間)

a: 中央値 (範囲)

注) 一部、社内資料からの引用

注) 本剤の承認された開始用量は、1 回 2mg (保存期慢性腎臓病患者) 又は 4mg (保存期慢性腎臓病患者、透析患者) の 1 日 1 回経口投与である。また、最高用量は 1 日 1 回 24mg である。
詳細は、「V. 3. 用法及び用量、4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

VII. 薬物動態に関する項目

b) 反復投与^{37, 38)}

<外国人データ>

透析を行っていない腎機能低下者 (ND)、血液透析を行っている腎機能低下者 (HD) 及び腹膜透析を行っている末期腎不全 (PD) の被験者に本剤 5mg を 14 日間反復経口投与した時、ダプロデュスタットの薬物動態は変化しなかった [14 日間反復経口投与時の腎機能低下者 14 例 (ND 及び PD) の累積係数 : 0.90 ~ 0.93]。反復経口投与後の第 14 日の薬物動態パラメータ (HD の非透析日のみ第 15 日) は以下のとおりであった。

腎機能低下者 (ND : eGFR ≤ 59mL/分/1.73m², HD : eGFR < 15mL/分/1.73m²) に本剤 5mg を反復経口投与後のダプロデュスタットの AUC は腎機能正常者と概ね同様であった。主要代謝物 M2、M3 及び M13 の AUC は、腎機能正常者に比べて、腎機能低下者 (eGFR ≤ 59mL/分/1.73m², HD を含む) で約 2~6 倍増加した。非透析日の代謝物の AUC は、透析日に比べて高値を示した。

本剤 5mg 反復経口投与後のダプロデュスタット及び主要代謝物の PK パラメータ

測定対象	対象被験者	例数	Cmax ^a (ng/mL)	tmax (hr) ^b	AUC _{0-t} ^a (hr·ng/mL)	t1/2 (hr) ^a	%DRM ^c (AUC _{0-t})
ダプロデュスタット	腎機能正常者	8	93.0 (73.6, 118)	1.00 (1.0, 2.0)	190 (152, 237)	2.55 (2.35, 2.76)	54.7 (7.45)
	ステージ 3/4 ND	6	74.5 (52.3, 106)	2.00 (0.5, 3.3)	176 (118, 264)	2.33 (1.96, 2.77)	33.3 (15.4)
	ステージ 5 HD 透析日	8	73.5 (47.8, 113)	1.55 (0.5, 3.0)	213 (126, 359)	2.86 (2.04, 4.01)	39.4 (15.8)
	ステージ 5 HD 非透析日	8	75.9 (56.3, 102)	1.00 (0.5, 2.0)	188 (128, 276)	7.25 (2.19, 24.1)	21.0 (6.66)
	末期腎不全 (腹膜透析) ^g	5	34.5 (12.8, 92.8)	2.00 (1.0, 4.0)	137 (64.3, 292)	2.37 (1.56, 3.59)	16.0 (7.31)
M2	腎機能正常者	8	8.47 (6.99, 10.3)	3.00 (2.0, 4.0)	41.3 (33.5, 51.0)	2.92 (2.02, 4.22) ^e	11.1 (2.08)
	ステージ 3/4 ND	6	10.4 (7.39, 14.6)	4.02 (3.0, 6.0)	90.0 (56.6, 143)	7.59 (3.87, 14.9) ^f	14.8 (3.08)
	ステージ 5 HD 透析日	8	9.59 (5.43, 16.9)	2.00 (2.0, 8.0)	91.7 (59.0, 143)	9.79 (8.09, 11.8)	14.9 (3.68)
	ステージ 5 HD 非透析日	8	14.7 (11.1, 19.6)	4.00 (3.0, 6.0)	198 (135, 290)	8.89 (7.84, 10.1) ^d	19.3 (2.92)
	末期腎不全 (腹膜透析) ^g	5	12.4 (7.61, 20.3)	4.00 (4.0, 6.0)	178 (100, 316)	10.1 (7.50, 13.5)	17.6 (2.59)
M3	腎機能正常者	8	8.32 (6.99, 9.90)	3.00 (2.0, 4.0)	42.4 (34.3, 52.4)	2.91 (2.06, 4.10) ^e	11.4 (2.23)
	ステージ 3/4 ND	6	10.9 (7.95, 15.0)	4.02 (3.0, 6.0)	110 (65.0, 187)	11.3 (5.10, 25.2)	18.4 (4.79)
	ステージ 5 HD 透析日	8	10.7 (6.26, 18.2)	2.00 (2.0, 8.0)	116 (76.7, 176)	15.1 (12.0, 19.0)	18.8 (4.38)
	ステージ 5 HD 非透析日	8	15.6 (11.8, 20.5)	5.00 (4.0, 8.0)	251 (179, 352)	11.4 (9.23, 14.0)	24.4 (2.70)
	末期腎不全 (腹膜透析) ^g	5	14.9 (8.29, 26.6)	6.00 (4.0, 6.0)	250 (122, 514)	14.3 (9.08, 22.4)	25.1 (5.64)
M13	腎機能正常者	8	5.91 (4.90, 7.13)	3.00 (3.0, 4.0)	32.4 (24.5, 43.0)	2.68 (2.24, 3.19)	8.55 (2.22)
	ステージ 3/4 ND	6	7.36 (5.12, 10.6)	4.02 (3.0, 6.0)	89.1 (47.6, 167)	9.34 (5.04, 17.3)	15.5 (8.04)
	ステージ 5 HD 透析日	8	5.32 (3.38, 8.35)	2.00 (0.5, 2.2)	71.9 (49.9, 104) ^d	33.4 (23.5, 47.3) ^d	12.9 (5.42) ^d
	ステージ 5 HD 非透析日	8	7.52 (5.16, 11.0)	8.00 (6.0, 16.0)	146 (100, 213)	15.1 (13.0, 17.5)	15.4 (7.10)
	末期腎不全 (腹膜透析) ^g	5	10.9 (8.68, 13.8)	8.00 (6.0, 12.0)	213 (168, 268)	25.6 (14.6, 45.1)	20.7 (5.73)

a : 幾何平均値 (95%信頼区間)

b : 中央値 (範囲)

c : %DRM : 薬物関連物質の総曝露量 (AUC) のパーセント : 平均値 (標準偏差)

d : 例数 7

e : 例数 6

f : 例数 5

g : 腹膜透析を行っている腎機能低下者 5 例 (連続携行式腹膜透析 1 例及び自動腹膜透析 4 例) の成績

注) 一部、社内資料からの引用

2) 肝機能低下者

＜外国人データ＞

本剤 6mg を軽度及び中等度の肝機能低下者 (Child-Pugh 分類: A 及び B、各 8 例) に単回経口投与した時、ダプロデュスタットの Cmax はそれぞれ 1.01 倍及び 1.98 倍、AUC_{0-∞} はそれぞれ 1.46 倍及び 2.00 倍増加した。また、主要代謝物の Cmax はそれぞれ 1.34~1.79 倍及び 1.04~1.28 倍、AUC_{0-∞} はそれぞれ 1.46~1.94 倍及び 1.31~1.65 倍増加した⁴⁷⁾。

本剤 6mg 単回経口投与時のダプロデュスタット及び主要代謝物の PK パラメータの統計解析

測定対象 PK パラメータ	コホート： 対象	N	n	幾何最小二乗 平均値	コホート の比較	幾何最小二乗 平均値の比	比の 90%信頼区間
ダプロデュスタット							
AUC _{0-∞} (hr·ng/mL)	1: 中等度 HI	8	8	296	1/2	1.9973	(1.1063, 3.6057)
	2: 健康成人	8	8	148			
	3: 軽度 HI	8	8	300	3/4	1.4574	(1.0350, 2.0523)
	4: 健康成人	8	7	206			
Cmax (ng/mL)	1: 中等度 HI	8	8	140	1/2	1.9786	(1.0557, 3.7084)
	2: 健康成人	8	8	70.6			
	3: 軽度 HI	8	8	113	3/4	1.0097	(0.7122, 1.4316)
	4: 健康成人	8	7	112			
M2							
AUC _{0-∞} (hr·ng/mL)	1: 中等度 HI	8	8	77.6	1/2	1.6471	(1.1267, 2.4079)
	2: 健康成人	8	8	47.1			
	3: 軽度 HI	8	8	91.4	3/4	1.9375	(1.3919, 2.6968)
	4: 健康成人	8	7	47.2			
Cmax (ng/mL)	1: 中等度 HI	8	8	13.0	1/2	1.2791	(0.9241, 1.7705)
	2: 健康成人	8	8	10.2			
	3: 軽度 HI	8	8	15.8	3/4	1.7852	(1.2498, 2.5498)
	4: 健康成人	8	7	8.85			
M3							
AUC _{0-∞} (hr·ng/mL)	3: 軽度 HI	8	8	91.8	3/4	1.8312	(1.3342, 2.5133)
	4: 健康成人	8	7	50.1			
Cmax (ng/mL)	3: 軽度 HI	8	8	15.5	3/4	1.7337	(1.2343, 2.4353)
	4: 健康成人	8	7	8.93			
M13							
AUC _{0-∞} (hr·ng/mL)	1: 中等度 HI	8	8	52.1	1/2	1.3145	(0.9896, 1.7462)
	2: 健康成人	8	8	39.6			
	3: 軽度 HI	8	8	46.7	3/4	1.4603	(0.9081, 2.3484)
	4: 健康成人	8	7	32.0			
Cmax (ng/mL)	1: 中等度 HI	8	8	7.41	1/2	1.0409	(0.7927, 1.3668)
	2: 健康成人	8	8	7.12			
	3: 軽度 HI	8	8	6.79	3/4	1.3367	(0.8288, 2.1557)
	4: 健康成人	8	7	5.08			

HI: 肝機能低下者

- ・ダプロデュスタット及び主要代謝物の自然対数変換した AUC_{0-∞}、Cmax について、コホートを固定効果とした分散分析を実施した。
- ・M3 のコホート 1 及び 2 における PK パラメータは、PK 検査用血漿検体の生体分析中に生じた基質による阻害のため算出不能であった。

＜外国人データを用いた母集団薬物動態解析＞

本剤 6mg を軽度及び中等度の肝機能低下者 (Child-Pugh 分類: A 及び B、各 8 例) に単回経口投与した時の結果を含む第 I 相試験の母集団薬物動態解析の共変量効果において、軽度肝機能低下と中等度肝機能低下の影響の間に有意な差はなかった (尤度比検定)。軽度及び中等度の肝機能低下者のダプロデュスタットの Cmax 及び AUC_{0-∞} は、肝機能正常者に比べて 1.48 倍の増加であった⁴⁸⁾。

3) 高齢者

腎性貧血を有する慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相試験の母集団 PK 解析（対象被験者 28～87 歳、65 歳超が 56%）の結果、年齢は共変量として選択されず、ダプロデュスタットの PK に影響を及ぼさなかった²⁴⁾。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤投与中に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の重篤な血栓塞栓症があらわれ、死亡に至るおそれがある。本剤の投与開始前に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の合併症及び既往歴の有無等を含めた血栓塞栓症のリスクを評価した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。血栓塞栓症が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[9.1.1、11.1 参照]

（解説）

赤血球造血刺激因子製剤（以下、ESA）の副作用として、貧血改善に伴い血液粘稠度が上昇し血栓塞栓症の発現リスクが増加することが報告されており、ESAの添付文書で血栓塞栓症について注意喚起されている。本剤の作用機序を踏まえると、過度の赤血球生成を来した場合、それに続発して血栓塞栓症を発現する可能性がある。本剤の臨床試験では、対照群（ESA群）と同様の発現頻度で血栓塞栓症に関連する有害事象が認められた。

そのため、本剤を使用するにあたり、以下の点に注意すること。

- ・本剤の投与開始前に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の合併症及び既往歴の有無等を含めた血栓塞栓症のリスクを評価した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断すること。
- ・本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。
- ・血栓塞栓症が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

以下に、3つの国内第Ⅲ相試験（201753試験⁴⁾、201754試験⁵⁾、204716試験⁶⁾）での血栓塞栓症の発現状況を示す。

- ・血栓塞栓症のすべての有害事象（治験薬との因果関係にかかわらず）の発現頻度は、本剤群で5%（17/369例）、対照群（ESA群）で6%（16/285例）であった（表1）。
- ・そのうち、治験責任医師により治験薬との因果関係について「合理的な可能性あり」と評価された血栓塞栓症に関連する有害事象の発現頻度は、本剤群で1%未満（3/369例）であり、対照群では報告はなかった（表2）。
- ・血栓塞栓症の重篤な有害事象（治験薬との因果関係にかかわらず）の発現頻度は、本剤群で2%（7/369例）、対照群（ESA群）で2%（5/285例）であった（表3）。なお、国内第Ⅲ相試験では、血栓塞栓症に関連する事象による死亡例は報告されなかった。しかしながら、国際共同第Ⅱ相試験（PHI113633試験¹¹⁾）において、本剤が投与されたHD患者（外国人）で死亡例が1例報告された（報告事象：急性心筋梗塞）。本事象は、治験薬の投与開始28日後に発現して治験中止に至った事象であり、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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 1 血栓塞栓症に関連する有害事象の発現状況（国内第Ⅲ相試験 3 試験）

MedDRA基本語 (MedDRAJver21.1)	合計				保存期慢性腎臓病 (ND) 患者				血液透析 (HD) 患者				腹膜透析 (PD) 患者	
	本剤群		対照群 (ESA)		本剤群		対照群 (ESA)		本剤群		対照群 (ESA)		本剤群	
	n (%) (N=369)	Rate ^a	n (%) (N=285)	Rate ^a	n (%) (N=149)	Rate ^a	n (%) (N=150)	Rate ^a	n (%) (N=164)	Rate ^a	n (%) (N=135)	Rate ^a	n (%) (N=56)	Rate ^a
すべての事象	17 (5)	5.55	16 (6)	6.28	2 (1)	1.56	4 (3)	3.03	11 (7)	8.39	12 (9)	9.77	4 (7)	8.47
シャント閉塞	4 (1)	1.28	6 (2)	2.32	0	-	1 (<1)	0.75	4 (2)	2.96	5 (4)	3.97	0	-
シャント血栓症	2 (<1)	0.64	1 (<1)	0.38	0	-	0	-	2 (1)	1.48	1 (<1)	0.78	0	-
一過性脳虚血発作	2 (<1)	0.64	3 (1)	1.15	0	-	2 (1)	1.51	1 (<1)	0.74	1 (<1)	0.78	1 (2)	2.08
脳梗塞	2 (<1)	0.64	2 (<1)	0.77	1 (<1)	0.78	1 (<1)	0.75	1 (<1)	0.74	1 (<1)	0.78	0	-
深部静脈血栓症	2 (<1)	0.64	0	-	1 (<1)	0.78	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
末梢動脈閉塞性疾患	1 (<1)	0.32	1 (<1)	0.38	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.78	1 (2)	2.11
末梢動脈閉塞	0	-	1 (<1)	0.38	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.78	0	-
静脈閉塞	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.74	0	-	0	-
網膜静脈閉塞	2 (<1)	0.64	1 (<1)	0.38	0	-	0	-	2 (1)	1.47	1 (<1)	0.78	0	-
網膜動脈閉塞	0	-	1 (<1)	0.38	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.78	0	-
心筋梗塞	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
肺塞栓症	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08

a : 100 人・年あたりの有害事象発現頻度

表 2 治験薬と因果関係のある血栓塞栓症に関連する有害事象の発現状況（国内第Ⅲ相試験 3 試験）

MedDRA基本語 (MedDRAJver21.1)	合計				保存期慢性腎臓病 (ND) 患者				血液透析 (HD) 患者				腹膜透析 (PD) 患者	
	本剤群		対照群 (ESA)		本剤群		対照群 (ESA)		本剤群		対照群 (ESA)		本剤群	
	n (%) (N=369)	Rate ^a	n (%) (N=285)	Rate ^a	n (%) (N=149)	Rate ^a	n (%) (N=150)	Rate ^a	n (%) (N=164)	Rate ^a	n (%) (N=135)	Rate ^a	n (%) (N=56)	Rate ^a
すべての事象	3 (<1)	0.96	0	-	1 (<1)	0.78	0	-	1 (<1)	0.73	0	-	1 (2)	2.08
網膜静脈閉塞	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.73	0	-	0	-
脳梗塞	1 (<1)	0.32	0	-	1 (<1)	0.78	0	-	0	-	0	-	0	-
肺塞栓症	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
深部静脈血栓症	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08

a : 100 人・年あたりの有害事象発現頻度

表 3 血栓塞栓症に関連する重篤な有害事象の発現状況（国内第Ⅲ相試験 3 試験）

MedDRA基本語 (MedDRAJver21.1)	合計				保存期慢性腎臓病 (ND) 患者				血液透析 (HD) 患者				腹膜透析 (PD) 患者	
	本剤群		対照群 (ESA)		本剤群		対照群 (ESA)		本剤群		対照群 (ESA)		本剤群	
	n (%) (N=369)	Rate ^a	n (%) (N=285)	Rate ^a	n (%) (N=149)	Rate ^a	n (%) (N=150)	Rate ^a	n (%) (N=164)	Rate ^a	n (%) (N=135)	Rate ^a	n (%) (N=56)	Rate ^a
すべての事象	7 (2)	2.25	5 (2)	1.92	1 (<1)	0.78	1 (<1)	0.75	3 (2)	2.21	4 (3)	3.14	3 (5)	6.34
シャント閉塞	3 (<1)	0.96	3 (1)	1.15	0	-	0	-	3 (2)	2.21	3 (2)	2.36	0	-
脳梗塞	1 (<1)	0.32	1 (<1)	0.38	1 (<1)	0.78	1 (<1)	0.75	0	-	0	-	0	-
末梢動脈閉塞性疾患	1 (<1)	0.32	1 (<1)	0.38	0	-	0	-	0	-	1 (<1)	0.78	1 (2)	2.11
一過性脳虚血発作	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08
肺塞栓症	1 (<1)	0.32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (2)	2.08

a : 100 人・年あたりの有害事象発現頻度

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、重篤な過敏症を起こすおそれがある。本剤の投与に際しては、問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。本剤に含まれている有効成分及び添加剤は「IV. 2. 製剤の組成」の項参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤投与開始後は、ヘモグロビン濃度が目標範囲で安定するまでは、2週に1回程度ヘモグロビン濃度を確認すること。
- 8.2 本剤投与中は、ヘモグロビン濃度等を4週に1回程度確認し、必要以上の造血作用があらわれないように十分注意すること。赤血球造血刺激因子製剤の臨床試験においてヘモグロビンの目標値を高く設定した場合に、死亡、心血管系障害及び脳卒中の発現頻度が高くなったとの報告がある^{49)～51)}。
- 8.3 ヘモグロビン濃度が4週以内に2.0g/dLを超える等、急激に上昇した場合は速やかに減量または休薬する等、適切な処置を行うこと。[7.2 参照]
- 8.4 血液透析患者及び腹膜透析患者において、赤血球造血刺激因子製剤の投与量が高い患者では、本剤への切替え後にヘモグロビン濃度が低下する傾向が認められていることから、本剤への切替えの必要性を十分検討すること。本剤へ切り替えた場合は、切替え後のヘモグロビン濃度の低下に注意すること。
- 8.5 本剤投与により血圧が上昇するおそれがあるので、血圧の推移に十分注意しながら投与すること。[9.1.2、11.2 参照]
- 8.6 造血には鉄が必要であることから、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。

（解説）

8.1 本剤の作用機序を踏まえると、過度の赤血球生成を来した場合、それに続発して血栓塞栓症を発現する可能性がある。また、本剤の臨床試験（国際共同試験を含む主要な6試験）において有害事象（本剤との因果関係にかかわらず）として過度の赤血球生成に続発した血栓症及び組織虚血（心室血栓症、深部静脈血栓症、心筋梗塞）が0.4%（3/794例）に認められた。

本剤投与開始後は、Hgb濃度が目標範囲で安定するまでは、患者の服薬状況を確認するとともに、2週に1回程度Hgb濃度を確認し、必要以上の造血作用を示さないように学会のガイドライン等の最新情報を参考に対応すること。

<参考>

日本透析医学会より公表されている「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」³⁾において、成人のHD患者の場合は、目標Hgb濃度のみではなく、Hgb濃度の急速な上昇が死亡率に関与する可能性が指摘されていることも解説されている。

- 8.2 腎性貧血に対する ESA の臨床試験において Hgb 濃度の目標値を高く設定した場合に、死亡、心血管系障害及び脳卒中の発現頻度が高くなったとの報告があるため設定した。
本剤投与中（Hgb 濃度が目標範囲で安定した後）は、Hgb 濃度を 4 週に 1 回程度確認し、必要以上の造血作用があらわれないように十分注意すること。
- 8.3 Hgb 濃度が急激に上昇した場合は、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項 7.2 を参照し、速やかに減量又は休薬する等、適切な処置を行うこと。
- 8.4 国内第Ⅲ相試験の試験成績に基づいて設定した。HD 患者及び PD 患者において、前治療の ESA の投与量が高い患者では、本剤への切替え後に Hgb 濃度が低下する傾向が認められた。そのため、このような患者では、本剤への切替えの必要性を十分検討すること。また、本剤へ切り替えた場合は、切替え後の Hgb 濃度の低下に注意すること。
- 8.5 血圧上昇は ESA の既知の副作用として知られている³⁾。本剤の第Ⅲ相試験において、高血圧及び血圧上昇の有害事象（治験薬との因果関係にかかわらず）はそれぞれ、本剤群で 4%（14/369 例）及び 2%（9/369 例）、対照群（ESA 群）で 6%（16/285 例）及び 2%（5/285 例）に認められ、両群で同程度であった。また、血圧上昇のために降圧薬の治療内容を変更した被験者の割合は、本剤群及び対照群（ESA 群）の両群で高かった [ND 患者を対象とした 201753 試験⁴⁾ では本剤群 38%（57/149 例）及び対照群（ESA 群）45%（68/150 例）、HD 患者を対象とした 201754 試験⁵⁾ では本剤群 38%（51/136 例）及び対照群（ESA 群）49%（66/135 例）] ことから、本剤投与による高血圧悪化の可能性が確認された。したがって、本剤投与中は血圧の推移に注意し、必要に応じて降圧剤による治療開始又は投与量の調節を行うこと。
- 8.6 赤血球造血が刺激されると、Hgb 合成も亢進するため、鉄の必要量は増大する。そのため、本剤が薬効を発現するためには十分な鉄の存在が必要であると考えられることから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の患者、又はそれらの既往歴のある患者

本剤投与により血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある。[1.、11.1 参照]

9.1.2 高血圧症を合併する患者

血圧上昇があらわれるおそれがある。[8.5、11.2 参照]

9.1.3 悪性腫瘍を合併する患者

本剤投与により血管新生が亢進する可能性があることから、悪性腫瘍が増悪するおそれがある。

9.1.4 増殖糖尿病網膜症、黄斑浮腫、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症等を合併する患者

本剤投与により血管新生が亢進する可能性があることから、網膜出血があらわれるおそれがある。

[11.2 参照]

(解説)

- 9.1.1 本剤の作用機序を踏まえると、過度の赤血球生成を来した場合、それに続発して血栓塞栓症を発現する可能性がある。そのため、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等を合併している患者又はそれらの既往歴を有する患者に対して本剤を投与する場合は、観察を十分に行う等、慎重に投与すること。詳細は、「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照。
- 9.1.2 血圧上昇は ESA の既知の副作用として知られている³⁾。本剤の第Ⅲ相試験において、高血圧及び血圧上昇の有害事象（治験薬との因果関係にかかわらず）はそれぞれ、本剤群で 4%（14/369 例）及び 2%（9/369 例）、対照群（ESA 群）で 6%（16/285 例）及び 2%（5/285 例）に認められ、両群で同程度であった。また、血圧上昇のために降圧薬の治療内容を変更した被験者の割合は、本剤群及び対照群（ESA 群）の両群で高かった [ND 患者を対象とした 201753 試験⁴⁾ では本剤群 38%（57/149 例）及び対照群（ESA 群）45%（68/150 例）、HD 患者を対象とした 201754 試験⁵⁾ では本剤群 38%（51/136 例）及び対照群（ESA 群）49%

(66/135 例)] ことから、本剤投与による高血圧悪化の可能性が確認された。

したがって、高血圧症を合併する患者に対して本剤を投与する場合、本剤投与中は血圧の推移に注意し、必要に応じて降圧剤による治療開始又は投与量の調節を行うこと。

- 9.1.3 本剤投与により血管新生が亢進する可能性があることから、悪性腫瘍が増悪するおそれがある。そのため、悪性腫瘍を合併している患者に対して本剤を投与する場合は、観察を十分に行う等、慎重に投与すること。

本剤の非臨床試験において、ラット及びマウスの長期がん原性試験では、臨床最高投与量におけるヒト全身曝露量 (AUC) の 751 倍 (ラット) 及び 201 倍 (マウス) の曝露量までがん原性は認められなかった。

しかしながら、本剤の臨床試験において悪性腫瘍を有する被験者は除外されており、また臨床試験における本剤の投与期間は最長 52 週であったため、現時点での臨床試験の安全性データからこのリスクを特定あるいは否定することはできない。

- 9.1.4 本剤投与により血管新生が亢進する可能性があることから、網膜出血を発現する可能性がある。そのため、増殖糖尿病網膜症、黄斑浮腫、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症等を合併している患者に対して本剤を投与する場合は、観察を十分に行う等、慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。本剤 6mg を軽度及び中等度の肝機能低下者 (Child-Pugh 分類 : A 及び B) に単回投与した時、本剤の C_{max} 及び AUC_{0-∞}が上昇した。重度の肝機能低下者 (Child-Pugh 分類 : C) を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2 参照]

(解説)

本剤は主に肝代謝によって排泄され、肝機能低下者を対象とした本剤の臨床薬理試験の成績から、軽度の肝機能障害 (Child-Pugh Class 分類 : A) 及び中等度の肝機能障害 (Child-Pugh Class 分類 : B) を有する被験者における本剤 6mg 経口投与後の曝露量は、肝機能が正常な被験者に比べて AUC 及び C_{max} が増加したことから設定した。「VII. 10. 特定の背景を有する患者 2) 肝機能低下者」の項参照。

重度の肝機能障害 (Child-Pugh Class 分類 : C) を有する被験者を対象とした臨床試験は実施されていない。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は胎児に移行する可能性がある。

(解説)

本剤の非臨床試験において、本剤がヒトに対して遺伝毒性、催奇形性及び生殖毒性を示さないことが示唆されているが、妊娠している被験者は本剤の臨床試験から除外したことから設定した。

ラット及びウサギの生殖発生毒性試験において、本剤に関連した奇形はみられなかった。ラットでは、母動物毒性がみられた 60mg/kg/日以上で着床後死亡率の高値、生存胎児数の軽度低値 (胎児体重に影響なし) 及び肋骨変異が認められ、母動物毒性に基づく二次的な影響と考えられた。しかしながら、ラットの胚・胎児発生に対する無毒性量 (7mg/kg/日) における曝露量 (AUC、1086 hr·µg/mL) はヒト推定最大曝露量 (24mg/日投与時) の 917 倍であったことから、臨床使用において母体の状態悪化及び胎児に対する悪影響が発現する可能性は低いと考えられた。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットの授乳期に本剤を経口投与した時、生後 10 日の出生児血漿中に本剤が認められたことから、本剤は乳汁に移行する可能性がある。

(解説)

本剤の非臨床試験において、ラットの授乳期に本剤を経口投与した時、生後 10 日の出生児血漿中に本剤が認められたため、本剤の乳汁移行性が示唆された。しかしながら、ラットの出生児の出生前・後発生に対する無毒性量 (7mg/kg/日) における本剤の曝露量 (AUC) は、ヒト推定最大曝露量 (24mg/日投与時) の約 720 倍であったことから、哺乳中の児に本剤による悪影響が発現する可能性は低いと考えられた。なお、授乳を介した曝露によるヒト乳児に対する影響は不明である。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤の臨床試験は成人の腎性貧血患者を対象として実施し、小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主に CYP2C8 により代謝される。[16.4 参照]

(解説)

本剤の代謝は主に CYP2C8 が関与するため設定した。

本剤の添付文書「16.4 代謝」より抜粋

In vitro において、本剤は主に CYP2C8 で代謝され、CYP3A4 でもわずかに代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C8 阻害剤 クロピドグレル トリメトプリム 等 [16.4、16.7.2 参照]	本剤の作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤をゲムフィブロジル（国内未承認）と併用したところ、本剤の血中濃度が上昇した。クロピドグレル等の CYP2C8 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する。
リファンピシン [16.4、16.7.3 参照]	本剤の作用が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。	リファンピシンの CYP2C8 誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

（解説）

<CYP2C8 阻害剤>

本剤は主に CYP2C8 で代謝され、CYP2C8 を阻害する薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。したがって、本剤の作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。

本剤の添付文書「16.7 薬物相互作用」より抜粋

16.7.2 CYP2C8 阻害剤

- (1) 健康成人に強い CYP2C8 阻害作用を有するゲムフィブロジル^{*}（600mg、1日2回）投与後の定常状態時に、本剤 100mg^注 を単回経口併用投与した時、ダプロデュスタットの AUC_{0-∞}及び C_{max} は 18.6 及び 3.9 倍増加した（外国人データ）。
- (2) 健康成人に本剤 25mg^注 と CYP2C8 阻害作用を有するトリメトプリム（200mg、1日2回）を経口併用投与した時、ダプロデュスタットの AUC_{0-∞}及び C_{max} は 1.48 及び 1.28 倍増加した（外国人データ）。臨床試験において、クロピドグレルを併用投与していた腎性貧血を有する慢性腎臓病患者のダプロデュスタットの AUC_{0-∞}は、クロピドグレル非併用例に比べて 1.75～2.65 倍であった（母集団薬物動態解析）が、クロピドグレル併用例と非併用例で投与 4 週時のヘモグロビン変化量の分布は重なっており、クロピドグレルの併用有無による投与初期のヘモグロビン変化への影響はみられなかった。[10.2、16.4 参照]

注）本剤の承認された用法は 1日1回経口投与であり、最高用量は 1日1回 24mg である。

※：ゲムフィブロジルは国内未承認の薬剤である。

<リファンピシン>

CYP2C8 誘導薬との併用については試験が実施されていないが、中程度の CYP2C8 誘導薬（リファンピシン）との併用投与により本剤の曝露量が低下する可能性があることから設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

血栓塞栓症（0.8%）

脳梗塞（0.3%）、肺塞栓症（0.3%）、網膜静脈閉塞（0.3%）、深部静脈血栓症（0.3%）、バスキュラーアクセス血栓症（シャント閉塞等）（頻度不明）等の血栓塞栓症があらわれることがある。[1、9.1.1 参照]

（解説）

本剤の作用機序より、血栓塞栓症が発現する可能性があるため、他の HIF-PH 阻害薬と同様に、注意喚起を促すため「重大な副作用」として設定した。詳細は、「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照。

「重大な副作用」の項に記載している副作用の発現頻度は、3つの国内第Ⅲ相試験（201753 試験⁴⁾、201754 試験⁵⁾ 及び 204716 試験⁶⁾）の併合解析において本剤群で認められた有害事象のうち、治験責任医師により本剤との因果関係について「合理的な可能性あり」と評価された有害事象の発現頻度を記載している。なお、国内第Ⅲ相試験において、治験責任医師により本剤との関連ありと評価された症例がなかったバスキュラーアクセス血栓症（シャント閉塞等）については「頻度不明」と記載した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%未満
眼	網膜出血
過敏症	過敏症（発疹、皮膚炎、蕁麻疹）
循環器	高血圧

（解説）

本剤の臨床試験から得られた安全性データに基づき、本剤投与との因果関係について合理的な可能性があると判断された有害事象を「その他の副作用」として記載した。

「その他の副作用」の項に記載している副作用の発現頻度は、3つの国内第Ⅲ相試験（201753 試験⁴⁾、201754 試験⁵⁾ 及び 204716 試験⁶⁾）の併合解析において本剤群で認められた有害事象のうち、治験責任医師により本剤との因果関係について「合理的な可能性あり」と評価された有害事象の発現頻度を記載した。

<網膜出血>

本剤投与により血管新生が亢進する可能性があることから、網膜出血を発現する可能性がある。

3つの国内第Ⅲ相試験（201753 試験⁴⁾、201754 試験⁵⁾、204716 試験⁶⁾）の併合解析データにおいて、網膜出血の有害事象（治験薬との因果関係にかかわらず）の発現頻度は本剤群で2%（9/369例）、対照群（ESA群）で3%（9/285例）であった。

国内第Ⅲ相試験において、本剤との因果関係について治験責任医師により「合理的な可能性あり」と評価された網膜出血の発現頻度は0.8%（3/369例）であった。

<過敏症（発疹、皮膚炎、蕁麻疹）>

本剤の臨床試験（国際共同試験を含む主要な 6 試験）では、過敏症に関連する有害事象（本剤との因果関係にかかわらず）として、主に接触皮膚炎 [2% (15/794 例)]、発疹 [1% (10/794 例)] 及び蕁麻疹 [1% 未満 (5/794 例)] が報告された。発現したすべての事象は非重篤であり、治験薬投与中止に至った事象は接触性皮膚炎の 1 例であった。

国内第Ⅲ相試験において、本剤との因果関係について治験責任医師により「合理的な可能性あり」と評価された過敏症の発現頻度は 0.3% (1/369 例、報告事象：ざ瘡様皮膚炎) であった。

<高血圧>

血圧上昇は ESA による既知の副作用として知られている³⁾。

本剤の国内第Ⅲ相試験において、高血圧及び血圧上昇の有害事象（治験薬との因果関係にかかわらず）はそれぞれ、本剤群で 4% (14/369 例) 及び 2% (9/369 例)、対照群 (ESA 群) で 6% (16/285 例) 及び 2% (5/285 例) に認められ、両群で同程度であった。また、血圧上昇のために降圧薬の治療内容を変更した被験者の割合は、本剤群及び対照群 (ESA 群) の両群で高かった [ND 患者を対象とした 201753 試験⁴⁾ では本剤群 38% (57/149 例) 及び対照群 (ESA 群) 45% (68/150 例)、HD 患者を対象とした 201754 試験⁵⁾ では本剤群 38% (51/136 例) 及び対照群 (ESA 群) 49% (66/135 例)] ことから、本剤投与による高血圧悪化の可能性が確認された。

国内第Ⅲ相試験において、本剤との因果関係について治験責任医師により「合理的な可能性あり」と評価された高血圧の発現頻度は 0.8% (3/369 例、報告事象：高血圧、血圧上昇) であった。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<参考>

国内第Ⅲ相試験（201753 試験⁴⁾、201754 試験⁵⁾ 及び 204716 試験⁶⁾）において本剤投与群で認められた有害事象のうち、本剤との因果関係について治験責任医師により「合理的な可能性あり」と評価された事象（副作用）を以下に示す。

副作用とその発現状況<（201753 試験、201754 試験及び 204716 試験）>

安全性評価対象例数	369例 ^{注)}
副作用発現例数（発現頻度）	27例（7%）

注) 国内第Ⅲ相試験（201753 試験⁴⁾、201754 試験⁵⁾ 及び 204716 試験⁶⁾）の本剤投与群における安全性評価対象例数

副作用の種類*	発現例数 (%)
臨床検査	6 (2%)
好酸球数増加	2 (<1%)
ヘモグロビン増加	1 (<1%)
血中コレステロール減少	1 (<1%)
血圧上昇	1 (<1%)
ヘモグロビン減少	1 (<1%)
胃腸障害	7 (2%)
悪心	2 (<1%)
腹部不快感	1 (<1%)
腹部膨満	1 (<1%)
上腹部痛	1 (<1%)
下痢	1 (<1%)
胃食道逆流性疾患	1 (<1%)
嘔吐	1 (<1%)
眼障害	4 (1%)
網膜出血	3 (<1%)
前房隅角血管新生	1 (<1%)
黄斑浮腫	1 (<1%)
網膜静脈閉塞	1 (<1%)
血管障害	3 (<1%)
高血圧	2 (<1%)
深部静脈血栓症	1 (<1%)

副作用の種類*	発現例数 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (<1%)
異常感	1 (<1%)
異物感	1 (<1%)
皮膚および皮下組織障害	2 (<1%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (<1%)
紅斑	1 (<1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (<1%)
咳嗽	1 (<1%)
肺塞栓症	1 (<1%)
肺高血圧症	1 (<1%)
血液およびリンパ系障害	1 (<1%)
貧血	1 (<1%)
肝胆道系障害	1 (<1%)
肝機能異常	1 (<1%)
代謝および栄養障害	1 (<1%)
食欲減退	1 (<1%)
神経系障害	1 (<1%)
脳梗塞	1 (<1%)

※：ICH 国際医薬用語集日本語版バージョン 21.1（MedDRA/J version 21.1）の器官別大分類及び基本語を使用

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

本剤 500mg^注 を単回投与した時に、頭痛や胃腸障害（悪心、腹痛等）が認められた。本剤の過量投与によりヘモグロビン濃度が必要以上に増加するおそれがある。

注）本剤の承認された最高用量は、1日1回 24mg である。

13.2 処置

本剤の減量・休薬等の適切な処置を行うこと。本剤は高い蛋白結合率を有するため、血液透析により除去できる可能性は低い。[16.3.2 参照]

（解説）

13.1 健康被験者（外国人）を対象とした臨床薬理試験において、本剤は単回投与として 500mg まで投与されている。本用量では、胃腸障害に該当する有害事象（例：悪心、腹痛）及び頭痛が認められた。

13.2 本剤は蛋白結合率が高く、血液透析による本剤のクリアランスは低いいため、血液透析により除去できる可能性は低いと考えられる。「VII. 5. 分布（6）血漿蛋白結合率」の項参照。

本剤が過量投与された場合には、Hgb 濃度の急激な上昇もしくは血栓塞栓症関連の事象について注意深く患者をモニターし、患者の状態を確認しながら、本剤の減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

（解説）

PTP（Press Through Package）包装の薬剤に共通の注意で、日薬連発第 54 号（平成 31 年 1 月 17 日付）に基づき設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) ラットの中枢及び末梢神経系に及ぼす影響⁵²⁾

ラット（8匹/群）に媒体又はダプロデュスタット（2、7及び20mg/kg）を単回経口投与したときに、神経行動学的な影響はみられなかった。

2) ラットの呼吸系に及ぼす影響⁵³⁾

ラット（4匹/群、投与間隔を少なくとも7日間とするラテン方格クロスオーバー試験デザイン）に媒体又はダプロデュスタット（2、7及び20mg/kg）を単回経口投与したときに、換気機能、気道抵抗及び体温に影響はみられなかった。

3) 心血管系に及ぼす影響⁵⁴⁾

a) hERG アッセイ (*in vitro*)

ダプロデュスタットはアッセイ条件下の最高溶解濃度である 47.66 μ M で、hERG テール電流に対して阻害作用を示さなかった。

b) ウサギ摘出左心室冠動脈灌流標本アッセイ (*ex vivo*)

ウサギの心臓を摘出し、左心室冠動脈灌流標本（n=4）を作製した。各標本の灌流液にダプロデュスタット（3、10、30及び100 μ M）を低濃度から添加し、washoutの後に標本を1000及び2000msecの周期で刺激して貫壁性心電図を記録した。

ダプロデュスタットの3～30 μ Mで濃度依存的なQT間隔の延長（最大5.5%）及びT波の頂点から終末までの時間の延長（最大5.6%）を示したが、100 μ Mではこれらの作用を示さなかった。また、3～30 μ Mで等尺性収縮力の上昇（最高9.7%）、100 μ MでQRS間隔の延長（9.1%）がみられたが、100 μ Mまでの濃度でtorsades de pointes（TdP）の誘発はみられなかった（TdPスコア \leq 0）。

c) 急性低酸素応答時のラットの心血管系パラメータに及ぼす影響 (*in vivo*)

ラット（10匹/群）に媒体又はダプロデュスタット（10及び30mg/kg/日）を5日間反復経口投与した。最終投与後に麻酔下でラットを低酸素環境（10%O₂、90%N₂）に急性曝露し、低酸素曝露の前及び曝露時に右室収縮期圧（PRVP）、動脈圧及び心拍数等の心血管系パラメータを約15～20分間測定した。

急性低酸素曝露によるPRVPの上昇は媒体群で2.3mmHg（低酸素曝露時の測定値は40.0mmHg）、ダプロデュスタットの10及び30mg/kg/日群ではそれぞれ3.8及び5.0mmHg（低酸素曝露時の測定値はそれぞれ43.9及び45.1mmHg）であり、統計学的な有意差は認められなかったものの、媒体群と比較してダプロデュスタット群で上昇傾向が認められた。急性低酸素曝露によって起こる心拍数又は平均動脈圧の変化に対してダプロデュスタットは影響を示さなかった。

注）一部、社内資料からの引用

d) イヌの心血管系パラメータに及ぼす影響 (*in vivo*)

イヌ (4 匹/群、投与間隔を 7 日間とするラテン方格クロスオーバー試験デザイン) に媒体又はダプロデュスタット (3、30 及び 90mg/kg) を単回経口投与し、動脈圧、心拍数、心電図及び体温を投与約 76 時間後まで継続してモニターした。

ダプロデュスタットの 30 及び 90mg/kg の単回経口投与により心拍数の軽度で一貫した上昇がみられた。この上昇は 30mg/kg の投与約 14~24 時間後に最高で約 28% (20 回/分) 及び 90mg/kg の投与約 10~24 時間後に最高で約 33% (21 回/分) であった。この作用は動脈圧の変化を伴わず、投与 72~76 時間後には回復し、3mg/kg の投与では認められなかった。90mg/kg の単回経口投与 72 時間後までにおいて、QTc に対する影響はみられず、心電図波形異常及び不整脈の誘発も認められなかった。

(3) その他の薬理試験

各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する作用 (*in vitro*)⁵⁵⁾

100 種類以上の受容体、イオンチャネル及びトランスポーター結合/機能アッセイ並びに酵素アッセイにおいて、ダプロデュスタットの IC₅₀ 又は 50%活性化濃度はいずれも 1µM 超であった。

ラットのヘパリン化全血中のシクロオキシゲナーゼ (COX) に対するダプロデュスタットの阻害作用を検討した。ダプロデュスタットは COX1 を濃度依存的に阻害し、その IC₅₀ は 65.9µM であったが、COX2 に対しては阻害作用を示さなかった (IC₅₀ は 100µM 超)。非選択的 COX 阻害薬であるインドメタシンの COX1 及び COX2 に対する IC₅₀ はそれぞれ 2.2 及び 2.0µM であった。

注) 一部、社内資料からの引用

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁵⁶⁾

マウス及びラットの単回経口投与毒性試験における概略の致死量は 1500mg/kg と推定された。イヌ及びサルは漸増単回経口投与試験において、摂餌量の低値、体重減少、糞便異常 (イヌ 20mg/kg 以上、サル 100mg/kg 以上)、並びに嘔吐の頻度及び程度の増大 (イヌ 120mg/kg 以上、サル 300mg/kg 以上) がみられ、それぞれ 180 及び 600mg/kg の投与では忍容性が認められなかった。

単回投与毒性試験結果

動物種/系統 (動物数/群)	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
CD-1マウス (各群雌6)	経口	300, 1000, 1500, 2000	1500
SDラット (各群雌6)	経口	1000, 1500, 2000	1500
ビーグル犬 (雌雄各1)	経口	6, 20, 60, 120, 180	>180
カニクイザル (雌雄各2)	経口	10, 30, 100, 300, 600	>600

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験⁵⁷⁾

マウス、ラット、イヌ及びサルそれぞれ最長 13、26、13 及び 39 週間の反復経口投与毒性試験を実施した。その結果、マウス、ラット、イヌ及びサルで糞便異常（退色便、軟便、液状便又は粘液便）及び胃のびらん・潰瘍がみられ、更にイヌ及びサルでは嘔吐も認められた。13 週間以上の試験では、ダプロデュスタットの赤血球造血亢進作用による顕著な Hct の高値がみられ、マウス及びラットではそれぞれ 30 及び 4mg/kg/日以上で全身性うっ血、血栓症及び多臓器病変を伴う一般状態悪化及び死亡が認められた。イヌでは 15mg/kg/日以上で重度の一般状態悪化（振戦、ふらつき、痙攣、虚脱及び努力性呼吸等）、サルでは 10mg/kg/日以上で多臓器うっ血及び脳の限局性出血が認められた。マウスに 30mg/kg/日以上（3 種のヒト代謝物を皮下併用投与したがん原性試験では 3mg/kg/日以上）のダプロデュスタットを経口投与したときに、坐骨神経の神経線維変性、腰髄の軸索変性及び後肢骨格筋の筋線維萎縮が認められた。

反復投与毒性試験結果

動物種/系統 (動物数/群)	投与経路/期間 投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日) [動物/ヒト曝 露量比] ^a	主な所見
CD-1マウス (各群雌雄各12) (TK:各群雌雄 各42)	経口/13週間 3, 30, 60	3 [153]	<p>≥3: 網状赤血球数の高値、肝臓髄外造血、脾臓髄外造血、骨髄赤芽球過形成</p> <p>≥30: 赤血球数 (RBC)、Hgb、Hctの高値、末梢血リンパ球数の高値、血小板数の低値、血清クレアチニンの高値、血清グルコースの低値、心筋変性・壊死、心筋・血管周囲線維化、血管炎、心弁膜変性・炎症、大動脈弓変性、増殖性糸球体腎症、腎臓の壊死、尿細管内硝子円柱、好塩基性尿細管、坐骨神経の神経線維変性、腰髄の軸索変性、後肢骨格筋の筋線維萎縮</p> <p>60: 死亡、一般状態悪化、体重増加量及び摂餌量の低値、血清尿素の高値、胸腺のリンパ組織壊死・萎縮、胃のびらん</p>
SDラット (各群雌雄各10) (TK:各群雌雄 各3)	経口/4週間 2, 7, 20	2	<p>≥2: 脾臓髄外造血、骨髄赤芽球過形成</p> <p>≥7: RBC、Hgb及びHctの高値、血清総蛋白の低値、腺胃びらん・潰瘍</p> <p>≥20: 網状赤血球数の高値、総白血球、好中球、単球及び好塩基球数の高値、血小板数の低値、門脈周囲肝細胞空胞化 (脂肪変性)</p>
SDラット (各群雌雄各15) (TK:各群雌雄 各3、 休業群: 20及び 100mg/kg/日群 に各群雌雄各 5)	経口/13週間 0.8, 4, 20, 100	4	<p>≥4: 総白血球数及びリンパ球数の低値</p> <p>≥20: 死亡、四肢の皮膚発赤、RBC、Hgb、Hct及び網状赤血球数の高値、血小板数の低値、血漿鉄の低値、骨髄赤芽球過形成、脾臓髄外造血、心臓の弁膜症、心房血栓、弁膜血栓、心内膜過形成及び心筋症、肺の慢性受動性うっ血、腎臓の梗塞、血栓、皮質尿細管色素沈着及び塩基性尿細管、脳の神経網の局所変性、腺胃のびらん・潰瘍、粘膜下炎症細胞浸潤、出血及び血管内膜の肥厚、副腎皮質の肥大、胸腺のリンパ球溶解/萎縮</p> <p>100: 一般状態悪化のため試験60日に投与中止</p> <p>回復性試験 (4週間):</p> <p>≥20: 心臓、腎臓及び胃における上記の組織学的変化、骨髄 (大腿骨及び胸骨) の造血亢進、並びに脾臓の色素沈着が認められた。</p>

動物種/系統 (動物数/群)	投与経路/期間 投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日) [動物/ヒト曝 露量比] ^a	主な所見
SDラット (各群雌雄各12) (TK:各群雌雄 各3又は9)	経口/26週間 0.8, 4, 10	4 [663]	<p>≥0.8 : 四肢の皮膚発赤</p> <p>≥4 : RBC、Hgb及びHctの高値、末梢血リンパ球数及び血小板数の低値</p> <p>10 : 死亡、一般状態悪化のため試験20週に投与中止、網状赤血球数の高値、好中球数の高値、骨髓赤芽球過形成、脾臓髓外造血、多臓器における血管炎(肺、腎臓、脾臓、胃、空腸、盲腸、副腎、精巣及び精嚢)、腺胃のびらん、胸腺の萎縮/壊死、副腎皮質の肥大、心臓の血栓(心房又は心室)、弁変性又は心内膜過形成、心筋炎及び変性/壊死、腎臓の梗塞、壊死、硝子円柱、好塩基性尿細管、硝子滴又は色素沈着、肝臓髓外造血及び肝細胞萎縮(小葉中心性)</p>
ビーグル犬 (各群雌雄各3)	経口/4週間 3, 30, 90	3	<p>≥3 : RBC、Hgb、Hct及び網状赤血球数の増加、骨髓赤芽球過形成</p> <p>≥30 : 軟便、液状便、嘔吐、体重減少、総白血球数及び血小板数の増加、末梢血中有核赤血球、脾臓の髓外造血亢進、肝臓の髓外造血亢進、肺の巨核球増加、胸腺のリンパ球減少</p> <p>90 : 一般状態悪化のため試験19日に投与中止、血清グルコースの減少、胃の多発性びらん・潰瘍及び出血</p>
ビーグル犬 (各群雌雄各4) (休薬群 : 30/15mg/kg/日 群に各群雌雄 各2)	経口/13週間 1, 3, 30/15	3 [16.1]	<p>≥3 : RBC、Hgb、Hct及び網状赤血球数の増加</p> <p>30/15 : 一般状態悪化、摂餌量の低値、体重減少のため雌のみ試験17日に15mg/kg/日に減量、骨髓造血亢進、脾臓造血亢進</p> <p>回復性試験(4週間) : 30/15 : いずれの変化も回復性を示した。</p>
カニクイザル (各群雌雄各4) (休薬群 : 20及 び100mg/kg/日 群に各群雌雄 各2)	経口/13週間 5, 20, 100	20 [12.5]	<p>≥5 : RBC、Hgb及びHctの高値</p> <p>≥20 : 網状赤血球数の高値、骨髓赤芽球過形成</p> <p>100 : 液状便、軟便、流涎、血小板数の低値、胸腺の萎縮、肺胞出血、一部の動物(1~2例)で脱水、衰弱、活動低下、RBC、Hgb及びHctの低値(一過性)、血清総蛋白、アルブミン、カルシウム及びリンの低値、黒色便(一過性、便潜血検査陽性)</p> <p>回復性試験(4週間) : ≥20 : 上記の変化のうち、血小板数の低値が認められた。</p>

IX. 非臨床試験に関する項目

動物種/系統 (動物数/群)	投与経路/期間 投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日) [動物/ヒト曝 露量比] ^a	主な所見
カニクイザル (各群雌雄各4) (休薬群： 50mg/kg/日群に 雌雄各2)	経口/39週間 3, 10, 50	3 [2.95]	<p>≥3：RBC、Hgb及びHctの高値、骨髄赤芽球過形成 ≥10：皮膚発赤、網状赤血球数の高値、血小板数の低値、血清グルコースの低値、腎臓の尿細管色素沈着、胃の粘膜出血、びらん・潰瘍、脳（脈絡叢）の単核細胞浸潤 50：リンパ球数の低値、腎細動脈肥大/過形成、脳幹の炎症（1例のみ、眼瞼下垂及び散瞳を伴った）、骨格筋の筋線維変性</p> <p>回復性試験（6週間）： 50：尿細管色素沈着、雄1例でクッパー細胞・脾臓の色素沈着、髓外造血亢進、雌雄各1例で多臓器うっ血、雄1例で脳脈絡叢の単核細胞浸潤が認められた。</p>

a：動物の曝露量（投与期間終了時又は最終測定日のAUC）と血液透析患者（日本人、体重54kg）に24mg投与したときの定常状態（非透析日）における曝露量（AUC）を用いて算出。

TK：トキシコキネティクス

(3) 遺伝毒性試験

ダプロデュスタットは細菌を用いる復帰突然変異試験 (*in vitro*)、マウスリンフォーマ TK 試験 (*in vitro*)、ラット肝臓コメット試験 (*in vivo*) において遺伝毒性を示さなかった⁵⁸⁾。ラット小核試験では2000mg/kg/日で弱陽性を示したが、この結果はダプロデュスタットの薬理作用（赤血球造血亢進）によるものであると考えられた⁵⁹⁾。これらのことを基に包括的に評価した結果、ダプロデュスタットはヒトに対して遺伝毒性を示さないと考えられた。3種のヒト代謝物（M2、M3及びM13）については、得られたデータを包括的に評価した結果、ヒトに対して遺伝毒性を示さないと考えられた。

(4) がん原性試験⁶⁰⁾

ラット2年間経口投与試験（ダプロデュスタット単独投与）及びマウス2年間経口投与試験（3種のヒト代謝物M2、M3及びM13を皮下併用投与）において、投薬に関連した腫瘍性病変は認められなかった。これらの試験の最高用量におけるダプロデュスタットの曝露量（AUC）は、ヒト推定最大曝露量（24mg/日投与時）に対して、雌雄ラットでそれぞれ1208及び751倍、マウスで201倍（雌雄合算平均）であった。

(5) 生殖発生毒性試験⁶¹⁾

1) 雄受胎能に関する試験

＜ラット：ダプロデュスタット0.8、4.0及び20mg/kg/日を経口投与＞

雄生殖器重量、交尾行動、受胎能及び生殖能にダプロデュスタットに関連した影響は認められず、無毒性量は20mg/kg/日（最高用量）と推定された。

2) 雌受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

＜ラット：ダプロデュスタット2、7及び100mg/kg/日を経口投与＞

交尾所要日数、受胎能・妊娠率、性周期に対して、ダプロデュスタットによる影響は認められなかった。母動物毒性のみられた100mg/kg/日群（最高用量）において、黄体数及び着床数の低値並びに着床後死亡率の高値（生存胎児数の低値に関連）が認められたことから、雌受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は7mg/kg/日（中用量）と推定された。

3) 胚・胎児発生に関する試験

＜ラット：ダプロデュスタット 0.5、7 及び 60mg/kg/日を経口投与＞

母動物毒性のみられた 60mg/kg/日以上の群で着床後死亡率の高値、生存胎児数の軽度低値（胎児体重に影響なし）及び肋骨変異がみられたが、7mg/kg/日までの群で胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。

＜ウサギ：ダプロデュスタット 4、30 及び 60mg/kg/日を経口投与＞

60mg/kg/日（最高用量）までのダプロデュスタットの投与において、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。

4) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

＜ラット：ダプロデュスタット 0.8、7 及び 40mg/kg/日を経口投与、ヒト代謝物 M2、M3 及び M13 のそれぞれ 2.5、3.2 及び 1.8mg/kg/日を皮下投与＞

7mg/kg/日までのダプロデュスタットとヒト代謝物を併用投与した群において、F0 母動物の生殖能及び出生児の出生前・後発生に影響はみられなかったが、40mg/kg/日（+代謝物）群で母動物毒性（妊娠後期及び授乳期間における体重増加量及び摂餌量の低値）並びに F1 出生児の生存率低値及び体重低値が認められた。

(6) 局所刺激性試験⁶²⁾

In vitro 皮膚刺激性試験において、ダプロデュスタットは軽度～中等度の皮膚刺激性物質であると判定された。*In vitro* 眼刺激性試験において、ダプロデュスタットは強い眼刺激性物質ではないと判定された。マウス局所リンパ節刺激性試験において、ダプロデュスタットは皮膚感作性物質ではないと判定された。

(7) その他の特殊毒性⁶³⁾

1) 消化管（胃）への影響に関する検討

ラットにダプロデュスタットを 1 日 1 回、14 日間静脈内投与した機序探索試験において、胃のびらん及び潰瘍が経口投与時と同程度の曝露量で認められたことから、ダプロデュスタットの経口投与時に観察される消化管への影響は局所刺激によるものではないことが示唆された。

2) 血漿グルコース濃度に関する検討

ラットにダプロデュスタットを 1 日 1 回 14 日間経口投与し、フッ化ナトリウム（解糖阻止剤）添加試験管に採血してグルコース濃度を測定した結果、血漿中グルコースの低値が認められた。このことから、ダプロデュスタットを経口投与したときにみられる血漿中グルコースの低値は *ex vivo*（採血後の赤血球によるグルコース消費量の増加）ではなく *in vivo* で起こった変化であることが示された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ダブブロック錠 1mg、ダブブロック錠 2mg、ダブブロック錠 4mg、ダブブロック錠 6mg
劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：ダプロデュスタット 劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当資料なし

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：「ダブブロック錠による腎性貧血の治療を受けられるみなさまへ」（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性、XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：エベレンゾ錠（ロキサデュスタット）、バフセオ錠（バダデュスタット）、エナロイ錠（エナロデュスタット）、マサーレッド錠（モリデュスタットナトリウム）、ネスプ注射液プラシリンジ [ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）] 及びミルセラ注シリンジ [エポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）]

7. 国際誕生年月日

日本

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	2020年6月29日
承認番号	ダーブロック錠 1mg 30200AMX00505 ダーブロック錠 2mg 30200AMX00506 ダーブロック錠 4mg 30200AMX00507 ダーブロック錠 6mg 30200AMX00508
薬価基準収載年月日	2020年8月26日
販売開始年月日	2020年8月26日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年：2020年6月29日～2028年6月28日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ダーブロック錠 1mg	3999049F1027	3999049F1027	128191001	622819101
ダーブロック錠 2mg	3999049F2023	3999049F2023	128192701	622819201
ダーブロック錠 4mg	3999049F3020	3999049F3020	128193401	622819301
ダーブロック錠 6mg	3999049F4026	3999049F4026	128194101	622819401

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- | | 文献請求 No |
|---|-----------|
| 1) Ariazi JL, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2017 ; 363 : 336-347 (PMID : 28928122) | [028-614] |
| 2) Gupta N, et al. : Am J Kidney Dis. 2017 ; 69 : 815-826 (PMID : 28242135) | [030-306] |
| 3) 日本透析医学会. 「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」 2015年版. 透析会誌. 2016; 49: 89-158 [027-196] | |
| 4) 社内資料：国内第III相試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.6/CTD2.7.3.2.1.3.1〔試験No.201753〕） | |
| 5) 社内資料：国内第III相試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.6〔試験No.201754〕） | |
| 6) 社内資料：国内第III相試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.6/CTD2.7.3.2.1.2.4〔試験No.204716〕） | |
| 7) 社内資料：海外第I相試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.6〔試験No.PHI115385〕） | |
| 8) 社内資料：海外第I相試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.6〔試験No.PHI115573〕） | |
| 9) 社内資料：海外第I相試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.6/CTD2.7.2.2.3.2〔試験No.PHI113635〕） | |
| 10) 社内資料：国内第II相試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.6〔試験No.PHI116099〕） | |
| 11) 社内資料：第II相国際共同試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.6/CTD2.7.3.2.1.2.2〔試験No.PHI113633〕） | |
| 12) 社内資料：第II相国際共同試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.6〔試験No.PHI113747〕） | |
| 13) 社内資料：PHDの酵素活性に対する阻害作用（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.1.1/CTD2.6.2.2.1.2） | |
| 14) 社内資料：他の α -KG依存性鉄ジオキシゲナーゼに対する選択性（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.1.3） | |
| 15) 社内資料：HIF安定化（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.1.4） | |
| 16) 社内資料：EPO遺伝子発現及びEPO産生に対する作用（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.1.5/CTD2.6.2.2.1.6） | |
| 17) 社内資料：マウスのEPO濃度並びにEPO及びPGK-1 mRNA量に対する作用（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.3.1.1） | |
| 18) 社内資料：マウスの赤血球産生に対する作用（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.3.2） | |
| 19) 社内資料：ラットの赤血球産生に対する作用（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.3.3） | |
| 20) 社内資料：市販予定製剤を用いた日本人健康成人における食事の影響試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.1.2.4.2） | |
| 21) Hara K, et al. : Drug Metab Pharmacokinet. 2015 ; 30 : 410-418 (PMID : 26643993) | [030-308] |
| 22) 社内資料：日本人及び白人の健康成人における単回投与（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2.1.2.1.1） | |
| 23) 社内資料：海外第I相試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.6〔試験No.PHI112842〕） | |
| 24) 社内資料：ダプロデュスタットの母集団薬物動態解析（第III相母集団PK解析）（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.3.1.2.2） | |
| 25) 社内資料：健康成人における食事の影響試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.1.2.4.1） | |
| 26) 社内資料：強いCYP2C8阻害薬ゲムフィブロジルとの相互作用試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2.1.3.1） | |
| 27) 社内資料：CYP2C8及びOATP1B1の基質・阻害薬との相互作用試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2.1.3.2） | |
| 28) 社内資料：ダプロデュスタット及び代謝物の母集団薬物動態解析（第I相、第II相及び第III相母集団PK解析）（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.3.1.2.1/CTD2.7.2.3.1.2.2） | |
| 29) 社内資料：ダプロデュスタットの曝露量に及ぼす併用薬の影響（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.3.4.1） | |
| 30) 社内資料：マスバランス（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2.1.2.1.4） | |
| 31) 社内資料：排泄（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.3.2.4） | |
| 32) Davies B, et al. : Pharmaceutical Research. 1993 ; 10 : 1093-1095 (PMID : 8378254) | [030-311] |
| 33) 社内資料：絶対的バイオアベイラビリティ試験（2020年6月29日承認、CTD 2.7.1.2.1.1） | |
| 34) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験（2020年6月29日承認、CTD2.4.4.6.1/CTD2.6.6.6.4.1.1） | |
| 35) 社内資料：乳汁への移行（2020年6月29日承認、CTD2.6.4.5.5/CTD2.4.4.6） | |
| 36) 社内資料：血漿蛋白結合率（2020年6月29日承認、CTD2.6.4.3.1.1.2/CTD2.6.4.3.1.1.3/CTD2.6.5） | |
| 37) 社内資料：腎機能低下者における反復投与（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2.1.2.3.2） | |
| 38) 社内資料：腹膜透析を行っている末期腎不全者における反復投与（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2.1.2.3.3） | |
| 39) 社内資料：代謝（ <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> ）（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.3.2.3.2/CTD2.7.2.3.2.3.1/CTD2.7.2.2.1.2.1.4） | |
| 40) 社内資料：代謝（ <i>in vitro</i> ）（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.3.2.3.1） | |
| 41) 社内資料：相互作用（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.3.4） | |

- 42) Ohno Y, et al. : Clinical Pharmacokinetics. 2007 ; 46 : 681-696 (PMID : 17655375) [030-309]
- 43) 社内資料 : CYP阻害 (2020年6月29日承認、CTD2.6.5/CTD2.6.4.1)
- 44) 社内資料 : M2、M3及びM13の評価 (2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.4.2.1)
- 45) 社内資料 : トランスポーターに関する情報 (2020年6月29日承認、CTD2.6.4.3.1.4~CTD2.6.4.3.1.11)
- 46) 社内資料 : 海外第I相試験 (2020年6月29日承認、CTD2.7.6 [試験No.PHI112843])
- 47) 社内資料 : 肝機能低下者における薬物動態 (2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2.1.2.3.4)
- 48) 社内資料 : 肝機能低下者における母集団薬物動態解析 (2020年6月29日承認、CTD2.7.2.3.3.4)
- 49) Besarab A, et al. : N Engl J Med. 1998 ; 339 : 584-590 (PMID : 9718377) [018-935]
- 50) Singh AK, et al. : N Engl J Med. 2006 ; 355 : 2085-2098 (PMID : 17108343) [017-955]
- 51) Pfeffer MA, et al. : N Engl J Med. 2009 ; 361 : 2019-2032 (PMID : 19880844) [018-936]
- 52) 社内資料 : 中枢及び末梢神経系に及ぼす影響 (2020年6月29日承認、CTD2.6.2.4.1)
- 53) 社内資料 : 呼吸系に及ぼす影響 (2020年6月29日承認、CTD2.6.2.4.2)
- 54) 社内資料 : 心血管系に及ぼす影響 (2020年6月29日承認、CTD2.6.2.4.3)
- 55) 社内資料 : *In vitro*試験 (2020年6月29日承認、CTD2.6.2.3.1)
- 56) 社内資料 : 急性毒性試験 (2020年6月29日承認、CTD2.6.6.1/CTD2.6.6.2)
- 57) 社内資料 : 反復投与毒性試験 (2020年6月29日承認、CTD2.4.5/CTD2.6.6.1/CTD2.6.6.3)
- 58) 社内資料 : 遺伝毒性試験 (2020年6月29日承認、CTD2.6.6.1/CTD2.6.6.4)
- 59) Tweats, et al. : Mutat Res. 2007 ; 627 : 78-91 (PMID : 17116417) [030-310]
- 60) 社内資料 : がん原性試験 (2020年6月29日承認、CTD2.6.6.5/CTD2.6.6.9)
- 61) 社内資料 : 生殖発生毒性試験 (2020年6月29日承認、CTD2.6.6.6/CTD2.6.6.9)
- 62) 社内資料 : 局所刺激性試験 (2020年6月29日承認、CTD2.6.6.1/CTD2.6.6.7)
- 63) 社内資料 : 探索的毒性試験 (2020年6月29日承認、CTD2.6.6.1/CTD2.6.6.8.2.2.1)

2. その他の参考文献

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ダプロデュスタットは、外国において2020年5月現在承認申請されていない。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

該当しない

(2) 小児等に関する記載

該当しない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

追加のリスク最小化活動として作成されている資料

- ・医療従事者向け資料（「適正使用ガイド」）
- ・患者向け資料（「ダーブロック錠による腎性貧血の治療を受けられるみなさまへ」）

<https://medical.kyowakirin.co.jp/druginfo/detail/duvroq-tablets-1mg/index.html>

製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1

販売元

協和キリン株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-9-2

DRQ0001AIA21I

改訂年月2021年9月

NP-JP-DPR-INTF-200002