最新の添付文書を参照すること

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

貯法： 室温保存
有効期間： 30 ヵ月

HIF-PH 阻害薬　腎性貧血治療薬
モリデュスタットナトリウム錠
劇薬、処方箋医薬品[注)]

マスーレッド錠 5mg
マスーレッド錠 12.5mg
マスーレッド錠 25mg
マスーレッド錠 50mg
マスーレッド錠 75mg

日本標準商品分類番号
873999

	承認番号	販売開始
錠 5mg		—
錠 12.5mg		—
錠 25mg		—
錠 50mg		—
錠 75mg		—

DO

MUSREDO tablets 5mg/12.5mg/25mg/50mg/75mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

（案）

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。[11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	マスーレッド錠 5mg	マスーレッド錠 12.5mg	マスーレッド錠 25mg	マスーレッド錠 50mg	マスーレッド錠 75mg
有効成分	1 錠中モリデュスタット 5mg 含有（モリデュスタットナトリウムとして 5.35 mg）	1 錠中モリデュスタット 12.5mg 含有（モリデュスタットナトリウムとして 13.375 mg）	1 錠中モリデュスタット 25mg 含有（モリデュスタットナトリウムとして 26.75 mg）	1 錠中モリデュスタット 50mg 含有（モリデュスタットナトリウムとして 53.5 mg）	1 錠中モリデュスタット 75mg 含有（モリデュスタットナトリウムとして 80.25 mg）
添加剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク				

販売名	マスーレッド錠 5mg	マスーレッド錠 12.5mg	マスーレッド錠 25mg	マスーレッド錠 50mg	マスーレッド錠 75mg
	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール 6000 EP/NF、黄色三二酸化鉄	D-マンニトール、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム	D-マンニトール、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム、三二酸化鉄	D-マンニトール、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム、黄色三二酸化鉄	D-マンニトール、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム

3.2 製剤の性状

販売名		マスーレッド錠 5mg	マスーレッド錠 12.5mg	マスーレッド錠 25mg	マスーレッド錠 50mg	マスーレッド錠 75mg
剤形		フィルムコーティング錠				
色調		淡赤黄色	白色	灰黄赤色	淡赤黄色	白色
外形	表面					
	裏面					
	側面					
大きさ		直径 5mm	直径 5.5mm	直径 7mm	直径 9mm	長径 11mm 短径 5mm
厚さ		2.9mm	2.4mm	3.1mm	3.7mm	4.5mm
質量		61.75mg	64.70mg	128.6mg	255.7mg	206.0mg

4. 効能又は効果

腎性貧血

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。

6. 用法及び用量

〈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、成人にはモリデュスタットとして1回25mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。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回200mg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、成人にはモリデュスタットとして1回25mg又は50mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。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回200mgとする。
〈透析患者〉
通常、成人にはモリデュスタットとして1回75mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。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回200mgとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 保存期慢性腎臓病患者で、赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合の開始用量

下表を参考に、切替え前の赤血球造血刺激因子製剤投与量から本剤の投与量を決定し、切り替えること。

本剤投与量(mg)	ダルベポエチン アルファ(μg)		エポエチン ベータ ペゴル(μg)	エポエチン アルファ又はベータ(IU)	
	2週に1回	4週に1回	4週に1回	週に1回	2週に1回
25	15以下	30以下	25以下	1500以下	3000以下
50	15超	30超	25超	1500超	3000超

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段階ずつ投与量を増減すること。

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
本剤投与量	5mg	12.5mg	25mg	50mg	75mg	100mg	150mg	200mg

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合、本剤投与開始4週後は［4週時投与量増減表］を、それ以降は［投与量増減表］を参考に投与量を増減すること。
赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合、［投与量増減表］を参考に投与量を増減すること。なお、増量は原則として4週間以上の間隔をあけて行うこと。
休薬した場合は、1段階低い用量で投与を再開すること。

［4週時投与量増減表（赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合）］

4週間のHb値上昇	Hb値		用量調節
	保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者	血液透析患者	
0.5g/dL未満	10.5g/dL未満	9.5g/dL未満	1段階増量
	10.5g/dL以上	9.5g/dL以上	同じ用量を維持
0.5g/dL以上1.0g/dL未満	すべての値		
1.0g/dL以上2.0g/dL以下	11.0g/dL以下	10.0g/dL以下	
	11.0g/dL超	10.0g/dL超	1段階減量
2.0g/dL超	すべての値		

［投与量増減表］

用量調節		1段階増量	同じ用量を維持[注1)]	1段階減量	休薬[注2)]
Hb値	保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者	11.0g/dL未満	11.0g/dL以上12.5g/dL未満	12.5g/dL以上13.0g/dL未満	13.0g/dL以上
	血液透析患者	10.0g/dL未満	10.0g/dL以上12.0g/dL未満	12.0g/dL以上13.0g/dL未満	

注1) 血栓塞栓症（心筋梗塞、肺血栓塞栓症、出血性脳卒中を除く脳卒中、及び急性下肢虚血）の既往のある患者では、Hb値が12g/dLを超えた場合、投与量を1段階減量してもよい。
注2) 休薬後の再開の目安は、Hb値が保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者で12.5g/dL未満、血液透析患者で12.0g/dL未満になった時点とする。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与開始後、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[1)-3)]。
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又は休薬する等、適切な処置を行うこと。
8.4 赤血球造血刺激因子製剤から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、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。
8.6 造血には鉄が必要なことから、必要に応じて鉄の補充を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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を有する患者
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。

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。

9.1.3 悪性腫瘍を合併する患者
本剤の血管新生亢進作用により悪性腫瘍を増悪させるおそれがある。

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
本剤の血管新生亢進作用により網膜出血があらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害（Child-Pugh分類B又はC）のある患者

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25mgを中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）のある患者に単回投与した際、本剤のAUC(0-∞)及びCmaxが上昇した。本剤では重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.3参照］

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。ラットにおいて、臨床最大用量投与時の非結合型曝露量（AUCu）の3.1倍の曝露量で着床後死亡の増加と生存胎児数減少が報告されている。［9.5参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットにおいて、臨床最大用量投与時の非結合型曝露量（AUCu）の1.2倍以上の曝露量で着床後死亡の増加、平均生存児数の減少、死産児の増加等が観察されている。また、臨床最大用量投与時の非結合型曝露量（AUCu）の7.3倍の曝露量で眼球奇形の発生率の増加が報告されている。［2.2、9.4参照］

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。母動物（ラット）への投与で本剤は乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

本剤では小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤はUGT1A1の基質である。［16.4参照］

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
HIVプロテアーゼ阻害剤 アタザナビル、リトナビル、ロピナビル・リトナビル等 チロシンキナーゼ阻害剤 ソラフェニブ、エルロチニブ、ニロチニブ等 トラニラスト ［16.7.1参照］	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。	本剤をアタザナビルと同時投与したところ、本剤のAUC(0-∞)及びCmaxは上昇した。 UGT1A1阻害により本剤のクリアランスが低下する。
多価陽イオン（カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等）を含有する経口製剤 ［16.7.2-16.7.4参照］	本剤の吸収が低下し、効果が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、前後1時間以上間隔をあけて本剤を投与すること。	本剤を硫酸鉄と同時投与したところ、本剤のAUC(0-∞)及びCmaxは低下した。 本剤の消化管からの吸収が減少し、血中濃度が低下する。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓塞栓症（0.3%）

脳梗塞（0.3%）、心筋梗塞（頻度不明）、シャント閉塞（頻度不明）等の血栓塞栓症があらわれることがある。［1.参照］

11.1.2 間質性肺疾患（0.5%）

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
代謝および栄養障害	鉄欠乏		
精神障害			不眠症
神経系障害		めまい（浮動性、回転性）	
眼障害		眼出血、糖尿病網膜症	結膜炎、眼瞼炎
心臓障害		心のう液貯留	
血管障害		高血圧	血圧低下
胃腸障害		便秘、下痢、悪心、嘔吐、腹痛	
皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症	
一般・全身障害および投与部位の状態		浮腫	

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により、ヘモグロビン濃度が必要以上に上昇するおそれがある。

13.2 処置

本剤の減量・休薬等の適切な処置を行うこと。本剤は透析で除去されない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

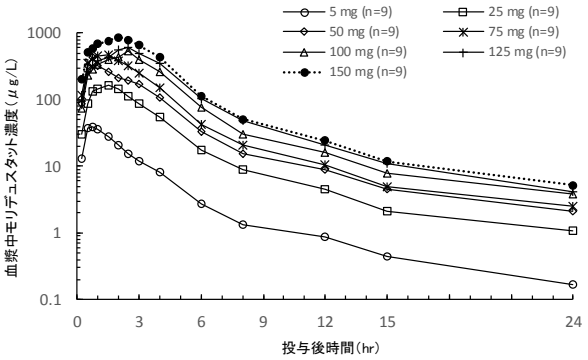
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康男性被験者に本剤5、25、50、75、100、125又は150mgを食後に経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータは、下表のとおりである。また、投与量に比例した曝露量の増加が認められた。



投与量	n	AUC(0-∞) (μg·h/L)	Cmax (μg/L)	tmax※ (h)	$t_{1/2}$ (h)
5mg	9	112 (11.6)	57.7 (28.5)	0.50 (0.50-1.50)	5.57 (24.0)
25 mg	9	614 (19.4)	226 (28.0)	1.00 (0.50-2.50)	8.80 (38.5)
50 mg	9	1230 (11.2)	511 (45.9)	0.50 (0.50-3.00)	9.46 (24.2)
75 mg	9	1710 (23.0)	640 (32.5)	0.75 (0.50-1.50)	9.69 (35.8)
100 mg	9	2510 (20.8)	988 (49.2)	2.00 (0.50-4.00)	7.05 (41.8)
125 mg	9	3020 (21.7)	1100 (27.9)	1.50 (0.50-4.00)	9.41 (39.3)
150 mg	9	3780 (17.6)	1220 (21.4)	2.00 (0.25-4.00)	8.75 (25.0)

幾何平均値（幾何 CV%）　※中央値（最小値-最大値）

16.1.2 反復投与

日本人健康男性被験者に本剤 5～150mg を食後に 1 日 1 回 5 日間反復投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータは、下表のとおりである。

投与量	n	AUC(0-24)$_{ss}$ (μg·h/L)	Cmax,$_{ss}$ (μg/L)	tmax,$_{ss}$※ (h)	$t_{1/2,ss}$ (h)
5mg	9	120 (11.9)	55.6 (50.6)	0.50 (0.25-2.00)	6.25 (37.4)
25mg	9	657 (19.6)	319 (40.0)	1.00 (0.50-2.50)	6.20 (54.1)
50mg	9	1260 (16.0)	606 (31.4)	0.75 (0.50-2.50)	7.87 (66.0)
75mg	9	2030 (28.3)	698 (41.2)	2.00 (0.50-2.00)	6.52 (32.1)
100mg	9	2530 (21.5)	1008 (55.5)	1.50 (0.50-3.00)	7.45 (30.0)
125mg	9	3140 (22.1)	953 (29.5)	2.00 (0.50-2.50)	8.26 (42.4)
150mg	9	4030 (13.3)	1150 (14.0)	2.50 (2.00-3.00)	6.90 (25.8)

幾何平均値（幾何 CV%）　※中央値（最小値-最大値）

16.2 吸収

16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ

健康男性被験者に本剤 50mg を空腹時に経口投与したときの静脈内投与に対する絶対的バイオアベイラビリティは 59%であった（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

日本人健康男性被験者に本剤 50mg を空腹時又は食後に経口投与したとき、食後投与では空腹時投与と比べて AUC(0-∞)及び Cmax はそれぞれ 23.3%及び 41.1%低下し、tmax は 1 時間遅延した。

16.3 分布

16.3.1 タンパク結合率

モリデュスタット及び N-グルクロン酸抱合体のヒト血漿タンパク結合率はそれぞれ 79.3%及び 16.8%であり、モリデュスタットの主な結合タンパクはアルブミンであった（*in vitro*）。

16.3.2 分布容積

健康男性被験者に本剤 25mg を静脈内投与したときの分布容積（Vss）は 46.9L であった（外国人データ）。

16.4 代謝

本剤は主に UGT1A1 によって、薬理学的に不活性な N-グルクロン酸抱合体に代謝される（*in vitro*）。［10.参照］

健康男性被験者に［^{14}C］モリデュスタット 25mg を液剤にて空腹時に経口投与したとき、血漿中のモリデュスタットの AUC(0-t_{1last})は総放射能の約 18%、N-グルクロン酸抱合体の AUC(0-t_{1last})は約 82%であり、N-グルクロン酸抱合体は主要な代謝物であった（外国人データ）。

16.5 排泄

日本人健康男性被験者に本剤を食後に経口投与したとき、モリデュスタットの消失半減期は約 6～10 時間であった。尿中には未変化体として投与量の約 3～6%が排泄された。

健康男性被験者に本剤 25mg を静脈内投与したときのクリアランスは 28.7L/h であった（外国人データ）。

健康男性被験者に［^{14}C］モリデュスタット 25mg を液剤にて経口投与したとき、投与した放射能の 91%及び 6.3%が尿中及び糞中に排泄され、尿中放射能の主成分

はN-グルクロン酸抱合体（85.2%）であった（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

健康被験者及び軽度から重度（透析患者含む）の腎機能障害患者［軽度：eGFR（mL/min/1.73m^2）60～89、中等度：eGFR30～59、重度（非透析）患者：eGFR30 未満、及び重度透析患者：eGFR30 未満］に本剤 20mg を空腹時に単回経口投与したとき、健康被験者と比較してモリデュスタットの AUC(0-∞)はそれぞれ 8%低下、6%、12%及び 43%増加し、Cmax はそれぞれ 37%、10%、9%及び 33%増加した（外国人データ）。

16.6.2 透析の影響

透析患者（血液透析患者、腹膜透析患者及び血液ろ過透析患者）に本剤 75mg を透析施行日又は非透析施行日の空腹時に単回経口投与したとき、非透析日に対する透析日のモリデュスタットの AUC(0-∞)はそれぞれ 11%、5%及び 2%低下、Cmax はそれぞれ 28%及び 6%低下並びに 17%増加であり、透析の影響はわずかであった（外国人データ）。

16.6.3 肝機能障害患者

軽度又は中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 又は B）及び健康被験者に本剤 25mg を空腹時に単回経口投与したとき、健康被験者と比較して軽度肝機能障害患者のモリデュスタットの AUC(0-∞)及び Cmax はそれぞれ 26%及び 66%増加、中等度肝機能障害患者のモリデュスタットの AUC(0-∞)及び Cmax はそれぞれ 58%及び 131%増加した（外国人データ）。［9.3.1 参照］

16.6.4 高齢者

非高齢（18～45 歳）及び高齢（65～85 歳）健康男女被験者に本剤 20mg を空腹時に投与したとき、非高齢者と比較して高齢者のモリデュスタットの AUC(0-∞)及び Cmax はそれぞれ 33%及び 39%増加した（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 アタザナビル

健康男性被験者にアタザナビル 400mg を食後に反復投与した後、本剤 25mg を食後に単回併用投与したときのモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響は下表のとおりである（外国人データ）。［10.2 参照］

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	例数	幾何平均値の比［90%信頼区間］（アタザナビル併用投与時／本剤単独投与時）	
				Cmax	AUC(0-∞)
アタザナビル	400mg	25mg	13	2.07［1.53、2.79］	2.07［1.87、2.29］

16.7.2 経口鉄剤

健康男性被験者に硫酸鉄（Ⅱ）304mg（二価鉄として 100mg）と本剤 150mg を空腹時に単回併用投与したとき、硫酸鉄（Ⅱ）グリシン 567.7mg（二価鉄として 100mg、腸溶コーティング製剤）と本剤 150mg を空腹時に単回併用投与したとき、及び本剤 150mg を空腹時に投与する 4 又は 2 時間前、若しくは 1 時間後に硫酸鉄（Ⅱ）304mg（二価鉄として 100mg）を単回併用投与したときのモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響は下表のとおりである（外国人データ）。

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	投与条件	例数	幾何平均値の比［90%信頼区間］（硫酸鉄又は硫酸グリシン併用投与時／本剤単独投与時）	
					Cmax	AUC(0-∞)
硫酸鉄	304mg	150mg	同時投与	14注)	0.16［0.12、0.22］	0.25［0.19、0.33］
			硫酸鉄投与 4 時間後に本剤投与	14	0.90［0.64、1.26］	0.91［0.77、1.07］
			硫酸鉄投与 2 時間後に本剤投与	14	1.00［0.71、1.40］	0.84［0.71、0.99］
			硫酸鉄投与 1 時間前に本剤投与	14	0.88［0.63、1.23］	0.74［0.63、0.88］
硫酸鉄グリシン	567.7mg		同時投与	14	0.54［0.39、0.76］	0.50［0.42、0.60］

注）AUC(0-∞)は 12 例

また、健康男性被験者に硫酸鉄（Ⅱ）304mg（二価鉄として 100mg）と本剤 150mg を食後に単回併用投与したとき、及び本剤 150mg を食後に投与する 1 時間前、若しくは 1 時間後に硫酸鉄（Ⅱ）304mg（二価鉄として 100mg）を単回併用投与したときのモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響は下表のとおりである（外国人データ）。［10.2 参照］

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	投与条件	例数	幾何平均値の比［90%信頼区間］（硫酸鉄併用投与時／本剤単独投与時）	
					Cmax	AUC(0-∞)
硫酸鉄	304mg	150mg	同時投与	11 注1)	0.39［0.29、0.51］	0.49［0.42、0.58］
			硫酸鉄投与1時間後に本剤投与	11	0.80［0.60、1.06］	0.80［0.70、0.93］
			硫酸鉄投与1時間前に本剤投与	11 注2)	0.60［0.45、0.80］	0.66［0.57、0.77］

注1）AUC(0-∞)は8例
注2）AUC(0-∞)は9例

16.7.3 酢酸カルシウム

健康男性被験者に酢酸カルシウム1900mgと本剤150mgを空腹時に単回併用投与したときのモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響は下表のとおりである（外国人データ）。［10.2参照］

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	例数	幾何平均値の比［90%信頼区間］（酢酸カルシウム併用投与時／本剤単独投与時）	
				Cmax	AUC(0-∞)
酢酸カルシウム	1900mg	150mg	15	0.53［0.39、0.72］	0.85［0.67、1.09］

16.7.4 酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合剤

健康男性被験者に酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合剤と本剤50mgを空腹時に単回併用投与したときのモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響は下表のとおりである（外国人データ）。［10.2参照］

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	例数	幾何平均値の比［90%信頼区間］（酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合剤併用投与時／本剤単独投与時）	
				Cmax	AUC(0-∞)
酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合剤	900mg・600mg	50mg	12	0.36［0.26、0.51］	0.67［0.60、0.75］

16.7.5 オメプラゾール

健康男性被験者にオメプラゾール40mgを空腹時に反復投与した後、本剤50mgを空腹時に単回併用投与したときのモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響は下表のとおりである（外国人データ）。

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	例数	幾何平均値の比［90%信頼区間］（オメプラゾール併用投与時／本剤単独投与時）	
				Cmax	AUC(0-∞)
オメプラゾール	40mg	50mg	12	0.96［0.68、1.35］	0.95［0.85、1.07］

16.7.6 ロスバスタチン

健康男性被験者にロスバスタチン5mgと本剤150mgを空腹時に単回併用投与したとき、及びロスバスタチン5mgを空腹時に単回投与し、その3時間後に本剤150mgを単回併用投与したときのロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響は下表のとおりである（外国人データ）。

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	投与条件	例数	幾何平均値の比［90%信頼区間］（ロスバスタチン併用投与時／本剤単独投与時）	
					Cmax	AUC(0-∞)
ロスバスタチン	5mg	150mg	同時投与	15 注)	1.30［1.11、1.52］	1.11［0.96、1.28］
			本剤投与3時間前にロスバスタチン投与	15 注)	0.98［0.83、1.14］	0.95［0.82、1.09］

注）AUC(0-∞)は14例

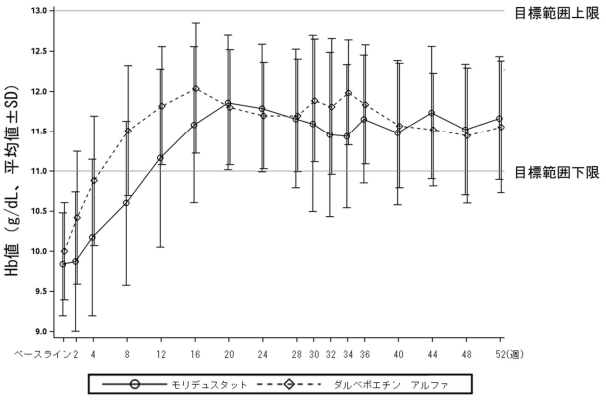
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈保存期慢性腎臓病患者〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験［赤血球造血刺激因子製剤（ESA：erythropoiesis stimulating agents）未治療］

ESA未治療の腎性貧血を有する保存期慢性腎臓病患者162例を対象に、実薬対照としてダルベポエチン アルファを設定した非盲検比較試験を実施した（投与期間：52週間）。本剤は1日1回25mgで投与開始し、目標Hb値（11.0g/dL以上13.0g/dL未満）を維持するよう、5～200mgの範囲で適宜増減した。その結果、評価期間中（投与30～36週）の平均Hb値は下表のとおりであり、本剤のダルベポエチン アルファに対する非劣性が検証された。



	本剤群 (82 例)	ダルベポエチン アルファ群 (80 例)
評価期間中（投与 30～36 週）の平均 Hb 値［両側 95%信頼区間］（g/dL）※1	11.28±0.98 ［11.07、 11.50］	11.70±0.90 ［11.50、 11.90］
ベースラインからの変化量（g/dL）※2	1.45±1.08	1.70±1.03
変化量の群間差［両側 95%信頼区間］（g/dL）	-0.38［-0.67、-0.08］	

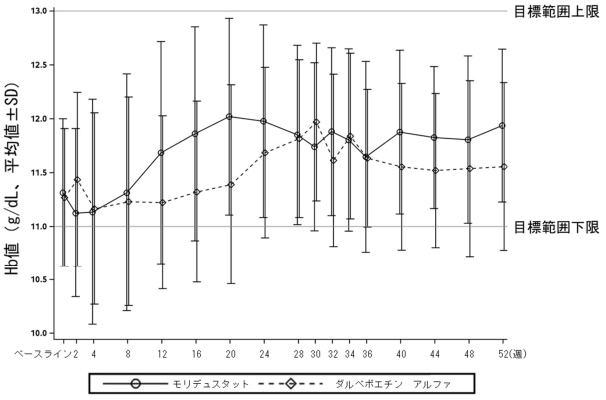
※1：平均値±標準偏差
※2：調整済み平均値

また、評価期間中（投与 30～36 週）の平均 Hb 値が目標範囲内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）であった被験者の割合は、本剤群 68.3%（56/82 例）、ダルベポエチン アルファ群 85.0%（68/80 例）であった。

本剤群での安全性評価対象例の副作用発現頻度は、19.5%（16/82 例）であった。主な副作用は、鉄欠乏、間質性肺疾患各 2.4%（2/82 例）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（ESA からの切替え）

腎性貧血を有する保存期慢性腎臓病患者 164 例を対象に、実薬対照としてダルベポエチン アルファを設定した非盲検比較試験を実施した（投与期間：52 週間）。本剤は、切替え前の ESA 投与量に従い 1 日 1 回 25mg 又は 50mg で投与開始し、目標 Hb 値（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）を維持するよう、5～200mg の範囲で適宜増減した。その結果、評価期間中（投与 30～36 週）の平均 Hb 値は下表のとおりであり、本剤のダルベポエチン アルファに対する非劣性が検証された。



	本剤群 (82 例)	ダルベポエチン アルファ群 (82 例)
評価期間中（投与 30～36 週）の平均 Hb 値［両側 95%信頼区間］（g/dL）※1	11.67±0.83 ［11.48、 11.85］	11.53±0.99 ［11.31、 11.74］
ベースラインからの変化量（g/dL）※2	0.35±1.03	0.26±1.00
変化量の群間差［両側 95%信頼区間］（g/dL）	0.13［-0.15、0.40］	

※1：平均値±標準偏差
※2：調整済み平均値

また、評価期間中（投与 30～36 週）の平均 Hb 値が目標範囲内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）であった被験者の割合は、本剤群 80.5%（66/82 例）、ダルベポエチン アルファ群 82.9%（68/82 例）であった。

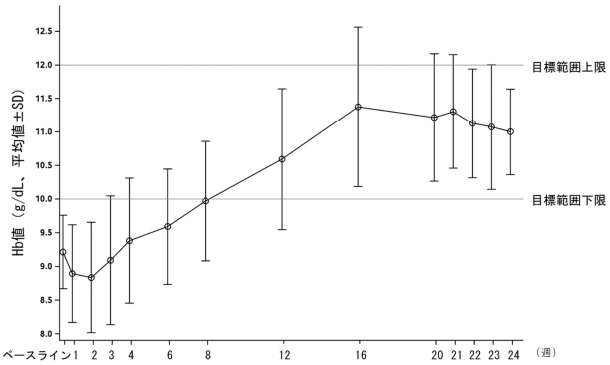
本剤群での安全性評価対象例の副作用発現頻度は、7.3%（6/82 例）であった。副作用は、鉄欠乏性貧血、糖尿病網膜症、血圧上昇、鉄欠乏、浮動性めまい、頭痛、そう痒症各 1.2%（1/82 例）であった。

〈血液透析患者〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（ESA 未治療）

ESA 未治療の腎性貧血を有する血液透析患者 25 例を対象に非盲検試験を実施した（投与期間：24 週間）。本剤は 1 日 1 回 75mg で投与開始し、目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）を維持するよう、5～200mg の範囲で適宜増減した。有効性評価対象例 25 例において、第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値のベースラインからの上昇速度は、-0.030g/dL/週であった。レスポンダー割合※は、56.0%（14/25 例）であった。

※：評価期間中（投与 21～24 週）の平均 Hb 値が目標 Hb 値内であること、評価期間中の 50%以上の Hb 値が目標 Hb 値内にあること、評価期間の終了までに緊急治療（赤血球輸血又は ESA 投与）を受けていないことの 3 つの基準をすべて満たす被験者の割合



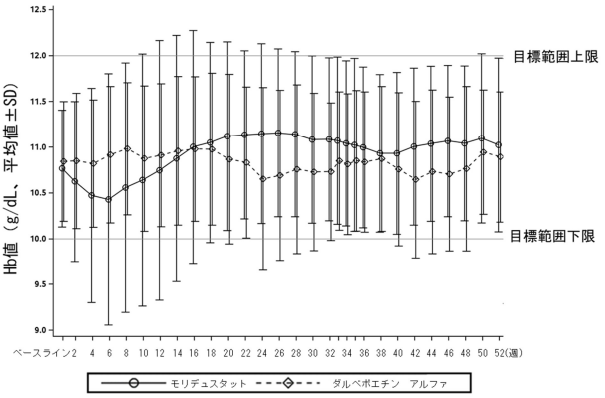
また、評価期間中（投与 21～24 週）の平均 Hb 値が目標範囲内（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）であった被験者の割合は、60.0%（15/25 例）であった。

安全性評価対象例 25 例で副作用はみられなかった。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験（ESA からの切替え）

腎性貧血を有する血液透析患者 229 例を対象に、実薬対照としてダルベポエチン アルファを設定した二重盲検比較試験を実施した（投与期間：52 週間）。本剤は

1日1回75mgで投与開始し、目標Hb値（10.0g/dL以上12.0g/dL未満）を維持するよう、5～200mgの範囲で適宜増減した。その結果、評価期間中（投与33～36週）の平均Hb値は下表のとおりであり、本剤のダルベポエチン アルファに対する非劣性が検証された。



	本剤群（153例）	ダルベポエチン アルファ群（76例）
評価期間中（投与33～36週）の平均Hb値［両側95%信頼区間］（g/dL）※1	10.63±1.34［10.42、10.84］	10.77±0.78［10.59、10.95］
ベースラインからの変化量（g/dL）※2	-0.14±1.43	-0.07±1.00
変化量の群間差［両側95%信頼区間］（g/dL）	-0.13［-0.46、0.19］	

※1：平均値±標準偏差
※2：調整済み平均値

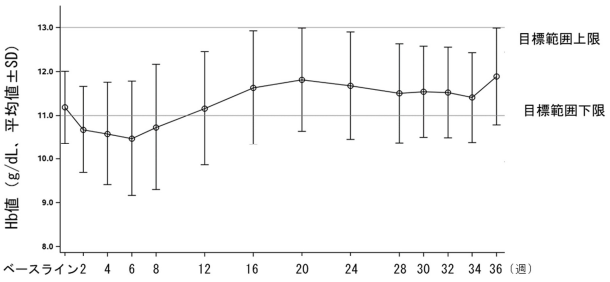
また、評価期間中（投与33～36週）の平均Hb値が目標範囲内（10.0g/dL以上12.0g/dL未満）であった被験者の割合は、本剤群65.4%（100/153例）、ダルベポエチン アルファ群78.9%（60/76例）であった。
本剤群での安全性評価対象例の副作用発現頻度は、5.2%（8/153例）であった。副作用は、心のう液貯留、緑内障、網膜出血、下痢、胃炎、心電図ST部分下降、ヘモグロビン減少、低カリウム血症、傾眠、薬疹各0.7%（1/153例）であった。

〈腹膜透析患者〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

腎性貧血を有する腹膜透析患者51例を対象とした非盲検試験を実施した（投与期間：36週間）。本剤は1日1回75mgで投与開始し、目標Hb値（11.0g/dL以上13.0g/dL未満）を維持するよう、5～200mgの範囲で適宜増減した。有効性評価対象例51例（ESA未治療の患者2例、ESAからの切替え患者49例）において、レスポンダー割合※は、54.9%（28/51例）であった。

※：評価期間中（投与30～36週）の平均Hb値が目標Hb値内であること、評価期間中の50%以上のHb値が目標Hb値内にあること、評価期間の終了までに緊急治療（赤血球輸血又はESA投与）を受けていないことの3つの基準をすべて満たす被験者の割合



また、評価期間中（投与30～36週）の平均Hb値が目標範囲内（11.0g/dL以上13.0g/dL未満）であった被験者の割合は、66.7%（34/51例）であった。
安全性評価対象例の副作用発現頻度は、23.5%（12/51例）であった。主な副作用は、うっ血性心不全3.9%（2/51例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

モリデュスタットは、低酸素誘導因子－プロリン水酸化酵素（HIF-PH）を阻害することによって、通常酸素濃度下でHIFを安定化し、内因性エリスロポエチン（EPO）を誘導して赤血球産生を促進させる。

18.2 赤血球産生作用

モリデュスタットを正常ラット、イヌ及びサルに経口投与したとき、血漿中EPO濃度の上昇及び赤血球産生作用（ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び網状赤血球の増加）が認められた。また、モリデュスタットを腎性貧血ラットモデルに経口投与したとき、貧血の予防及び改善効果が認められた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：モリデュスタットナトリウム（Molidustat Sodium）

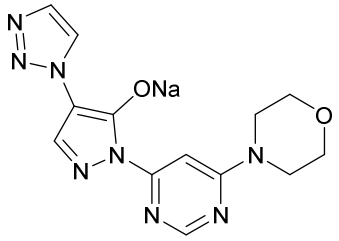
化学名：Monosodium 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1*H*-pyrazol-5-olate

分子式：$C_{13}H_{13}N_8NaO_2$

分子量：336.28

性状：本品は白色～帯黄白色の粉末である。

化学構造式：



22. 包装

〈マスーレッド錠5mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］

〈マスーレッド錠12.5mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］

〈マスーレッド錠25mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］

〈マスーレッド錠50mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］

〈マスーレッド錠75mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］

23. 主要文献

1) Besarab A, et al.: N Engl J Med. 1998; 339: 584-590
2) Singh AK, et al.: N Engl J Med. 2006; 355: 2085-2098
3) Pfeffer MA, et al.: N Engl J Med. 2009; 361: 2019-2032

24. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先
バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号
バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
電話 0120-106-398

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

1.8.1　添付文書（案）の設定根拠の目次

1.8.1.1　「効能又は効果」及びその設定根拠..... 2
1.8.1.2　「用法及び用量」及びその設定根拠..... 4
1.8.1.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠..... 17

1.8.1.1　「効能又は効果」及びその設定根拠

1.8.1.1.1　効能又は効果

4.効能又は効果（案）	腎性貧血

1.8.1.1.2　設定根拠

保存期慢性腎臓病（以下、「ND」）患者、血液透析（以下、「HD」）患者及び腹膜透析（以下、「PD」）患者を対象に、国内で第Ⅲ相試験 5 試験を実施した。以下に示す試験成績から、モリデュスタットは、ND 患者、HD 患者及び PD 患者における腎性貧血に対する有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の効能・効果を「腎性貧血」とした。

1.8.1.1.2.1 ND 患者

試験 19349（貧血改善・改善維持試験）は、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）治療を受けていない腎性貧血を合併した ND 患者（Hb 値が 8.0g/dL 以上 11.0g/dL 未満）を対象に、モリデュスタットの有効性及び安全性をダルベポエチン アルファ（以下、「ダルベポエチン」）と比較検討する、無作為割付け、非盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同試験である。本試験の主要評価項目は、評価期間（第 30～36 週）中の平均 Hb 値及び評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量とした。評価期間中の平均 Hb 値の平均値は、モリデュスタット群で 11.28g/dL〔両側 95%信頼区間（CI）：11.07～11.50〕、ダルベポエチン群で 11.70g/dL（両側 95%CI：11.50～11.90）であった。したがって、本試験の主要解析における 1 つ目の仮説「モリデュスタット群の評価期間における平均 Hb 値は目標 Hb 値内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）に含まれている」が検証された。評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の点推定値は－0.38g/dL（両側 95%CI：－0.67～－0.08）であり、両側 95%CI の下限は非劣性マージンの－1.0g/dL を超えたことから、本試験の主要解析における 2 つ目の仮説「モリデュスタットのダルベポエチンに対する非劣性」が検証された。安全性について、TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合は、モリデュスタット群とダルベポエチン群で同程度であった。慢性腎臓病の TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合は、ダルベポエチン群に比べモリデュスタット群で高かったが、モリデュスタット群でダルベポエチン群と比べ、eGFR が大きく悪化することはなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合が、ダルベポエチン群と比べモリデュスタット群で高かったが、特定の TEAE の発現割合が高い傾向はなかった。MACE の発現割合が、モリデュスタット群はダルベポエチン群より高かったが、モリデュスタットの心血管イベントへの影響は、患者の背景因子に起因するものと考えられ、モリデュスタットの関与は否定的と考えられる。その他、臨床的に問題と考える安全性の懸念はみられなかった。

試験 19350（切替え維持試験）は、ESA 治療を受けている腎性貧血を合併した ND 患者（Hb 値 10.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）を対象に、モリデュスタットの有効性及び安全性をダルベポエチンと比較検討する、無作為割付け、非盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同試験である。本試験の主要評価項目は、評価期間（第 30～36 週）中の平均 Hb 値及び評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量とした。評価期間中の平均 Hb 値の平均値は、モリデュスタット群で 11.67g/dL（両側 95%CI：11.48～11.85）、ダルベポエチン群で 11.53g/dL（両側 95%CI：11.31～11.74）であった。したがって、本試験の主要解析における 1 つ目の仮説「モリデュスタット群の評価期間における平均 Hb 値は目標 Hb 値内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）に含まれている」が検証された。評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の点推定値は 0.13g/dL（両側 95%CI：－0.15～0.40）で

あり、両側 95%CI の下限は非劣性マージンの－1.0g/dL を超えたことから、モリデュスタットのダルベポエチンに対する非劣性が検証された。安全性について、TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合は、モリデュスタット群とダルベポエチン群で同程度であった。慢性腎臓病の TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合は、ダルベポエチン群に比べモリデュスタット群で高かったが、eGFR に対するモリデュスタットの明らかな影響は認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、モリデュスタット群とダルベポエチン群で同程度であった。その他、臨床的に問題と考える安全性の懸念はみられなかった。

1.8.1.1.2.2　HD 患者

試験 19351（貧血改善試験）は、ESA 治療を受けていない腎性貧血を合併した HD 患者（Hb 値が 8.0g/dL 以上 10.0g/dL 未満）を対象に、モリデュスタットの有効性及び安全性を評価する単群の多施設共同試験である。主要評価項目の一つである第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値のベースラインからの上昇速度の平均値は－0.030g/dL/週であった。モリデュスタット投与後の Hb 値の上昇速度を適切に評価する目的で、スクリーニング期間中の Hb 値低下の影響を除くために「ベースラインの Hb 値（スクリーニング期間の最後の 2 回及び第 0 週の Hb 値の平均値）」からではなく、モリデュスタット投与直前である第 0 週からの上昇速度を算出した。その結果、第 8 週までの最初の用量変更時における第 0 週からの上昇速度の平均値は 0.080g/dL/週であり、緩やかな上昇であった。モリデュスタットの 24 週間投与における安全性及び忍容性は良好であった。

試験 19352（切替え維持試験）は、ESA 治療を受けている腎性貧血を合併した HD 患者（Hb 値 9.5g/dL 以上 12.0g/dL 未満）を対象に、モリデュスタットの有効性及び安全性をダルベポエチンと比較検討する、無作為割付け、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間、多施設共同試験である。本試験の主要評価項目は、評価期間（第 33～36 週）中の平均 Hb 値及び評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量とした。評価期間中の平均 Hb 値の平均値は、モリデュスタット群で 10.63g/dL（両側 95%CI：10.42～10.84）、ダルベポエチン群で 10.77g/dL（両側 95%CI：10.59～10.95）であった。したがって、本試験の主要解析における 1 つ目の仮説「モリデュスタット群の評価期間中の平均 Hb 値の平均値は目標 Hb 値内（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）に含まれている」が検証された。評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の点推定値は、－0.13g/dL（両側 95%CI：－0.46～0.19）であり、両側 95%CI の下限は非劣性マージンの－1.0g/dL を超えたことから、本試験の主要解析における 2 つ目の仮説「モリデュスタットのダルベポエチンに対する非劣性」が検証された。安全性について、モリデュスタット群とダルベポエチン群で、TEAE、重篤な TEAE、死亡に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象の発現割合に大きな違いは見られなかった。「眼に関する有害事象」の発現割合にモリデュスタット群とダルベポエチン群で群間差がみられたものの、HIF-PH 阻害薬で危惧される VEGF の活性化などによる網膜への影響に関しては、ESA による治療と比較して大きな差異は認められないと考えられた。悪性腫瘍（SMQ Malignant tumours）の発現割合が、モリデュスタット群ではダルベポエチン群と比べ差はわずかであるが、数値としては大きかったものの、モリデュスタットの発癌及び悪性腫瘍の増悪への影響について、明らかな関与を示す結果は認められなかった。その他、臨床的に問題と考える安全性の懸念はみられなかった。

1.8.1.1.2.3　PD 患者

試験 19353（貧血改善・切替え維持試験）は、PD 患者を対象に、モリデュスタットの有効性及び安全性を評価する、単群の多施設共同試験である。主要評価項目であるレスポンダー割合は、54.9%（28／51 例）であった。評価期間中の平均 Hb 値の平均値は 11.18g/dL であり、目標 Hb 値内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）であった。評価期間（第 30～36 週）中の平均 Hb 値が目標

Hb 値内であった被験者の割合は、66.7%（34／51 例）であり、評価期間で約 6 割の被験者での維持効果がみられ、HD 患者での結果と類似していた。安全性について、臨床的に問題と考える安全性の懸念はみられなかった。

1.8.1.1.3　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（案）	設定根拠
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。	投与開始の目安については、臨床試験及びガイドラインを参考に設定した。

1.8.1.2　「用法及び用量」及びその設定根拠

1.8.1.2.1　用法及び用量

6.用法及び用量（案）	
	〈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、成人にはモリデュスタットとして 1 回 25mg を開始用量とし、1 日 1 回食後に経口投与する。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 回 200mg 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、成人にはモリデュスタットとして 1 回 25mg 又は 50mg を開始用量とし、1 日 1 回食後に経口投与する。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 回 200mg とする。 **〈透析患者〉** 通常、成人にはモリデュスタットとして 1 回 75mg を開始用量とし、1 日 1 回食後に経口投与する。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 回 200mg とする。

1.8.1.2.2　設定根拠

赤血球造血刺激因子製剤（ESA）未治療の場合の開始用量、ESA から切り替える場合の開始用量、維持用量における用法・用量について、以下にその設定根拠を臨床試験成績に基づき述べる。

1.8.1.2.2.1 ND 患者

(1) ESA 未治療の場合の開始用量の設定根拠

ESA 治療を受けていない ND 患者を対象に、モリデュスタットの 5 つの固定用量（1 日 1 回 25、50、75mg、1 日 2 回 25、50mg）の有効性と安全性を検討する国際共同第Ⅱ相試験（試験 15141）を実施した。評価期間中における平均 Hb 値のベースラインからの変化量については、すべてのモリデュスタット群で Hb 値の上昇が認められ、プラセボ群ではほとんど変化はみられなかった。投与回数の違い（1 日 1 回投与又は 1 日 2 回投与）による Hb 値の変化量の差異は認められな

かった。投与開始 8 週後までに、Hb 値に関する中止基準である、2 週間で 1g/dL を超える Hb 値の上昇に該当した被験者は、1 日 1 回 25mg 群ではみられなかった一方で、1 日 1 回 50mg 群では 21 例中 7 例、1 日 1 回 75mg 群で 22 例中 6 例、1 日 2 回 25mg 群で 19 例中 4 例、1 日 2 回 50mg 群で 20 例中 7 例であった。

さらに、国際共同第Ⅱ相試験（試験 15141、15261 及び 16208）の成績を基に作成した母集団 PKPD モデルを用いて、第Ⅲ相試験の用量設定を検討するためのシミュレーションを行い、開始用量を 25mg 及び 50mg 及び eGFR 別の開始用量について検討した（2.7.2.2.7）。用法は、有効性及び安全性に 1 日 1 回と 1 日 2 回の違いによる大きな差がないことから、より簡便な服用方法である 1 日 1 回とした。シミュレーションの結果、開始用量 25mg と 50mg では、Hb 値の中央値が目標範囲へ到達するために要する時間及び Hb 値が目標範囲に入る割合に明確な差はなく、また、eGFR 別のいずれの患者集団においても類似した結果であったため、ESA 未治療の ND 患者における開始用量としては、低用量の 1 日 1 回 25mg とした。

その後、国内第Ⅲ相試験として、ESA 治療を受けていない ND 患者を対象に、モリデュスタット群は開始用量を 1 日 1 回 25mg として経口投与、ダルベポエチン群は開始用量を 2 週ごとに 1 回 30μg として皮下投与し、モリデュスタットの有効性及び安全性をダルベポエチンと比較検討した非盲検比較試験（試験 19349）を実施した。その結果、第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値のベースラインからの上昇速度の平均値は、モリデュスタット群で 0.086g/dL/週、ダルベポエチン群で 0.235g/dL/週であり、モリデュスタット群の Hb 値は、ダルベポエチン群より緩やかに上昇した。ベースラインから第 4 週までの Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、モリデュスタット群で 0%、ダルベポエチン群で 2.6%（2／78 例）、第 8 週までではいずれの群でも 0%であり、投与初期に急激な上昇を示す被験者はモリデュスタット群ではみられなかった。Hb 値の平均値は、モリデュスタット群ではベースラインで 9.84g/dL であり、目標 Hb 値内となったのは第 12 週であった。ダルベポエチン群ではベースラインで 10.00g/dL であり、目標 Hb 値内となったのは第 8 週であった。目標 Hb 値の下限（11.0g/dL）以上を達成した被験者の累積割合が 50%を上回ったのは、モリデュスタット群で第 12 週（68.3%、56／82 例）、ダルベポエチン群で第 8 週（76.3%、61／80 例）であった。モリデュスタット群の第 12 週までの治験薬の曝露状況について、開始用量の 25mg より高用量を投与された被験者は、25mg より低用量を投与された被験者より多く、個々の Hb 値を観察しながら低用量から開始し徐々に増量された被験者が多かった。また、第 12 週に近い、投与開始 90 日までの TEAE の発現割合はモリデュスタット群で 61.0%、ダルベポエチン群で 72.2%であり、投与初期で臨床的に問題と考える安全性の懸念はみられなかった。

以上より、モリデュスタット 1 日 1 回 25mg は、投与初期に急激な Hb 値上昇を示すことなく適切な速度で Hb 値を上昇させ、個々の Hb 値を観察しながら Hb 値を徐々に上昇させることができる、適切な開始用量であると考え、ESA 未治療の場合の ND 患者における開始用量は、「通常、成人にはモリデュスタットとして 1 回 25mg を開始用量とし、1 日 1 回食後に経口投与する。」と設定した。

(2) ESA から切り替える場合の開始用量

ESA（ダルベポエチン）治療を受けている ND 患者を対象とし、モリデュスタットの有効性と安全性をダルベポエチンと比較した国際共同第Ⅱ相試験（試験 15261）において、モリデュスタット 1 日 1 回 25、50 又は 75mg で投与開始後、目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）を達成又は維持できるよう用量調節を行った。その結果、有効性の主要評価項目である評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量（平均値）は、モリデュスタット開始用量 25mg 群は 0.09g/dL、50mg 群は 0.39g/dL、75mg 群は 0.87g/dL に対し、ダルベポエチン群は 0.18g/dL であった。Hb 値の維持に対するモリデュスタットの効果は、特にモリデュスタット開始用量 25mg

群及び 50mg 群において、ダルベポエチンと同様であることが示唆された。モリデュスタットのいずれの開始用量群においても、Hb 値の平均値は試験期間を通して目標 Hb 値内であったものの、モリデュスタット開始用量 75mg 群では Hb 変化量がダルベポエチン群と比較し大きかった。そのため、モリデュスタット 25mg 又は 50mg を開始用量とすることが妥当と考えた。

さらに、国際共同第Ⅱ相試験（試験 15141、15261 及び 16208）の成績を基に作成した母集団 PKPD モデルを用いて、ESA 治療を受けている ND 患者に対するシミュレーションを実施した。ND 患者（試験 15261）での試験前のダルベポエチン用量（μg/kg/週）が、内因性 EPO の赤血球産生刺激作用に対する共変量であることを考慮し、切替え前のダルベポエチンの用量別の開始用量を設定したシミュレーションを実施した。その結果、切替え前のダルベポエチンの用量が 0.1μg/kg/週以下では 25mg、0.1～0.25μg/kg/週及び 0.25μg/kg/週以上では 50mg を開始用量とする ESA の前投与量を考慮した開始用量を定めることが適切であると考えられた。シミュレーションの結果から示唆された ESA の前投与量を考慮した開始用量の妥当性を確認するため、試験 15261 について前治療のダルベポエチンの投与量別の部分集団解析を実施した。その結果、前治療のダルベポエチンが 0.1μg/kg/週以下の部分集団では、モリデュスタット開始用量 25mg 群が、前治療のダルベポエチンが 0.1μg/kg/週超の部分集団では、モリデュスタット開始用量 50mg 群が、試験期間を通して、目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）到達割合が高い傾向を認めたことから、ESA 治療を受けている ND 患者への開始用量としては、切替え前のダルベポエチンの用量が 0.1μg/kg/週以下の患者に対しては 25mg とし、0.1μg/kg/週を超える患者に対しては 50mg とすることが適切であると考えられた。

一方、国内における既承認の ESA は体重を考慮しない用量を用いており、臨床現場での利便性を考慮し、モリデュスタット切替え用量の低用量（25mg）と高用量（50mg）を分ける閾値である 0.1μg/kg/週を、体重で換算しない閾値（μg/週）に換算することとした。第Ⅲ相試験では、切替え前の ESA がダルベポエチン以外の患者も対象とすることから、それらの製剤での切替え前の用量の閾値を検討し、第Ⅲ相試験における切替え前の ESA 投与量別の開始用量を設定した（2.7.3.4）。

その後、国内第Ⅲ相試験として、現在 ESA 治療を受けている ND 患者を対象に、モリデュスタット群は切替え前の ESA の投与量に従い（表 1.8.1- 1）、開始用量を 1 日 1 回 25mg 又は 50mg として経口投与、ダルベポエチン群は切替え前の ESA の投与量に基づき、ダルベポエチンを 2 週ごと又は 4 週ごとに皮下投与し、モリデュスタットの有効性及び安全性をダルベポエチンと比較検討した非盲検比較試験（19350 試験）を実施した。

表 1.8.1- 1　切替え前の ESA 投与量分類に従ったモリデュスタットの開始用量（試験 19350）

開始用量	ダルベポエチン		エポエチン ベータ ペゴル	エポエチン アルファ又はベータ	
	2 週に 1 回	4 週に 1 回	4 週に 1 回	週 1 回	2 週に 1 回
25mg	≦15μg	≦30μg	25μg	≦1500IU	≦3000IU
50mg	＞15μg	＞30μg	＞25μg	＞1500IU	＞3000IU

ベースラインから第 8 週までの平均 Hb 値は、モリデュスタット群で 11.12g/dL～11.31g/dL、ダルベポエチン群で 11.16g/dL～11.44g/dL で推移し、いずれの群でも、Hb 値の目標範囲内であり、概ね安定して推移した。ベースラインから第 4 週までの Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、モリデュスタット群で 0%、ダルベポエチン群で 2.4%（2／82 例）、第 8 週までではいずれの群でも 0%であり、投与初期に急激な上昇を示す被験者はモリデュスタット群ではみられなかった。モリデュスタット群の治験薬の曝露状況について、ESA 投与量分類が低

用量の集団及び高用量の集団のいずれの集団においても、平均投与量は増減量可能な用量調整来院である、第 4 週、第 8 週、第 12 週では、増加傾向であり、開始用量より高用量を投与された被験者が多かった。また、いずれの集団でも平均 Hb 値の推移に大きな違いはみられず、目標 Hb 値内であった。いずれの集団においても個々の Hb 値を観察しながら、低用量から徐々に増量されていた被験者が多かった結果からも Hb 値を徐々に上昇させることができる、適切な切替え開始用量であると考えた。第 12 週に近い、投与開始 90 日までの TEAE の発現割合はモリデュスタット群で 69.5%、ダルベポエチン群で 52.4%であり、切替え時に臨床的に問題と考える安全性の懸念はみられなかった。

以上より、モリデュスタット 1 日 1 回 25mg 及び 50mg は、切替え初期に急激な Hb 値上昇を示すことなく、患者の状態に応じて用量調整することで切替え維持効果がみられる適切な開始用量であると考え、ESA から切り替える場合の ND 患者における開始用量は、「通常、成人にはモリデュスタットとして 1 回 25mg 又は 50mg を開始用量とし、1 日 1 回食後に経口投与する。」とした。

また、国内第Ⅲ相試験（試験 19350）の治験実施計画書で設定した切替え前の ESA 投与量から切替え開始用量を決定するための表と同様の表を添付文書（案）の「用法及び用量に関連する注意」でも示した。試験 19350 の試験計画立案後にエポエチン ベータ ペゴルの 12.5μｇ製剤が承認され、1 回 12.5μｇの投与が可能となった。試験 19350 の試験計画立案時には、開始用量 25mg と 50mg の閾値を切替え前のエポエチン ベータ ペゴルの用量が 36.0μg/4 週としたことから、12.5μg/4 週を投与した場合の開始用量は 25mg となる。そのため、用法及び用量に関連する注意には、モリデュスタットの開始用量 25mg を投与する切替え前のエポエチン ベータ ペゴル（μg）は「25」ではなく、「25 以下」と表記することが適切と考えた。

(3) 維持用量及び用量調節基準の設定根拠

現在 ESA 治療を受けていない ND 患者を対象とした貧血改善・改善維持効果は試験 19349 の結果、現在 ESA 治療を受けている ND 患者を対象とした切替え維持効果は試験 19350 の結果に基づき、検討した。いずれの試験でも Hb 値を 11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満の目標範囲内に維持できるように、モリデュスタット 1 日 1 回 5mg、12.5mg、25mg、50mg、75mg、100mg、150mg 又は 200mg で用量調整することとした。モリデュスタットの用量調節は、原則として 4 週ごとに行った。試験 19349 において、第 4 週の用量調節は、治験薬投与開始後の急激な Hb 値の変動を抑えるために用量を調節した（表 1.8.1- 2）。試験 19349 の第 8 週以降の用量調節及び試験 19350 の用量調節は、前回用量に対する被験者の Hb 値を考慮して個別に調節した（表 1.8.1- 3）。また、治験薬投与期間中、Hb 値の過剰上昇（2 週間で 1.0g/dL 超の上昇速度、又は 4 週間で 2.0g/dL 超の上昇速度）が認められた場合、用量を 1 段階減量することとした。Hb 値が 13.0g/dL 以上となり、治験薬投与を中断した場合、次回以降の規定来院日で Hb を測定し、治験実施医療機関で測定した Hb 値が 12.5g/dL 未満に低下すれば、中断前に服用していた用量より 1 段階減量した用量から投与を再開することとした。

表 1.8.1- 2　第 4 週の用量調節基準（試験 19349）

投与開始から 4 週間あたりの Hb 値の上昇	Hb 値	用量調節
0.5g/dL 未満	10.5g/dL 未満	1 段階増量する
	10.5g/dL 以上	同じ用量を維持する
0.5g/dL 以上 1.0g/dL 未満	すべての値	
1.0g/dL 以上 2.0g/dL 以下	11.0g/dL 以下	
	11.0g/dL 超	1 段階減量する
2.0g/dL 超	すべての値	

表 1.8.1- 3　試験 19349 における第 8 週からの用量調節基準及び試験 19350 の用量調節基準

Hb 値	用量調節
11.0g/dL 未満	1 段階増量する
11.0g/dL 以上 12.5g/dL 未満	同じ用量を維持する*
12.5g/dL 以上 13.0g/dL 未満	1 段階減量する
13.0g/dL 以上	次回規定来院日まで投与を中断する

*治験担当医師は、血栓塞栓症（心筋梗塞、肺血栓塞栓症、出血性脳卒中を除く脳卒中、及び急性下肢虚血）の既往のある被験者に対しては、Hb 値が 12g/dL を超えた場合、1 段階減量することができる。

試験 19349 及び 19350 のいずれも、モリデュスタット群の評価期間における平均 Hb 値は目標 Hb 値内に含まれ、モリデュスタットのダルベポエチンに対する非劣性が検証され、維持効果が確認された。モリデュスタットの曝露状況について、平均用量は、試験 19349 では 24.69～59.90mg で、試験 19350 では 37.29～61.92mg で推移した。また、試験 19349 及び試験 19350 いずれにおいても、各来院時の用量は、5～200mg の用量に分布していた。

いずれの試験でも 200mg までの用量で個々の Hb 値を観察しながら、用量調整することで、ダルベポエチンに対する非劣性が検証され、維持効果がみられたと考え、ND 患者に対する維持用量は「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 回 200mg とする。」とした。なお、国内第Ⅲ相試験を参考に、用量調節基準については「7.2 投与量調節」で設定した。

1.8.1.2.2.2　HD 患者

(1) ESA 未治療の場合の開始用量の設定根拠

現在 ESA 治療を受けていない HD 患者を対象とした第Ⅱ相試験は実施しなかったが、患者背景が類似すると考えられる現在 ESA 治療を受けている HD 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（試験 16208）を基に用法用量を設定した。本試験において、モリデュスタット群は 1 日 1 回 25mg、50mg、75mg 又は 150mg から開始、あるいは組み入れ時のエポエチン アルファ／ベータの用量を開始用量として継続する群のいずれかに無作為割り付けし、目標 Hb 値 10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下として用量調節を行った。その結果、モリデュスタット開始用量 25mg 群及び 50mg 群における評価期間中の平均 Hb 値は、ベースライン及び目標 Hb 値の下限を下回ったが、モリデュスタット開始用量 75mg 及び 150mg 群並びにエポエチン群における平均 Hb 値は目標 Hb 値に近い値を示した。また、Hb 値が 13.0g/dL を超える被験者割合や過剰な上昇が認められた被験者割合は、モリデュスタット開始用量 75mg 群と比べ 150mg 群でやや高い傾向であった。このため、過剰な Hb 上昇を伴わず、より安全に開始できる用量として、ESA 治療を受けていない HD 患者に対する開始用量は 75mg が適切であることが示唆された。

さらに、国際共同第Ⅱ相試験（試験 15141、15261 及び 16208）の成績を基に作成した母集団 PKPD モデルを用いて、目標 Hb 値の範囲内を推移した開始用量 75mg 及び 150mg に加え、より低用量の 50mg も含め、Hb 値の推移のシミュレーションを行った。現在 ESA 治療を受けていない HD 患者のデータは第Ⅱ相試験で得られていないため、Hb 値のシミュレーションには、ESA（エポエチン）治療を受けている血液透析患者から得られた SC_{50}（Hb 産生刺激に関する内因性 EPO 効果）データ及び赤血球寿命を用いた。その結果、150mg を開始用量としたときの Hb 値の目標範囲からの逸脱割合は、50mg 及び 75mg を開始用量としたときと比較して高い値であり、ESA 治療を受けていない HD 患者に対する開始用量については、50mg 又は 75mg が適切であると考えられた。開始用量 50mg と 75mg は、投与開始後 24～36 週の平均 Hb 値、用量調整回数及び目標 Hb からの逸脱割合はほぼ同様で、目標 Hb 値範囲に到達するまでの期間に関しても大きな差は認められなかった。一方、現在 ESA 治療を受けている HD 患者を対象とした試験 16208 において、モリデュスタット開始用量 50mg は、投与開始後 4 週以降 16 週目まで目標 Hb 値をほぼ下回って推移したことから HD 患者には不十分な用量であると示されたことを踏まえ、75mg がより適切な開始用量であると考えられた。

その後、国内第Ⅲ相試験として、現在 ESA 治療を受けていない HD 患者を対象に、開始用量を 1 日 1 回 75mg としてモリデュスタットの有効性及び安全性を検討した単群試験（試験 19351）を実施した。第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値のベースライン（スクリーニング期間の最後の 2 回及び第 0 週の平均値）からの上昇速度の平均値は、－0.030g/dL/週であったが、第 0 週からの上昇速度の平均値は、0.080g/dL/週と緩やかな上昇を示した。ベースラインから第 4 週までの Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、4.5%（1／22 例）、第 8 週まででは 0%であり、投与初期に急激な上昇を示す被験者はほとんどみられなかった。緊急治療を受けた被験者（5 例）はいずれも第 8 週までに緊急治療として ESA を投与された。緊急治療が必要となる要因を検討するために背景因子を比較した結果、治験薬割当て前の ESA の投与量が多いことが要因の一つとして関与していることが示唆され、本来の評価対象である「未治療の患者」により類似していると考えられる治験薬割当て前の ESA 投与量が比較的少ない被験者の多くでは、適切な Hb 値の上昇がみられ、貧血改善効果を示した。第 12 週に近い、投与開始 90 日までの TEAE の発現割合は 64.0%であった。有害事象等の安全性評価より、投与初期に臨床的に問題と考える安全性の懸念はみられなかった。

以上より、モリデュスタット 1 日 1 回 75mg は、投与初期に急激な Hb 値上昇を示すことなく緩やかに Hb 値を上昇させ、個々の Hb 値を観察しながら Hb 値を徐々に上昇させることができる、適切な開始用量であると考え、ESA 未治療の場合の HD 患者における開始用量は、「通常、成人にはモリデュスタットとして 1 回 75mg を開始用量とし、1 日 1 回食後に経口投与する。」と設定した。

(2) ESA から切り替える場合の開始用量

現在 ESA 治療を受けている HD 患者を対象とし、モリデュスタットの有効性及び安全性をエポエチン アルファ／ベータと比較した国際共同第Ⅱ相試験（試験 16208）において、モリデュスタット 1 日 1 回 25mg、50mg、75mg 又は 150mg で投与開始後、目標 Hb 値を達成又は維持できるよう用量調整を行った。対照群としてエポエチンアルファ／ベータ群を設定した。その結果、モリデュスタット開始用量 75mg 及び 150mg が目標 Hb 値の範囲内を推移した。

さらに、国際共同第Ⅱ相試験（試験 15141、15261 及び 16208）の成績を基に作成した母集団 PKPD モデルを用いて、ESA 治療を受けている HD 患者に対するシミュレーションを実施した。第Ⅱ相試験において目標 Hb 値の範囲内を推移した 75mg 及び 150mg に加え、より低用量の 50mg 及び 75mg と 150mg の間に 100mg も含め、開始用量について検討した。第Ⅱ相試験のデータを用いた ND 患者における EPO-Hb モデル解析の結果より、ND 患者の場合と同様に、HD 患者でもエポエ

チンの投与量（μg/kg/週）が、SC_{50} に対する共変量であったことから、用量設定のためのシミュレーションにおいても切替え前のエポエチンの投与量別の影響を検討することとした。開始用量を 75mg のみとした場合（Option 1）、切替え前のエポエチンの用量に応じて開始用量を調整する 2 つの Option（Option 2 及び Option 3）の計 3 通りのシミュレーションを行った（2.7.2.2.7）。シミュレーションの結果、いずれの Option でも投与開始後 24～36 週の平均 Hb 値、用量調整回数及び目標 Hb 値範囲からの逸脱割合、目標 Hb 値範囲に到達するまでの期間に大きな差がみられなかった。切替え前のエポエチンの用量別にシミュレーションした Hb 値を比較した。切替え前のエポエチンの用量が 50IU/kg/週以下であった HD 患者に 75mg で投与を開始した場合（Option 1）には 50mg の場合（Option 2 及び 3）と比較し、2～16 週目の投与初期では目標範囲の上限値からの逸脱割合は高く、下限値からの逸脱割合は低かった。切替え前のエポエチンの用量が 100～150IU/kg/週であった HD 患者に 100mg で投与を開始した場合（Option 2）、75mg の場合（Option 1 及び 3）と比較し、24 週目以降では Hb 値が目標範囲内に入る患者の割合はほぼ等しかったが、目標範囲の上限値からの逸脱割合は開始用量を 100mg としたときにやや高くなった。切替え前のエポエチンの用量が 150IU/kg/週以上であった HD 患者に 75mg で投与を開始した場合（Option 1）、150mg の場合（Option 2 及び 3）と比較し、2～16 週目の投与初期の目標範囲の下限値からの逸脱割合が高く、Hb 値が目標範囲内に入る割合も少なかった。しかしながら、その差は大きなものではなかった。切替え前のエポエチンの用量が 150IU/kg/週以下の HD 患者にはモリデュスタット 75mg を開始用量とし、150IU/kg/週以上の HD 患者には、75mg 又は 150mg のいずれかを開始用量とすることが適切であると示唆された。

一方、試験 16208 の開始用量 150mg 群では、目標 Hb 濃度の範囲を超えた被験者の各割合の経時的推移は、全体集団及び日本人集団ともに、他の用量群と比較して高く、全体集団では、用量調整期以降、増量よりも減量する割合が多く、日本人集団では、増量は無く減量又は用量維持のみであった。また、モリデュスタット開始用量を 150mg と設定した場合、1 段階の増量によって、第Ⅲ相試験で予定されている最高用量である 200mg に達することも踏まえ、より低い用量である 75mg から開始し、必要に応じて段階的に 200mg まで調整することが望ましいと考えた。

その後、国内第Ⅲ相試験として、現在 ESA 治療を受けている HD 患者を対象に、モリデュスタット群は開始用量を 1 日 1 回 75mg として経口投与、ダルベポエチン群は切替え前の ESA の投与量に基づき、ダルベポエチンを 1 週ごと又は 2 週ごとに静脈内投与し、モリデュスタットの有効性及び安全性をダルベポエチンと比較検討した二重盲検比較試験（試験 19352）を実施した。ベースラインから第 8 週までの平均 Hb 値は、モリデュスタット群で 10.43g/dL～10.77g/dL、ダルベポエチン群で 10.78g/dL～10.98g/dL で推移し、モリデュスタット群の平均 Hb 値の推移は切替え後に低下したが、その後上昇した。いずれの群でも、Hb 値の目標範囲内であり、概ね安定して推移した。ベースラインから第 4 週までの Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、モリデュスタット群で 2.0%（3／149 例）、ダルベポエチン群で 0%（0／72 例）、第 8 週までではいずれの群でも 0%であり、投与初期に急激な上昇を示す被験者はほとんどみられなかった。モリデュスタット群の治験薬の曝露状況について、平均用量は増減量可能な用量調整来院である、第 4 週、第 8 週、第 12 週では増加傾向であり、開始用量の 75mg より高用量を投与された被験者は、低用量を投与された被験者より多かった。個々の Hb 値を観察しながら、低用量から徐々に増量された被験者が多かった結果からも、1 日 1 回 75mg は、Hb 値を徐々に上昇させることができる、適切な切替え開始用量であると考えた。第 12 週に近い、投与開始 90 日までの TEAE の発現割合はモリデュスタット群で 75.8%、ダルベポエチン群で 69.7%であり、切替え時に臨床的に問題と考える安全性の懸念はみられなかった。

投与開始後に Hb 値が低下し緊急治療を受けた被験者がモリデュスタット群で 10.5%（16／153 例）、ダルベポエチン群で 1.3%（1／76 例）でみられた。これら緊急治療を受けた被験者のうち、赤血球輸血による緊急治療を受けた 2 例のシャント閉塞及び不安定狭心症を除き、重篤な有害事象又は高度の有害事象の報告はなかった。臨床現場では、血液透析実施のため、通常、

週 2～3 回は医療機関で医師による診察を受けることや、定期的に血液検査を受けることから、Hb 値の定期的なモニタリングが可能である。添付文書等で適切な注意喚起をすることで、過度の Hb 値低下に伴う安全性上の大きな問題が生じる可能性は低く、1 回 75mg で開始することは妥当と考え、ESA から切り替える場合の HD 患者における開始用量は、「通常、成人にはモリデュスタットとして 1 回 75mg を開始用量とし、1 日 1 回食後に経口投与する。」とした。

(3) 維持用量及び用量調節基準の設定根拠

現在 ESA 治療を受けていない HD 患者を対象とした試験は、試験 19351 のみであるが、本試験のモリデュスタットの投与期間は 24 週間と短く、貧血改善効果を主に評価した。現在 ESA 治療を受けていない HD 患者の維持用量は、同じ Hb 値の目標範囲で用量調整した HD 患者を対象に、切替え維持効果を示す用量と同じ用量を投与することで、貧血改善効果が確認された後の維持効果は示されると考えたことから、いずれの HD 患者も投与開始以後の用量は主に試験 19352 の結果を基に検討したが、試験 19351 の結果もあわせて示す。試験 19351 及び試験 19352 は Hb 値を 10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満の目標範囲に維持できるように、1 回 5mg、12.5mg、25mg、50mg、75mg、100mg、150mg 又は 200mg で用量調整することとした。

モリデュスタットの用量調節は、原則として 4 週ごとに行った。試験 19351 において、第 4 週の用量調節は、治験薬投与開始後の急激な Hb 値の変動を抑えるために用量を調節した（表 1.8.1- 4）。試験 19351 の第 8 週以降の用量調節及び試験 19352 の用量調節は、前回用量に対する被験者の Hb 値を考慮して個別に調節した（表 1.8.1- 5）。また、治験薬投与期間中、Hb 値の過剰上昇（2 週間で 1.0g/dL 超の上昇速度、又は 4 週間で 2.0g/dL 超の上昇速度）が認められた場合、用量を 1 段階減量することとした。Hb 値が 13.0g/dL 以上となり、治験薬投与を中断した場合、次回以降の規定来院日で Hb を測定し、治験実施医療機関で測定した Hb 値が 12.0g/dL 未満に低下すれば、中断前に服用していた用量より 1 段階減量した用量から投与を再開することとした。

表 1.8.1- 4　第 4 週の用量調節基準（試験 19351）

投与開始から 4 週間あたりの Hb 値の上昇	Hb 値	用量調節
0.5g/dL 未満	9.5g/dL 未満	1 段階増量する
	9.5g/dL 以上	同じ用量を維持する
0.5g/dL 以上 1.0g/dL 未満	すべての値	
1.0g/dL 以上 2.0g/dL 以下	10.0g/dL 以下	
	10.0g/dL 超	1 段階減量する
2.0g/dL 超	すべての値	

表 1.8.1- 5　試験 19351 における第 8 週からの用量調節基準及び試験 19352 の用量調節基準

Hb 値	用量調節
10.0g/dL 未満	1 段階増量する
10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満	同じ用量を維持する
12.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満	1 段階減量する
13.0g/dL 以上	次回規定来院日まで投与を中断する

試験 19352 では、モリデュスタット群の評価期間における平均 Hb 値は目標 Hb 値内に含まれ、モリデュスタットのダルベポエチンに対する非劣性が検証され、維持効果が確認された。試験

19351 でも、評価期間における平均 Hb 値は目標 Hb 値内に含まれた。モリデュスタットの曝露状況について、試験 19352 の平均用量は 68.83～89.00mg で推移した。また、各来院時の用量は、5～200mg の用量に分布していた。試験 19352 では 200mg までの用量で個々の Hb 値を観察しながら、用量調整することで、ダルベポエチンに対する非劣性が検証され、維持効果がみられたと考え、最高投与量は 1 回 200mg と設定した。試験 19351 の平均投与量は 70.83～100.00mg で推移した。また、第 20 週以降、各来院時の用量は、5mg を除く、12.5～200mg の用量に分布し、試験 19352 と概ね同様であった。

以上より、いずれの試験でも 200mg までの用量で個々の Hb 値を観察しながら、用量調整することで、ダルベポエチンに対する非劣性が検証され、維持効果がみられたと考え、HD 患者に対する維持用量は「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 回 200mg とする。」とした。なお、国内第Ⅲ相試験を参考に、用量調節基準については「7.2 投与量調節」で設定した。

1.8.1.2.2.3　PD 患者

2007 年度の我が国の慢性透析の現状では、透析導入時の eGFR は HD 患者で 5.44mL/min/1.73m^2、PD 患者で 5.19mL/min/1.73m^2 と、類似していることが報告されている。また、透析方法の異なる患者（HD、PD 又は血液濾過透析）を対象に薬物動態を検討した試験 17767 の結果からも、PD 患者は HD 患者と類似していることが示された（2.7.6.18）。PD 患者を対象とした第Ⅱ相試験は実施していないが、腎機能及び薬物動態の観点で HD 患者と類似していると考え、PD 患者に対する第Ⅲ相試験の開始用量及び維持用量は、HD 患者と同様に設定とすることとした。

(1) ESA 未治療の場合の開始用量の設定根拠

国内第Ⅲ相試験として、現在 ESA 治療を受けていない又は受けている PD 患者を対象に、開始用量を 1 日 1 回 75mg としてモリデュスタットの有効性及び安全性を検討した単群試験（試験 19353）を実施した。組み入れられた 51 例の被験者は「現在 ESA 治療を受けていない被験者」の 2 例を除き、すべて現在 ESA 治療を受けている被験者であった。現在 ESA 治療を受けていない PD 患者は少数例であったものの、現在 ESA 治療を受けていない HD 患者を対象とした試験 19351 と比較した。現在 ESA 治療を受けていない 2 例での第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値のベースラインからの上昇速度は、それぞれ－0.43g/dL/週及び 0.50g/dL/週であった。第 8 週では 1 例がまだ目標 Hb 値に達していなかったが、第 12 週で 2 例ともに目標 Hb 値内であった。ベースラインから第 4 週まで及び第 8 週までの Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、いずれも 0%であり、投与初期に急激な上昇を示す被験者はみられなかった。治験薬の曝露状況について、増減量可能な用量調整来院である第 4 週、第 8 週、第 12 週の用量は、Subject ID 200013001 で 50mg、0mg、25mg、Subject ID 200053001 では 100mg、150mg、100mg と推移し、Subject ID 200013001 は第 12 週以降、25mg を継続して投与され、Subject ID 200053001 は、100mg を継続して投与された。第 12 週に近い、投与開始 90 日までの TEAE は上咽頭炎のみであり、投与初期に臨床的に問題と考える安全性の懸念はみられなかった。

以上より、個々の Hb 値を観察しながら、用量調整することで、貧血改善効果がみられ、例数が少なく比較は困難なものの、試験 19351 と大きな違いはみられなかったことから、ESA 未治療の場合の PD 患者における開始用量は、HD 患者と同様に、「通常、成人にはモリデュスタットとして 1 回 75mg を開始用量とし、1 日 1 回食後に経口投与する。」と設定した。

(2) ESA から切り替える場合の開始用量の設定根拠

試験 19353 において、現在 ESA 治療を受けている PD 患者では、ベースラインから第 8 週までの平均 Hb 値は、10.43g/dL～11.21g/dL であり、第 2 週以降、目標範囲の下限である 11.0g/dL を下回って推移した。切替え早期の Hb 値の推移はベースラインから第 6 週まで下降したが、以降は上昇し、第 12 週以降、目標 Hb 値内であり、概ね安定して推移した。ベースラインから第 4 週まで及び第 8 週までの Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、いずれも 0%であり、投与初期に急激な上昇を示す被験者はみられなかった。治験薬の曝露状況について、平均投与量は増減量可能な用量調整来院である、第 4 週、第 8 週、第 12 週では増加傾向であり、開始用量の 75mg より高用量を投与された被験者は、低用量を投与された被験者より多かった。個々の Hb 値を観察しながら、低用量から徐々に増量されていた被験者が多かった結果からも、1 日 1 回 75mg は適切な切替え開始用量であると考えた。安全性について、第 12 週に近い、投与開始 90 日までの TEAE の発現割合は 77.6%（38／49 例）であり、投与初期に臨床的に問題と考える安全性の懸念はみられなかった。

以上より、モリデュスタット 1 日 1 回 75mg は、切替え初期に急激な Hb 値上昇を示すことなく、患者の状態に応じて用量調整することで切替え維持効果がみられる適切な開始用量であると考え、ESA から切り替える場合の PD 患者における開始用量は、HD 患者と同様に、「通常、成人にはモリデュスタットとして 1 回 75mg を開始用量とし、1 日 1 回食後に経口投与する。」とした。

(3) 維持用量及び用量調節基準の設定根拠

試験 19353 において、用量調節は原則として 4 週ごとに行った。Hb 値を 11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満の目標範囲に維持できるように、1 回 5、12.5、25、50、75、100、150 又は 200mg で用量調整することとした。ESA 治療を受けていない被験者において、第 4 週の用量調節は、治験薬投与開始後の急激な Hb 値の変動を抑えるために用量を調節した（表 1.8.1- 6）。ESA 治療を受けていない被験者における第 8 週以降の用量調節及び ESA 治療を受けている被験者の用量調節は、前回用量に対する被験者の Hb 値を考慮して個別に調節した（表 1.8.1- 7）。また、治験薬投与期間中、Hb 値の過剰上昇（2 週間で 1.0g/dL 超の上昇速度、又は 4 週間で 2.0g/dL 超の上昇速度）が認められた場合、用量を 1 段階減量することとした。Hb 値が 13.0g/dL 以上となり、治験薬投与を中断した場合、次回以降の規定来院日で Hb を測定し、治験実施医療機関で測定した Hb 値が 12.5g/dL 未満に低下すれば、中断前に服用していた用量より 1 段階減量した用量から投与を再開することとした。

表 1.8.1- 6　ESA 治療を受けていない被験者の第 4 週の用量調節基準（試験 19353）

投与開始から 4 週間あたりの Hb 値の上昇	Hb 値	用量調節
0.5g/dL 未満	10.5g/dL 未満	1 段階増量する
	10.5g/dL 以上	同じ用量を維持する
0.5g/dL 以上 1.0g/dL 未満	すべての値	
1.0g/dL 以上 2.0g/dL 以下	11.0g/dL 以下	
	11.0g/dL 超	1 段階減量する
2.0g/dL 超	すべての値	

表 1.8.1- 7　ESA 治療を受けていない被験者の第 8 週からの用量調節基準及び ESA 治療を受けている被験者の用量調節基準（試験 19353）

Hb 値	用量調節
11.0g/dL 未満	1 段階増量する
11.0g/dL 以上 12.5g/dL 未満	同じ用量を維持する*
12.5g/dL 以上 13.0g/dL 未満	1 段階減量する
13.0g/dL 以上	次回規定来院日まで投与を中断する

*治験担当医師は、血栓塞栓症（心筋梗塞、肺血栓塞栓症、出血性脳卒中を除く脳卒中、及び急性下肢虚血）の既往のある被験者に対しては、Hb 値が 12g/dL を超えた場合、1 段階減量することができる。

試験 19353 において、評価期間における平均 Hb 値は目標 Hb 値内に含まれた。評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内であった被験者の割合は、66.7%（34／51 例）であり、評価期間で約 6 割の被験者での維持効果がみられ、HD 患者での結果と類似していた。各時点の Hb 値がある被験者での、評価時期の平均 Hb 値が目標 Hb 値内であった割合は、63.9%（23／36 例）～70.3%（26／37 例）であった。モリデュスタットの曝露状況について、平均投与量は 74.51～119.77mg で推移した。また、各来院時の用量は、5～200mg の用量に分布していた。

200mg までの用量で個々の Hb 値を観察しながら、用量調整することで、HD 患者での結果と類似した結果が得られたことから、PD 患者でも維持効果がみられたと考え、PD 患者に対する維持用量は「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 回 200mg とする。」とした。なお、国内第Ⅲ相試験を参考に、用量調節基準については「7.2 投与量調節」で設定した。

1.8.1.2.2.4　投与タイミングの規定について

市販予定製剤を用いた試験 19405 において食事の影響を検討した結果、絶食下投与時と比較して高カロリー・高脂肪食摂取後の AUC 及び C_{max} は低下し、t_{max}（中央値）は遅延した（2.7.2.2.2.2）。第Ⅲ相試験データを用いた母集団 PKPD 解析において、バイオアベイラビリティの変動と Hb 値の経時的推移を検討したところ、この曝露量の減少は Hb 値に大きな影響を及ぼさないと推定された（2.7.2.2.7.5）。しかしながら、国内第Ⅲ相試験では食後投与で有効性及び安全性の評価を行ったことから、用法及び用量において、食後に投与することを規定することとした。

1.8.1.2.3　　用法及び用量に関連する注意

<table>
<tr><th>7. 用法及び用量に関連する注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>7.1 保存期慢性腎臓病患者で、赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合の開始用量
下表を参考に、切替え前の赤血球造血刺激因子製剤投与量から本剤の投与量を決定し、切り替えること。
<table>
<tr><td rowspan="2">本剤投与量（mg）</td><td colspan="2">ダルベポエチン アルファ（μg）</td><td>エポエチン ベータ ペゴル（μg）</td><td colspan="2">エポエチン アルファ又はベータ（IU）</td></tr>
<tr><td>2 週に 1 回</td><td>4 週に 1 回</td><td>4 週に 1 回</td><td>週に 1 回</td><td>2 週に 1 回</td></tr>
</table></td><td>「1.8.1.2.2.1　ND 患者（2）ESA から切り替える場合の開始用量の設定根拠」を参照のこと。</td></tr>
</table>

7. 用法及び用量に関連する注意（案）	設定根拠

25mg	15 以下	30 以下	25 以下	1500 以下	3000 以下
50mg	15 超	30 超	25 超	1500 超	3000 超

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段階ずつ投与量を増減すること。

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
本剤投与量	5mg	12.5 mg	25mg	50mg	75mg	100 mg	150 mg	200 mg

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合、本剤投与開始4週後は［4週時投与量増減表］を、それ以降は［投与量増減表］を参考に投与量を増減すること。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合、［投与量増減表］を参考に投与量を増減すること。

なお、増量は原則として4週間以上の間隔をあけて行うこと。休薬した場合は、1段階低い用量で投与を再開すること。

［4週時投与量増減表（赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合）］

4週間のHb値上昇	Hb値		用量調節
	保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者	血液透析患者	
0.5g/dL未満	10.5g/dL未満	9.5g/dL未満	1段階増量
	10.5g/dL以上	9.5g/dL以上	同じ用量を維持
0.5g/dL以上1.0g/dL未満	すべての値		
1.0g/dL以上2.0g/dL以下	11.0g/dL以下	10.0g/dL以下	
	11.0g/dL超	10.0g/dL超	1段階減量
2.0g/dL超	すべての値		

［投与量増減表］

用量調節	1段階増量	同じ用量を維持[注1)]	1段階減量	休薬[注2)]

国内第Ⅲ相試験（試験19349、19350、19351、19352及び19353）においては、Hb値が目標範囲内に維持されるように、Hb値に応じて投与量が決定される用量調節基準を設定し、投与量の調節を行った。その結果、いずれの試験においてもHb値は目標値内を推移し、貧血改善維持効果が示されたため、投与量を調節する際の参考として設定した。

「1.8.1.2.2.1　ND患者（3）維持用量及び用量調節基準の設定根拠」、「1.8.1.1.2.2　HD患者(3) 維持用量及び用量調節基準の設定根拠」及び「1.8.1.1.2.3　PD患者(3) 維持用量及び用量調節基準の設定根拠」を参照のこと。

<table>
<tr><th>7. 用法及び用量に関連する注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td rowspan="2">Hb値</td><td>保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者</td><td>11.0g/dL未満</td><td>11.0g/dL以上12.5g/dL未満</td><td>12.5g/dL以上13.0g/dL未満</td><td rowspan="2">13.0g/dL以上</td></tr>
<tr><td>血液透析患者</td><td>10.0g/dL未満</td><td>10.0g/dL以上12.0g/dL未満</td><td>12.0g/dL以上13.0g/dL未満</td></tr>
</table>
注1）血栓塞栓症（心筋梗塞、肺血栓塞栓症、出血性脳卒中を除く脳卒中、及び急性下肢虚血）の既往のある患者では、Hb値が12g/dLを超えた場合、投与量を1段階減量してもよい。
注2）休薬後の再開の目安は、Hb値が保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者で12.5g/dL未満、血液透析患者で12.0g/dL未満になった時点とする。
</td><td></td></tr>
</table>

1.8.1.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.1.3.1　警告

1.警告（案）	設定根拠
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。[11.1.1 参照]	国内第Ⅲ相臨床試験 5 試験（試験 19349、19350、19351、19352、19353）の併合データにおいて、副作用として「ラクナ梗塞」1/393 例(0.3%)が認められた。本剤投与中に重篤な血栓塞栓症があらわれ、死亡に至るおそれもあることから、本剤の使用に際しては十分な注意が必要であり、既承認の HIF-PH 阻害薬においても警告の項で血栓塞栓症についての注意喚起が行われていることを踏まえ、本剤でも同様に警告の項で注意喚起を行うこととした。

1.8.1.3.2　禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）（案）	設定根拠
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	安全性に関する一般的な注意事項として設定した。
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]	ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、臨床最大用量投与時の非結合型曝露量（AUCu）の 7.3 倍の曝露量で着床後死亡の増加及び胎児体重の減少がみられ、眼球奇形の発生率の増加が報告されている。また、ラット出生前及び出生後の発育及び母体の機能に関する試験において、臨床最大用量投与時の非結合型曝露量（AUCu）の 1.2 倍以上の曝露量で着床後死亡の増加、平均生存児数の減少、胃内無乳児、死産児の増加及び出生児の低体重が、同じく 2.3 倍相当の曝露量投与時は出生児に機能発達の一部遅延が観察されている。臨床試験においては、妊娠中の患者は選択除外基準により除外されたため、臨床試験における関連データの集積はない。ヒトへの外挿性は明らかではないものの、「禁忌」の項に「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を設定し、注意喚起を行うこととした。

1.8.1.3.3　重要な基本的注意

8.重要な基本的注意（案）	設定根拠
8.1 本剤投与開始後、ヘモグロビン濃度が目標範囲で安定するまでは、2 週に 1 回程度ヘモグロビン濃度を確認すること。	本剤投与開始後はヘモグロビン濃度が安定して推移していることを確認する必要があるため設定した。
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[1)-3)]。	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ため、本剤投与中の注意事項を記載した。
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又は休薬する等、適切な処置を行うこと。	必要以上の造血を認めた場合は、減量又は休薬するなど適切な処置を行う必要があることから設定した。
8.4 赤血球造血刺激因子製剤から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、切替え後のヘモグロビン濃度の低下に注意すること。	国内臨床試験において、ESA 製剤から本剤に切替え後、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、注意喚起が必要と判断して設定した。
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。	本剤投与により血圧が上昇する場合があり、血圧の推移に十分注意しながら投与する必要があるため設定した。
8.6 造血には鉄が必要なことから、必要に応じて鉄の補充を行うこと。	造血には鉄が必要であることから、必要に応じて鉄剤の投与を適切に行う必要があるため設定した。

1.8.1.3.4　特定の背景を有する患者に関する注意

9.特定の背景を有する患者に関する注意（案）	設定根拠
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を有する患者** 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。	ヘモグロビン濃度の上昇に伴い血液粘稠度が増すことで、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがあるため設定した。
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。	血圧上昇があらわれるおそれがあるため設定した。
9.1.3 悪性腫瘍を合併する患者 本剤の血管新生亢進作用により悪性腫瘍を増悪させるおそれがある。	本剤の血管新生亢進作用により悪性腫瘍を増悪させる可能性があるため設定した。

9.特定の背景を有する患者に関する注意（案）	設定根拠
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 本剤の血管新生亢進作用により網膜出血があらわれるおそれがある。	本剤の血管新生亢進作用により網膜出血があらわれる可能性があるため設定した。
9.3 肝機能障害患者 **9.3.1 中等度以上の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 又は C）のある患者** 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 25mg を中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者に単回投与した際、本剤の AUC(0-∞)及び Cmax が上昇した。本剤では重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.3 参照］	中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)のある患者に本剤を単回投与した際、本剤のAUC及びCmaxの上昇が認められている。また重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者への使用経験はないことから、使用に際しての注意喚起が必要と考えられるため設定した。
9.4 生殖能を有する者 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。ラットにおいて、臨床最大用量投与時の非結合型曝露量（AUCu）の 3.1 倍の曝露量で着床後死亡の増加と生存胎児数減少が報告されている。［9.5 参照］	ラットを用いた初期胚発生を含む雌雄受胎能に関する試験において、臨床最大用量投与時の非結合型曝露量（AUCu）の 3.1 倍の曝露量で着床後死亡の増加と生存胎児数減少が報告されており、妊娠可能な女性患者については避妊を行う必要があると考えられるため設定した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットにおいて、臨床最大用量投与時の非結合型曝露量（AUCu）の 1.2 倍以上の曝露量で着床後死亡の増加、平均生存児数の減少、死産児の増加等が観察されている。また、臨床最大用量投与時の非結合型曝露量（AUCu）の 7.3 倍の曝露量で眼球奇形の発生率の増加が報告されている。［2.2、9.4 参照］	2.2 参照。
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。母動物（ラット）への投与で本剤は乳汁中へ移行することが報告されている。	動物実験で乳汁中へ移行することが報告されている。ヒトへの外挿性は明らかではないが、乳汁中移行はわずかであると考えられるため、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必要があるため設定した。
9.7 小児等 本剤では小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。	本剤は、臨床試験では成人を対象としており、小児等への使用経験がないため設定した。

1.8.1.3.5　相互作用

<table>
<tr><th>10.相互作用（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>本剤はUGT1A1の基質である。［16.4参照］
10.2併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>HIVプロテアーゼ阻害剤
アタザナビル、リトナビル、ロピナビル・リトナビル等
チロシンキナーゼ阻害剤
ソラフェニブ、エルロチニブ、ニロチニブ等
トラニラスト
［16.7.1参照］</td><td>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。</td><td>本剤をアタザナビルと同時投与したところ、本剤のAUC(0-∞)及びCmaxは上昇した。
UGT1A1阻害により本剤のクリアランスが低下する。</td></tr>
<tr><td>多価陽イオン（カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等）を含有する経口製剤
［16.7.2-16.7.4参照］</td><td>本剤の吸収が低下し、効果が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、前後1時間以上間隔をあけて本剤を投与すること。</td><td>本剤を硫酸鉄と同時投与したところ、本剤のAUC(0-∞)及びCmaxは低下した。
本剤の消化管からの吸収が減少し、血中濃度が低下する。</td></tr>
</table></td><td>臨床薬理試験成績に基づき設定した。</td></tr>
</table>

1.8.1.3.6　副作用

11.副作用（案）	設定根拠
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。 **11.1 重大な副作用** **11.1.1 血栓塞栓症**（0.3%） 脳梗塞（0.3%）、心筋梗塞（頻度不明）、シャント閉塞（頻度不明）等の血栓塞栓症があらわれることがある。［1.参照］ **11.1.2 間質性肺疾患**（0.5%） 異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。 **11.2 その他の副作用** 1%以上：鉄欠乏 1%未満：めまい（浮動性、回転性）；眼出血、糖尿病網膜症；心のう液貯留；高血圧；便秘、下痢、悪心、嘔吐、腹痛；発疹、そう痒症；浮腫 頻度不明：代謝および栄養障害；精神障害：不眠症；神経系障害；眼障害：結膜炎、眼瞼炎；心臓障害；血管障害：血圧低下；胃腸障害；皮膚および皮下組織障害；一般・全身障害および投与部位の状態	国内第Ⅲ相臨床試験5試験（試験19349、19350、19351、19352、19353）の併合データで、血栓塞栓症関連事象として「ラクナ梗塞」1/393例(0.3%)が認められた。心筋梗塞及びシャント閉塞は上記5試験でDrug-related TEAEとしての報告はないため、頻度不明とした。 また、上記5試験で重篤なDrug-related TEAEとして「間質性肺疾患」が2/393例(0.5%)に認められた。 「その他の副作用」については、上記5試験でDrug-related TEAEとして報告された事象のうち、2例（0.5%）以上報告された事象に加え、以下の事象を記載した。 ・「不眠症」、「結膜炎」：Drug-related TEAEとしての報告はないが、TEAEとして集積しており、類薬の添付文書の記載状況も考慮し、記載した。 ・「めまい（浮動性、回転性）」：Drug-related TEAEとして1例（浮動性めまい）報告されている。TEAEとして集積しており、類薬の添付文書の記載状況も考慮し、記載した。 ・「眼瞼炎」：Drug-related TEAEとしての報告はなく、TEAEの発現頻度も高くないが、対照薬との発現頻度の差を考慮し、記載した。 ・「血圧低下」：Drug-related TEAEとしての報告はないが、本剤の薬理学的作用として血管拡張作用がみられること、またTEAEとして集積していることから、頻度不明として記載した。 ・「嘔吐」、「そう痒症」：Drug-related TEAEとして1例報告されている。TEAEとして集積しており、類薬の添付文書の記載状況も考慮し、記載した。 ・「腹痛」：「腹部不快感」がDrug-related TEAEとして1例報告されている。上腹部痛及び下腹部痛も含

11.副作用（案）	設定根拠
	めた腹痛が TEAE として集積しており、類薬の添付文書の記載状況も考慮し、記載した。 ・「浮腫」：上記 5 試験で Drug-related TEAE として「うっ血性心不全」が 2/393 例(0.5%)に認められた。実際の症状は下肢の浮腫であったことから、添付文書においては、事象名を「うっ血性心不全」から「浮腫」に変更し、注意喚起することとした。 以下の副作用については同類事象も統合した発現頻度を用いた。 ・眼出血：眼出血、結膜出血、網膜出血 ・高血圧：高血圧、血圧上昇 ・発疹：発疹、薬疹

1.8.1.3.7 過量投与

13.過量投与（案）	設定根拠
13.1 症状 本剤の過量投与により、ヘモグロビン濃度が必要以上に上昇するおそれがある。 13.2 処置 本剤の減量・休薬等の適切な処置を行うこと。本剤は透析で除去されない。	本剤はヘモグロビン濃度上昇作用を有するため、過量投与が行われた場合、ヘモグロビン濃度が過度に上昇する危険性があるため設定した。

1.8.1.3.8 適用上の注意

14.適用上の注意（案）	設定根拠
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。	一般の PTP 包装製剤と同様の注意喚起を記載した。

表 1.8.1- 8　国内第Ⅲ相臨床試験 5 試験（試験 19349、19350、19351、19352、19353）において報告された副作用

大分類（SOC）	基本語（PT） MedDRA version 22.1	Total N=393（100%）
全体（何らかの副作用の総発現例数）		42（10.7%）
血液およびリンパ系障害		2（0.5%）
	好酸球増加症	1（0.3%）
	鉄欠乏性貧血	1（0.3%）
	好中球減少症	1（0.3%）
心臓障害		5（1.3%）
	うっ血性心不全	2（0.5%）
	心嚢液貯留	2（0.5%）
	心室性頻脈	1（0.3%）
眼障害		7（1.8%）
	結膜出血	1（0.3%）
	角膜びらん	1（0.3%）
	糖尿病網膜症	2（0.5%）
	眼出血	1（0.3%）
	緑内障	1（0.3%）
	網膜出血	1（0.3%）
胃腸障害		8（2.0%）
	腹部不快感	1（0.3%）
	便秘	2（0.5%）
	下痢	2（0.5%）
	胃炎	1（0.3%）
	悪心	2（0.5%）
	嘔吐	1（0.3%）
一般・全身障害および投与部位の状態		1（0.3%）
	倦怠感	1（0.3%）
感染症および寄生虫症		1（0.3%）
	異型肺炎	1（0.3%）
臨床検査		5（1.3%）
	血圧上昇	1（0.3%）
	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1（0.3%）
	心電図ＳＴ部分下降	1（0.3%）
	ヘモグロビン減少	1（0.3%）
	便潜血陽性	1（0.3%）
代謝および栄養障害		5（1.3%）
	低カリウム血症	1（0.3%）
	鉄欠乏	4（1.0%）
筋骨格系および結合組織障害		2（0.5%）
	背部痛	1（0.3%）
	筋力低下	1（0.3%）
神経系障害		5（1.3%）
	浮動性めまい	1（0.3%）
	味覚不全	1（0.3%）
	頭痛	1（0.3%）
	ラクナ梗塞	1（0.3%）
	傾眠	1（0.3%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3（0.8%）
	間質性肺疾患	2（0.5%）
	胸水	1（0.3%）
皮膚および皮下組織障害		5（1.3%）
	薬疹	1（0.3%）
	爪肥厚	1（0.3%）
	そう痒症	1（0.3%）
	発疹	1（0.3%）
	蕁麻疹	1（0.3%）

大分類（SOC）	基本語（PT） MedDRA version 22.1	Total N=393（100%）
血管障害		1（0.3%）
	高血圧	1（0.3%）

1.9一般的名称に係る文書

(1) 一般的名称（JAN）

平成 30 年 8 月 27 日開催の医薬品名称専門協議において表 1.9- 1 のとおりに決定され、平成 30 年 10 月 25 日付薬生薬審発 1025 第 3 号により通知された。

表 1.9- 1　JAN 及び化学名

JAN	［日本名］モリデュスタットナトリウム ［英　名］Molidustat Sodium
化学名	［日本名］ 1-[6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-4-イル]-4-(1*H*-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-1*H*-ピラゾール-5-オラート一ナトリウム ［英　名］ Monosodium 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1*H*-pyrazol-5-olate

(2) 国際一般名称（INN）

INN を表 1.9- 2 に示した。
(Recommended INN: List 70, WHO Drug Information 2013:27(3))

表 1.9- 2　INN 及び化学名

INN	molidustat
化学名	2-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one

添付資料

1)　医薬品の一般的名称について、薬生薬審発 1025 第 3 号（平成 30 年 10 月 25 日）
2)　Recommended INN: List 70, WHO Drug Information 2013:27(3)

薬生薬審発 1025 第 3 号
平 成 30 年 10 月 25 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添１のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

また、「医薬品の一般的名称について」（平成8年6月25日薬研第24号厚生省薬務局研究開発振興課長通知）の別表２中、登録番号8-3-2の記載内容及び「我が国における医薬品の一般的名称の変更について」（平成30年9月4日薬生薬審発0904第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）の別紙２中、No.40の記載内容について、別添２のとおり変更するので併せて御留意願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

（別表１）INN との整合性が図られる可能性のあるもの
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表１）

登録番号　30-1-A2
JAN（日本名）：インコボツリヌストキシンA
JAN（英　名）：IncobotulinumtoxinA

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖　PFVNKQFNYK DPVNGVDIAY IKIPNAGQMQ PVKAFKIHNK IWVIPERDTF
TNPEEGDLNP PPEAKQVPVS YYDSTYLSTD NEKDNYLKGV TKLFERIYST
DLGRMLLTSI VRGIPFWGGS TIDTELKVID TNCINVIQPD GSYRSEELNL
VIIGPSADII QFECKSFGHE VLNLTRNGYG STQYIRFSPD FTFGFEESLE
VDTNPLLGAG KFATDPAVTL AHELIHAGHR LYGIAINPNR VFKVNTNAYY
EMSGLEVSFE ELRTFGGHDA KFIDSLQENE FRLYYYNKFK DIASTLNKAK
SIVGTTASLQ YMKNVFKEKY LLSEDTSGKF SVDKLKFDKL YKMLTEIYTE
DNFVKFFKVL NRKTYLNFDK AVFKINIVPK VNYTIYDGFN LRNTNLAANF
NGQNTEINNM NFTKLKNFTG LFEFYKLLCV RGIITSK

H 鎖 ALNDLCIKVN NWDLFFSPSE DNFTNDLNKG EEITSDTNIE AAEENISLDL

IQQYYLTFNF DNEPENISIE NLSSDIIGQL ELMPNIERFP NGKKYELDKY

TMFHYLRAQE FEHGKSRIAL TNSVNEALLN PSRVYTFFSS DYVKKVNKAT

EAAMFLGWVE QLVYDFTDET SEVSTTDKIA DITIIIPYIG PALNIGNMLY

KDDFVGALIF SGAVILLEFI PEIAIPVLGT FALVSYIANK VLTVQTIDNA

LSKRNEKWDE VYKYIVTNWL AKVNTQIDLI RKKMKEALEN QAEATKAIIN

YQYNQYTEEE KNNINFNIDD LSSKLNESIN KAMININKFL NQCSVSYLMN

SMIPYGVKRL EDFDASLKDA LLKYIYDNRG TLIGQVDRLK DKVNNTLSTD

IPFQLSKYVD NQRLLSTFTE YIKNIINTSI LNLRYESNHL IDLSRYASKI

NIGSKVNFDP IDKNQIQLFN LESSKIEVIL KNAIVYNSMY ENFSTSFWIR

IPKYFNSISL NNEYTIINCM ENNSGWKVSL NYGEIIWTLQ DTQEIKQRVV

FKYSQMINIS DYINRWIFVT ITNNRLNNSK IYINGRLIDQ KPISNLGNIH

ASNNIMFKLD GCRDTHRYIW IKYFNLFDKE LNEKEIKDLY DNQSNSGILK

DFWGDYLQYD KPYYMLNLYD PNKYVDVNNV GIRGYMYLKG PRGSVMTTNI

YLNSSLYRGT KFIIKKYASG NKDNIVRNND RVYINVVVKN KEYRLATNAS

QAGVEKILSA LEIPDVGNLS QVVVMKSKND QGITNKCKMN LQDNNGNDIG

FIGFHQFNNI AKLVASNWYN RQIERSSRTL GCSWEFIPVD DGWGERPL

L 鎖 C429 – H 鎖 C6：ジスルフィド結合

$C_{6708}H_{10359}N_{1729}O_{1995}S_{32}$（2 本鎖）

L 鎖 $C_{2286}H_{3500}N_{578}O_{666}S_{9}$

H 鎖 $C_{4422}H_{6861}N_{1151}O_{1329}S_{23}$

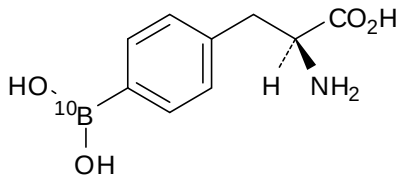
インコボツリヌストキシン A は，ボツリヌス菌が産生するボツリヌス神経毒素 A 型であり，437 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 1 本及び 848 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 1 本からなるタンパク質である.

IncobotulinumtoxinA is a botulinum neurotoxin type A produced in *Clostridium botulinum*, which is a protein composed of an L-chain consisting of 437 amino acid residues and an H-chain consisting of 848 amino acid residues.

登録番号　30-3-A1

JAN（日本名）：ボロファラン（^{10}B）

JAN（英　名）：Borofalan (^{10}B)



$C_9H_{12}{}^{10}BNO_4$

4-[(^{10}B)ボロノ]-L-フェニルアラニン

4-[(^{10}B)Borono]-L-phenylalanine

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

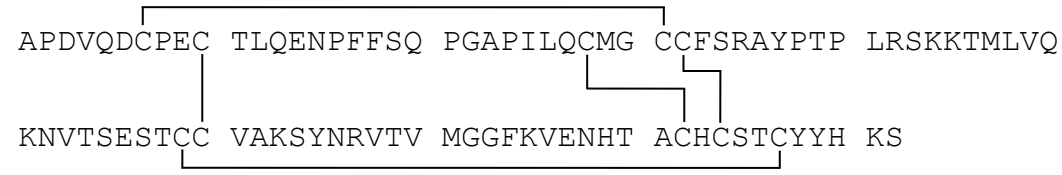
登録番号　29-4-B12

JAN（日本名）：ホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え）

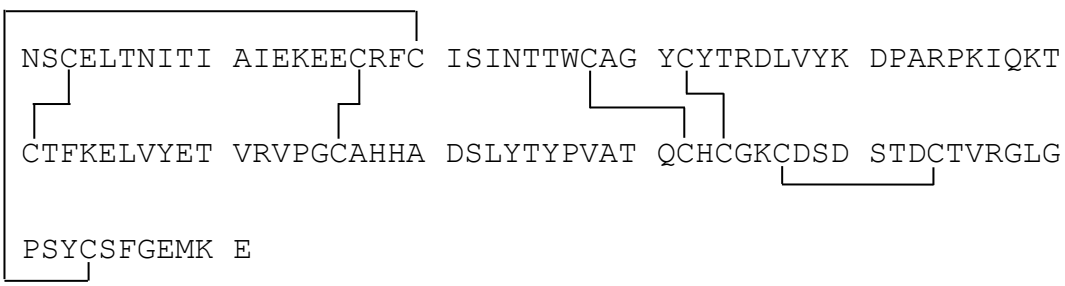
JAN（英　名）：Follitropin Delta (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

α サブユニット：

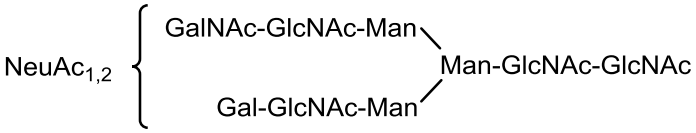


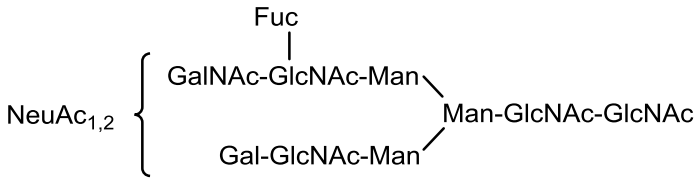
β サブユニット：

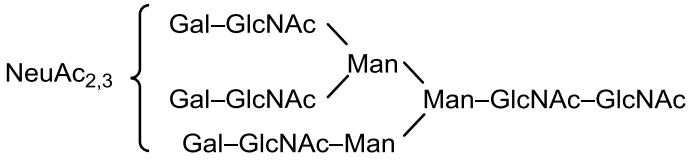


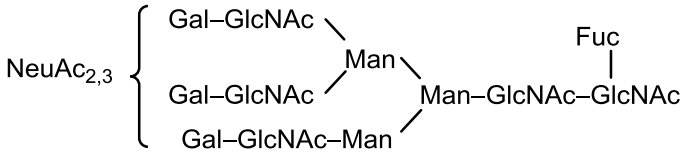
α サブユニット N52，N78，β サブユニット N7，N24：糖鎖結合

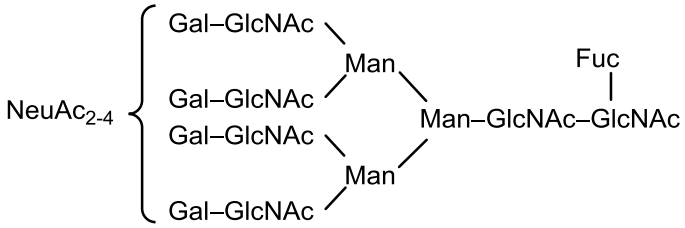
主な糖鎖の推定構造











$C_{975}H_{1493}N_{267}O_{305}S_{26}$（タンパク質部分，2 量体）
α サブユニット　$C_{437}H_{672}N_{122}O_{134}S_{13}$
β サブユニット　$C_{538}H_{821}N_{145}O_{171}S_{13}$

ホリトロピン　デルタは，遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモンであり，β-ガラクトシド α-2,3-シアル酸転移酵素 4 の遺伝子が導入されたヒト胚性網膜芽細胞により産生される．ホリトロピン　デルタは，92 個のアミノ酸残基からなる α サブユニット及び 111 個のアミノ酸残基からなる β サブユニットから構成される糖タンパク質（分子量：約 34,000）である．

Follitropin Delta is a recombinant human follicle-stimulating hormone, which is produced in human embryonic retinoblast cells transfected with β-galactoside α-2,3-sialyltransferase 4 gene. Follitropin Delta is a glycoprotein (molecular weight: ca. 34,000) composed of an α subunit consisting of 92 amino acid residues and a β subunit consisting of 111 amino acid residues.

登録番号　30-2-B8

JAN（日本名）：ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Dinutuximab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖 EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRSSQSLV HRNGNTYLHW YLQKPGQSPK

LLIHKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YFCSQSTHVP

PLTFGAGTKL ELKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA

KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC

EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

H鎖 EVQLLQSGPE LEKPGASVMI SCKASGSSFT GYNMNWVRQN IGKSLEWIGA

IDPYYGGTSY NQKFKGRATL TVDKSSSTAY MHLKSLTSED SAVYYCVSGM

EYWGQGTSVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV

TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH

KPSNTKVDKR VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS

RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS

VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS

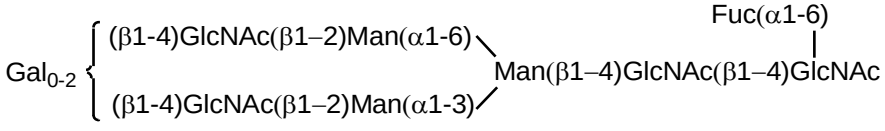
REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF

FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PGK

H 鎖 N293：糖鎖結合；H 鎖 K443：部分的プロセシング

L 鎖 C220－H 鎖 C216，H 鎖 C222－H 鎖 C222，H 鎖 C225－H 鎖 C225：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



$C_{6422}H_{9982}N_{1722}O_{2008}S_{48}$（タンパク質部分，4本鎖）

H鎖　$C_{2153}H_{3335}N_{567}O_{668}S_{18}$

L 鎖　$C_{1058}H_{1660}N_{294}O_{336}S_{6}$

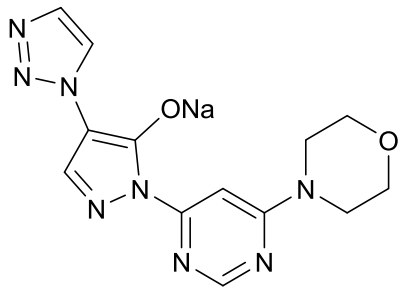
ジヌツキシマブは，遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり，マウス抗ガングリオシド GD2 モノクローナル抗体の可変部及びヒト IgG1 の定常部からなる．ジヌツキシマブは，マウスミエローマ（Sp2/0）細胞により産生される．ジヌツキシマブは，443 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 220 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である．

Dinutuximab is a recombinant chimeric monoclonal antibody composed of variable regions derived from mouse anti-ganglioside GD2 monoclonal antibody and constant regions derived from human IgG1. Dinutuximab is produced in murine myeloma (Sp2/0) cells. Dinutuximab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 443 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 220 amino acid residues each.

登録番号　30-3-B1

JAN（日本名）：モリデュスタットナトリウム

JAN（英　名）：Molidustat Sodium



$C_{13}H_{13}N_8NaO_2$

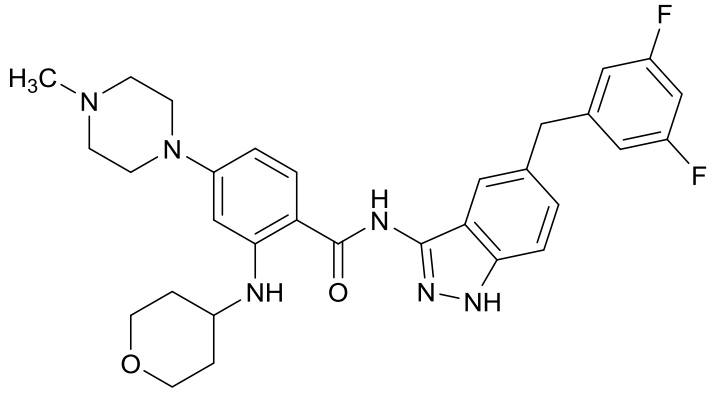
1-[6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-4-イル]-4-(1*H*-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-1*H*-ピラゾール-5-オラート一ナトリウム

Monosodium 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1*H*-pyrazol-5-olate

登録番号　30-3-B3

JAN（日本名）：エヌトレクチニブ

JAN（英　名）：Entrectinib



$C_{31}H_{34}F_2N_6O_2$

N-{5-[(3,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1*H*-インダゾール-3-イル}-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-[(オキサン-4-イル)アミノ]ベンズアミド

N-{5-[(3,5-Difluorophenyl)methyl]-1*H*-indazol-3-yl}-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-[(oxan-4-yl)amino]benzamide

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

別添２

平成 8 年 6 月 25 日薬研第 24 号厚生省薬務局研究開発振興課長通知の別表２
登録番号　8-3-2

	変更前	変更後
JAN（英　名）	Pentetoreotide	Pentetreotide

※（参考）JAN 日本名：ペンテトレオチド

平成 30 年 9 月 4 日薬生薬審発 0904 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）の別紙２

変更前

No.	旧JAN日本名		新JAN日本名
40	塩酸レナペネム水和物	→	レナペネネム塩酸塩水和物

変更後

No.	旧JAN日本名		新JAN日本名
40	塩酸レナペネム水和物	→	レナペネム塩酸塩水和物

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 70

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–105) and Recommended (1–66) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 14, 2011* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 70

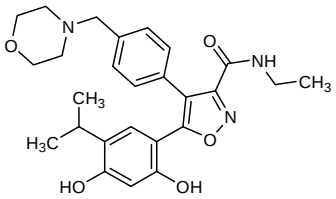
Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–105) et recommandées (1–66) dans la *Liste récapitulative No. 14, 2011* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 70

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–105) y Recomendadas (1–66) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 14, 2011* (disponible sólo en CD-ROM).

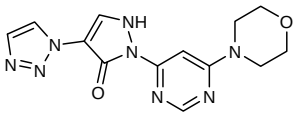
$C_{26}H_{31}N_3O_5$



molidustatum

molidustat	2-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one
molidustat	2-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one
molidustat	2-[6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

$C_{13}H_{14}N_8O_2$

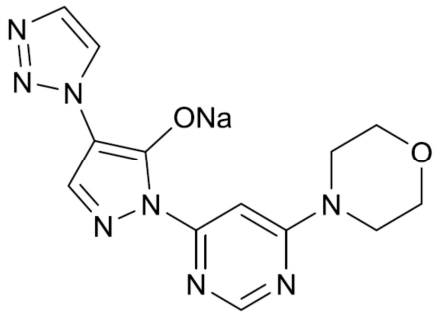


nesvacumabum #

nesvacumab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ANGPT2 (angiopoietin 2, Ang2)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-452) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-13*01 (97.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.7.16] (1-122) -IGHG1*01 (CH1 (123-220), hinge 221-235), CH2 (236-345), CH3 (346-450), CHS (451-452)) (123-452)], (225-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (95.80%) -IGKJ1*01) [7.3.8] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimer (231-231'':234-234'')-bisdisulfide
nesvacumab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ANGPT2 (angiopoïétine 2, Ang2)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-452) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-13*01 (97.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.7.16] (1-122) -IGHG1*01 (CH1 (123-220), charnière (221-235), CH2 (236-345), CH3 (346-450), CHS (451-452)) (123-452)], (225-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V- KAPPA (IGKV3-20*01 (95.80%) -IGKJ1*01) [7.3.8] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (231-231'':234-234'')-bisdisulfure
nesvacumab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ANGPT2 (angiopoyetina 2, Ang2)], *Homo sapiens* anticuerpo monoclonal; cadena pesada gamma1 (1-452) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-13*01 (97.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.7.16] (1-122) -IGHG1*01 (CH1 (123-220),bisagra (221-235), CH2 (236-345), CH3 (346-450), CHS (451-452)) (123-452)], (225-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V- KAPPA (IGKV3-20*01 (95.80%) -IGKJ1*01) [7.3.8] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (231-231'':234-234'')-bisdisulfuro

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10- 1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	Monosodium 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1*H*-pyrazol-5-olate・モリデュスタットナトリウム（JAN）
構造式	
効能・効果	腎性貧血
用法・用量	＜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、成人にはモリデュスタットとして 25mg 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、1 回 5～200mg の範囲とする。 赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合 通常、成人にはモリデュスタットとして 25mg 又は 50mg 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、1 回 5～200mg の範囲とする。 ＜血液透析患者及び腹膜透析患者＞ 赤血球造血刺激因子製剤の治療歴の有無にかかわらず、通常、成人にはモリデュスタットとして 75mg 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、1 回 5～200mg の範囲とする。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	マスーレッド錠 5mg（1 錠中、モリデュスタットとして 5mg 含有） マスーレッド錠 12.5mg（1 錠中、モリデュスタットとして 12.5mg 含有） マスーレッド錠 25mg（1 錠中、モリデュスタットとして 25mg 含有） マスーレッド錠 50mg（1 錠中、モリデュスタットとして 50mg 含有） マスーレッド錠 75mg（1 錠中、モリデュスタットとして 75mg 含有）

毒性

急　性：

概略の致死量（mg/kg）	経口	静脈内
マウス♀	2,000	30
ラット♀	2,000	--
イヌ♂♀	>50	--

亜急性：

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量	主な所見
ラット♂♀	4週間	経口	5, 15, 50	♂ 5 ♀ <5	♀5-:肺胞出血 15-:心筋の肥大・変性・房室弁の変性・線維化・血栓、肺胞出血、腎臓の尿細管変性及び腺胃粘膜限局性びらん 50：死亡/切迫殺・摂餌量減少・体重増加量減少（♂）・骨髄線維化・過骨症・肺及び骨髄の血栓、胸腺・乳腺・甲状腺・膵臓の萎縮
イヌ♂♀	4週間	経口	5, 15, 50	♂♀15	5-15：毒性所見なし 50:体重増加抑制（♂）、肺の小静脈変化、腎臓リピドーシスと十二指腸粘膜びらん（♂）、肺顆粒球症・脾臓白脾髄出血及び顎下腺限局性萎縮、大腿骨骨髄線維化（♀）

慢　性：

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量	主な所見
マウス♂♀	13週間	経口（飲水）	♂3.2, 10.9, 39.2 /♀3.1, 10.9, 37.2	♂♀10.9	10.9-：毒性所見なし ♂39.2/♀37.2：死亡又は切迫殺（血液循環障害）
ラット♂♀	26週間	経口	0.3, 1.0, 3	♂ 0.3 ♀ 1.0	0.3：毒性所見なし ♂1.0-：腎臓糸球体腫大 3：心臓弁の線維化、腎臓糸球体腫大（♀）、肺の小血管鉱質化・慢性腎症発生頻度増加（♂）
イヌ♂♀	13週間	経口	2.5, 7.5, 25	♂♀ 2.5	2.5：毒性所見なし 7.5-：骨髄線維化・大腿骨／胸骨の過骨症・腎糸球体腫大・肺血栓症及び胸腺萎縮、精巣・前立腺・卵巣・子宮・膣の発育遅延 25：体重増加抑制（摂餌量の減少を伴う）（♀）、肝臓の小葉中心性変性と線維化、脾臓のコラーゲン線維増加及び膵臓の腺房萎縮
イヌ♂♀	39週間	経口	0.5, 1.5, 5	♂♀ 0.5	0.5：毒性所見なし 1.5：腎臓糸球体腫大（メサンギウム肥厚を伴う）・胸腺萎縮 5：一般状態悪化・切迫殺・大脳の間質空胞化・胃及び直腸静脈の多発性血栓・脾臓及び扁桃の萎縮（♀）、坐骨神経の軸索変性・肝内胆管増生（血中 GLDH 及び ALT 増加を伴う）・骨髄線維化・腎臓再生尿細管増加（♂♀）、心臓の小動脈炎／小動脈周囲炎・脾臓の巣状壊死・肝臓壊死（血中 LDH 及び GGT 増加を伴う）（♂）

<table>
<tr><td>副作用</td><td>日本人を対象とした5つの国内第Ⅲ相臨床試験^{注)}において、副作用は393例中35例（8.9%）に認められた（安全性併合解析結果）。

副作用発現割合（臨床検査値異常を含む）　35/393＝8.9%
<table><tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th><th>（発現割合）</th></tr><tr><td>鉄欠乏</td><td>4</td><td>(1.0%)</td></tr><tr><td>うっ血性心不全</td><td>2</td><td>(0.5%)</td></tr><tr><td>心嚢液貯留</td><td>2</td><td>(0.5%)</td></tr><tr><td>便秘</td><td>2</td><td>(0.5%)</td></tr><tr><td>下痢</td><td>2</td><td>(0.5%)</td></tr><tr><td>悪心</td><td>2</td><td>(0.5%)</td></tr><tr><td></td><td></td><td>等</td></tr></table>(MeDRA Version 22.0の基本語)

注)
・保存期慢性腎臓病（ND）患者を対象に貧血改善・改善維持効果及び安全性を検討した無作為化、非盲検、実薬対照試験
・ND患者を対象に赤血球造血刺激因子製剤（ESA）からの切替え維持効果及び安全性を検討した無作為化、非盲検、実薬対照試験
・血液透析（HD）患者を対象に貧血改善効果・改善維持効果及び安全性を検討した非盲検、単群試験
・HD患者を対象にESAからの切替え維持効果及び安全性を検討した無作為化、二重盲検、実薬対照試験
・腹膜透析患者を対象に貧血改善・改善維持効果・切替え維持効果及び安全性を検討した非盲検、単群試験</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>バイエル薬品株式会社　原薬：輸入、製剤：製造</td></tr>
</table>

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.1.1.1	変更なし	General Information - Nomenclature / Molidustat sodium micronized drug substance	S.1.1.01#020456097_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.1.2.1	変更なし	General Information - Structure / Molidustat sodium micronized drug substance	S.1.2.01#020456091_01	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.1.3.1	変更なし	General Information - General Properties / Molidustat sodium micronized drug substance	S.1.3.01#021014177_01	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.2.1.1	変更なし	Manufacturer(s) / Molidustat sodium micronized drug substance	S.2.1.01#020944640-01	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.2.2.1	変更なし	Manufacturing Process - Flow Diagram / Molidustat sodium micronized drug substance	S.2.2.01#021140070_01	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.2.2.2	変更なし	Manufacturing Process - Description / [redacted] intermediate	S.2.2.02#021138157_01	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.2.2.3	変更なし	Manufacturing Process - Description / [redacted] intermediate	S.2.2.02#021138894_01	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.2.2.4	変更なし	Manufacturing Process - Description / Molidustat sodium intermediate	S.2.2.02#021139238_01	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.2.2.5	変更なし	Manufacturing Process - Physical Treatment / Molidustat sodium micronized drug substance	S.2.2.04#021118161_01	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.2.2.6	変更なし	Additional Batch-Related Information /Molidustat sodium intermediate	S.2.2.11#021210986_01	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.2.3.1	変更なし	Justification of the Starting Materials / Molidustat sodium micronized drug substance	S.2.3.03#021166158_01	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.2.3.2	変更なし	Control of Materials - Starting Materials - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.08#021006384_01	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.2.3.3	変更なし	Control of Materials - Starting Materials - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.08#021009525_01	-	20	Bayer社	海外		評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.2.3.4	変更なし	Control of Materials - Starting Materials - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.08#021006383_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外		評価資料
3.2.S.2.3.5	変更なし	Raw Materials / Molidustat sodium micronized drug substance	S.2.3.01#021140072_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.2.3.6	変更なし	Quality Reference / [redacted] chemical	T.03.91#000224923_03	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.2.3.7	削除	Raw Material Specification / [redacted] chemical	T.03.94#002762168_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.2.3.7	新規追加	Raw Material Specification / [redacted] chemical	T.03.94_022943069_03	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.2.3.8	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#020725156_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.2.3.9	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#019908718_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.2.3.10	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#012184046_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.2.3.11	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#007273180_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.2.3.12	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] raw material	S.2.3.02#011688327_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.2.3.13	変更なし	Raw Material Specification / [redacted] chemical	T.03.94#001883740_03	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.2.3.14	変更なし	Raw Material Specification / [redacted] chemical	T.03.94#001884143_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.2.4.1	変更なし	Discussion and Control of Critical Steps / Molidustat sodium micronized drug substance	S.2.4.01#021218513_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.2.4.2	変更なし	Control of Intermediates / [redacted] intermediate	S.2.4.03#020929020_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.2.4.3	変更なし	Control of Intermediates / [redacted] intermediate	S.2.4.03#020929023_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.2.4.4	変更なし	Control of Intermediates / Molidustat sodium intermediate	S.2.4.03#021139239_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.2.6.1	変更なし	Manufacturing Process Development / Molidustat sodium micronized drug substance	S.2.6.01#021300810_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.3.1.1	変更なし	Structure Elucidation / Molidustat sodium micronized drug substance	S.3.1.01#020759237_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.3.1.2	変更なし	Information on Polymorphism / Molidustat sodium micronized drug substance	S.3.1.04#021014179_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.3.2.1	削除	Impurities / Molidustat sodium micronized drug substance	S.3.2.01#021166118_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.3.2.1	新規追加	Impurities / Molidustat sodium micronized drug substance	S.3.2.01#022432347_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.3.2.2	変更なし	Impurities - Residual Solvents / Molidustat sodium micronized drug substance	S.3.2.03#021014178_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.4.1.1	変更なし	Specification / Molidustat sodium micronized drug substance	S.4.1.01#021105901_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.4.2.1	変更なし	Test Procedure / Molidustat sodium micronized drug substance	S.4.2.01#021092197_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.4.3.1	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Molidustat sodium micronized drug substance	S.4.3.01#021248215_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.4.3.2	変更なし	Validation of Test for Particle Size Determination / Molidustat sodium micronized drug substance	S.4.3.02#021267359_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.4.3.3	変更なし	Validation of Test Methods - Residual Solvents / Molidustat sodium micronized drug substance	S.4.3.03#021267358_01	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.4.3.4	変更なし	Validation of Test Methods - Other Methods / Molidustat sodium micronized drug substance	S.4.3.08#021218515_02	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.4.4.1	変更なし	Batch Analyses / Molidustat sodium micronized drug substance	S.4.4.01#021165716_01	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.4.4.2	変更なし	Batch Analyses - Development / Molidustat sodium micronized drug substance	S.4.4.02#021131474_01	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.4.5.1	変更なし	Justification of Specification / Molidustat sodium micronized drug substance	S.4.5.01#021251072_01	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.5.1	変更なし	Reference Standard / Molidustat sodium micronized drug substance	S.5.01#021014180_02	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.5.2	変更なし	Reference Standards - Impurities / Molidustat sodium micronized drug substance	S.5.03#021014181_01	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.5.3	変更なし	Specification and Testing of Reference Standard / Molidustat sodium micronized drug substance	S.5.06#021131477_01	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.5.4	変更なし	Specification and Testing of Reference Standard - Impurities / Molidustat sodium micronized drug substance	S.5.07#021014182_01	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.6.1	変更なし	Packaging Materials / Molidustat sodium micronized drug substance	S.6.01#020691063_01	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.7.1.1	改訂	Stability Summary / Molidustat sodium micronized drug substance	S.7.1.01#021009530_02	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.7.1.2	改訂	Retest Period / Molidustat sodium micronized drug substance	S.7.1.02#021009528_02	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.7.2.1	変更なし	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / Molidustat sodium micronized drug substance	S.7.2.01#021009529_01	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.7.3.1	改訂	Stability Data / Molidustat sodium micronized drug substance	S.7.3.01#021251076_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.7.3.2	変更なし	Stability Data - Stress Tests / Molidustat sodium micronized drug substance	S.7.3.04#021009534_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.7.3.3	変更なし	Stability Data - Photostability / Molidustat sodium micronized drug substance	S.7.3.05#021009533_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.S.7.3.4	変更なし	Method Development / Molidustat sodium micronized drug substance	S.4.3.20#021009532_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.1.1	変更なし	Description of the Drug Product / Molidustat sodium coated tablet 5 mg	P.1.01#020771244_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.1.2	変更なし	Description of the Drug Product / Molidustat sodium coated tablet 12.5 mg	P.1.01#020771247_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.1.3	変更なし	Description of the Drug Product / Molidustat sodium coated tablet 25 mg	P.1.01#020771727_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.1.4	変更なし	Description of the Drug Product / Molidustat sodium coated tablet 50 mg	P.1.01#020771728_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.1.5	変更なし	Description of the Drug Product / Molidustat sodium coated tablet 75 mg	P.1.01#020771729_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.1.6	変更なし	Composition of the Drug Product / Molidustat sodium coated tablet 5 mg	P.1.02#019963391_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.1.7	変更なし	Composition of the Drug Product / Molidustat sodium coated tablet 12.5 mg	P.1.02#019963390_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.1.8	変更なし	Composition of the Drug Product / Molidustat sodium coated tablet 25 mg	P.1.02#019963392_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.1.9	変更なし	Composition of the Drug Product / Molidustat sodium coated tablet 50 mg	P.1.02#019963393_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.1.10	変更なし	Composition of the Drug Product / Molidustat sodium coated tablet 75 mg	P.1.02#019963724_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.2.1.1.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Components / Molidustat sodium coated tablets	P.2.1.01#020771730_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.2.1.2.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Components / Molidustat sodium coated tablets	P.2.1.01#020771730_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.2.2.1.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Drug Product / Molidustat sodium coated tablets	P.2.2.01#021009527_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.2.2.2.1	改訂（0002）	Pharmaceutical Development - Dissolution Profiles / Molidustat sodium coated tablet	P.2.2.02#020833544_03	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.2.2.3.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Manufacturing Process / Molidustat sodium coated tablet	P.2.3.01#021208611_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.2.3.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Manufacturing Process / Molidustat sodium coated tablet	P.2.3.01#021208611_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.2.4.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Container Closure System / Molidustat sodium coated tablet 5 mg | 12.5 mg | 25 mg	P.2.4.01#020098370_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.2.4.2	変更なし	Pharmaceutical Development - Container Closure System / Molidustat sodium coated tablet 50 mg | 75 mg	P.2.4.01#020098371_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.2.5.1	改訂	Shelf Life Specification / Molidustat sodium coated tablet 5 mg	P.5.1.02#020898160_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.2.5.2	改訂	Shelf Life Specification / Molidustat sodium coated tablet 12.5 mg	P.5.1.02#020898161_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.2.5.3	改訂	Shelf Life Specification / Molidustat sodium coated tablet 25 mg	P.5.1.02#020898162_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.2.5.4	改訂	Shelf Life Specification / Molidustat sodium coated tablet 50 mg	P.5.1.02#020898163_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.2.5.5	改訂	Shelf Life Specification / Molidustat sodium coated tablet 75 mg	P.5.1.02#020898164_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.3.1	変更なし	Manufacturing Sites / Molidustat sodium coated tablet	P.3.1.01#019375240_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.3.2.1	変更なし	Batch Formula / Molidustat sodium coated tablet 5 mg	P.3.2.01#020098372_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.3.2.2	変更なし	Batch Formula / Molidustat sodium coated tablet 12.5 mg	P.3.2.01#020099697_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.3.2.3	変更なし	Batch Formula / Molidustat sodium coated tablet 25 mg	P.3.2.01#020099698_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.3.2.4	変更なし	Batch Formula / Molidustat sodium coated tablet 50 mg	P.3.2.01#020099699_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.3.2.5	変更なし	Batch Formula / Molidustat sodium coated tablet 75 mg	P.3.2.01#020099700_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.3.3.1	改訂	Manufacturing Process and Process Controls / Molidustat sodium coated tablet 5 mg	P.3.3.01#020660644_02	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.3.3.2	改訂	Manufacturing Process and Process Controls / Molidustat sodium coated tablet 12.5 mg	P.3.3.01#020660645_02	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.3.3.3	改訂	Manufacturing Process and Process Controls / Molidustat sodium coated tablet 25 mg	P.3.3.01#020660646_02	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.3.3.4	改訂	Manufacturing Process and Process Controls / Molidustat sodium coated tablet 50 mg	P.3.3.01#020660647_02	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.3.3.5	改訂	Manufacturing Process and Process Controls / Molidustat sodium coated tablet 75 mg	P.3.3.01#020660648_02	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.3.3.6	変更なし	Packaging Process / Molidustat sodium coated tablet	P.3.3.04#020756941_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.3.4.1	変更なし	Control of Critical Steps / Molidustat sodium coated tablet	P.3.4.01#020617557_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.3.5.1	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Molidustat sodium coated tablet 5 mg	P.3.5.01#020976585_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.3.5.2	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Molidustat sodium coated tablet 12.5 mg	P.3.5.01#020976586_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.3.5.3	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Molidustat sodium coated tablet 25 mg	P.3.5.01#020976587_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.3.5.4	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Molidustat sodium coated tablet 50 mg	P.3.5.01#020978109_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.3.5.5	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Molidustat sodium coated tablet 75 mg	P.3.5.01#020978110_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.1.1	変更なし	Quality Reference / Cellulose microcrystalline excipient	P.4.1.01#020482741_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.1.2	変更なし	Quality Reference / Croscarmellose sodium excipient	P.4.1.01#019834374_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.1.3	変更なし	Quality Reference / Hypromellose [redacted] cP excipient	P.4.1.01#020482743_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.1.4	変更なし	Quality Reference / Lactose monohydrate excipient	P.4.1.01#020483698_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.1.5	変更なし	Quality Reference / Magnesium stearate excipient	P.4.1.01#020483700_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.1.6	変更なし	Quality Reference / Lacquer yellow excipient (OPADRY [redacted])	P.4.1.01#020483705_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.1.7	変更なし	Quality Reference / Hypromellose [redacted] cP excipient	P.4.1.01#020483696_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.4.1.8	変更なし	Quality Reference / Mannitol excipient	P.4.1.01#019834377_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.1.9	変更なし	Quality Reference / Silica colloidal anhydrous excipient	P.4.1.01#020483702_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.1.10	変更なし	Quality Reference / Sodium stearyl fumarate excipient	P.4.1.01#019834376_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.1.11	変更なし	Quality Reference / Lacquer white excipient (OPADRY [redacted])	P.4.1.01#020483827_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.1.12	変更なし	Quality Reference / Lacquer red excipient (OPADRY [redacted])	P.4.1.01#020483826_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.1.13	変更なし	Quality Reference / Lacquer yellow excipient (OPADRY [redacted])	P.4.1.01#020483704_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.1.14	変更なし	Excipients - Specification / Lacquer yellow excipient (OPADRY [redacted])	P.4.1.02#020778952_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.1.15	変更なし	Excipients - Specification / Lacquer yellow excipient (OPADRY [redacted])	P.4.1.02#020777670_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.1.16	変更なし	Excipients - Specification / Lacquer red excipient (OPADRY [redacted])	P.4.1.02#020778953_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.1.17	変更なし	Excipients - Specification / Lacquer white excipient (OPADRY [redacted])	P.4.1.02#020778954_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.1.18	変更なし	Excipients - Specification / Macrogol 6000 excipient	P.4.1.02#020831945_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.2.1	変更なし	Excipients - Test Procedure / Lacquer yellow excipient (OPADRY [redacted])	P.4.2.01#020778955_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.2.2	変更なし	Excipients - Test Procedure / Lacquer yellow excipient (OPADRY [redacted])	P.4.2.01#020778956_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.4.2.3	変更なし	Excipients - Test Procedure / Lacquer white excipient (OPADRY [redacted])	P.4.2.01#020778958_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.2.4	変更なし	Excipients - Test Procedure / Lacquer red excipient (OPADRY [redacted])	P.4.2.01#020778957_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.2.5	変更なし	Excipients - Test Procedure / Macrogol 6000 excipient	P.4.2.01#021171997_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.5.1	変更なし	TSE Assessment / Molidustat sodium coated tablet 5 mg	A.2.01#020185937_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.5.2	変更なし	TSE Assessment / Molidustat sodium coated tablet 12.5 mg | 25 mg | 50 mg | 75 mg	A.2.01#020185938_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.5.3	変更なし	TSE Assessment - Substance / Cellulose microcrystalline excipient	A.2.02#020365156_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.5.4	変更なし	TSE Assessment - Substance / Croscarmellose sodium excipient	A.2.02#020365157_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.5.5	変更なし	TSE Assessment - Substance / Hypromellose [redacted] cP excipient	A.2.02#020365158_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.5.6	変更なし	TSE Assessment - Substance / Hypromellose [redacted] cP excipient	A.2.02#020365159_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.5.7	変更なし	TSE Assessment - Substance / Lactose monohydrate excipient	A.2.02#020365160_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.5.8	変更なし	TSE Assessment - Substance / Magnesium stearate excipient	A.2.02#020365161_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.5.9	変更なし	TSE Assessment - Substance / Mannitol excipient	A.2.02#020365162_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.5.10	変更なし	TSE Assessment - Substance / Silica colloidal anhydrous excipient	A.2.02#020365163_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.4.5.11	変更なし	TSE Assessment - Substance / Sodium stearyl fumarate excipient	A.2.02#020365164_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.5.12	変更なし	TSE Assessment - Substance / Lacquer yellow excipient (OPADRY 0[redacted])	A.2.02#020376361_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.5.13	変更なし	TSE Assessment - Substance / Lacquer yellow excipient (OPADRY [redacted])	A.2.02#020376360_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.5.14	変更なし	TSE Assessment - Substance / Lacquer red excipient (OPADRY [redacted])	A.2.02#020376362_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.4.5.15	変更なし	TSE Assessment - Substance / Lacquer white excipient (OPADRY [redacted])	A.2.02#020376363_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.5.1.1	改訂	Shelf Life Specification / Molidustat sodium coated tablet 5 mg	P.5.1.02#020898160_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.1.2	改訂	Shelf Life Specification / Molidustat sodium coated tablet 12.5 mg	P.5.1.02#020898161_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.1.3	改訂	Shelf Life Specification / Molidustat sodium coated tablet 25 mg	P.5.1.02#020898162_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.1.4	改訂	Shelf Life Specification / Molidustat sodium coated tablet 50 mg	P.5.1.02#020898163_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.1.5	改訂	Shelf Life Specification / Molidustat sodium coated tablet 75 mg	P.5.1.02#020898164_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.2.1	変更なし	Test Procedure / Molidustat sodium coated tablet 5 mg	P.5.2.01#020912203_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.5.2.2	変更なし	Test Procedure / Molidustat sodium coated tablet 12.5 mg	P.5.2.01#020912205_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.5.2.3	変更なし	Test Procedure / Molidustat sodium coated tablet 25 mg	P.5.2.01#020912206_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.5.2.4	変更なし	Test Procedure / Molidustat sodium coated tablet 50 mg	P.5.2.01#020912207_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.5.2.5	変更なし	Test Procedure / Molidustat sodium coated tablet 75 mg	P.5.2.01#020912208_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.5.2.6	変更なし	Test Procedure - Dissolution / Molidustat sodium coated tablet 5 mg	P.5.2.02#020825225_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.2.7	変更なし	Test Procedure - Dissolution / Molidustat sodium coated tablet 12.5 mg	P.5.2.02#020825226_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.2.8	変更なし	Test Procedure - Dissolution / Molidustat sodium coated tablet 25 mg	P.5.2.02#020825227_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.2.9	変更なし	Test Procedure - Dissolution / Molidustat sodium coated tablet 50 mg	P.5.2.02#020825228_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.2.10	変更なし	Test Procedure - Dissolution / Molidustat sodium coated tablet 75 mg	P.5.2.02#020825229_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.3.1	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Molidustat sodium coated tablet	P.5.3.01#020898560_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.3.2	変更なし	Validation of Test for Dissolution / Molidustat sodium coated tablet 5 mg	P.5.3.02#020756945_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.3.3	変更なし	Validation of Test for Dissolution / Molidustat sodium coated tablet 12.5 mg	P.5.3.02#020759228_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.3.4	変更なし	Validation of Test for Dissolution / Molidustat sodium coated tablet 25 mg	P.5.3.02#020759229_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.3.5	変更なし	Validation of Test for Dissolution / Molidustat sodium coated tablet 50 mg	P.5.3.02#020759230_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.3.6	変更なし	Validation of Test for Dissolution / Molidustat sodium coated tablet 75 mg	P.5.3.02#020759231_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.5.3.7	変更なし	Validation of Test for Identity / Molidustat sodium coated tablet	P.5.3.04#020818263_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.3.8	変更なし	Method Development - Assay and Impurities / Molidustat sodium coated tablet	P.5.3.20#020759235_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.3.9	変更なし	Method Development - Dissolution / Molidustat sodium coated tablet 5 mg	P.5.3.21#020759232_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.3.10	変更なし	Method Development - Dissolution / Molidustat sodium coated tablet 12.5 mg | 25 mg | 50 mg	P.5.3.21#020759233_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.3.11	変更なし	Method Development - Dissolution / Molidustat sodium coated tablet 75 mg	P.5.3.21#020759234_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.4.1	変更なし	Batch Analyses / Molidustat sodium coated tablet 5 mg	P.5.4.01#020871626_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.4.2	変更なし	Batch Analyses / Molidustat sodium coated tablet 12.5 mg	P.5.4.01#020871628_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.4.3	変更なし	Batch Analyses / Molidustat sodium coated tablet 25 mg	P.5.4.01#020871629_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.4.4	変更なし	Batch Analyses / Molidustat sodium coated tablet 50 mg	P.5.4.01#020872875_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.4.5	変更なし	Batch Analyses / Molidustat sodium coated tablet 75 mg	P.5.4.01#020872876_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.4.6	変更なし	Batch Analyses - Development / Molidustat sodium coated tablet 5 mg	P.5.4.02#020898165_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.4.7	変更なし	Batch Analyses - Development / Molidustat sodium coated tablet 12.5 mg	P.5.4.02#020898556_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.4.8	変更なし	Batch Analyses - Development / Molidustat sodium coated tablet 25 mg	P.5.4.02#020898557_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.5.4.9	変更なし	Batch Analyses - Development / Molidustat sodium coated tablet 50 mg	P.5.4.02#020898558_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.4.10	変更なし	Batch Analyses - Development / Molidustat sodium coated tablet 75 mg	P.5.4.02#020898559_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.5.1	変更なし	Impurities in the Drug Product / Molidustat sodium coated tablet	P.5.5.01#021009526_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.5.2	変更なし	Impurities - Residual Solvents / Molidustat sodium coated tablet 5 mg	P.5.5.02#021147390_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.5.3	変更なし	Impurities - Residual Solvents / Molidustat sodium coated tablet 12.5 mg	P.5.5.02#021147392_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.5.4	変更なし	Impurities - Residual Solvents / Molidustat sodium coated tablet 25 mg	P.5.5.02#021147393_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.5.5	変更なし	Impurities - Residual Solvents / Molidustat sodium coated tablet 50 mg	P.5.5.02#021148170_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.5.6	変更なし	Impurities - Residual Solvents / Molidustat sodium coated tablet 75 mg	P.5.5.02#021148171_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.5.7	変更なし	Risk Assessment of Elemental Impurities / Molidustat sodium coated tablet	P.5.5.05#021163866_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.5.8	変更なし	Raw Materials / Molidustat sodium micronized drug substance	S.2.3.01#021140072_01	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.5.6.1	改訂	Justification of Specification / Molidustat sodium coated tablet	P.5.6.01#021138155_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.7.1	変更なし	Packaging Materials / Molidustat sodium coated tablet 5 mg | 12.5 mg | 25 mg	P.7.01#020319899_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.7.2	変更なし	Packaging Materials / Molidustat sodium coated tablet 50 mg | 75 mg	P.7.01#020319900_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.7.3	変更なし	Description of Packaging Material / Foil [redacted] µm PP colorless transparent ([redacted]) packaging	P.7.02#020320452_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.7.4	変更なし	Description of Packaging Material / Foil [redacted] µm Al sealable to PP ([redacted]) packaging	P.7.02#020328527_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.7.5	変更なし	Description of Packaging Material / Foil [redacted] µm Al sealable to PP ([redacted]) packaging	P.7.02#020320863_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.7.6	変更なし	Description of Packaging Material / Foil [redacted] µm [redacted] ([redacted]) packaging	P.7.02#011407815_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.7.7	変更なし	Packaging - Specification and Test Procedure / Foil [redacted] µm PP colorless transparent ([redacted]) packaging	P.7.03#020605880_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.7.8	変更なし	Packaging - Specification and Test Procedure / Foil [redacted] µm Al sealable to PP ([redacted]) packaging	P.7.03#020605879_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.7.9	変更なし	Packaging - Specification and Test Procedure / Foil [redacted] µm Al sealable to PP ([redacted]) packaging	P.7.03#011407814_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.7.10	変更なし	Packaging - Specification and Test Procedure / Foil [redacted] µm [redacted] ([redacted]) packaging	P.7.03#011393230_02	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.P.8.1.1	改訂	Stability Summary / Molidustat sodium coated tablet 5 mg	P.8.1.01#021065108_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.8.1.2	改訂	Stability Summary / Molidustat sodium coated tablet 12.5 mg	P.8.1.01#021070237_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.8.1.3	改訂	Stability Summary / Molidustat sodium coated tablet 25 mg	P.8.1.01#021071441_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.8.1.4	改訂	Stability Summary / Molidustat sodium coated tablet 50 mg	P.8.1.01#021071442_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.8.1.5	改訂	Stability Summary / Molidustat sodium coated tablet 75 mg	P.8.1.01#021071443_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.8.1.6	改訂	Shelf Life / Molidustat sodium coated tablet 5 mg	P.8.1.02#021071444_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.8.1.7	改訂	Shelf Life / Molidustat sodium coated tablet 12.5 mg	P.8.1.02#021071445_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.8.1.8	改訂	Shelf Life / Molidustat sodium coated tablet 25 mg	P.8.1.02#021071446_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.8.1.9	改訂	Shelf Life / Molidustat sodium coated tablet 50 mg	P.8.1.02#021071447_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.8.1.10	改訂	Shelf Life / Molidustat sodium coated tablet 75 mg	P.8.1.02#021071448_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.8.2.1	改訂	Stability Data / Molidustat sodium coated tablet 5 mg	P.8.3.01#021064298_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.8.2.2	改訂	Stability Data / Molidustat sodium coated tablet 12.5 mg	P.8.3.01#021065103_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.8.2.3	改訂	Stability Data / Molidustat sodium coated tablet 25 mg	P.8.3.01#021065104_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.8.2.4	改訂	Stability Data / Molidustat sodium coated tablet 50 mg	P.8.3.01#021065105_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.8.2.5	改訂	Stability Data / Molidustat sodium coated tablet 75 mg	P.8.3.01#021065107_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.8.3.1	改訂	Stability Data / Molidustat sodium coated tablet 5 mg	P.8.3.01#021064298_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.8.3.2	改訂	Stability Data / Molidustat sodium coated tablet 12.5 mg	P.8.3.01#021065103_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.8.3.3	改訂	Stability Data / Molidustat sodium coated tablet 25 mg	P.8.3.01#021065104_02	-	20[redacted]	Bayer社	海外	-	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.8.3.4	改訂	Stability Data / Molidustat sodium coated tablet 50 mg	P.8.3.01#021065105_02	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.8.3.5	改訂	Stability Data / Molidustat sodium coated tablet 75 mg	P.8.3.01#021065107_02	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.8.3.6	変更なし	Stability Data - Stress Tests / Molidustat sodium coated tablet 5 mg	P.8.3.04#020967677_01	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.8.3.7	変更なし	Stability Data - Stress Tests / Molidustat sodium coated tablet 12.5 mg	P.8.3.04#020969175_01	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.8.3.8	変更なし	Stability Data - Stress Tests / Molidustat sodium coated tablet 25 mg	P.8.3.04#020969176_01	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.8.3.9	変更なし	Stability Data - Stress Tests / Molidustat sodium coated tablet 50 mg	P.8.3.04#020969177_01	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.8.3.10	変更なし	Stability Data - Stress Tests / Molidustat sodium coated tablet 75 mg	P.8.3.04#020969178_01	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.P.8.3.11	変更なし	Stability Data - Photostability / Molidustat sodium coated tablet	P.8.3.05#020929025_01	-	20	Bayer社	海外	-	評価資料
3.2.A.2.1	変更なし	TSE Assessment / Molidustat sodium coated tablet 5 mg	A.2.01#020185937_01	-	20	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.A.2.2	変更なし	TSE Assessment / Molidustat sodium coated tablet 12.5 mg | 25 mg | 50 mg | 75 mg	A.2.01#020185938_01	-	20	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.A.2.3	変更なし	TSE Assessment - Substance / Cellulose microcrystalline excipient	A.2.02#020365156_01	-	20	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.A.2.4	変更なし	TSE Assessment - Substance / Croscarmellose sodium excipient	A.2.02#020365157_01	-	20	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.A.2.5	変更なし	TSE Assessment - Substance / Hypromellose [redacted] cP excipient	A.2.02#020365158_01	-	20	バイエル薬品	国内	-	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.A.2.6	変更なし	TSE Assessment - Substance / Hypromellose [redacted] cP excipient	A.2.02#020365159_01	-	20[redacted]	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.A.2.7	変更なし	TSE Assessment - Substance / Lactose monohydrate excipient	A.2.02#020365160_01	-	20	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.A.2.8	変更なし	TSE Assessment - Substance / Magnesium stearate excipient	A.2.02#020365161_01	-	20	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.A.2.9	変更なし	TSE Assessment - Substance / Mannitol excipient	A.2.02#020365162_01	-	20	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.A.2.10	変更なし	TSE Assessment - Substance / Silica colloidal anhydrous excipient	A.2.02#020365163_01	-	20	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.A.2.11	変更なし	TSE Assessment - Substance / Sodium stearyl fumarate excipient	A.2.02#020365164_01	-	20	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.A.2.12	変更なし	TSE Assessment - Substance / Lacquer yellow excipient (OPADRY [redacted])	A.2.02#020376361_01	-	20	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.A.2.13	変更なし	TSE Assessment - Substance / Lacquer yellow excipient (OPADRY [redacted])	A.2.02#020376360_01	-	20	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.A.2.14	変更なし	TSE Assessment - Substance / Lacquer red excipient (OPADRY [redacted])	A.2.02#020376362_01	-	20	バイエル薬品	国内	-	評価資料
3.2.A.2.15	変更なし	TSE Assessment - Substance / Lacquer white excipient (OPADRY [redacted])	A.2.02#020376363_01	-	20	バイエル薬品	国内	-	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.1	変更なし	The in vitro activity of the HIF-PH inhibitor BAY 85-3934	PH-36105	[redacted]	20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.2	変更なし	Inhibition of hypoxia inducible factor (HIF) prolyl hydroxylase-3 (EGLN3/PHD3) by BAY 85-3934 Amendment to report PH-36105	PH-39186	[redacted]	20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.3	変更なし	The in vivo activity of the HIF-PH inhibitor BAY 85-3934	PH-36103	[redacted]	20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.4	変更なし	Determination of the in vitro activity of the M-1 metabolite of the HIF-PH inhibitor BAY 85-3934 in the HIF-PH enzyme assay	PH-36726	[redacted]	20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.5	変更なし	The HIF-PH inhibitor BAY 85-3934 ameliorates Gentamycin-induced renal anemia in rats	PH-36106	[redacted]	20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.6	変更なし	Transcriptional analysis of rat kidney and liver after treatment with BAY 85-3934	PH-36116	[redacted]	20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.7	変更なし	Transcriptional analysis of kidney and liver after treatment with BAY 85-3934 in normal rats and rats with Gentamycin-induced kidney injury	PH-36122	[redacted]	20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.8	変更なし	Time course of HIF target gene transcription in kidneys from rats treated with BAY 85-3934	PH-36450	[redacted]	20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.9	変更なし	Plasma levels of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in rats after single dose administration of the hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor BAY 85-3934 sodium	PH-39083	[redacted]	20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.10	変更なし	Investigations on the efficacy of repeated dose administration of the HIF-proly hydroxylase inhibitor BAY 1053048 (BAY 85-3934 sodium) in reversing inflammation-induced anemia in rats	PH-37106	[redacted]	20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.11	変更なし	The in vitro and in vivo activity of the HIF-PH inhibitor BAY 1053048 (BAY 85-3934 sodium)	PH-36727	[redacted]	20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.2.1	変更なし	Lead profiling screen data report for BAY 85-3934 (BR-5252) by MDS Pharma Services	PH-39205	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] Taiwan	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.2.2	変更なし	Data report for in vitro pharmacology study of BAY 85-3934 (BR7420) by CEREP	PH-39206	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] France	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.2.3	変更なし	Influence of single oral administrations of the HIF-prolyl hydroxylase inhibitor BAY 1053048 (BAY 85-3934 sodium) on blood pressure and heart rate of normotensive, conscious rats	PH-36728	[redacted]	20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.2.4	変更なし	Investigations on the baroreceptor reflex response in anesthetized rats after single dose administration of the HIF-prolyl hydroxylase inhibitor BAY 1053048 (BAY 85 3934 sodium)	PH-37020	[redacted]	20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.1	変更なし	Effects on the hERG K^+ current in stably transfected HEK293 cells	PH-36325	[redacted]	20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.2	変更なし	Effects of a single oral administration of BAY 853934 on cardiovascular function in conscious, telemetered Beagle dogs	A47489	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.3.3	変更なし	Effects of BAY 85-3934 on pulmonary function after single intragastric administration in conscious unrestrained male rats	A48137	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.4	変更なし	Effect of a single oral administration on behavioral parameters, locomotor activity (open-field), and body temperature of rats, and determination of drug plasma concentrations in satellite animals.	PH-36375	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.5	変更なし	Effects of a single oral administration of BAY 853934 on the convulsive threshold dose of pentylenetetrazole, on the nocifensive responsiveness to heat, and on the duration of hexobarbital-induced anesthesia in rats	PH-36330	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.6	変更なし	Effects of BAY 853934 on motor coordination of rats after a single intragastric application	A47464	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.7	変更なし	Effect of a single oral administration on renal function, blood pharmacology and lipid metabolism of rats.	PH-36331	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.4.1	変更なし	Influence of single oral administrations of the HIF-prolyl hydroxylase inhibitor BAY 105-3048 (BAY 85-3934 sodium) combined with the phosphodiesterase-5 inhibitor vardenafil on blood pressure and heart rate of conscious normotensive rats	PH-37183	[redacted]	20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.1	変更なし	BAY 85-3934: Radiosynthesis of [^{14}C]BAY 85-3934	A51735	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.1.2	変更なし	Bioanalytical methods and validation data for preclinical pharmacokinetic and toxicokinetic studies	PH-40869	[redacted]	20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.3	変更なし	BAY 85-3934: Labeling systhesis of [$^{2}H_{8}$]BAY 85-3934	PH-36266	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.1	変更なし	BAY 85-3934: Plasma pharmacokinetics of BAY 85-3934 and total radioactivity in male Wistar rats after single administration of BAY 85-3934 or [^{14}C]BAY 85-3934	A47088	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.2	変更なし	Pharmacokinetics of BAY 85-3934 in female Beagle dogs after single intravenous and peroral administration	A53544	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.3	変更なし	BAY 85-3934: Absorption, excretion of the radioactivity and pharmacokinetics of BAY 85-3934 and total radioactivity in female beagle dogs after single Intravenous and oral administration of [^{14}C]BAY 85-3934	PH-37979	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.4	変更なし	Pharmacokinetics of BAY 85-3934 in female Cynomolgus monkeys after single intravenous and peroral administration	A53545	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.1	変更なし	BAY 85-3934: Quantitative whole-body autoradiography. Distribution of radioactivity and elimination from blood, organs and tissues after single oral and intravenous administration of [^{14}C]BAY 85-3934 to Wistar and pigmented Long Evans rats.	PH-38474	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.3.2	変更なし	BAY 85-3934: Quantitative whole-body autoradiography. Distribution of radioactivity and elimination from blood, organs, tissues and fetuses after single oral administration of [^{14}C]BAY 85-3934 to pregnant rats.	PH-38751	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.3	変更なし	[^{14}C]BAY 85-3934: Binding to plasma proteins in different species, to purified human proteins and determination of blood/plasma partitioning in vitro	A47047 ver2	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.4	変更なし	BAY 85-3934: Supplementary investigations on plasma protein binding of BAY 85-3934 in vitro	PH-38787	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.5	変更なし	BAY 85-3934: Investigations on binding to plasma proteins in different species and to in vitro assay media of the metabolite BAY 1163348 (M-1) of BAY 85-3934 in vitro	PH-39114	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.1	変更なし	Molidustat: Metabolite profiling and species comparison in liver microsomes and hepatocytes and structure elucidation in vitro and in vivo	PH-39293 ver2	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.2	変更なし	Identification of human UDP-glucuronosyl-transferase (UGT) isoforms involved in the in vitro metabolism of BAY 85-3934	A51871 ver2	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.3	変更なし	Molidustat: Determination of the inhibitory potency of molidustat towards human CYP isoforms in vitro	A51956 ver3	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.4	変更なし	Molidustat: Determination of the inhibitory potency of metabolite M-1 (BAY 1163348) towards human CYP isoforms in vitro	PH-38686 ver2	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.4.5	変更なし	Molidustat: Determination of the time-dependent inhibitory potency of molidustat and its metabolite M-1 (BAY 1163348) towards human CYP isoforms in vitro	PH-40765	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.6	変更なし	Determination of the inhibitory potential of BAY 85-3934 towards human UDP-glucuronosyltransferases (UGTs)	A51875	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.7	変更なし	Molidustat: Determination of the inhibitory potential of BAY 1053048 and BAY 1163348 (M-1) towards human UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) in vitro	PH-38919	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.8	変更なし	Evaluation of the CYP induction potential of BAY 85-3934 in cultured human hepatocytes	A52830	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.9	変更なし	Molidustat: In vitro evaluation of molidustat as inducer of cytochrome P450 expression	PH-39750 ver2	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.10	変更なし	Molidustat: Biotransformation in mouse	PH-37906	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.11	改訂	Molidustat: Biotransformation in rat	PH-37951 ver3	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.12	変更なし	Molidustat: Biotransformation in dog	PH-38036	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.13	変更なし	Molidustat: Biotransformation in man	PH-38218 ver2	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.14	変更なし	Molidustat: Inhibitory effect of molidustat on the biotransformation of riociguat in vitro	PH-40834	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.5.1	変更なし	BAY 85-3934: Absorption and excretion of the radioactimity in male Wistar rats after single administration of [^{14}C]BAY 85-3934.	A47089	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.5.2	変更なし	BAY 85-3934: Secretion of radioactivity into milk of lactating rats after single intravenous administration of [^{14}C]BAY 85-3934	PH-40564	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.1	変更なし	Molidustat: UGT1A1/A9 correlation analysis and effects of drugs and xenobiotics on the N-glucuronidation of BAY 85-3934 in vitro	PH-39762	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.1	変更なし	Molidustat: Investigation on cell permeability of BAY 85-3934 in Caco-2 cells with regard to BCS classification	PH-40723	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.2	変更なし	Molidustat: In vitro studies in L-MDR1cells to evaluate the P-gp substrate characteristics and the inhibitory potential towards P-gp	PH-40406	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.3	変更なし	Molidustat: In vitro studies in MDCKII-BCRP cells to evaluate the substrate characteristics towards BCRP	PH-40647	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.4	変更なし	BAY 85-3934: In vitro studies in L-MDR1 cells to evaluate the substrate characteristics and the inhibitory potential towards P-gp for major metabolite M-1 (BAY 1163348)	PH-38971 ver2	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.5	変更なし	BAY 85-3934: In vitro studies in MDCKII-BCRP cells to evaluate the substrate characteristics and the inhibitory potential towards BCRP for major metabolite M-1 (BAY 1163348).	PH-38980	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.7.6	変更なし	BAY 85-3934: Determining if BAY 1163348 is a potential inhibitor and/or substrate of efflux transporter MRP2 in transfected vesicles	R-12001	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.7	変更なし	Molidustat: In vitro studies in HEK-OATP1B1 cells to evaluate the substrate characteristics of molidustat (BAY 85-3934)	PH-40740	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.8	変更なし	BAY 85-3934: In vitro studies to determine substrate characteristics of BAY 85-3934 towards the human uptake transporter hOATP1B3 and to determine the inhibitory potential of BAY 85-3934 and M-1 (BAY 1163348) towards human uptake transporters hOATP1B1 and hOATP1B3	R-9677	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.9	変更なし	BAY 85-3934: In vitro studies to determine the inhibitory potential of BAY 85-3934 and M-1 (BAY 1163348) and to determine substrate characteristics of BAY 85-3934 towards the human uptake transporter hOCT1	R-9682	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.10	変更なし	BAY 85-3934: In vitro studies to determine the inhibitory potential of BAY 85-3934 and M-1 (BAY 1163348) and the substrate characteristics of M-1 (BAY 1163348) towards the human uptake transporters OAT1 and OAT3	R-9680 ver2	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.11	変更なし	BAY 85-3934: In vitro studies to determine the inhibitory potential of BAY 85-3934 and M-1 (BAY 1163348) and to determine substrate characteristics of M-1 (BAY 1163348) towards the human uptake transporter hOCT2	R-9684	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] Germany	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.7.12	変更なし	BAY 85-3934: Determination of the inhibitory potential towards human BCRP using MDCKII-BCRP cells	PH-37357	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.13	変更なし	BAY 85-3934: Determination of substrate and inhibitory potential of BAY 85-3934 and BAY 1163348 for renal efflux transporters MATE1 and MATE2K	R-9692	[redacted]	20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.14	変更なし	BAY 85-3934: Evaluation of BAY 85-3934 and BAY 1163348 inhibition potential of taurocholate biliary clearance in sandwich-cultured transporter certifiedTM human hepatocytes utilizing B-CLEAR® technology	R-11081	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.1	変更なし	BAY 85-3934; Acute toxicity in the rat and mouse after oral administration and in the mouse after intravenous administration	PH-35937	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.2.1	変更なし	BAY 1053048; Subacute Toxicity Study in CD-1 Mice (2 Weeks Administration by Tap Water)	PH-36985	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.2.2	変更なし	BAY 1053048; Subcbronic Toxicity Study in CD-1 Mice (13 Weeks Daily Administration by Drinking Water)	PH-37097	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.3	変更なし	BAY 85-3934; Subacute Toxicity Study in Wistar Rats (4 Weeks Administration by Gavage and 2 Weeks Recovery Including Genotoxicity Investigation)	PH-36369	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.4	変更なし	BAY 85-3934; Repeated Dose Toxicity Study in Wistar Rats (13-Weeks Daily Administration by Gavage Followed by a 4-Weeks Recovery Period)	PH-37056	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.2.5	変更なし	BAY 1053048; Repeated Dose Toxicity Study in Wistar Rats (6-Month Daily Administration by Gavage)	PH-37098	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.6	変更なし	BAY 85-3934; Repeated Dose Systemic Toxicity Study in Beagle Dogs (4 Weeks Daily Administration by Gavage with 2 Weeks Recovery Period)	PH-36352	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.7	変更なし	BAY 85-3934; Repeated Dose Systemic Toxicity Study in Beagle Dogs (13 Weeks Daily Administration by Gavage)	PH-36672 & PH-36672A	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.8	変更なし	BAY 1053048; Repeated Dose Systemic Toxicity Study In Beagle Dogs (39-Weeks Daily Administration by Gavage)	PH-37341	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.1	変更なし	BAY 85-3934: SALMONELLA/MICROSOME TEST PLATE INCORPORATION AND PREINCUBATION METHOD	PH-35906	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.2	変更なし	Forward cell mutation assay with BAY 85-3934 at the thymidine kinase locus ($TK^{+/-}$) in mouse lymphoma L5178Y cells	A46413	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.2.1	変更なし	BAY 85-3593: MICRONUCLEUS-TEST ON THE MALE MOUSE	PH-35182	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.2.2	変更なし	BAY 85-3934: IN VIVO BONE MARROW CYTOGENETIC STUDY ON THE MALE MOUSE Revised Final Report 1st Revision of Report PH-36040 of November 5, 2009	PH-36384	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.2.3	変更なし	BAY 85-3934: UNSCHEDULED DNA SYNTHESIS TEST WITH MALE RAT LIVER CELLS IN VIVO	PH-36222	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.4.1.1	変更なし	2 Years Carcinogenicity Study in CD-1 Mice (Daily Administration by Drinking Water with Dose Adjustment)	PH-39298	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.4.1.2	変更なし	BAY 1053048: 104 Week Oral (Gavage) Administration Carcinogenicity Study in the Rat	R-13234	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (UK)	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.1.1	変更なし	BAY 85-3934; Study of Fertility and Early Embryonic Development in Rats after Oral Administration	PH-37929	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2.1	変更なし	BAY 85-3934; Prenatal Developmental Toxicity Study in Rats after Administration by Gavage (including toxicokinetics)	PH-38264	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2.2	変更なし	BAY 85-3934; Prenatal Developmental Toxicity Study in Rabbits after Administration by Gavage	PH-38267	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.3.1	変更なし	BAY 1053048: Once Daily Oral (Gavage) Dose Range Finder Study of Pre- and Postnatal Development in the Rat	R-12718	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (UK)	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.3.2	変更なし	BAY 1053048: Once Daily Oral (Gavage) Study of Pre- and Postnatal Development in the Rat	R-13169	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (UK)	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.6.1	変更なし	BAY 1053048 [Sodiumsalt of BAY 85-3934 (Molidustat)] Local tolerance study in the rabbit after single intravenous administration in the uncongested ear vein and after single paravenous administration at the hind leg	PH-37928	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.7.1	変更なし	BAY 1053048; In vitro 3T3 NRU (neutral red uptake) phototoxicity assay	PH-36905	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.1	変更なし	Erythropoiesis-Stimulating Agents － Time for a Reevaluation	Unger EF et al., N Engl J Med 2010: 362 (3): 189-192	Unger EF	－	－	－	N Engl J Med 2010: 362 (3): 189-192	－
4.3.2	変更なし	OXYGEN SENSING BY HIF HYDROXYLASES	Schofield CJ et al., Nat Rev Mol Cell Biol 2004: 5(5): 343-354	Schofield CJ	－	－	－	Nat Rev Mol Cell Biol 2004: 5(5): 343-354	－
4.3.3	変更なし	Regulated oxygen sensing by protein hydroxylation in renal erythropoietin-producing cells	Wenger RH et al., Am J Physiol Renal Physiol 2010: 298 (6): F1287-F1296	Wenger RH	－	－	－	Am J Physiol Renal Physiol 2010: 298 (6): F1287-F1296	－
4.3.4	変更なし	Induction of HIF-1α in response to hypoxia is instantaneous	Jewell UR et al., FASEB J 2001: 15(7): 1312-1314	Jewell UR	－	－	－	FASEB J 2001: 15(7): 1312-1314	－
4.3.5	変更なし	Effect of Recombinant Human Erythropoietin on New Anaemic Model Rats Induced by Gentamicin	Nagano N et al., J Pharm Pharmacol 1990: 42(11): 758-762	Nagano N	－	－	－	J. Pharm. Pharmacol. 1990: 42 (11): 758- 762	－
4.3.6	変更なし	Protracted Anemia Associated with Chronic, Relapsing Systemic Inflammation Induced by Arthropathic Peptidoglycan-Polysaccharide Polymers in Rats	Sartor RB et al., Infect Immun 1989: 57(4): 1177-1185	Sartor RB	－	－	－	Infect Immun 1989: 57(4): 1177-1185	－

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.7	変更なし	Erythropoietin Production in Patients with Chronic Renal Failure	Kato A et al., Ren Fail 1994: 16(5): 645-651	Kato A	-	-	-	Ren Fail 1994:16(5): 645-651	-
4.3.8	変更なし	Erythropoietin response to acute hypobaric or anaemic hypoxia in gentamicin-administered rats	Shimizu S et al., Acta Physiol Scand 1994: 151(2): 225-231	Shimizu S	-	-	-	Acta Physiol Scand 1994: 151(2): 225-231	-
4.3.9	変更なし	Effect of Erythropoietin on the Micronucleus Test	Suzuki Y et al., Environ Mol Mutagen. 1989:13(4): 314-318	Suzuki Y	-	-	-	Environ Mol Mutagen 1989: 13(4): 314-318	-
4.3.10	変更なし	The micronucleus test and erythropoiesis. Effects of erythropoietin and a mutagen on the ratio of polychromatic to normochromatic erythrocytes (P/N ratio)	Suzuki Y et al., Mutagenesis 1989: 4(6): 420-424	Suzuki Y	-	-	-	Mutagenesis 1989: 4(6): 420-424	-
4.3.11	変更なし	Genotoxicity of genetic recombinant human erythropoietin in a novel test system	Yajima N et al., Mutagenesis 1993: 8(3): 231-236	Yajima N	-	-	-	Mutagenesis 1993: 8(3): 231-236	-
4.3.12	変更なし	Comparative studies in induction of micronuclei by three genetically recombinant and urinary human erythropoietins	Yajima N et al., Mutagenesis 1993: 8(3): 237-241	Yajima N	-	-	-	Mutagenesis. 1993: 8(3): 237-241	-
4.3.13	変更なし	Induction of micronucleated erythrocytes by recombinant human erythropoietin	Yajima N et al., Mutagenesis 1993: 8(3): 221-229	Yajima N	-	-	-	Mutagenesis 1993: 8(3): 221-229	-

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.14	変更なし	Prior bleeding enhances the sensitivity of the in vivo micronucleus test	Hirai O et al., Mutat Res 1991: 264(3): 109-114	Hirai O	－	－	－	Mutat Res 1991: 264(3): 109-114	－
4.3.15	変更なし	Evaluation of nongenotoxic and genotoxic factors modulating the frequency of micronucleated erythrocytes in the peripheral blood of mice	Steinheider G et al., Cell Biol Toxicol 1985: 1(3): 197-211	Steinheider G	－	－	－	Cell Biol Toxicol 1985: 1(3): 197-211	－
4.3.16	変更なし	Report of the IWGT working group on strategies and interpretation of regulatory *in vivo* tests I. Increases in micronucleated bone marrow cells in rodents that do not indicate genotoxic hazards	Tweats DJ et al., Mutat Res 2007: 627(1): 78-91	Tweats DJ	－	－	－	Mutat Res 2007: 627(1): 78-91	－
4.3.17	変更なし	Von Hippel-Lindau protein in the RPE is essential for normal ocular growth and vascular development	Lange CA et al., Development 2012: 139(13): 2340-2350	Lange CA	－	－	－	Development 2012: 139(13): 2340-2350	－
4.3.18	変更なし	Pharmacogenomics of Human Uridine Diphospho-Glucuronosyltransferases and Clinical Implications	Guillemette C et al., Clin Pharmacol Ther. 2014: 96(3):324-339	Guillemette C	－	－	－	Clin Pharmacol Ther. 2014: 96(3): 324-339	－
4.3.19	変更なし	Non-linear Elimination and Protein Binding of Probenecid	Emanuelsson BM et al., Eur J Clin Pharmacol 1987: 32(4): 395-401	Emanuelsson BM	－	－	－	Eur J Clin Pharmacol 1987: 32(4): 395-401	－
4.3.20	変更なし	Inhibitory effects of p-aminohippurate and probenecid on the renal clearance of adefovir and benzylpenicillin as probe drugs for organic anion transporter (OAT) 1 and OAT3 in humans	Maeda K et al., Eur J Pharm Sci 2014: 59: 94-103	Maeda K	－	－	－	Eur J Pharm Sci 2014: 59: 94-103	－

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.21	変更なし	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interaction between Allopurinol and Probenecid in Healthy Subjects	Stocker SL et al., Clin Pharmacokinet 2008: 47(2): 111-118	Stocker SL	-	-	-	Clin Pharmacokinet 2008: 47(2): 111-118	-
4.3.22	変更なし	Identification of Hypoxia-response Element in the Human Endothelial Nitric-oxide Synthase Gene Promoter	Coulet F et al., J Biol Chem 2003: 278(47): 46230-46240	Coulet F	-	-	-	J Biol Chem 2003: 278(47): 46230-46240	-
4.3.23	変更なし	Mechanistic in vitro studies confirm that inhibition of the renal apical efflux transporter multidrug and toxin extrusion (MATE) 1, and not altered absorption, underlies the increased metformin exposure observed in clinical interactions with cimetidine, trimethoprim or pyrimethamine	Elsby R et al., Pharmacol Res Perspect 2017:5(5):1-13	Elsby R	-	-	-	Pharmacol Res Perspect 2017:5(5):1-13	-
4.3.24	変更なし	Reduction of metformin renal tubular secretion by cimetidine in man	Somogyi A et al., Br J Clin Pharmacol 1987:23:545-551	Somogyi A	-	-	-	Br J Clin Pharmacol 1987:23:545-551	-
4.3.25	変更なし	OCT2 polymorphisms and in-vivo renal functional consequence: studies with metformin and cimetidine	Wang Z et al., Pharmacogenet Genomics 2008:18:637-645	Wang Z	-	-	-	Pharmacogenet Genomics 2008:18:637-645	-
4.3.26	変更なし	Effects of a MATE protein inhibitor, pyrimethamine, on the renal elimination of metformin at oral microdose and at therapeutic dose in healthy subjects	Kusuhara H et al., Clin Pharmacol Ther 2011:89:837-844	Kusuhara H	-	-	-	Clin Pharmacol Ther 2011:89:837-844	-

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.27	変更なし	Prediction of clinical drug-drug interactions of veliparib (ABT-888) with human renal transporters (OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, and MATE2K)	Kikuchi R et al., J Pharm Sci 2013:102(12):4426-4432	Kikuchi R	-	-	-	J Pharm Sci 2013:102(12):4426-4432	-

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.1.1.1	変更なし	Single-center, randomized, open-label, two-fold crossover study to assess the absolute bioavailability of a 50 mg oral IR tablet dose of molidustat (BAY 85-3934) in comparison to an intravenous solution of molidustat in healthy male subjects	PH-38410/15556	[redacted]	2014.04 - 2014.07	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.1.2.1	変更なし	Randomized, non-blind, 4-fold crossover study to investigate safety, tolerability, pharmacodynamic effect and pharmacokinetics of BAY 85-3934 after single oral administration of a 5 mg tablet formulation (fasted) and a 20 mg tablet formulation (fasted and together with American breakfast) in comparison to the 20 mg BAY 85-3934 liquid formulation in healthy male subjects	PH-36657/14632	[redacted]	2010.10 - 2010.12	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.1.2.2	変更なし	Relative bioavailability study to investigate the pharmacokinetics, safety, tolerability, and pharmacodynamics of single oral doses of BAY 85-3934 given as 25 and 75 mg IR tablets in comparison to a 20 mg IR tablet in the fasting condition and to investigate doseproportionality at 3 different single oral IR tablet doses (25, 2x25, 75 mg) in healthy male subjects in a randomized, open-label, 4-fold crossover design	PH-37794/16500	[redacted]	2013.05 - 2013.06	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.1.2.3	変更なし	Relative bioavailability study to investigate the pharmacokinetics, safety, tolerability, and pharmacodynamics of single oral doses of molidustat given as 12.5, 50 and 75 mg IR tablets (20% drug load), and 75 and 150 mg IR tablets (40% drug load) in healthy male subjects in a randomized, open-label, five-fold cross-over design	PH-39180/17766	[redacted]	2015.09 - 2015.12	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.1.2.4	変更なし	Randomized, open-label, two-way crossover study including three parts to assess the bioequivalence between 5 mg and 12.5 mg tablets, 25 mg and 75 mg tablets of molidustat (BAY 85-3934) and to investigate the food effect on the pharmacokinetics, safety and tolerability of molidustat after single oral administration of a 50 mg tablet in Japanese healthy male adult subjects	PH-40791/19405	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG	国内	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.1.4.1	変更なし	Bioanalytical Methods and Validation Data for Clinical Studies	PH-40896	[redacted]	2019.04	Bayer AG	海外	社内報告書	参考資料	提出なし

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.1.4.2	変更なし	BAY 85-3934 and its glucuronide BAY 1163348: Method validation for the determination of BAY 85-3934 and its glucuronide BAY 1163348 in human plasma	R-9995	[redacted]	2016.01	[redacted]	海外	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.1.4.3	変更なし	BAY 85-3934 and its glucuronide BAY 1163348: Method validation for the determination of BAY 85-3934 and its glucuronide BAY 1163348 in human urine	R-11032	[redacted]	2016.04	[redacted]	海外	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.1.4.4	変更なし	Validation of a Method for the Determination of BAY85-3934 and BAY1163348 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	R-11052	[redacted]	2016.03	[redacted]	海外	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.1.4.5	変更なし	BAY 85-3934 and its glucuronide BAY 1163348: Method validation for the determination of BAY 85-3934 and its glucuronide BAY 1163348 in dialysate solutions including a cross validation	R-11248	[redacted]	2016.08	[redacted]	海外	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.1.4.6	変更なし	BAY 85-3934 and its glucuronide BAY 1163348: Cross validation of the determination of BAY 85-3934 and its glucuronide BAY 1163348 in human plasma samples	R-11249	[redacted]	2014.03 - 2016.08	[redacted]	海外	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.1.4.7	変更なし	Validation of a Method for the Determination of BAY 85-3934 and BAY 1163348 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	R-12525	[redacted]	2019.03	[redacted]	海外	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.3.1.1	変更なし	Randomized, single-blind, placebo- controlled, group-comparison dose escalation study in healthy male subjects to investigate safety, tolerability, pharmacodynamic effect and pharmacokinetics of BAY 85-3934 after single oral doses administered as oral solution	PH-36702/14626	[redacted]	2010.04 - 2010.09	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料	提出なし

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.1.2	変更なし	Randomized, single-blind, placebo-controlled, group-comparison, dose-escalation study in healthy male subjects to investigate safety, tolerability, pharmacodynamic effects, and pharmacokinetics of BAY 85-3934 after single oral doses administered as tablet formulations	PH-37401/15558	[redacted]	2011.02 - 2012.02	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.3.1.3	変更なし	Randomized, double-blind, placebo-controlled, combined single-/multiple-dose escalation, group-comparison study to investigate safety, tolerability, pharmacodynamic effect, and pharmacokinetics of BAY 85-3934 in healthy male subjects	PH-36800/15512	[redacted]	2011.01 - 2011.03	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.3.1.4	変更なし	Randomized, single-blind, placebo-controlled, combined single/multiple dose escalation, group comparison study to investigate safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of BAY 85-3934 in healthy male subjects	PH-37541/16382	[redacted]	2012.06 - 2013.06	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.3.1.5	変更なし	Single center, open-label, non-randomized, non-placebo-controlled study to investigate the metabolism, excretion pattern, mass balance, safety, tolerability and pharmacokinetics after single administration of 25 mg [14C] BAY 85-3934 (oral solution) in healthy male subjects	PH-37534/14635	[redacted]	20[redacted] - 2[redacted]	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.3.1.6	変更なし	Randomized, double-blind, placebo-controlled, combined single/multiple dose escalation, group comparison study to investigate safety, tolerability, pharmacodynamic effect and pharmacokinetics of BAY 85-3934 in Japanese healthy adult male subjects	PH-37536/15408	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer HealthCare AG	国内	社内報告書	評価資料	提出なし
5.3.3.1.7	変更なし	A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, group-comparison, single-dose escalation study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of BAY 85-3934 in Asian (Chinese) healthy adult male subjects	A59513/15352	[redacted]	2011.05 - 2011.09	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.3.2.1	変更なし	Randomized, single-blind, placebo-controlled, combined single / multiple dose escalation, group comparison study to investigate safety, tolerability, pharmacodynamic effect and pharmacokinetics of BAY 85-3934 in patients with renal anemia due to CKD (stages 3 and 4)	PH-38217/14627	[redacted]	2011.04 - 2013.05	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料	提出なし

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.2.2	変更なし	Multicenter, randomized, single-blind, placebo-controlled, combined 2-fold cross-over and group-comparison, dose-escalation study to investigate safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single oral doses of BAY 85-3934 in subjects with chronic kidney disease (CKD)	PH-37531/16370	[redacted]	2012.09 - 2013.02	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.3.3.1	変更なし	A parallel group, double-blind study to evaluate the effects of age and gender on the single-dose pharmacokinetics of BAY 85-3934, tablet formulation	PH-37109/14631	[redacted]	2011.09 - 2011.12	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.3.3.2	変更なし	Investigation of pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of molidustat (BAY 85-3934) in subjects with hepatic impairment (classified as Child Pugh A or B) and in age-, weight-, and gender-matched healthy subjects following a single oral dose in a single-center, non-randomized, non-controlled, non-blinded, observational study with group stratification	PH-38274/14634	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料	提出あり
5.3.3.3.3	変更なし	Investigation of pharmacokinetics, safety, tolerability, and pharmacodynamic effects of BAY 85-3934 in male and female subjects with renal impairment and in age- and weight-matched healthy subjects following a single oral dose of 20 mg and optionally 40 mg and 80 mg BAY 85-3934 administered as tablets in a single-center, non-randomized, non-controlled, non-blinded, observational study with group stratification	PH-38275/15557	[redacted]	2011.03 - 2013.09	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料	提出あり
5.3.3.3.4	変更なし	Investigation of pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of single oral doses of 75 mg molidustat in male and female subjects with renal impairment requiring hemo- or peritoneal dialysis compared to age- and weight-matched healthy subjects in a multicenter, non-controlled, non-blinded study with group stratification	PH-39232/17767	[redacted]	2015.01 - 2015.12	Bayer AG	海外	社内報告書	参考資料	提出あり
5.3.3.4.1	変更なし	A single-center, randomized, open label, three-way crossover interaction study to investigate the influence of a co-administration of a single dose of 10 mL Maalox and a 4- day pre- and co-treatment with omeprazole 40 mg, respectively, on the pharmacokinetics, safety, tolerability, and pharmacodynamics on a single dose of 50 mg BAY 85-3934 in healthy male subjects	A56808/14628	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer HealthCare AG	海外	社内報	参考資料	提出なし

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.4.2	変更なし	Investigation of pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of a single oral dose of 25 mg molidustat in healthy male volunteers alone and after a pre- and co-treatment with 400 mg atazanavir OD in a single-center, open-label, uncontrolled, fixed-sequence design	PH-38988/15748	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料	提出あり
5.3.3.4.3	変更なし	Randomized, non-blinded, threefold cross-over study to investigate the influence of a single dose of 150 mg molidustat (BAY 85-3934) given concomitantly or 3 h after rosuvastatin on the pharmacokinetics of a single oral dose of 5 mg rosuvastatin in comparison to a single dose of 5 mg of rosuvastatin alone in healthy male subjects	PH-37839/16555	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.3.4.4	変更なし	Randomized, open-label, three-fold crossover interaction study to investigate the influence of a co-administration of a single oral dose of 304 mg iron-II-sulfate and of a co-administration with a single oral dose of 1900 mg calcium-acetate, respectively, on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of a single oral dose of 150 mg molidustat (BAY 85-3934) in healthy male subjects	PH-38407/16922	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料	提出あり
5.3.3.4.5	変更なし	Randomized, open-label, five-fold crossover study to investigate the influence of a single dose of iron-II-sulfate given either 2 or 4 hours before or 1 hour after molidustat and of a co-administration of a single dose of iron-II-glycine-sulfate (enteric coated) on the pharmacokinetics, safety, tolerability and pharmacodynamics of a single dose of 150 mg molidustat in healthy male subjects	PH-38909/18046	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料	提出あり
5.3.3.4.6	変更なし	Randomized, open-label, four-fold crossover study to investigate the influence of a single dose of iron-II-sulfate given at different time points on the pharmacokinetics, safety, tolerability and pharmacodynamics of a single dose of 150 mg molidustat given after a breakfast in healthy male subjects	PH-39075/18047	[redacted]	2015.10 - 2015.11	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料	提出あり
5.3.3.5.1	変更なし	Exploratory population pharmacokinetic/ pharmacodynamic analysis of BAY 85-3934 (hypoxia-inducible factor - prolylhydroxylase) in the Caucasian, Chinese and Japanese healthy volunteers administered with single or multiple doses (#16966)	PH-38701/16966	[redacted]	2015.09	—	海外	社内報告書	参考資料	提出なし

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.5.2	変更なし	Comparison of two concentration-QTc analyses of BAY 85-3934 (molidustat) in Japanese subjects enrolled either in a regular phase I study (15408) or in a thorough QTc study (19408)	R-12867/19731	[redacted]	2018.1	—	海外	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.3.5.3	変更なし	Population Pharmacokinetic Analysis of Molidustat in Non-dialysis and Hemodialysis Chronic Kidney Disease Patients with Renal Anemia	R-11264/18710	[redacted]	2016.11	—	海外	社内報告書	参考資料	提出あり
5.3.3.5.4	変更なし	Population pharmacokinetic/ pharmacodynamic (meta) analysis to characterize the variability in the exposure-response of molidustat (BAY 85-3934) in CKD non-dialysis and hemodialysis patients with renal anemia based on the Phase 2 studies 15141, 15261 and 16208	PH-39403/15940 Version 2.0	[redacted]	2019.11	—	海外	社内報告書	参考資料	提出あり
5.3.3.5.5	変更なし	Population pharmacokinetic analysis of molidustat (BAY 85-3934) in Japanese chronic kidney disease patients in the phase III studies 19349, 19350, 19351, 19352 and 19353	R-13052/20044	[redacted]	2019.12	—	海外	社内報告書	参考資料	提出あり
5.3.3.5.6	変更なし	Population pharmacodynamic analysis of molidustat (BAY 85-3934) in Japanese chronic kidney disease patients in the phase III studies 19349, 19350, 19351, 19352, and 19353	R-13053/20047	[redacted]	2019.12	—	海外	社内報告書	参考資料	提出あり
5.3.4.1.1	変更なし	Molidustat thorough QT/QTc study in Japanese healthy adult male subjects Thorough QT/QTc study in Japanese subjects	PH-40297/19408	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG	国内	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.5.1.1	変更なし	A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, multicenter study to investigate the efficacy and safety of 5 fixed doses of BAY 85-3934 administered orally in the correction of anemia in pre-dialysis subjects with chronic kidney disease not currently treated with erythropoiesis-stimulating agent in Europe and Asia Pacific	PH-38680/15141	[redacted]	2014.02-2015.09	Bayer Healthcare AG	海外	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.5.1.2	変更なし	A randomized, parallel group, open-label, multicenter study to investigate the efficacy and safety of oral BAY 85-3934 and active comparator (epoetin alfa/ beta) in the maintenance treatment of subjects with anemia associated with chronic kidney disease who are on dialysis and on treatment with an erythropoiesis-stimulating agent in the United States and Japan	PH-39007/16208	[redacted]	2013.10-2015.12	Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc.	海外	社内報告書	評価資料	提出あり

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.1.3	変更なし	A randomized, parallel group, open-label, multicenter study to investigate the efficacy and safety of oral BAY 85-3934 and active comparator (darbepoetin alfa) in the maintenance treatment of anemia in pre-dialysis subjects with chronic kidney disease on darbepoetin treatment in Europe and Asia Pacific	PH-38998/15261	[redacted]	2014.01-2015.11	Bayer AG	海外	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.5.1.4	変更なし	A controlled, parallel group, open-label, multicenter extension study to investigate efficacy and safety of oral BAY 85-3934 and active comparator (epoetin alfa/beta) in the long-term treatment of subjects with anemia associated with chronic kidney disease who are on dialysis in the United States and Japan	PH-39318/16209	[redacted]	2014.02-2016.11	Bayer AG	海外	社内報告書	参考資料	提出あり
5.3.5.1.5	変更なし	A controlled, parallel group, open-label, multicenter extension study to investigate efficacy and safety of oral BAY 85-3934 and darbepoetin alfa comparator in the long-term treatment of anemia in pre-dialysis subjects with chronic kidney disease in Europe and Asia Pacific	PH-39317/15653	[redacted]	2014.06-2016.12	Bayer AG	海外	社内報告書	参考資料	提出あり
5.3.5.1.6	削除(0001)	A randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, multicenter study to investigate the efficacy and safety of oral molidustat in comparison to darbepoetin alfa in non-dialysis subjects with renal anemia who are not treated with Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs)	PH-40448/19349 (36week analysis)	[redacted]	2017.12 - 2019.05	バイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.5.1.6	新規追加(0001)	A randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, multicenter study to investigate the efficacy and safety of oral molidustat in comparison to darbepoetin alfa in non-dialysis subjects with renal anemia who are not treated with Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs)	PH-40448/19349 Amendment (36week analysis)	[redacted]	2017.12 - 2019.05	バイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.5.1.7	変更なし	A randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, multicenter study to investigate the efficacy and safety of oral molidustat in comparison to darbepoetin alfa in non-dialysis subjects previously treated with Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs)	PH-40449/19350 (36week analysis)	[redacted]	2017.12 - 2019.07	バイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料	提出あり

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.1.8	変更なし	A randomized, active-controlled, double-blinded, double-dummy, parallel-group, multicenter study to investigate the efficacy and safety of oral molidustat in comparison to darbepoetin alfa in dialysis subjects treated with Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs)	PH-40450/19352 (36week analysis)	[redacted]	2018.06 - 2019.08	バイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.5.1.9	新規追加（0001）	A randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, multicenter study to investigate the efficacy and safety of oral molidustat in comparison to darbepoetin alfa in non-dialysis subjects with renal anemia who are not treated with Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs)	PH-41089/19349 (Final analysis)	[redacted]	2017.12 - 2019.10	バイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.5.1.10	新規追加（0001）	A randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, multicenter study to investigate the efficacy and safety of oral molidustat in comparison to darbepoetin alfa in non-dialysis subjects previously treated with Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs)	PH-41298/19350 (Final analysis)	[redacted]	2017.12 - 2019.11	バイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.5.1.11	新規追加（0001）	A randomized, active-controlled, double-blinded, double-dummy, parallel-group, multicenter study to investigate the efficacy and safety of oral molidustat in comparison to darbepoetin alfa in dialysis subjects treated with Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs)	PH-41299/19352 (Final analysis)	[redacted]	2018.06 - 2019.12	バイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.5.2.1	変更なし	A single arm, multicenter study to investigate the efficacy and safety of oral molidustat in dialysis subjects with renal anemia who are not treated with Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs)	PH-40447/19351	[redacted]	2018.01 - 2018.11	バイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.5.2.2	変更なし	An open-label, multicenter study to investigate the efficacy and safety of oral molidustat in peritoneal dialysis subjects with renal anemia	PH-40451/19353	[redacted]	2018.02 - 2019.07	バイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.5.3.1	変更なし	IA-36w-1	IA-36w-1	－	－	－	海外、国内	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.5.3.2	変更なし	IA-36w-2	IA-36w-2	－	－	－	国内	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.5.3.3	変更なし	IA-36w-3	IA-36w-3	－	－	－	国内	社内報告書	評価資料	提出あり

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.3.4	変更なし	IA-36w-4	IA-36w-4	－	－	－	国内	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.5.3.5	変更なし	Ph2-adhoc	Ph2-adhoc	－	－	－	海外、国内	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.5.3.6	改訂	IA-52w-1	IA-52w-1	－	－	－	国内	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.5.3.7	新規追加（0001）	IA-52w-2	IA-52w-2	－	－	－	国内	社内報告書	評価資料	提出あり
5.4.1	変更なし	Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes	Levey AS et al., Kidney Int 2007:72(3):247-259	Levey AS	-	-	-	Kidney Int 2007:72(3):247-259	参考資料	-
5.4.2	変更なし	Chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening	Yamagata K et al., Clin Exp Nephrol 2008:12：1-8	Yamagata K	-	-	-	Clin Exp Nephrol 2008:12：1-8	参考資料	-
5.4.3	変更なし	エビデンスに基づくCKD 診療ガイドライン2018	日本腎臓学会、エビデンスに基づくCKD 診療ガイドライン2018	日本腎臓学会	-	-	-	-	参考資料	-
5.4.4	変更なし	腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン	薬食審査発0930第1号平成23年9月30日腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン	厚生労働省医薬食品局審査管理課長	-	-	-	-	参考資料	-
5.4.5	変更なし	2015年版慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン	日本透析医学会、透析会誌2016:49（2）:89-158	日本透析医学会	-	-	-	透析会誌2016:49（2）:89-158	参考資料	-
5.4.6	変更なし	The Use of Subcutaneous Erythropoietin and Intravenous Iron for the Treatment of the Anemia of Severe, Resistant Congestive Heart Failure Improves Cardiac and Renal Function and Functional Cardiac Class, and Markedly Reduces Hospitalizations	Silverberg DS et al., J Am Coll Cardiol 2000:35:1737-1744	Silverberg DS	-	-	-	J Am Coll Cardiol 2000:35:1737-1744	参考資料	-

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.7	変更なし	Reversalof Anemia by Erythropoietin Therapy Retards the Progression of Chronic Renal Failure, Especially in Nondiabetic Patients	Kuriyama S et al., Nephron 1997:77:176-185	Kuriyama S	-	-	-	Nephron 1997:77:176-185	参考資料	-
5.4.8	変更なし	Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: A randomized controlled trial	Gouva C et al., Kidney Int 2004:66:753-760	Gouva C	-	-	-	Kidney Int 2004:66:753-760	参考資料	-
5.4.9	変更なし	Anemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Diabetes: The Impact of Chronic Kidney Disease	Vlagopoulos PT et al., J Am Soc Nephrol 2005:16:3403-3410	Vlagopoulos PT	-	-	-	J Am Soc Nephrol 2005:16:3403-3410	参考資料	-
5.4.10	変更なし	Reduced Kidney Function and Anemia as Risk Factors for Mortality in Patients With Left Ventricular Dysfunction	Al-Ahmad A et al., J Am Coll Cardiol 2001:38:955-962	Al-Ahmad A	-	-	-	J Am Coll Cardiol 2001:38:955-962	参考資料	-
5.4.11	変更なし	KDOQI CLINICAL PRACTICE GUIDELINE AND CLINICAL PRACTICE RECOMMENDATIONS FOR ANEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: 2007 UPDATE OF HEMOGLOBIN TARGET	KDOQI, Am J Kidney Dis 2007:50(3):471-530	KDOQI	-	-	-	Am J Kidney Dis 2007:50(3):471-530	参考資料	-
5.4.12	変更なし	CORRECTION OF THE ANEMIA OF END-STAGE RENAL DISEASE WITH RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN	Eschbach JW et al., N Engl J Med 1987:316(2):73-78	Eschbach JW	-	-	-	N Engl J Med 1987:316(2):73-78	参考資料	-
5.4.13	変更なし	EFFECT OF HUMAN ERYTHROPOIETIN DERIVED FROM RECOMBINANT DNA ON THE ANAEMIA OF PATIENTS MAINTAINED BY CHRONIC HAEMODIALYSIS	Winearls CG et al., Lancet 1986:2(8517):1175-1178	Winearls CG	-	-	-	Lancet 1986:2(8517):1175-1178	参考資料	-
5.4.14	変更なし	Blood Pressure in Hemodiaylsis Patients During Amelioration of Anemia with Erythropoietin	Abraham PA et al., J Am Soc Nephrol 1991:2(4):927-936	Abraham PA	-	-	-	J Am Soc Nephrol 1991:2(4):927-936	参考資料	-
5.4.15	変更なし	Erythropoietin and systemic hypertension	Maschio G, Nephrol Dial Transplant 1995:10 Suppl 2:74-79	Maschio G	-	-	-	Nephrol Dial Transplant 1995:10 Suppl 2:74-79	参考資料	-

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.16	変更なし	Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease (Review)	Strippoli GF et al., Cochrane Database Syst Rev. 2006:18(4):CD003967	Strippoli GF	－	－	－	Cochrane Database Syst Rev. 2006:18(4):CD003967	参考資料	－
5.4.17	変更なし	Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis	Phrommintikul A et al., Lancet 2007:369(9559):381-388	Phrommintikul A	－	－	－	Lancet 2007:369(9559):381-388	参考資料	－
5.4.18	変更なし	Recombinant Human Erythropoietins and Cancer Patients: Updated Meta-Analysis of 57 Studies Including 9353 Patients	Bohlius J et al., J Natl Cancer Inst 2006:98(10):708-714	Bohlius J	－	－	－	J Natl Cancer Inst 2006:98(10):708-714	参考資料	－
5.4.19	変更なし	Venous Thromboembolism and Mortality Associated With Recombinant Erythropoietin and Darbepoetin Administration for the Treatment of Cancer-Associated Anemia	Bennett CL et al., JAMA 2008:299(8):914-924	Bennett CL	－	－	－	JAMA 2008:299(8):914-924	参考資料	－
5.4.20	変更なし	OXYGEN SENSING BY HIF HYDROXYLASES	Schofield CJ et al., Nat Rev Mol Cell Biol 2004:5(5):343-354	Schofield CJ	－	－	－	Nat Rev Mol Cell Biol 2004:5(5):343-354	参考資料	－
5.4.21	変更なし	Regulation of erythropoietin production is related to proximal tubular function	Eckardt KU et al., Am J Physiol. 1989:256(5 Pt 2):F942-947	Eckardt KU	－	－	－	Am J Physiol. 1989:256(5 Pt 2):F942-947	参考資料	－
5.4.22	変更なし	Erythropoietin Production in Patients with Chronic Renal Failure	Kato A et al., Ren Fail 1994:16(5):645-651	Kato A	－	－	－	Ren Fail 1994:16(5):645-651	参考資料	－
5.4.23	変更なし	腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドラインに関する質疑応答集（Q&A）について	薬食審査発0930第1号平成23年9月30日 腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドラインに関する質疑応答集（Q&A）について	厚生労働省医薬食品局審査管理課	－	－	－	－	参考資料	－
5.4.24	変更なし	Resoleved: Targeting a higher hemoglobin is associated with greater risk in patients with CKD anemia: con	Himmelfarb J et al., J Am Soc Nephrol 2009:20(7):1441-1443	Himmelfarb J	－	－	－	J Am Soc Nephrol 2009:20(7):1441-1443	参考資料	－

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.25	変更なし	Weighing the hazards of erythropoiesis stimulation in patients with cancer	Khuri FR, N Engl J Med 2007:356(24):2445-2448	Khuri FR	－	－	－	N Engl J Med 2007:356(24):2445-2448	参考資料	－
5.4.26	変更なし	Hypoxia-inducible factor activators in renal anemia: current clinical experience	Sanghani NS et al., Adv Chronic Kidney Dis 2019:26(4):253-266	Sanghani NS	－	－	－	Adv Chronic Kidney Dis 2019:26(4):253-266	参考資料	－
5.4.27	変更なし	Relationship between estimated glomerular filtration rate and cardiovascular mortality in a Japanese cohort with long-term follow-Up	Nagai K et al., PLoS One 2016:6:11(6):e0156792. doi:10.1371/journal.pone.0156792. eCollection 2016	Nagai K	－	－	－	PLoS One 2016:6:11(6):e0156792. doi:10.1371/journal.pone.0156792. eCollection 2016	参考資料	－
5.4.28	変更なし	ミルセラ注シリンジ 25μg 50μg 75μg 100μg 150μg 200μg 250μg CTD 2.7.6	中外製薬株式会社、ミルセラ注シリンジ 25μg 50μg 75μg 100μg 150μg 200μg 250μg CTD 2.7.6	中外製薬株式会社	－	－	－	－	参考資料	－