## 2.5　臨床に関する概括評価の目次

略語一覧 ..... 4
2.5.1　製品開発の根拠 ..... 7
2.5.1.1　申請医薬品の薬理学的分類 ..... 7
2.5.1.2　申請効能・効果 ..... 7
2.5.1.3　慢性腎臓病に伴う腎性貧血 ..... 7
2.5.1.4　腎性貧血の現行の主な治療法 ..... 8
2.5.1.5　臨床試験を行った科学的背景 ..... 9
2.5.1.6　臨床開発計画 ..... 10
2.5.1.7　規制当局との協議の概要 ..... 17
2.5.1.7.1　海外規制当局との協議の概要 ..... 17
2.5.1.7.2　医薬品医療機器総合機構（PMDA）との協議の概要 ..... 18
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 ..... 21
2.5.2.1　製剤開発の概観 ..... 21
2.5.2.2　食事の影響 ..... 22
2.5.2.3　絶対的バイオアベイラビリティ ..... 22
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 ..... 23
2.5.3.1　モリデュスタットの薬物動態 ..... 23
2.5.3.1.1　吸収 ..... 23
2.5.3.1.2　分布 ..... 23
2.5.3.1.3　代謝 ..... 24
2.5.3.1.4　排泄 ..... 24
2.5.3.1.5　用量比例性及び時間依存性 ..... 25
2.5.3.1.6　薬物動態へ及ぼす内因性要因 ..... 25
2.5.3.1.7　薬物相互作用 ..... 26
2.5.3.2　QT/QTc 間隔への影響 ..... 28
2.5.3.3　薬力学 ..... 28
2.5.4　有効性の概括評価 ..... 30
2.5.4.1　試験デザインの概略 ..... 30
2.5.4.2　解析方法 ..... 33
2.5.4.3　被験者の背景 ..... 34
2.5.4.4　有効性の結果 ..... 36
2.5.4.4.1　ND 患者における有効性評価 ..... 36
2.5.4.4.1.1　ND 患者における貧血改善効果 ..... 36
2.5.4.4.1.2　ND 患者における貧血改善維持効果・切替え維持効果 ..... 36

2.5.4.4.2　HD 患者における有効性評価 43
2.5.4.4.2.1　HD 患者における貧血改善効果 43
2.5.4.4.2.2　HD 患者における貧血改善維持効果・切替え維持効果 44
2.5.4.4.3　PD 患者における有効性評価 49
2.5.4.4.3.1　PD 患者における貧血改善効果 49
2.5.4.4.3.2　PD 患者における貧血改善維持効果・切換え維持効果 49
2.5.4.4.4　緊急治療により中止した被験者 51
2.5.4.4.5　部分集団解析 52
2.5.4.5　推奨用法・用量の設定根拠 52
2.5.4.5.1　ND 患者 52
2.5.4.5.1.1　ESA で未治療の場合 52
2.5.4.5.1.2　ESA から切り替える場合 53
2.5.4.5.2　HD 患者 53
2.5.4.5.2.1　ESA で未治療の場合 53
2.5.4.5.2.2　ESA から切り替える場合 53
2.5.4.5.3　PD 患者 54
2.5.4.6　効果の持続、耐薬性 54
2.5.4.7　有効性評価のまとめ 54
2.5.5　安全性の概括評価 56
2.5.5.1　同じ薬理学的分類に属する薬剤の有害作用 56
2.5.5.2　非臨床試験における毒性学的情報 56
2.5.5.3　安全性評価に用いた臨床試験 56
2.5.5.4　安全性評価の対象となった被験者の特性 59
2.5.5.5　曝露状況 59
2.5.5.6　有害事象 64
2.5.5.6.1　TEAE 64
2.5.5.6.1.1　ND 患者における TEAE 68
2.5.5.6.1.2　HD 患者における TEAE 70
2.5.5.6.1.3　PD 患者における TEAE 70
2.5.5.6.1.4　国内第Ⅲ相試験の併合解析 71
2.5.5.6.2　死亡 73
2.5.5.6.3　重篤な TEAE 74
2.5.5.6.4　治験薬の投与中止に至った TEAE 75
2.5.5.6.5　長期継続投与における有害事象 76
2.5.5.7　安全性に関する考慮事項 77

2.5.5.7.1　特に注目すべき有害事象及び主要心血管イベント〔MACE：中央判定委員が判定した有害事象のうち、心血管死又は原因不明の死亡、心筋梗塞、不安定狭心症、虚血性脳卒中（虚血性脳卒中、又は出血性梗塞を伴う虚血性脳卒中）、肺血栓塞栓症、及び急性下肢虚血〕 ..... 77
2.5.5.7.2　血栓に関する有害事象 ..... 79
2.5.5.7.3　悪性腫瘍に関する有害事象 ..... 79
2.5.5.7.4　眼に関する有害事象 ..... 81
2.5.5.7.5　腎機能低下に関する有害事象 ..... 82
2.5.5.7.6　血圧低下又はHb値低下に関する有害事象 ..... 83
2.5.5.8　臨床検査 ..... 83
2.5.5.9　バイタルサイン ..... 84
2.5.5.9.1　血圧 ..... 84
2.5.5.9.2　心拍数 ..... 84
2.5.5.10　心電図 ..... 84
2.5.5.11　特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 85
2.5.5.12　市販後データ ..... 86
2.5.5.13　安全性評価のまとめ ..... 86
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 ..... 88
2.5.6.1　治療の背景 ..... 88
2.5.6.1.1　疾患又は症状 ..... 88
2.5.6.1.2　現行の治療 ..... 88
2.5.6.2　ベネフィット ..... 89
2.5.6.3　リスク ..... 90
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 ..... 92
2.5.7　参考文献 ..... 94

## 略語一覧

| 略語 | 英語名称 | 日本語名称 |
|---|---|---|
| AUC | area under the concentration vs. time curve from zero to infinity | 投与0時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積 |
| AUC(0-24) | area under the concentration vs. time curve from 0 to 24h | 投与0時間から24時間後までの濃度－時間曲線下面積 |
| AUC(0-$t_{last}$) | area under the concentration vs. time curve from zero to the last data point | 投与0時間から最終定量可能時間までの濃度－時間曲線下面積 |
| AUC/D | AUC divided by dose | 投与量で除したAUC |
| $AUC_{norm}$ | AUC divided by dose per kg body weight | 投与量及び体重で標準化したAUC |
| BID | bis in die | 1日2回 |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [$^{14}$C] | carbon with an atomic mass of 14 | 炭素14 |
| $C_b$ | blood concentration | 全血中濃度 |
| CHMP | (European Medicines Agency's) Committee for Medical Products for Human Use | (欧州医薬品庁)ヒト用医薬品委員会 |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CKD | chronic kidney disease | 慢性腎臓病 |
| CL | total body clearance of drug | 全身クリアランス |
| CL/F | total body clearance of drug calculated after extravascular administration | 見かけの全身クリアランス |
| $CL_R$ | renal clearance of drug | 腎クリアランス |
| $C_{max}$ | maximum observed concentration | 最高濃度 |
| $C_{max}/D$ | $C_{max}$ divided by dose | 投与量で除した$C_{max}$ |
| $C_{max,md}/D$ | $C_{max}$ divided by dose after multiple dose | 反復投与後の投与量で除した$C_{max}$ |
| $C_{max,norm}$ | $C_{max}$ divided by dose per kg body weight | 投与量及び体重で標準化した$C_{max}$ |
| $C_p$ | plasma concentration | 血漿中濃度 |
| eGFR | estimated glomerular filtrationrate | 推算糸球体ろ過量 |
| EOF | end of follow-up | 追跡調査終了時 |
| EOT | end of treatment | 治験薬投与終了 |
| EPO | erythropoetin | エリスロポエチン |
| ESA | erythropoiesis-stimulating agent | 赤血球造血刺激因子 |
| ESRD | end stage renal disease | 末期腎不全 |
| FAS | full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| $f_u$ | fraction of unbound drug | 非結合型分率 |
| GCP | Good Clinical Practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| GFR | glomerular filtration rate | 糸球体濾過量 |
| Hb | hemoglobin | ヘモグロビン |

| 略語 | 英語名称 | 日本語名称 |
|---|---|---|
| HbS | hemoglobin stabilization | （試験 15653）Hb 値安定化 |
| HbSS | hemoglobin stabilization safety set | （試験 15653）HbS 安全性解析対象集団 |
| HD | hemodialysis | 血液透析 |
| HIF | hypoxia-inducible factor | 低酸素誘導因子 |
| HIF-PH | hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase | 低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素 |
| $IC_{50}$ | half maximal inhibitory concentration | 50%阻害濃度 |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | 医薬品規制調和国際会議 |
| ICH GCP | ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice | |
| IL-6 | interleukin 6 | インターロイキン 6 |
| ITT | intention-to-treat | － |
| iv | intravenous | 静脈内 |
| LS-mean | least square mean | 最小二乗平均 |
| M-1 | N-glucuronide of molidustat | N-グルクロン酸抱合体 |
| MACE | major adverse cardiovascular events | 主要心血管イベント |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | 医薬品規制用語集 |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| ND | non-dialysis | 保存期慢性腎臓病 |
| OD | once daily | 1 日 1 回 |
| PD | peritoneal dialysis | 腹膜透析 |
| PDV | premature discontinuation visit | 治験薬投与中止時 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PKPD | pharmacokinetic(s)/pharmacodynamic(s) | 薬物動態－薬力学 |
| po | per os | 経口投与 |
| PPS | per protocol set | 治験実施計画書に適合した対象集団 |
| PTH | parathyroid hormone | 副甲状腺ホルモン |
| QoL | Quality of Life | 生活の質 |
| QT | QT interval | QT 間隔 |
| QTc | QT interval corrected | 補正 QT 間隔 |
| QTcF | QT interval corrected by Fridericia's formula | 補正 QT 間隔（Fridericia 法） |
| REP cell | renal erythropoietin-producing cell | 腎エリスロポエチン産生細胞 |
| rHuEPO | recombinat human erythropoietin | 遺伝子組換えヒトエリスロポエチン |
| SAF | safety analysis set | 安全性解析対象集団 |
| sc | subcutaneous | 皮下 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| SMQ | standardised MedDRA Queries | MedDRA 標準検索式 |
| TEAE | treatment-emergent adverse event | 治験薬投与下で発現した有害事象 |
| $t_{1/2}$ | half-life associated with the terminal slope | 終末相における消失半減期 |
| $t_{max}$ | time to reach maximum concentration | 最高濃度到達時間 |

| 略語 | 英語名称 | 日本語名称 |
|---|---|---|
| TSH | thyroid stimulating hormone | 甲状腺刺激ホルモン |
| TSQM | Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication | 治療満足度アンケート |
| UACR | urine albumin/creatinine ratio | 尿中アルブミン／クレアチニン比 |
| UGT | uridine diphosphate glucuronosyltransferase | ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 |
| VEGF | vascular endothelial growth factor | 血管内皮増殖因子 |
| $V_{ss}$ | volume of distribution at steady state | 定常状態における分布容積 |
| $V_{ss}/F$ | apparent volume of distribution at steady state | 見かけの定常状態における分布容積 |
| $V_z$ | volume of distribution during terminal phase | 終末相における分布容積 |

# 2.5　臨床に関する概括評価

## 2.5.1　製品開発の根拠

### 2.5.1.1　申請医薬品の薬理学的分類

モリデュスタットは、Bayer 社で合成された低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（HIF-PH）阻害薬であり、ナトリウム塩であるモリデュスタットナトリウムとして開発された（図 2.5.1-1）。一般名は、モリデュスタットナトリウム（JAN）及び molidustat（INN）である。

HIF-PH は細胞内の酸素センサーであり、通常の酸素濃度ではエリスロポエチン（EPO）の主要な転写活性化因子である低酸素誘導因子（HIF）を分解する。一方、低酸素状態では HIF-PH が不活化し HIF が分解されないために EPO 遺伝子の転写スイッチが入り、赤血球産生の増加によって低酸素状態に対する代償反応を惹起する。HIF-PH の阻害薬であるモリデュスタットは内因性 EPO 遺伝子発現を誘導するため、腎性貧血に対する有望な治療選択肢となることが期待される。モリデュスタットは、服薬利便性の観点から経口投与可能な製剤として開発を行った。

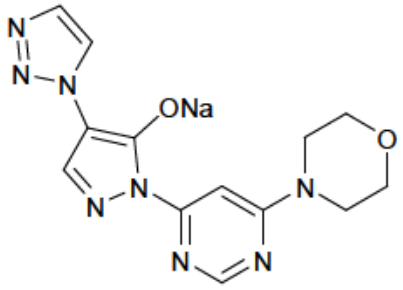



**図 2.5.1-1　モリデュスタットナトリウムの構造式**

### 2.5.1.2　申請効能・効果

申請効能・効果は、「腎性貧血」である。

### 2.5.1.3　慢性腎臓病に伴う腎性貧血

慢性腎臓病（CKD）は、糸球体濾過量（GFR）を指標として 3 ヵ月以上持続する腎機能障害と定義される、進行性の疾患である。CKD は、GFR と病態の進行度によりステージ 1 から 5 までの段階に重症度分類される。CKD ステージ 5 に相当する末期腎不全（ESRD）では、GFR が永続的に低下しており、透析なしでは生存が難しい[1)]。CKD の基礎にある原因は様々であるが（糖尿病及び高血圧症が主要危険因子）、腎機能障害は共通する病態生理学的機序により、更なる血圧上昇、炎症・代謝性障害、心血管疾患リスクの増加をもたらす。

近年、世界的に CKD 患者は増加しており、ESRD に進行し腎代替療法を要する患者の増加も著しい。本邦においても同様に、年々増加傾向である[2)]。日本腎臓学会編「CKD 診療ガイド 2018」によると、CKD 患者は 1330 万人と推計されている[3)]。本邦における腎性貧血患者数は、日本人では血清クレアチニン 2mg/dL 未満、GFR30mL/min 以上の患者でも腎性貧血があることを考慮すると、基礎疾患である慢性腎臓病患者数から 30 万人以上と推測される[4)]。

貧血は、血液中のヘモグロビン（Hb）濃度が減少している状態であり、CKD 患者でみられる腎性貧血とは、腎での EPO 産生能の低下による貧血と定義される。日本透析医学会による 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」[5]において、「腎性貧血とは、腎臓においてヘモグロビンの低下に見合った十分量の EPO が産生されないことによってひき起こされる貧血であり、貧血の主因が CKD 以外に求められないもの」と述べられている。通常、腎臓の尿細管間質の REP（renal erythropoietin-producing cell）細胞で産生された EPO が、骨髄の赤芽球前駆細胞に作用して造血を亢進させる。しかし、CKD 患者では REP 細胞が筋線維芽細胞に形質転換し、Hb 値の低下が発生しても、EPO 増加による貧血からの回復フィードバックが十分にかからず、EPO 産生増加の反応が相対的に低下し貧血状態が持続することになる。これは、血液中の酸素濃度の低下を腎臓の細胞内酸素センサーである HIF-PH が感知し、HIF による、核内 EPO 遺伝子の転写活性化を通じ EPO 産生を誘導するといった一連のシステムがうまく作動しないためである。更に、腎不全状態では尿毒症性物質の一部が赤血球膜の脆弱化や寿命の短縮に関与すること、栄養障害により鉄やアミノ酸といった造血に必要な基質が不足すること、血液透析（以下、「HD」）患者では血液ポンプ内での機械的溶血や回路内残血なども要因となる。

また、貧血は独立した CKD の進行要因であり、貧血を赤血球造血刺激因子製剤（ESA）などにより積極的に是正すると、腎機能悪化の進行を遅延・抑制できることも報告されている[6,7,8]。更に、CKD に合併した貧血は心不全の独立した増悪因子であり[9,10]、貧血の治療により生命予後の改善が期待できることが示されている。米国 National Kidney Foundation による The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative ガイドラインでも、CKD 患者の貧血は QOL の低下や入院の増加、死亡率や心血管イベントといった有害な転帰に関連しているため ESA により治療すべきと推奨している[11]。

### 2.5.1.4 腎性貧血の現行の主な治療法

腎性貧血に対する薬物治療として、ESA が使用されている。ESA は腎臓で産生される EPO と類似の構造を持つペプチド製剤で、骨髄中の赤芽球系前駆細胞に働き、赤血球への分化と増殖を促すことで、腎性貧血を改善する。一般に、CKD 患者において、腎性貧血の頻度はステージ 3（eGFR＜60mL/min/1.73m$^2$）から増加し、ステージ 5（eGFR＜15mL/min/1.73m$^2$）ではほとんどの患者で発症し ESA 治療が必要になる。

国内の腎性貧血の治療に関しては、最初の ESA として遺伝子組換えヒト EPO（rhEPO）（エポエチン アルファ及びベータ）が 1990 年に透析患者の腎性貧血に対する治療薬として承認され、エポエチン ベータが 1994 年、エポエチン アルファが 1995 年に保存期 CKD 患者（ND 患者）の腎性貧血にも使用できるようになった。ESA による治療が開発される以前、唯一の貧血治療方法は輸血であったが、ESA 導入以降、輸血の必要性は著明に低下した。第二世代の ESA であるダルベポエチン アルファ（以降、ダルベポエチン）は半減期がより長く、投与頻度を減らしてもエポエチン アルファと同様の効果が得られる製品で、2007 年に透析患者の腎性貧血で、2010 年に ND 患者の腎性貧血で使用できるようになった。また、ダルベポエチンよりも更に半減期の長いエポエチン ベータ ペゴルも開発され、2011 年より国内でも使用可能となった。ESA による CKD の貧血の回復に関する初期の報告[12,13]以来、国内外において、ESA は腎性貧血患者に対する治療に用いられてきたが、以下のような懸念がある。

- 内因性 EPO と交差反応する外因性 EPO に対する抗体が引き起こす赤芽球癆が深刻な問題となっている。
- ESA 治療は、CKD 患者の 20%～30%で、高血圧の発症あるいは既存高血圧の悪化を伴うが[14,15,16]、その根底にある機序はよくわかっていない。血管内皮の EPO 受容体が、慢性的な

間欠投与時に起こる非生理学的な高い EPO ピーク濃度で活性化されることが推測されている。

- 5,000 人を超える CKD 患者を対象とした無作為化比較試験のメタ解析の結果、ESA 高用量群は低用量群と比べて死亡率が高いことが示された[17]。
- 約 1 万人の癌患者を対象としたメタ解析で、ESA 治療により血栓症リスクが増加することが示された[18]。
- ESA は腫瘍の進行を促す可能性を示唆するエビデンスがある。これは、進行性の乳癌、頭頸部癌、リンパ系悪性腫瘍、非小細胞肺癌の患者を対象とした臨床試験で示された[19]。
- ESA 抵抗性貧血患者の存在（鉄欠乏、炎症、感染症など）
- ESA 投与による ND 患者及び腹膜透析患者における来院頻度の増加
- 静脈、皮下投与時の感染リスクの増加
- 注射の調剤に要する医療従事者の業務負荷
- 注射時の針刺し等の医療事故

これらの問題点の改善を望む医療ニーズに応える経口投与可能な新規の治療薬として、HIF-PH 阻害による内因性 EPO を誘導する HIF-PH 阻害薬が開発されてきた。アステラス製薬、アストラゼネカ、FibroGen 社が開発している HIF-PH 阻害薬のロキサデュスタットが、2018 年に中国において、2019 年 9 月に本邦にて、透析患者に対して承認されている。

### 2.5.1.5 臨床試験を行った科学的背景

CKD 患者では REP 細胞の筋線維芽細胞への形質転換が貧血の原因となる（2.5.1.3）。また、EPO 発現の調節は、酸素供給に対する反応と密接に関連している。EPO 遺伝子発現活性化の主要な因子である HIF-PH は細胞内酸素センサーであり、通常の酸素濃度では HIF の分解を誘導するが、低酸素状態では HIF-PH は不活化し、HIF の分解は起こらない。その結果、EPO 遺伝子の転写のスイッチが入り、赤血球産生の増加によって低酸素状態に対する代償反応を惹起する[20]。この機序は、機能障害のある腎臓にも残存しているが、腎機能が低下している状態では腎臓での酸素消費が低下しているため、上記の代償反応が起こりにくくなり EPO 発現が不十分で低レベルとなる[21,22]。EPO 遺伝子発現の負の制御因子としての HIF-PH の中心的役割が同定されたことにより、HIF-PH 阻害薬は低酸素状態の模倣による内因性 EPO の誘導に適しており、貧血治療に有用である。また、ESA 抵抗性の主たる要因である鉄欠乏及び炎症に関して、炎症時には IL-6 の放出によりヘプシジンが増加することによりヘモグロビンの合成が抑制されることが知られているが、HIF-PH 阻害薬はヘプシジンの産生を抑制することで鉄の利用効率を高めることが明らかにされている。そのため、高用量の ESA が必要であった患者や ESA 抵抗性貧血を有する患者においても、HIF-PH 阻害薬は貧血改善効果を示す可能性がある。また、HIF-PH 阻害薬は経口投与であるため、注射剤で問題となる、感染リスク、調剤による医療従事者の業務負荷、針刺しなどの医療事故を無くすことが可能である。

モリデュスタットは、Bayer 社で合成された HIF-PH 阻害薬であり、腎性貧血に対する有望な治療選択肢となることが期待される。ESA の投与経路は静脈内投与あるいは皮下投与であるが、モリデュスタットは 1 日 1 回の経口投与可能な錠剤であることから、投与時に痛みを伴わず、投与のための通院が不要であるという利便性を有する。モリデュスタット投与により誘導される EPO

は内因性で生理的なレベル内と考えられ、既存の ESA 治療で指摘されるような外因性 EPO の投与による影響はないと考える。内因性 EPO に交差反応する外因性 EPO に対する抗体を産生させないというベネフィットがある。

以上より、モリデュスタットは、1 日 1 回の経口投与により ESA と同様の臨床的有用性を示し、加えて現在の腎性貧血治療に対するアンメットメディカルニーズにも応えることができ、ESA と同様に腎性貧血に対する第一選択薬になると考え、開発を行った。なお、本邦で想定されるモリデュスタットの使用患者数は、[redacted]人と推定される。

### 2.5.1.6　臨床開発計画

モリデュスタットの臨床開発計画の概要を表 2.5.1-1 に示す。これらの試験はすべて ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice（ICH GCP）、ヘルシンキ宣言、及び試験実施時点で適用を受ける当該国の法規制に従って実施した。

モリデュスタットの臨床試験は、20[redacted]年[redacted]月より開始した。国外において、健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験及び腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験を実施し、モリデュスタットを単回及び反復経口投与したときの薬物動態及び薬力学を評価した。更に、特殊集団を対象とした薬物動態試験及び薬物相互作用試験を実施し、内因性及び外因性要因がモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響を検討した。国内においては、日本人健康男性被験者を対象とした単回／反復投与第Ⅰ相試験（試験 15408）、QT 間隔（QT）／補正 QT 間隔（QTc）評価試験（試験 19408）、並びに、最終製剤を用いた生物学的同等試験及び食事の影響試験（試験 19405）を実施した（2.7.1、2.7.2）。

国内及び国外第Ⅰ相試験においてモリデュスタットの忍容性及び安全性が確認されたことから、腎性貧血患者を対象とした臨床開発計画を策定した。各国規制当局との協議における助言を踏まえ（2.5.1.7）、5 つの国際共同第Ⅱ相試験を計画した。国際共同第Ⅱ相試験の実施地域は、日本、米国及び欧州のガイドライン及び ESA の添付文書における目標 Hb 値の差異を考慮して選択され（2.7.3.1.3）、ND 患者を対象とした試験（試験 15141、試験 15261 及び試験 15653）は欧州及び日本を含むアジアで実施し、HD 患者を対象とする試験（試験 16208 及び試験 16209）は米国及び日本で実施することとして、国内外被験者の目標 Hb 値を統一して、民族差の有無を評価した。その後、[redacted]に実施した[redacted]との協議の結果（2.5.1.7）[redacted]が決定された。

一方、日本では開発を継続することとし、国内ガイドライン、医療環境及び規制要件を考慮した。国内第Ⅲ相試験 5 試験（ND 患者を対象とした試験 19349 及び試験 19350、HD 患者を対象とした試験 19351 及び試験 19352、並びに、PD 患者を対象とした試験 19353）を実施した。

日本を含む国際共同試験及び国内試験は、腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン[4)]及びその Q&A[23)]（平成 23 年 9 月 30 日付、事務連絡）に基づいて計画し実施した。このガイドラインは、腎性貧血治療薬の有効性及び安全性を患者集団において客観的に評価し、その臨床的有用性を確認することを目的としており、その記載を踏まえて以下のように計画した。

- 対象患者については、HD 患者、ND 患者、PD 患者で別々に試験を実施した。
- 切替え維持効果を確認するために、既承認の腎性貧血治療薬により Hb 値が安定して維持されている患者を対象に、既承認薬からモリデュスタットへ切り替えた後の Hb 値が、切り替える前と同様に目標範囲内に安定して維持されるかを検討した。

- 貧血改善効果を確認するために、投与開始初期の用法・用量、有効性及び安全性を確認する目的として、未治療又は既承認薬を一定期間ウォッシュアウトした患者を対象にモリデュスタットの使用を開始し、Hb 値の上昇により貧血改善効果を検討した。

- 腎性貧血治療ガイドライン等を参考に Hb 値の急激な上昇がないように、モリデュスタットの薬物動態及び薬力学的反応の関係から投与量を注意深く設定した（2.7.3.4）。

- 試験ごとに、主要評価項目として、評価期間中の平均 Hb 値、評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量、Hb 値の上昇速度、レスポンダー割合を設定して、有効性の評価を行った（2.7.3.1）。

なお、個々の試験のデザイン及びその設定根拠については、2.7.3.1 に記載した。

国内第Ⅲ相試験 5 試験のうち、試験 19349、試験 19350 及び試験 19352 について、主要評価項目は 36 週までのデータで定義されており、試験の主目的も 36 週までのデータで達成できることから、これらの試験については 36 週までの試験成績を用いて製造販売承認申請し、最終解析の 52 週までの長期安全性成績は審査期間中に提出した。

**表 2.5.1-1　臨床試験一覧**

| 相 | 試験番号／報告書番号／参照項目 | 資料区分 | 試験目的 | 試験デザイン | 対象 | 投与例数 | 用法・用量／投与期間 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅰ相 | 試験 15556／PH-38410／5.3.1.1.1 | 参考資料 | 絶対的 BA、安全性、忍容性及び薬力学 | パート 1：非無作為化、非盲検、非対照、用量漸増、群間比較<br>パート 2：無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー | 外国人健康男性被験者 | 28 例 | 静脈内投与：1、5、25mg<br>経口投与：50mg（25mg 錠）／単回投与 |
| 第Ⅰ相 | 試験 14632／PH-36657／5.3.1.2.1 | 参考資料 | 相対的 BA、食事の影響、安全性、忍容性及び薬力学 | 無作為化、非盲検、4 群 4 期クロスオーバー | 外国人健康男性被験者 | 12 例 | 経口投与：5mg（絶食下）、20mg（絶食下／食後）<br>経口液剤 20mg（絶食下）／単回投与 |
| 第Ⅰ相 | 試験 16500／PH-37794／5.3.1.2.2 | 参考資料 | 相対的 BA、用量比例性、安全性、忍容性及び薬力学 | 無作為化、非盲検、4 群 4 期クロスオーバー | 外国人健康男性被験者 | 16 例 | 経口投与：20、25、50（25mg 錠 2 錠）、75mg／単回投与 |
| 第Ⅰ相 | 試験 17766／PH-39180／5.3.1.2.3 | 参考資料 | 相対的 BA、安全性、忍容性、薬力学及び用量比例性 | 無作為化、非盲検、5 群 5 期クロスオーバー | 外国人健康男性被験者 | 15 例 | 経口投与：12.5、50、75（処方番号[redacted]）、75（処方番号[redacted]）、150mg／単回投与 |
| 第Ⅰ相 | 試験 19405／PH-40791／5.3.1.2.4 | 評価資料 | 生物学的同等性、食事の影響、安全性、忍容性及び代謝物の薬物動態 | 無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー | 日本人健康男性被験者 | 116 例 | 経口投与：25mg（5mg 錠 5 錠、12.5mg 錠 2 錠）及び 75mg（25mg 錠 3 錠、75mg 錠 1 錠、絶食下）、50mg（50mg 錠 1 錠、絶食下／食後）／単回投与 |
| 第Ⅰ相 | 試験 14626／PH-36702／5.3.3.1.1 | 参考資料 | ヒト初回投与、薬物動態、薬力学、安全性、忍容性 | 無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増、群間比較 | 外国人健康男性被験者 | 59 例 | 経口投与：モリデュスタット液剤又はプラセボ、5、12.5、25、37.5、50mg／単回投与 |
| 第Ⅰ相 | 試験 15558／PH-37401／5.3.3.1.2 | 参考資料 | 薬物動態、薬力学、安全性、忍容性 | 無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増、群間比較 | 外国人健康男性被験者 | 55 例 | 経口投与：モリデュスタット 50、75、100、125、180mg 又はプラセボ／単回投与 |
| 第Ⅰ相 | 試験 15512／PH-36800／5.3.3.1.3 | 参考資料 | 薬物動態、薬力学、安全性、忍容性 | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、群間比較 | 外国人健康男性被験者 | 48 例 | 経口投与：モリデュスタット 5、10、25、50mg 又はプラセボ／単回投与及び反復投与 5 日間 |

**表 2.5.1-1　臨床試験一覧（続き）**

| 相 | 試験番号／報告書番号／参照項目 | 資料区分 | 試験目的 | 試験デザイン | 対象 | 投与例数 | 用法・用量／投与期間 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅰ相 | 試験 16382／PH-37541／5.3.3.1.4 | 参考資料 | 薬力学、安全性、忍容性及び薬物動態 | 無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増、群間比較 | 外国人健康男性被験者 | 95 例 | 経口投与：モリデュスタット 100、150、200mg（OD）、25、50、75mg（BID）又はプラセボ／単回投与（第 1 日）・反復投与（第 3～9 日）7 日間 |
| 第Ⅰ相 | 試験 14635／PH-37534／5.3.3.1.5 | 参考資料 | 薬物動態、代謝、排泄、安全性、忍容性 | 非盲検、非無作為化、非対照、マスバランス | 外国人健康男性被験者 | 4 例 | 経口投与：［$^{14}$C］25mg PEG 経口液剤／単回投与 |
| 第Ⅰ相 | 試験 15408／PH-37536／5.3.3.1.6 | 評価資料 | 薬物動態、薬力学、安全性、忍容性 | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、群間比較 | 日本人健康男性被験者 | 96 例 | 第 0 日<br>経口投与：モリデュスタット 5、25、50、75、100、125、150mg（5、20mg 錠）又はプラセボ／単回投与<br>第 2～6 日<br>経口投与：モリデュスタット 5、25、50、75、100、125、150mg（5、20mg 錠）OD、50mg（5、20mg 錠）BID 又はプラセボ／反復投与 5 日間 |
| 第Ⅰ相 | 試験 15352／A59513／5.3.3.1.7 | 参考資料 | 薬物動態、薬力学、安全性、忍容性 | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増 | 中国人健康男性被験者 | 36 例 | 経口投与：モリデュスタット 5、25、50mg 又はプラセボ／単回投与 |
| 第Ⅰ相 | 試験 14627／PH-38217／5.3.3.2.1 | 参考資料 | 薬力学、薬物動態、安全性、忍容性：腎性貧血患者 | 無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増、群間比較 | 外国人腎性貧血 CKD 患者 | 44 例 | 経口投与：モリデュスタット 5、10、25、50、75mg（OD）又はプラセボ／単回投与及び反復投与 12 日間 |
| 第Ⅰ相 | 試験 16370／PH-37531／5.3.3.2.2 | 参考資料 | 薬物動態、薬力学、安全性、忍容性：腎障害の影響 | 無作為化、単盲検、プラセボ対照、2 群 2 期クロスオーバー、用量漸増 | 外国人 CKD 患者 | 48 例 | 経口投与：モリデュスタット 40、80、120、160mg 又はプラセボ／単回投与 |

**表 2.5.1-1　臨床試験一覧（続き）**

| 相 | 試験番号／報告書番号／参照項目 | 資料区分 | 試験目的 | 試験デザイン | 対象 | 投与例数 | 用法・用量／投与期間 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅰ相 | 試験 14631／PH-37109／5.3.3.3.1 | 参考資料 | 薬物動態、安全性、忍容性：年齢及び性別の影響 | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 | 外国人高齢、非高齢被験者 | 48 例 | 経口投与：モリデュスタット 20mg 又はプラセボ／単回投与 |
| 第Ⅰ相 | 試験 14634／PH-38274／5.3.3.3.2 | 参考資料 | 薬物動態、薬力学、安全性、忍容性：肝障害の影響 | 非無作為化、非対照、非盲検、群間層別 | 外国人肝障害患者、健康被験者 | 27 例 | 経口投与：25mg／単回投与 |
| 第Ⅰ相 | 試験 15557／PH-38275／5.3.3.3.3 | 参考資料 | 薬物動態、薬力学、安全性、忍容性：腎障害の影響 | 非無作為化、非対照、非盲検、群間層別 | 外国人腎障害患者、健康被験者 | 56 例 | 経口投与：20、40mg／単回投与 |
| 第Ⅰ相 | 試験 17767／PH-39232／5.3.3.3.4 | 参考資料 | 薬物動態、薬力学、安全性、忍容性：腎透析の影響 | 非対照、非盲検、群間層別 | 外国人腎透析患者、健康被験者 | 40 例 | 経口投与：75mg／単回投与 |
| 第Ⅰ相 | 試験 14628／A56808／5.3.3.4.1 | 参考資料 | 薬物動態、薬力学、安全性、忍容性：薬物相互作用（酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム、オメプラゾール） | 無作為化、非盲検、3 群 3 期クロスオーバー | 外国人健康男性被験者 | 12 例 | 経口投与：モリデュスタット 50mg 及び酸化アルミニウム 900mg・水酸化マグネシウム 600mg／単回投与<br>オメプラゾール 40mg（OD）／反復投与 5 日間 |
| 第Ⅰ相 | 試験 15748／PH-38988／5.3.3.4.2 | 参考資料 | 薬物動態、薬力学、安全性、忍容性：薬物相互作用（アタザナビル） | 非盲検、非対照、投与順序固定 | 外国人健康男性被験者 | 14 例 | 経口投与：モリデュスタット 25mg／単回投与<br>アタザナビル 400mg（OD）／反復投与 5 日間 |
| 第Ⅰ相 | 試験 16555／PH-37839／5.3.3.4.3 | 参考資料 | 薬物動態：薬物相互作用（ロスバスタチン） | 無作為化、非盲検、3 群 3 期クロスオーバー | 外国人健康男性被験者 | 15 例 | 経口投与：モリデュスタット 150mg 及びロスバスタチン 5mg／単回投与 |

**表 2.5.1-1　臨床試験一覧（続き）**

| 相 | 試験番号／報告書番号／参照項目 | 資料区分 | 試験目的 | 試験デザイン | 対象 | 投与例数 | 用法・用量／投与期間 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅰ相 | 試験 16922／PH-38407／5.3.3.4.4 | 参考資料 | 薬物動態、薬力学、安全性、忍容性：薬物相互作用（硫酸鉄、酢酸カルシウム） | 無作為化、非盲検、非対照、3 群 3 期クロスオーバー | 外国人健康男性被験者 | 15 例 | 経口投与：モリデュスタット 150mg、硫酸鉄 304mg、酢酸カルシウム 1900mg／単回投与 |
| 第Ⅰ相 | 試験 18046／PH-38909／5.3.3.4.5 | 参考資料 | 薬物動態、薬力学、安全性、忍容性：薬物相互作用（硫酸鉄、硫酸鉄グリシン） | 無作為化、非盲検、5 群 5 期クロスオーバー | 外国人健康男性被験者 | 15 例 | 経口投与：モリデュスタット 150mg、硫酸鉄 304mg、硫酸鉄グリシン 567.7mg／単回投与 |
| 第Ⅰ相 | 試験 18047／PH-39075／5.3.3.4.6 | 参考資料 | 薬物動態、薬力学、安全性、忍容性：薬物相互作用（硫酸鉄） | 無作為化、非盲検、4 群 4 期クロスオーバー | 外国人健康男性被験者 | 12 例 | 経口投与：モリデュスタット 150mg、硫酸鉄 304mg／単回投与 |
| 第Ⅰ相 | 試験 19408／PH-40297／5.3.4.1.1 | 評価資料 | QT/QTc 評価、薬物動態、安全性、忍容性 | パート 1<br>無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、群間比較<br>パート 2<br>無作為化、プラセボ及び陽性対照、4 群 4 期クロスオーバー | 日本人健康男性被験者 | パート 1：18 例<br>パート 2：60 例 | パート 1<br>経口投与：モリデュスタット 300、400mg 又はプラセボ／単回投与<br>パート 2<br>経口投与：モリデュスタット 100、300mg 又はプラセボ、モキシフロキサシン 400mg／単回投与 |
| 第Ⅱ相 | 試験 15141／PH-38680／5.3.5.1.1 | 評価資料 | 有効性（貧血改善）及び安全性 | 国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較 | 保存期 CKD 患者（日本、韓国、オーストラリア、及び欧州） | 121 例 | モリデュスタット：固定用量 25mg OD、50mg OD、75mg OD、25mg BID、50mg BID；po<br>プラセボ：BID；po<br>／16 週間 |

**表 2.5.1-1　臨床試験一覧（続き）**

| 相 | 試験番号／報告書番号／参照項目 | 資料区分 | 試験目的 | 試験デザイン | 対象 | 投与例数 | 用法・用量／投与期間 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅱ相 | 試験 15261／PH-38998／5.3.5.1.3 | 評価資料 | 有効性（切替え維持）及び安全性 | 国際共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較 | 保存期 CKD 患者（日本韓国、オーストラリア及び欧州） | 124 例 | モリデュスタット：開始用量：25、50、75mg OD；po<br>用量調節範囲：15～150mg OD；po<br>ダルベポエチン アルファ：各国の添付文書に従い iv 又は sc／16 週間 |
| 第Ⅱ相 | 試験 15653／PH-39317／5.3.5.1.5 | 参考資料 | 有効性及び安全性 | 国際共同、非盲検、実薬対照、並行群間比較、長期継続 | 保存期 CKD 患者（日本、韓国及び欧州） | 160 例 | モリデュスタット：15～150mg OD；po<br>ダルベポエチン アルファ：各国の添付文書に従い iv 又は sc／6～最長 36 ヵ月 |
| 第Ⅱ相 | 試験 16208／PH-39007／5.3.5.1.2 | 評価資料 | 有効性（切替え維持）及び安全性 | 国際共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較 | 血液透析患者（日本及び米国） | 199 例 | モリデュスタット：開始用量：25、50、75、150mg OD；po<br>用量調節範囲：15～200mg OD；po<br>エポエチン アルファ又はベータ：各国の添付文書に従い iv 又は sc／16 週間 |
| 第Ⅱ相 | 試験 16209／PH-39318／5.3.5.1.4 | 参考資料 | 有効性及び安全性 | 国際共同、非盲検、実薬対照、並行群間比較、長期継続 | 血液透析患者（日本及び米国） | 87 例 | モリデュスタット：15～200mg OD；po<br>エポエチン アルファ又はベータ：各国の添付文書に従い iv 又は sc／6～最長 36 ヵ月 |
| 第Ⅲ相 | 試験 19349／PH-40448、PH-41089／5.3.5.1.6、5.3.5.1.9 | 評価資料 | 有効性（貧血改善、改善維持）及び安全性 | 多施設共同、無作為化、非盲検<br>実薬対照、並行群間比較、非劣性検証 | 日本人保存期 CKD 患者 | 161 例 | モリデュスタット：開始用量：25mg OD；po<br>用量調節範囲：5～200mg OD；po<br>ダルベポエチン アルファ：開始用量：2 週に 1 回 30μg；sc<br>用量調節範囲：2 週に 1 回又は 4 週に 1 回 15～180μg；sc／52 週間 |

**表 2.5.1-1　臨床試験一覧（続き）**

| 相 | 試験番号／報告書番号／参照項目 | 資料区分 | 試験目的 | 試験デザイン | 対象 | 投与例数 | 用法・用量／投与期間 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅲ相 | 試験 19350／PH-40449、PH-41298／5.3.5.1.7、5.3.5.1.10 | 評価資料 | 有効性（切替え維持）及び安全性 | 多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較、非劣性検証 | 日本人保存期 CKD 患者 | 164 例 | モリデュスタット：開始用量[a]：25 又は 50mg OD；po<br>用量調節範囲：5～200mg OD；po<br>ダルベポエチン アルファ：開始用量：2 週に 1 回又は 4 週に 1 回 15～180μg；sc／52 週間<br>用量調節範囲：同上 |
| 第Ⅲ相 | 試験 19351／PH-40447／5.3.5.2.1 | 評価資料 | 有効性（貧血改善）及び安全性 | 多施設共同、非盲検、単群 | 日本人血液透析患者 | 25 例 | モリデュスタット：開始用量：75mg OD；po<br>用量調節範囲：5～200mg OD；po／24 週間 |
| 第Ⅲ相 | 試験 19352／PH-40450、PH-41299／5.3.5.1.8、5.3.5.1.11 | 評価資料 | 有効性（切替え維持）及び安全性 | 多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較、非劣性検証 | 日本人血液透析患者 | 229 例 | モリデュスタット：開始用量：75mg OD；po<br>用量調節範囲：5～200mg OD；po<br>ダルベポエチン アルファ：開始用量：週 1 回又は 2 週に 1 回 10～180μg；iv<br>用量調節範囲：同上／52 週間 |
| 第Ⅲ相 | 試験 19353／PH-40451／5.3.5.2.2 | 評価資料 | 有効性（貧血改善、切替え維持）及び安全性 | 多施設共同、非盲検、単群 | 日本人腹膜透析患者 | 51 例 | モリデュスタット：開始用量：75mg OD；po<br>用量調節範囲：5～200mg OD；po／36 週間 |

BID：1 日 2 回、CKD：慢性腎臓病、iv：静脈内投与、OD：1 日 1 回、po：経口投与、sc：皮下投与
a 切替え前の ESA 投与量分類に基づく

## 2.5.1.7　規制当局との協議の概要

### 2.5.1.7.1　海外規制当局との協議の概要

主な海外規制当局との協議の概要を表 2.5.1-2 に示す。

20[redacted] 年より[redacted] [redacted]と[redacted]についての相談を行い、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）との医薬品[redacted]相談（[redacted]）での助言と合わせて、[redacted]を行った。[redacted] 20[redacted] 年[redacted]月に、[redacted]について[redacted] と [redacted]Meeting を行い、[redacted]助言を受けた。[redacted]ことから、バイエル社は[redacted]を決定した。[redacted]

[redacted]、日本ではモリデュスタットの開発を継続した。

**表 2.5.1-2　臨床開発計画に関する規制当局との協議**

| Regulatory milestone | Date | Topic/Outcome |
|---|---|---|
| United States | | |
| [redacted] meeting | 20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]について相談を行った。[redacted]/[redacted]が伝達された。 |
| [redacted] meeting | 20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]について相談を行った。[redacted]が伝達された。 |
| [redacted] meeting | 20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]について相談を行った。[redacted]が伝達された。 |
| Europe | | |
| [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]について相談を行った。[redacted]が伝達された。 |
| [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]について相談を行った。[redacted]が伝達された。 |

### 2.5.1.7.2　医薬品医療機器総合機構（PMDA）との協議の概要

日本では、20[redacted]年[redacted]月に医薬品[redacted]相談（[redacted]）、20[redacted]年[redacted]月に医薬品[redacted]相談（[redacted]）、20[redacted]年[redacted]月に医薬品[redacted]相談（[redacted]）を実施した。また、[redacted]の20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日及び[redacted]月[redacted]日に、機構との事前面談を実施し、[redacted]。

医薬品[redacted]相談（[redacted]）

[redacted]について、相談を行った。機構からの助言にもとづき、以下の変更を行った。

[[redacted]について]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[[redacted]について]

- [redacted]
- [redacted]

医薬品[redacted]相談（[redacted]）

[redacted]について相談を行った。機構からの助言にもとづき、以下の変更を行った。

[[redacted]について]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

- [redacted]
- [redacted]

[[redacted]について]

- [redacted]
- [redacted]

医薬品[redacted]相談（[redacted]）

本対面助言では、[redacted]について相談を行い、[redacted]。また、[redacted]助言を得た。

## 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

### 2.5.2.1 製剤開発の概観

参照項目：2.7.1.1, 2.7.1.2

ヒト初回投与試験（試験 14626）では、マクロゴール 400 に溶解したモリデュスタット 0.25%経口液剤を用いた。その後、即放錠の開発を行い、早期第Ⅰ相試験では、第Ⅰ相試験用製剤 5 及び 20mg 錠（処方番号 [redacted] 及び [redacted]）の錠剤を使用した。第Ⅱ相試験では、高用量の製剤が必要となり、第Ⅱ相試験用製剤 25 及び 75mg 錠（処方番号 [redacted] 及び [redacted]）を開発し、これらの製剤及び第Ⅰ相試験用製剤 5mg 錠を使用した。第Ⅲ相試験には、新たに第Ⅲ相試験用製剤 12.5、25 及び 50mg 錠（処方番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）を開発し、第Ⅰ相試験用製剤 5mg 錠と共に第Ⅲ相試験で用いた。また、更なる高用量の製剤として、第Ⅲ相試験用製剤 75 及び 150mg 錠（処方番号 [redacted] 及び [redacted]）を開発し、第Ⅱ相試験用製剤 75mg 錠と比較検討する相対的バイオアベイラビリティ試験（試験 17766）を実施したが、第Ⅲ相試験には使用しなかった。第Ⅲ相試験に使用した 5、12.5、25、50mg 錠並びに第Ⅲ相試験用製剤として開発した 75mg 錠を市販予定製剤とした。

経口液剤に対する第Ⅰ相試験用製剤 20mg 錠の相対的バイオアベイラビリティ、及び第Ⅰ相試験用製剤 5mg 錠及び 20mg 錠との相対的バイオアベイラビリティを検討した（試験 14632）。経口液剤 20mg に対する第Ⅰ相試験用製剤 20mg 錠の幾何平均値の比は、AUC で 0.881、$C_{max}$ で 0.970 であり、経口液剤 20mg と第Ⅰ相試験用製剤 20mg 錠は同様のバイオアベイラビリティを示した。第Ⅰ相試験用製剤 20mg 錠に対する 5mg 錠の幾何平均値の比は、AUC/D で 0.868、$C_{max}$/D で 1.04 であり、20mg 錠と 5mg 錠は同様のバイオアベイラビリティを示した。

その後、第Ⅰ相試験用製剤 20mg 錠に対する第Ⅱ相試験用製剤 25 及び 75mg 錠の相対的バイオアベイラビリティを検討した（試験 16500）。その結果、第Ⅰ相試験用製剤 20mg 錠に対する第Ⅱ相試験用製剤 25mg 錠の比は、AUC/D で 0.935、$C_{max}$/D で 1.03 であった。第Ⅰ相試験用製剤 20mg 錠に対する第Ⅱ相試験用製剤 75mg 錠の比は、AUC/D で 1.10、$C_{max}$/D で 1.33 であり、第Ⅱ相試験用製剤 25 及び 75mg 錠はおおむね第Ⅰ相試験用製剤 20mg 錠と同様のバイオアベイラビリティを示した。

試験 17766 では、第Ⅱ相試験用製剤 75mg 錠（処方番号 [redacted]）に対する市販予定製剤 50mg 錠（処方番号[redacted]）及び 75mg 錠（処方番号[redacted]）の相対的バイオアベイラビリティを検討した。その結果、第Ⅱ相試験用製剤 75mg 錠（処方番号 [redacted]）に対する市販予定製剤 75mg 錠（処方番号 [redacted]）の比は、$C_{max}$/D で 1.06、AUC/D では 0.980 であり、市販予定製剤 75mg 錠は第Ⅱ相試験用製剤 75mg 錠と同様のバイオアベイラビリティを示した。第Ⅱ相試験用製剤 75mg 錠（処方番号[redacted]）に対する市販予定製剤 50mg 錠（処方番号[redacted]）の比は、$C_{max}$/D で 0.891、AUC/D で 0.908 であり、市販予定製剤 50mg 錠は第Ⅱ相試験用製剤 75mg 錠と同様のバイオアベイラビリティを示した。

市販予定製剤である 5、12.5、25、50 及び 75mg 錠のうち、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」において、[redacted] 又は [redacted] 水準と判定された 5mg 錠と 12.5mg 錠間、及び 25mg 錠と 75mg 錠間の生物学的同等性については、ヒト生物学的同等性試験を実施した（試験 19405）。その結果、AUC($0\text{-}t_{last}$)及び $C_{max}$ について、12.5mg 錠に対する 5mg 錠の比の両側 90%CI 及び 25mg 錠に対する 75mg 錠の比の両側 90%CI はいずれも生物学的同等性基準（0.80～1.25）の範囲内であったことから、5mg 錠と 12.5mg 錠、25mg 錠と 75mg 錠の製剤間の生物学的同等性が示された。12.5、25 及び 50mg 錠については、含量違い製剤間（12.5mg 錠と 25mg 錠、25mg 錠と 50mg 錠）の溶出試験により生物学的同等性を確認した。

以上より、モリデュスタット開発段階で使用した経口液剤及びすべての錠剤において製剤間の相対的バイオアベイラビリティは同程度であることが示された。したがって、異なった製剤が用いられた試験間でも試験成績の解釈に影響を及ぼさないと判断した。また、市販予定製剤の含量が異なる製剤間の生物学的同等性が、溶出試験及びヒト生物学的同等性試験（試験 19405）により確認された。

### 2.5.2.2 食事の影響

参照項目：2.7.1.3.2

市販予定製剤について、日本人健康男性被験者を対象として、薬物動態に及ぼす食事の影響を試験 19405 において検討した。また、第Ⅰ相試験用製剤については、外国人又は日本人健康男性被験者を対象として、モリデュスタットの薬物動態に及ぼす食事の影響を試験 14632 及び試験 15408 でそれぞれ検討した。日本人を対象に実施した試験 19405 及び試験 15408 ではそれぞれ高カロリー・高脂肪食及び標準朝食を、外国人を対象に実施した試験 14632 では高カロリー・高脂肪食を用いた。

市販予定製剤を用いた検討では、試験 19405 において、日本人健康成人男性被験者に、高カロリー・高脂肪食摂取後に市販予定製剤 50mg 錠を単回経口投与したとき、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 $C_{max}$ はそれぞれ 23.3%、41.1%低下し、$t_{max}$（中央値）は 1 時間遅延した。

第Ⅰ相試験用製剤では、試験 14632 において、健康男性被験者に、高カロリー・高脂肪食摂取後に 20mg 錠を単回経口投与したとき、食後投与と絶食下投与でモリデュスタットの AUC は同様であったが、$C_{max}$ は食後投与で 50.0%低下した。$t_{max}$（中央値）は、絶食下（0.500 時間）と比較して食後（3.00 時間）で 2.5 時間遅延した。試験 15408 では、日本人健康成人男性被験者に、標準朝食摂取後に 50、100、125 及び 150mg を単回投与したとき、$t_{max}$（中央値）は 1.00～2.00 時間、絶食下投与では 0.500～0.750 時間であり、食後投与と比較して絶食下投与で吸収は速やかであった。$C_{max}$（幾何平均値）は、食後投与の 622～1,220 μg/L と比較して、絶食下投与で 697～2,850 μg/L と高く、食後投与に比べ絶食下投与で 12%（50mg 投与）～133%（150mg 投与）上昇した。

以上より、高カロリー・高脂肪食又は標準朝食の摂取後にモリデュスタットを投与したとき、食事の種類によらず、$C_{max}$ 及び $t_{max}$ で示される吸収速度の低下が見られた。一方、第Ⅰ相試験用製剤を用いた検討では AUC で示される吸収量には変化が認められなかったが、市販予定製剤を用いた検討では、高カロリー・高脂肪食摂取後の投与により AUC は 23.3%低下した。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第Ⅲ相試験の母集団 PKPD 解析において、Hb 値に大きな影響を及ぼさないと推定されたことから、この曝露量の減少は臨床的に意味のあるものではないと考え、申請用法・用量（案）において投与タイミングの規定は設けないこととした。

### 2.5.2.3 絶対的バイオアベイラビリティ

参照項目：2.7.1.3.3

モリデュスタットの絶対的バイオアベイラビリティは、試験 15556 において、健康男性被験者を対象として評価した。モリデュスタット 25mg の静脈内投与及びモリデュスタット 50mg（25mg 錠 2 錠）の絶食下経口投与時の AUC/D に基づいて算出した絶対的バイオアベイラビリティは 59%であった。また、検討に用いた第Ⅱ相試験用製剤 25mg 錠と市販予定製剤である 25mg 錠の生物学的同等性は溶出試験により示されており、市販予定製剤を経口投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは、第Ⅱ相試験用製剤 25mg 錠投与時と同様であると考えられる。

## 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

### 2.5.3.1 モリデュスタットの薬物動態

#### 2.5.3.1.1 吸収

参照項目：2.7.2.3.1.1

モリデュスタットは、経口液剤又は錠剤いずれの剤形で経口投与しても、速やかに吸収された。モリデュスタット 20mg を経口液剤及び錠剤として絶食下で経口投与したときの AUC は同様であり、モリデュスタットの吸収は剤形の影響を受けなかった。第Ⅰ相試験用製剤 20mg 錠を用いた検討（試験 14632）では、$C_{max}$ は食後投与で 50.0%低下したが、AUC は食事条件により影響を受けず、絶食下投与及び食後投与で同様であった。日本人健康被験者に錠剤として経口投与したとき（試験 15408）、絶食下投与（$t_{max}$：0.500～0.750 時間）のほうが、食後投与（$t_{max}$：1.00～2.00 時間）に比べてより速く吸収された。市販予定製剤を用いた検討（試験 19405）では、高カロリー・高脂肪朝食摂取後の AUC 及び $C_{max}$ は絶食下投与と比べてそれぞれ 23.3%、41.1%低下した。

[$^{14}$C]マスバランス試験（試験 14635）での放射能の尿中排泄率の結果より、経口投与後のモリデュスタットの吸収はほぼ完全で、少なくとも 91%以上が腸管から吸収されることが示された。また、50mg（25mg 錠 2 錠）を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 59.0%であった。

胃酸分泌抑制薬であるオメプラゾールと併用投与したとき、$C_{max}$ 及び AUC は影響を受けなかったことから（試験 14628）、胃内 pH は、モリデュスタットの吸収に影響を及ぼさないことが示唆された。

#### 2.5.3.1.2 分布

参照項目：2.7.2.3.1.2

*In vitro* 試験におけるモリデュスタットのヒト血漿タンパク結合率は 79%（非結合型分率：$f_u$=21%）であった。健康被験者を対象とした臨床薬理試験（試験 14634、15557 及び 17767）におけるタンパク非結合率（幾何平均値）は、21.1%～24.8%であり、同様の値が得られた。肝機能障害患者におけるタンパク非結合率（幾何平均値）は、20.9%～22.7%であり、モリデュスタットのタンパク結合は、血中アルブミン濃度又は肝機能の影響を受けなかった（試験 14634）。腎機能障害患者でのタンパク非結合率は 21.5%～26.9%と、腎機能障害の程度に関わらず健康被験者と同様のタンパク結合率を示した（試験 15557）。腹膜透析患者及び非透析日投与時における透析患者では 28.3%～29.6%と、健康被験者よりもやや高い値を示したが、その差はわずかでありモリデュスタットの薬物動態へ及ぼす影響は低いと考えられた（試験 17767）。

モリデュスタットのヒト血漿中での主な結合タンパク質はアルブミンであった。$\alpha_1$-酸性糖タンパク、$\alpha$-グロブリン及び$\gamma$-グロブリンに対する結合率はアルブミンと比較して低かった。血漿タンパク結合には pH 依存性は認められなかった（範囲：pH7.0～7.8）。

モリデュスタットは、ヒト血液中では主に血漿中に分布し、*in vitro* の全血中濃度／血漿中濃度（$C_b$／$C_p$）は 0.621 であった。ヒトにおける[$^{14}$C]マスバランス試験では、代謝物も含んだ値ではあるが、総放射能に基づき計算した $C_b$／$C_p$ も同様の値（$C_b$／$C_p$=0.513）が得られた。

モリデュスタット単回経口投与後の $V_z/F$（幾何平均値）は、358～707L であった。モリデュスタットの静脈内投与後の $V_z$（幾何平均値）は 56.1～199L で、$V_{ss}$（幾何平均値）は 39.3～50.2L であった。

### 2.5.3.1.3 代謝

参照項目：2.7.2.3.1.3

*In vitro* 試験では、モリデュスタットは代謝によって、主に薬理学的に不活性な N-グルクロン酸抱合体（代謝物 M-1）に変換された。*In vitro* 代謝試験において、ヒト肝細胞では M-1 以外の代謝物は見つかっていない。遺伝子組換えヒトウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）分子種を用いた *in vitro* での検討では UGT1A1 及び UGT1A9 により M-1 が生成され、UGT1A3、1A7 及び 1A8 によっても少量生成することが明らかとなった。ヒト肝ミクロソームを用いた UGT1A1 の典型基質との相関性及び特異的阻害剤による検討から、モリデュスタットのグルクロン酸抱合は主に UGT1A1 が関与することが示された。

ヒトでは、M-1 への代謝は主に肝臓で行われる。健康被験者におけるモリデュスタットの静脈内投与後（試験 15556）の CL（幾何平均値）は 28.7～34.5L/h で、未変化体の腎排泄の寄与はわずかであり（$CL_R$：1.30L/h）、CL のほとんどが代謝クリアランス（腎外クリアランス：27.4L/h）であった。代謝物プロファイルの結果では、ヒト血漿に検出されたのはモリデュスタットと M-1 であったが、尿中にはモリデュスタット及び M-1 に加えて、わずかに代謝物 M-5（おそらく、一次酸化代謝に続く、グルクロン酸抱合により産生）が検出された。

日本人健康被験者に単回経口投与（試験 15408、19405 及び 19408）したときの血漿中 M-1 の $t_{max}$（中央値）は、約 2～3 時間で M-1 の生成は速やかであった。モリデュスタット 5～400mg を投与したときの M-1 の $C_{max}/D$（幾何平均値）は 11.4～17.3/L×$10^{-3}$、AUC/D（幾何平均値）は 65～85.3h/L×$10^{-3}$ とほぼ同様であり、$C_{max}$ 及び AUC に用量比例性が示された。単回投与後、投与量の 83.9%～102%が M-1 として尿中に排泄され、M-1 への代謝がモリデュスタットの主な消失経路であり、M-1 の消失は腎臓からの尿中排泄であることが確認された。AUC に基づく metabolic ratio は 2.87～3.77 であり、血漿中での曝露量はモリデュスタットよりも高かった。モリデュスタット 1 日 1 回 5 日間投与後の M-1 の $C_{max,md}/D$ 及び $AUC_{\tau,md}/D$ は、単回投与と同様で血漿中での蓄積性はみられず、更に M-1 の薬物動態は時間に対し線形であった。

M-1 への代謝に民族差はみられず、モリデュスタット投与後の M-1 の曝露量（AUC/D 及び $C_{max}/D$）は、日本人、白人及び中国人で同様であった。

### 2.5.3.1.4 排泄

参照項目：2.7.2.3.1.4

日本人健康男性被験者（試験 15408）に、モリデュスタット 5～150mg を単回経口投与したとき、モリデュスタットは血漿中から多相性の消失を示し、終末相での $t_{1/2}$ は 5.57～9.69 時間であった。日本人健康被験者の尿中にはモリデュスタットが未変化体として、投与量の 3.4%～6.1%が排泄され、未変化体としての腎排泄はわずかであった。モリデュスタットの $CL_R$（幾何平均値）は 5mg 投与時で 1.24L/h、150mg 投与時で 2.17L/h であった。

[$^{14}$C]マスバランス試験（試験 14635）では、モリデュスタット及び M-1 は投与 12 時間後までにほとんどが尿中に排泄され（投与量の 83%以上）、投与後 12～24 時間に認められる終末相に達する前に投与量の大部分が排泄された。モリデュスタット又は代謝物の糞中排泄率は投与量の約 6%であり、糞中への排泄はわずかであった。

### 2.5.3.1.5 用量比例性及び時間依存性

参照項目：2.7.2.3.1.5

日本人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験（試験 15408）で、用量比例性及び時間依存性が検討された。単回及び反復投与後の血漿中モリデュスタットの AUC 及び $C_{max}$ は、日本人健康被験者において、5～150mg の範囲では用量比に比例して増加し、またモリデュスタットの薬物動態は時間に対し線形であることが示された。トラフ濃度から 2 回目投与後には定常状態に達していた。日本人健康被験者に絶食下でモリデュスタットを単回投与したときの AUC 及び $C_{max}$ は、少数例で実施した 300、400mg 投与群（試験 19408）では高値を示したが、50～300mg の範囲ではおおむね用量比に比例して増加した（試験 15408 及び試験 19408）。

健康被験者及び腎性貧血患者を対象とした反復投与試験では、5～200mg の範囲で用量比に比例した増加と時間線形性が認められ、反復投与後のモリデュスタットの蓄積は認められなかった。投与前の濃度（トラフ濃度）を考慮すると、健康被験者（試験 16382）及び CKD 患者（試験 14627）では、2 回目投与後に定常状態に達したと考えられる。

### 2.5.3.1.6 薬物動態へ及ぼす内因性要因

参照項目：2.7.2.3.2

内因性要因がモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響を検討するため、年齢、性別、民族的要因及び肝機能障害の影響を評価する特殊集団を対象とした薬物動態試験を実施した。

年齢・性別

高齢（65～85 歳）及び非高齢（18～45 歳）の健康男女被験者（試験 14631）に、モリデュスタット 20mg を単回経口投与したときのモリデュスタットの曝露量は、非高齢被験者に比べ高齢者で高く、投与量及び体重で標準化した幾何平均比（高齢者／非高齢者）は $AUC_{norm}$ が 1.30、$C_{max,norm}$ が 1.35 であった。男女で比較した場合には、男性よりも女性の方が高く、投与量及び体重で標準化した幾何平均比（女性／男性）は $AUC_{norm}$ が 1.34、$C_{max,norm}$ が 1.35 であった。モリデュスタットは Hb 値に応じて、適宜用量を調整する薬剤であることから、年齢及び性別で見られた曝露量の差から開始用量を調整する必要はないと考えられる。

民族

モリデュスタットの薬物動態の民族差を検討するため、白人（試験 14632、15558、15512 及び 16382）、日本人（試験 15408）及び中国人（試験 15352）被験者を対象とした薬物動態試験を実施した。白人、日本人及び中国人被験者にモリデュスタットを単回経口投与したときの AUC/D は、白人に比べ日本人及び中国人でわずかに高い傾向が認められたが、$AUC_{norm}$ ではその差は縮小した。食後投与の $C_{max}/D$ も、白人被験者に比べ日本人被験者で高値を示したが、$C_{max,norm}$ ではその差は縮小した。白人に比べ日本人及び中国人でわずかに高く、体重で補正したパラメータの場合にその差が縮小する傾向は、母集団薬物動態解析において、体重が CL/F 及び V/F の共変量であるのに対し民族はこれらの共変量ではなかったことと整合していた。

肝機能

肝機能障害患者（試験 14634）にモリデュスタット 25mg を経口投与したとき、モリデュスタットの曝露量は、健康被験者と比較して肝機能障害患者で高く、肝機能障害の重症度に応じて増加した。モリデュスタット AUC 及び $C_{max}$ の幾何平均比（Child-Pugh A 患者／健康被験者）の点

推定値は、それぞれ 1.26 及び 1.66 であった。「Child-Pugh B 患者／健康被験者」比の点推定値は、AUC が 1.58、$C_{max}$ が 2.31 であった。第Ⅰ相試験及び国際共同第Ⅱ相試験における母集団薬物動態解析において、総ビリルビン値が CL/F の共変量として同定されたこと、モリデュスタットの消失は主に UGT1A1 による M-1 への代謝であることと整合していた。肝機能障害の重症度に応じてモリデュスタット曝露量の増加が認められることから、Child-Pugh B より重度の肝機能障害患者にモリデュスタットを投与する場合には、低用量から開始する必要があると考えられた。なお、Child-Pugh C 患者にモリデュスタットを投与した臨床試験は実施していない。

腎機能

eGFR に基づき軽度から重度（透析患者を含む）の腎機能障害患者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したとき（試験 15557）、健康被験者と比較した AUC の幾何平均比は、軽度から重度（非透析）腎機能障害患者では腎機能の程度に関わらず、0.918～1.120 であった。重度腎機能障害の透析患者では、AUC の点推定値は 1.43 であった。健康被験者と比較した $C_{max}$ の幾何平均比は、軽度から重度腎機能障害（透析患者を含む）において 1.09～1.37 の範囲であり、腎機能との間に関連性はみられなかった。また、血液透析、血液ろ過透析又は腹膜透析を施行中の重度腎機能障害患者に、モリデュスタット 75mg を経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態に及ぼす透析の影響について検討した（試験 17767）。血液透析患者の $C_{max}$ は健康被験者に比べ 28.3%～48.6%低下したが、AUC は、4.98%～18.4%高値を示した。腹膜透析患者における AUC 及び $C_{max}$ は、健康被験者に比べそれぞれ 53.2%～61.9%及び 15.4%～23.0%高値を示した。血液ろ過透析患者では、健康被験者に比べ、AUC は 30.6%～33.1%高く、$C_{max}$ は健康被験者と同様であった。いずれの透析患者においても、健康被験者より高い曝露量を示したが、血液透析、腹膜透析及び血液ろ過透析の透析実施の有無（透析日投与又は非透析日投与）により、モリデュスタットの薬物動態に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

### 2.5.3.1.7　　薬物相互作用

参照項目：2.7.2.3.3.1

*In vitro* での検討の結果、モリデュスタットは乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質であることが示されている。しかしながら、ヒトマスバランス試験（試験 14635）において、投与されたモリデュスタットの 90%以上が吸収され、放射能の胆汁排泄及び／又は消化管内への分泌（糞中排泄）は 6.27%以下であったことから、モリデュスタットの吸収及び排泄に BCRP の関与は小さいと考えられる。したがって、BCRP 阻害薬を併用投与したときにモリデュスタット曝露量が変化する可能性は低いと考えられる。

モリデュスタットは、主に UGT1A1 により代謝されるため、強力な UGT1A1 阻害薬であるアタザナビルがモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響を検討した（試験 15748）。アタザナビル 400mg とモリデュスタット 25mg を併用投与したとき、モリデュスタットの AUC 及び $C_{max}$ 共に、モリデュスタット単独投与に比べ 107%上昇した。このことから、強力な UGT1A1 阻害薬はモリデュスタットの薬物動態に対して、臨床的に意味のある影響を及ぼすと考えられる。強力な UGT1A1 阻害薬と併用する際には、モリデュスタットを低用量から開始、又は減量する必要があると考えられた。

モリデュスタットの溶解度は多価陽イオンの存在により低下するという物理化学的性質から、多価陽イオン（アルミニウム、マグネシウム、カルシウム、鉄）との薬物相互作用試験を実施した。酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムとの併用によりモリデュスタットの $C_{max}$ は 63.6%、AUC は 32.8%低下した（試験 14628）。また、モリデュスタットの吸収に及ぼすカルシウム及び経口鉄剤の影響を検討した試験（試験 16922）では、モリデュスタット 150mg と酢酸カルシウム

1,900mg を併用投与したときのモリデュスタット $C_{max}$ は 47.3%、AUC は 15%低下した。モリデュスタット 150mg を硫酸鉄（Ⅱ）304mg と併用投与したときは、$C_{max}$ は 83.8%、AUC は 74.7%低下した。

モリデュスタットの吸収に及ぼす硫酸鉄（Ⅱ）の影響を更に検討するため、健康被験者にモリデュスタット 150mg の絶食下投与の 4 時間前、2 時間前又は 1 時間後に硫酸鉄（Ⅱ）を併用投与、若しくは腸溶コーティング製剤である硫酸鉄（Ⅱ）グリシンと同時投与したときの血漿中モリデュスタットの薬物動態を検討した（試験 18046）。モリデュスタットの硫酸鉄（Ⅱ）グリシンとの同時投与では、モリデュスタットの AUC は 49.8%、$C_{max}$ は 45.7%低下したが、モリデュスタットと硫酸鉄（Ⅱ）の投与間隔が長くなるに従い、モリデュスタット曝露量の減少の程度は小さくなった。

また、モリデュスタット 150mg の食後単回経口投与後の薬物動態に及ぼす硫酸鉄（Ⅱ）併用投与の影響を検討した（試験 18047）。モリデュスタット絶食下投与（試験 18046）と同様に、硫酸鉄（Ⅱ）との同時投与では、モリデュスタットの AUC は 51.1%、$C_{max}$ は 61.5%低下したが、モリデュスタット投与の 1 時間前及び 1 時間後に硫酸鉄（Ⅱ）を併用投与した際には、モリデュスタットの AUC の低下はそれぞれ 19.5%及び 34.0%、$C_{max}$ の低下はそれぞれ 20.3%及び 39.6%であった。

これらの試験結果から、多価陽イオン（アルミニウム、マグネシウム、カルシウム、鉄）との併用投与はモリデュスタットの吸収に影響を及ぼすものの、影響の程度は陽イオンによって異なり、硫酸鉄（Ⅱ）との同時併用が最も顕著であった。しかしながら、硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与には 1 時間以上投与間隔を空けることで、モリデュスタットの曝露量へ及ぼす影響を軽減できることが示唆された。したがって、硫酸鉄（Ⅱ）とモリデュスタットを併用する際には 1 時間以上投与間隔を空けることが望ましいと考えられる。

また、制酸剤がモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響を検討するため、モリデュスタット 50mg とオメプラゾール 40mg を併用投与したときの薬物相互作用を検討した（試験 14628）が、オメプラゾールとの併用投与は、モリデュスタットの AUC 及び $C_{max}$ に影響を与えなかった。

以上の他剤がモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響を検討した薬物相互作用試験の結果を表 2.5.3-1 に示した。

**表 2.5.3-1 モリデュスタットの薬物動態パラメータに及ぼす併用薬の影響**

| Molidustat Dose | Test Drug | AUC Estimate (90%CI) | $C_{max}$ Estimate (90%CI) |
|---|---|---|---|
| 25 mg | Atazanavir | 2.07 (1.87 ; 2.29 ) | 2.07 (1.53 ; 2.79 ) |
| 50 mg | Omeprazole | 0.954 (0.851 ; 1.07 ) | 0.955 (0.678 ; 1.35) |
| 50 mg | Maalox | 0.672 (0.600 ; 0.753) | 0.364 (0.259 ; 0.513) |
| 150 mg | Calcet | 0.850 (0.665 ; 1.09 ) | 0.527 (0.386 ; 0.719) |
| 150 mg | Eryfer | 0.253 (0.193 ; 0.331) | 0.162 (0.117 ; 0.223) |
| 150 mg (Fasted) | Eryfer 4h before molidustat (Fasted) | 0.906 (0.767 ; 1.070) | 0.900 (0.643 ; 1.26 ) |
| 150 mg (Fasted) | Eryfer 2h before molidustat (Fasted) | 0.839 (0.710 ; 0.990) | 0.997 (0.712 ; 1.40 ) |
| 150 mg (Fasted) | Eryfer 1h after molidustat (Fasted) | 0.742 (0.628 ; 0.876) | 0.876 (0.626 ; 1.23 ) |
| 150 mg (Fasted) | Ferro sanol immediately before molidustat (Fasted) | 0.502 (0.423 ; 0.595) | 0.543 (0.388 ; 0.761) |
| 150 mg (Fed) | Eryfer immediately before molidustat (Fed) | 0.489 (0.416 ; 0.575) | 0.385 (0.290 ; 0.512) |
| 150 mg (Fed) | Eryfer 1h before molidustat (Fed) | 0.805 (0.698 ; 0.928) | 0.797 (0.599 ; 1.06 ) |
| 150 mg (Fed) | Eryfer 1h after molidustat (Fed) | 0.660 (0.566 ; 0.770) | 0.604 (0.454 ; 0.803) |

Calcet: calcium-acetate, Eryfer: iron-Ⅱ-sulfate, Ferro sanol: iron-II-glycine-sulfate,
Maalox: aluminum oxide/magnesium hydroxide
Source: 2.7.2.3.3.1.1 表 2.7.2.3-6

モリデュスタットは、*in vitro* において BCRP に対する阻害作用〔50%阻害濃度（$IC_{50}$）値が 6.39μM〕を有することが示されている。そのため、BCRP 基質として知られているロスバスタチンとモリデュスタットを併用投与して、ロスバスタチンの薬物動態に及ぼすモリデュスタットの影響を検討した（試験 16555）。モリデュスタット 150mg とロスバスタチン 5mg を同時に併用経口投与したとき、ロスバスタチン単独投与に比べ、ロスバスタチンの曝露量の上昇はわずかであった。また、ロスバスタチン投与から 3 時間の間隔を空けてモリデュスタット 150mg を投与した場合は、モリデュスタットはロスバスタチンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

## 2.5.3.2 QT/QTc 間隔への影響

参照項目：2.7.2.2.6.1

日本人健康男性被験者を対象とした QT/QTc 評価試験（試験 19408）において、モリデュスタット 100 及び 300mg を投与したときの補正 QT 間隔（Fridericia 法）（QTcF）を評価した。測定時点を一致させたベースライン値からの QTcF の変化量のモリデュスタットとプラセボとの差〔最小二乗平均（LS-mean）〕及び片側 95%CI は、いずれの測定時点でも 10msec の閾値を下回った〔QTcF 変化量のプラセボとの差（LS-mean）の最大値：100mg 投与で 1.52msec（片側 95% CI の上限：2.84msec）、300mg 投与で 4.65msec（片側 95%CI の上限：5.91msec）〕。また、モキシフロキサシン 400mg 投与後の結果〔QTcF 変化量のプラセボとの差（LS-mean）の最大値：13.56msec（片側 95%CI の下限：12.30msec）〕から、本試験での分析感度が確認された。このことから、ICH E14 ガイドライン「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」に基づき QT/QTc 評価試験の結果が陰性であることが示された。

## 2.5.3.3 薬力学

参照項目：2.7.2.3.4

日本人及び白人健康被験者にモリデュスタットを単回投与又は 1 日 1 回反復投与したときの血清中 EPO の絶対値及びベースライン値に対する比に基づく $C_{max}$、並びに絶対値及びベースライン値からの差の AUC(0-24)は、概して投与量に依存して上昇した。日本人及び白人のいずれの民族

においてもばらつきは大きいものの、プラセボ群及びモリデュスタット群で民族間に大きな違いはなかった。

肝機能障害患者（Child-Pugh A 又は B）と健康被験者を比べた場合、Child-Pugh B 患者で血清中 EPO 濃度のベースライン値が高値を示したが、ベースライン値に対する比の $C_{max}$ 及びベースライン値からの差に基づき算出した AUC(0-24)は、肝機能障害患者（Child-Pugh A 又は B）と健康被験者で意味のある差は認められなかった（試験 14634）。

eGFR 値に基づいて層別した腎機能障害患者（軽度、中等度及び重度）にモリデュスタット 20mg を投与したとき、血清中 EPO の $C_{max}$ は軽度腎機能障害患者で最も高く、重度腎機能障害の透析患者で最も低かった。モリデュスタット 40mg を重度腎機能障害の非透析患者に投与したとき、血清中 EPO 濃度は上昇したが、重度腎機能障害の透析患者では血清中 EPO 濃度の上昇は認められなかった（試験 15557）。

eGFR が 60mL/min/1.73m$^2$ 以下である保存期 CKD 患者にモリデュスタット 40、80、120 及び 160mg を単回経口投与したとき、血清中 EPO の $C_{max}$ 及び AUC(0-24)（幾何平均値）は、プラセボ投与時よりも高く、投与量に依存して上昇した（試験 16370）。

血液透析、腹膜透析及び血液ろ過透析施行中の腎機能障害患者に対して、透析実施の前後（透析日及び非透析日）にモリデュスタット 75mg を単回経口投与したとき、血清中 EPO 濃度の上昇は、各透析患者により異なり、血液透析患者での血清中 EPO の $C_{max}$ 及び AUC(0-24)が最小で、次いで血液ろ過透析患者、腹膜透析患者の順であったが、いずれの投与群でも被験者間のばらつきが大きかった。血液透析、血液ろ過及び腹膜透析患者の透析日投与と非透析日投与を比較したが、血清中 EPO の $C_{max}$ 及び AUC(0-24)に臨床的に意味のある差はなかった（試験 17767）。

これらの結果から、同一投与量では透析患者よりも、非透析の腎機能障害患者の方がモリデュスタットによる EPO 産生効果が大きく、また eGFR 値が高いほどその程度も大きいことが示唆された。腎性貧血を有する CKD 患者を対象とした母集団 PKPD 解析の結果では、薬剤の反応性を示すパラメータである HIF 分解を 50%抑制するモリデュスタット濃度（$IC_{50}$）が血液透析 CKD 患者に比べて、保存期 CKD 患者では低いこと、保存期 CKD 患者で $IC_{50}$ に対する共変量が eGFR のベースライン値であることと整合する結果であった。

## 2.5.4　有効性の概括評価

### 2.5.4.1　試験デザインの概略

参照項目：2.7.3.1.1.2、2.7.3.1.1

各試験の試験デザインの概略を表 2.5.4-1 に示す。

日本人の腎性貧血を有する ND、HD 及び PD 患者を対象に実施した国内第Ⅲ相試験の試験デザインの概略を以下に示す。

- ND 患者を対象とした試験

試験 19349（貧血改善・改善維持）及び試験 19350（切替え維持）を実施した。

いずれもダルベポエチンを対照薬とした非盲検、実薬対照、並行群間比較、非劣性検証試験であった。試験 19349 は ESA 治療を受けていない（以下、ESA 前治療なし）ND 患者を対象に、試験 19350 は ESA 治療を受けている（以下、ESA 前治療あり）ND 患者を対象にモリデュスタットの有効性及び安全性を比較検討した。組入れ時 Hb 値は、それぞれ 8.0g/dL 以上 11.0g/dL 未満と、10.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満であった。いずれの試験でも目標 Hb 値（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）となるようにモリデュスタット及びダルベポエチンを用量調節した。投与期間は 52 週間であり、評価期間中の規定来院日は第 30、32、34 及び 36 週であった。

- HD 患者を対象とした試験

試験 19351（貧血改善）及び試験 19352（切替え維持）を実施した。

試験 19351 は、非盲検、単群試験であり、ESA 前治療なしの HD 患者を対象に、モリデュスタットの有効性及び安全性を検討した。組入れ時 Hb 値 8.0g/dL 以上 10.0g/dL 未満から、目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）となるようモリデュスタットを用量調節した。投与期間は 24 週間であり、評価期間中の規定来院日は第 21、22、23 及び 24 週であった。

試験 19352 は、ダルベポエチンを対照薬とした二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較、非劣性検証試験であり、ESA 前治療ありの HD 患者を対象に、モリデュスタットの有効性及び安全性を比較検討した。組入れ時 Hb 値 9.5g/dL 以上 12.0g/dL 未満から、目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）となるようにモリデュスタット及びダルベポエチンを盲検下で用量調節した。投与期間中は 52 週間であり、評価期間中の規定来院日は第 33、34、35 及び 36 週であった。

- PD 患者を対象とした試験

試験 19353（貧血改善・切替え維持）は、非盲検、単群試験であり、ESA 前治療なし又は ESA 前治療ありの患者を対象に、モリデュスタットの有効性及び安全性を検討した。組入れ時 Hb 値は ESA 前治療なしの患者で 8.0g/dL 以上 11.0g/dL 未満、ESA 前治療ありの患者で 10.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満であり、目標 Hb 値（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）となるようモリデュスタットを用量調節した。投与期間は 36 週間で、評価期間中の規定来院日は第 30、32、34 及び 36 週であった。

主要評価項目

国内第Ⅲ相試験のうち、実薬対照試験である試験 19349、試験 19350 及び試験 19352 の 3 試験では、主要評価項目を「評価期間中の平均 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、モリデュスタットを 36 週間投与した際の評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内に含まれていること、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におけるダルベポエチンに対する非劣性を検証した。単群試験である試験 19351 では、主要評価項目を「第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度」及び「レスポンダー割合」とし、試験 19353 では「レスポンダー割合」とした。

国内第Ⅲ相試験における「レスポンダー」は、以下の 3 つの基準をすべて満たす被験者とした。

（基準 1）　評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内である
ただし、評価期間中の 4 回の測定のうち 2 つ以上の測定値が得られていること
（基準 2）　評価期間中の 50%以上の Hb 値が目標 Hb 値内にある
ただし、評価期間中の 4 回の測定のうち 2 つ以上の測定値が得られていること
（基準 3）　評価期間の終了までに緊急治療を受けていない

緊急治療

国内第Ⅲ相試験における緊急治療の定義を以下に示す。

- 腎疾患による貧血に対する赤血球輸血（その他の輸血、例えば処置による輸血や急性出血に対する輸血などは緊急治療とはみなさない）。
- 治験薬の薬効不足と治験責任（分担）医師が判断し開始する ESA の投与は緊急治療として取り扱う。

なお、治験薬の用量調節及び治験薬投与終了時来院（EOT）以降に使用した市販の ESA 治療は緊急治療とはみなさなかった。原則として、試験期間中に Hb が低値を示した場合は、治験責任（分担）医師の判断でいつでも緊急治療を施行できることとしたが、Hb 値が 8.0g/dL 以上の被験者には緊急治療を実施することを勧めなかった。

緊急治療を受けた被験者は治験薬投与を中止し、治験薬投与中止時来院（PDV）及び追跡調査終了時来院（EOF）を実施することとした。緊急治療により試験を中止することになった場合、可能であれば、緊急治療の開始前に PDV を実施することとした。

## 表 2.5.4-1　有効性評価に用いた臨床試験

| 相 | 試験番号 | 試験の種類 | 対象 | 投与群、有効性の解析対象例数（Ⅱ相　全体／日本人、Ⅲ相　全体） | 投与期間 | 有効性の主要評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 国際共同第Ⅱ相試験 | 15141 | 貧血改善 | ND 患者／ESA 前治療なし | モリデュスタット群：　101 例／22 例<br>固定用量：25mg OD、50mg OD、75mg OD、25mg BID、50mg BID　各用量群 19、21、22、19、20 例<br>プラセボ群：　20 例／1 例 | 16 週間 | 評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量<br>（評価期間中の規定来院日：第 13、14、15 及び 16 週） |
| | 15261 | 切替え維持 | ND 患者／ESA 前治療あり | モリデュスタット群：　92 例／17 例<br>開始用量：25、50、75mg OD　各開始用量群 30、30、32 例<br>用量調節：15～150mg OD<br>ダルベポエチン群：　32 例／6 例 | 16 週間 | 評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量<br>（評価期間中の規定来院日：第 13、14、15 及び 16 週） |
| | 15653 | 長期継続投与 | ND 患者／上記 2 試験からの継続投与 | モリデュスタット群：　103 例／27 例<br>15～150mg OD<br>プラセボ群：　41 例／5 例 | 最長 36 ヵ月間 | Main Phase の各来院時における Hb 値のベースラインからの変化量 |
| | 16208 | 切替え維持 | HD 患者／ESA 前治療あり | モリデュスタット群：　157 例／26 例<br>開始用量：25、50、75、150mg OD　各開始用量群 44、40、44、29 例<br>用量調節：15～200mg OD<br>エポエチン群：　42 例／6 例 | 16 週間 | 評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量<br>（評価期間中の規定来院日：第 13、14、15 及び 16 週） |
| | 16209 | 長期継続投与 | HD 患者／試験 16208 からの継続投与 | モリデュスタット群：　56 例／9 例<br>15～200mg OD<br>ダルベポエチン群：　30 例／5 例 | 最長 36 ヵ月間 | 治験薬投与期間中の各来院時における Hb 値のベースラインからの変化量 |
| 国内第Ⅲ相試験 | 19349 | 貧血改善・改善維持 | ND 患者／ESA 前治療なし | モリデュスタット群：　82 例<br>開始用量：25mg OD<br>用量調節：5～200mg OD<br>ダルベポエチン群：　80 例 | 52 週間 | 評価期間中の平均 Hb 値<br>評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量<br>（評価期間中の規定来院日：第 30、32、34 及び 36 週） |
| | 19350 | 切替え維持 | ND 患者／ESA 前治療あり | モリデュスタット群：　82 例<br>開始用量：25 又は 50mg OD<br>用量調節：5～200mg OD<br>ダルベポエチン群：　82 例 | 52 週間 | 評価期間中の平均 Hb 値<br>評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量<br>（評価期間中の規定来院日：第 30、32、34 及び 36 週） |
| | 19351 | 貧血改善 | HD 患者／ESA 前治療なし | モリデュスタット群：　25 例<br>開始用量：75mg OD<br>用量調節：5～200mg OD | 24 週間 | 第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度（g/dL/週）<br>レスポンダー割合<br>（評価期間中の規定来院日：第 21、22、23 及び 24 週） |
| | 19352 | 切替え維持 | HD 患者／ESA 前治療あり | モリデュスタット群：　153 例<br>開始用量：75mg OD<br>用量調節：5～200mg OD<br>ダルベポエチン群：　76 例 | 52 週間 | 評価期間中の平均 Hb 値<br>評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量<br>（評価期間中の規定来院日：第 33、34、35 及び 36 週） |
| | 19353 | 貧血改善・切替え維持 | PD 患者／ESA 前治療なし又は前治療あり | モリデュスタット群：　51 例<br>開始用量：75mg OD<br>用量調節：5～200mg OD | 36 週間 | レスポンダー割合<br>（評価期間中の規定来院日：第 30、32、34 及び 36 週） |

BID：1 日 2 回、ESA：赤血球造血刺激因子製剤、OD：1 日 1 回
（対象）ND：保存期慢性腎臓病、HD：血液透析、PD：腹膜透析
注 有効性の主たる解析対象集団は、国内第Ⅲ相試験では最大の解析対象集団（FAS）とし、国際共同第Ⅱ相試験では Modified intent-to-treat 解析対象集団（mITT）とした。
注 モリデュスタットは 10 試験すべてで経口投与した。対照薬の開始用量及び投与間隔は、ESA 治療を受けていない患者（ESA 前治療なし）を対象とした試験 19349 では 2 週に 1 回 30μg とし、ESA 治療を受けている患者（ESA 前治療あり）を対象とした試験 15261、試験 16208、試験 19350 及び試験 19352 では、各試験の治験実施計画書の規定に従い、切替え前の用量及び投与間隔に準じて選択した。対照薬の投与経路は、国際共同第Ⅱ相試験では各国の添付文書に従い皮下投与又は静脈内投与とし、国内第Ⅲ相試験のうち ND 患者を対象とした試験 19349 及び試験 19350 では皮下投与、HD 患者を対象とした試験 19352 では静脈内投与とした。各試験における用量調節及び ESA から切替え時の開始用量の詳細は、各試験の 2.7.6 参照。

### 2.5.4.2　解析方法

参照項目：2.7.3.1.7

国内第Ⅲ相試験では、有効性の主たる解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）とした。実薬対照試験では、FAS は割付けられた群に基づいて解析した。

原則として、国内第Ⅲ相試験の有効性の解析に使用する Hb 値は中央検査機関測定値とし、治験実施医療機関測定値は安全性解析に使用した。有効性解析において中央検査機関測定値が欠測のため治験実施医療施設測定値で補完する場合については事前に規定した。ベースラインの Hb 値は、試験 19349、試験 19351 及び試験 19353 ではスクリーニング期間の最後の 2 回及びベースライン来院（第 0 週）の Hb 値の平均値、試験 19350 及び試験 19352 ではスクリーニング期間中のすべての来院及び来院 1（ベースライン来院）の Hb 値の平均値とし（すべて中央検査機関測定）、中央検査機関測定値がない場合は治験薬初回投与前の治験実施医療施設測定値を用いることとした。有効性の解析では、緊急治療後の Hb 値を使用しないこととした。

国内第Ⅲ相試験のうち、実薬対照試験である試験 19349、試験 19350 及び試験 19352 の 3 試験では、有効性の主要解析として、以下の 2 つの仮説の検証を逐次的に行った。

(1)　モリデュスタット群の評価期間中の平均 Hb 値は目標 Hb 値内に含まれている

モリデュスタット群の評価期間中の平均 Hb 値について、平均値及びその両側 95%CI を、1 標本 t 統計量を用いて算出した。両側 95%CI が目標 Hb 値内（CI の下限が目標 Hb 値の下限以上かつ CI の上限が目標 Hb 値の上限未満）のとき、モリデュスタットが投与された被験者の評価期間中の Hb 値は目標 Hb 値内にあると判断することとした。

(2)　モリデュスタットはダルベポエチンに対して非劣性である

評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）及びその両側 95%CI を、ベースライン Hb 値を共変量とした共分散分析モデル（ANCOVA）を用いて推定した。モデルには、固定効果として、貧血改善試験である試験 19349 では、投与群及び血栓塞栓症（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）の既往の有無を含め、切替え維持試験である試験 19350 及び試験 19352 では、投与群、切替え前の ESA 投与量分類（低、高）及び血栓塞栓症（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）の既往の有無を含めた。日常診療での Hb 値の変動範囲及び対照薬としたダルベポエチンの臨床試験を参考に、いずれの試験でも、非劣性マージンを 1.0g/dL とし、群間差の両側 95% CI の下限が－1.0g/dL を超える場合、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と判断することとした。非劣性マージンは以下の理由から 1.0g/dL とした。

- 日本透析医学会による 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」に記載されているように、臨床的に Hb の 1.0g/dL 程度の変動は日常診療の変動範囲と考えられている。
- ダルベポエチンの臨床試験において、同等性マージンとして 1.0g/dL が用いられていた。

解析は逐次的に実施されるため、検定の多重性による第 1 種の過誤の調整は不要とした（2.7.3.1.7.2）。

単群試験である試験 19351 では、主要評価項目である第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度及びレスポンダー割合について、記述的に要約し、両側 95%CI を算出した。CI の算出には、Hb 値の上昇速度の平均値に関しては 1 変量の t 統計量、レスポンダー割合に関しては Clopper-Pearson の方法を用いた。試験 19353 では主要評価項目であるレスポンダー割合について同様に検討した。

国内第Ⅲ相試験のうち、試験 19349、試験 19350 及び試験 19352 については評価期間終了後までの 36 週までの成績を用いて製造販売承認申請し、52 週までの有効性の成績は審査期間中に提出した。本 2.5.4 項では、評価期間までの成績は 36 週までの解析結果、52 週まで継続した評価項目については 52 週投与終了後の最終解析の結果を示した。

### 2.5.4.3　被験者の背景

参照項目：2.7.3.2、2.7.3.3.1

国内第Ⅲ相試験の有効性の主たる解析対象集団である FAS に採用された被験者数は、ND 患者を対象とした試験 19349 ではモリデュスタット群 82 例及びダルベポエチン群 80 例、試験 19350 ではモリデュスタット群 82 例及びダルベポエチン群 82 例であった。HD 患者を対象とした試験 19351（モリデュスタット単群）では 25 例、試験 19352 ではモリデュスタット群 153 例及びダルベポエチン群 76 例であり、PD 患者を対象とした試験 19353（モリデュスタット単群）では 51 例であった。

国内第Ⅲ相試験 5 試験における、男性の割合は 60.0%～62.7%、平均年齢は 63.3～71.7 歳の範囲であり、ND 患者、HD 患者及び PD 患者の間に明らかな違いはみられなかった。

モリデュスタット群のベースラインの Hb 値の平均値は、国内の診療ガイドラインを踏まえて、対象集団（ND 患者、HD 患者、又は PD 患者）及び ESA 治療の有無に応じて設定した選択基準を反映しており、ESA 前治療ありの ND 患者を対象とした試験 19350 で 11.31g/dL、HD 患者を対象とした試験 19352 で 10.77g/dL であった。ESA 前治療なしの ND 患者を対象とした試験 19349 では 9.84g/dL、HD 患者を対象とした試験 19351 では 9.21g/dL であった。PD 患者を対象とした試験 19353 では、ESA 前治療ありの被験者で 11.21g/dL、ESA 前治療なしの被験者で 10.55g/dL であった（表 2.5.4-2）。

ND 患者を対象とした試験 19349 及び試験 19350 におけるベースラインの eGFR の平均値は、それぞれ 20.5mL/min/1.73m$^2$ 及び 18.1mL/min/1.73m$^2$ であった。

HD 患者を対象とした試験 19351 及び試験 19352 における透析歴の平均値は、それぞれ 7.360 年及び 7.946 年であった。PD 患者を対象とした試験 19353 における透析歴の平均値は 2.780 年であった。

国内第Ⅲ相試験で血栓塞栓症（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）の既往は、約 8.3%～12.2%の被験者に認められ、いずれの試験でも同程度であった。

国内第Ⅲ相試験の被験者の人口統計学的及びベースラインの疾患の特性は、ベースラインの Hb 値、透析歴及び血栓梗塞症の既往の点から市販後に想定される患者と大きな違いはないと考えられた。

## 表 2.5.4-2 ベースラインの Hb 値（FAS 又は mITT）

| 相 | 試験番号 | 対象 | 被験者の適格性の判断に用いた Hb 値（平均値）の基準範囲（g/dL）／目標 Hb 値（g/dL） | ベースラインの Hb 値の平均値（SD）（g/dL） | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | モリデュスタット群 | ダルベポエチン群 | エポエチン群 | プラセボ群 |
| 国際共同第Ⅱ相試験 | 15141 | ND 患者／ESA 前治療なし | 10.5 以下／なし | 9.481 (0.7348) | — | — | 9.535 (0.6473) |
| | 15261 | ND 患者／ESA 前治療あり | 9.0 以上 12.0 以下／10.0 以上 12.0 以下 | 10.75 (0.720) | 10.85 (0.678) | — | — |
| | 15653 | ND 患者／上記 2 試験からの継続投与 | 10.0 以上 12.0 以下／10.0 以上 12.0 以下 | 11.22 (0.606) | 11.03 (0.630) | — | — |
| | 16208 | HD 患者／ESA 前治療あり | 9.0 以上 11.5 以下／10.0 以上 11.0 以下 | 10.47 (0.635) | — | 10.56 (0.529) | — |
| | 16209 | HD 患者／試験 16208 からの継続投与 | 9.0 以上 11.5 以下／10.0 以上 11.0 以下 | 10.47 (0.813) | — | 10.49 (0.564) | — |
| 国内第Ⅲ相試験 | 19349 | ND 患者／ESA 前治療なし | 8.0 以上 11.0 未満／11.0 以上 13.0 未満 | 9.84 (0.64) | 10.00 (0.61) | — | — |
| | 19350 | ND 患者／ESA 前治療あり | 10.0 以上 13.0 未満／11.0 以上 13.0 未満 | 11.31 (0.68) | 11.27 (0.64) | — | — |
| | 19351 | HD 患者／ESA 前治療なし | 8.0 以上 10.0 未満／10.0 以上 12.0 未満 | 9.21 (0.55) | — | — | — |
| | 19352 | HD 患者／ESA 前治療あり | 9.5 以上 12.0 未満／10.0 以上 12.0 未満 | 10.77 (0.64) | 10.84 (0.65) | — | — |
| | 19353 | PD 患者／ESA 前治療なし | 8.0 以上 11.0 未満／11.0 以上 13.0 未満 | 10.55 (0.21) | — | — | — |
| | | PD 患者／ESA 前治療あり | 10.0 以上 13.0 未満／11.0 以上 13.0 未満 | 11.21 (0.83) | — | — | — |

ESA：赤血球造血刺激因子製剤、Hb：ヘモグロビン、SD：標準偏差

（対象）ND：保存期腎臓病、HD：血液透析、PD：腹膜透析

注 国内第Ⅲ相試験のベースラインの Hb 値は、試験 19349、試験 19351 及び試験 19353 ではスクリーニング期間の最後の 2 回、及びベースライン来院（第 0 週）の Hb 値の平均値、試験 19350 及び試験 19352 ではスクリーニング期間中のすべての来院及び来院 1（ベースライン来院）の Hb 値の平均値とし（すべて中央検査機関測定）、中央検査機関測定値がない場合は治験薬初回投与前の治験実施医療施設測定値を用いた。国際共同第Ⅱ相試験のベースラインの Hb 値は、試験 15141 及び 15261 では、治験薬初回投与前に得られたすべての値の平均値を用い、試験 15653 では、Main Phase へ組入れ判断に用いた平均 Hb 値〔主試験（試験 15141 及び 15261）から Main Phase へ直接組入れられた被験者の場合は、主試験の評価期間中の平均 Hb 値；主試験から Hb Stabilization（HbS）Phase を経て Main Phase へ組入れられた被験者の場合は、HbS Phase での規定来院の最後の 2 回の平均値〕を用いた。

注 有効性の主たる解析対象集団は、国内第Ⅲ相試験では最大の解析対象集団（FAS）とし、国際共同第Ⅱ相試験では Modified intent-to-treat 解析対象集団（mITT）とした。有効性の解析に用いた解析対象集団の定義の詳細は 2.7.3.1.7 項参照。

Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.1/15; 5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.1/15; 5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.1/10; 5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.1/17; 5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.1/7; 5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.1.2/8; 5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.1.2/8; 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.1.2/8; 5.3.5.1.8 PH-40450/Table 1.2/8; 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 1.2/8