2.5.4.4 有効性の結果

2.5.4.4.1 ND 患者における有効性評価

参照項目：2.7.3.3.2.1

2.5.4.4.1.1 ND 患者における貧血改善効果

Hb 値の上昇速度

2015 年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」[5]では、わが国におけるダルベポエチンの特定使用成績調査 DREAM-J の中間解析結果より、高い Hb 値による心・血管系の有害事象発現リスク上昇は示唆されず、ダルベポエチンの投与開始から 4 週間の Hb 値上昇速度 0.5g/dL/週超が心・血管系の有害事象発現リスク上昇の有意な因子として同定された。投与開始から 4 週間という投与開始後早期の Hb 値上昇速度を評価することは、安全性の観点からも重要である。また、第Ⅱ相試験で得られた成績より、モリデュスタットは Hb 値の上昇がダルベポエチン群と比較して緩やかであると想定されたことから、第 8 週までの Hb 値の上昇速度も評価した。

試験 19349 において、第 4 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（両側 95%CI）は、モリデュスタット群 0.094g/dL/週（0.0541～0.1334）、ダルベポエチン群 0.231g/dL/週（0.1908～0.2719）であった。また、第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値のベースラインからの上昇速度の平均値（両側 95%CI）は、モリデュスタット群 0.086g/dL/週（0.0471～0.1255）、ダルベポエチン群 0.235g/dL/週（0.1956～0.2746）であった。

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。

目標 Hb 値の下限（11.0g/dL）以上を少なくとも 1 回達成した被験者の累積割合

試験 19349 において、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は、モリデュスタット群では第 12 週に 50%を上回って 68.3%（56／82 例）となり、第 24 週に 89.0%（73／82 例）に増加し、以降は第 52 週まで 89.0%であった。ダルベポエチン群では第 8 週に 50%を上回って 76.3%（61／80 例）となり、第 20 週に 97.5%（78／80 例）に増加し、以降は第 52 週まで 97.5%であった。モリデュスタットの投与開始から Hb 値が目標 Hb 値の下限以上に達するまでにダルベポエチンよりも日数を要したものの、モリデュスタットを投与されたほとんどの被験者で第 24 週までに Hb 値が目標 Hb 値の下限以上に達した。

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

国際共同第Ⅱ相試験

国際共同第Ⅱ相試験の試験 15261 では、モリデュスタットへの切替え初期の Hb 値の平均値について、第 1 週では 3 つの開始用量群（25mg 群、50mg 群及び 75mg 群）すべてでベースラインからの低下がみられたが、第 4 週では開始用量に対して用量依存的なベースラインからの上昇がみられた。Hb 値の平均値は、モリデュスタットの 3 つの開始用量群すべてで、試験期間を通して目標 Hb 値を維持した。評価期間中の平均 Hb 値の平均値にも、開始用量に対して用量依存的な上

昇がみられた。用量調節を許容しているにもかかわらず評価期間中の Hb 値にも開始用量の影響がみられた一因として、投与期間が 16 週間と限られていたことが考えられた。

国内第Ⅲ相試験

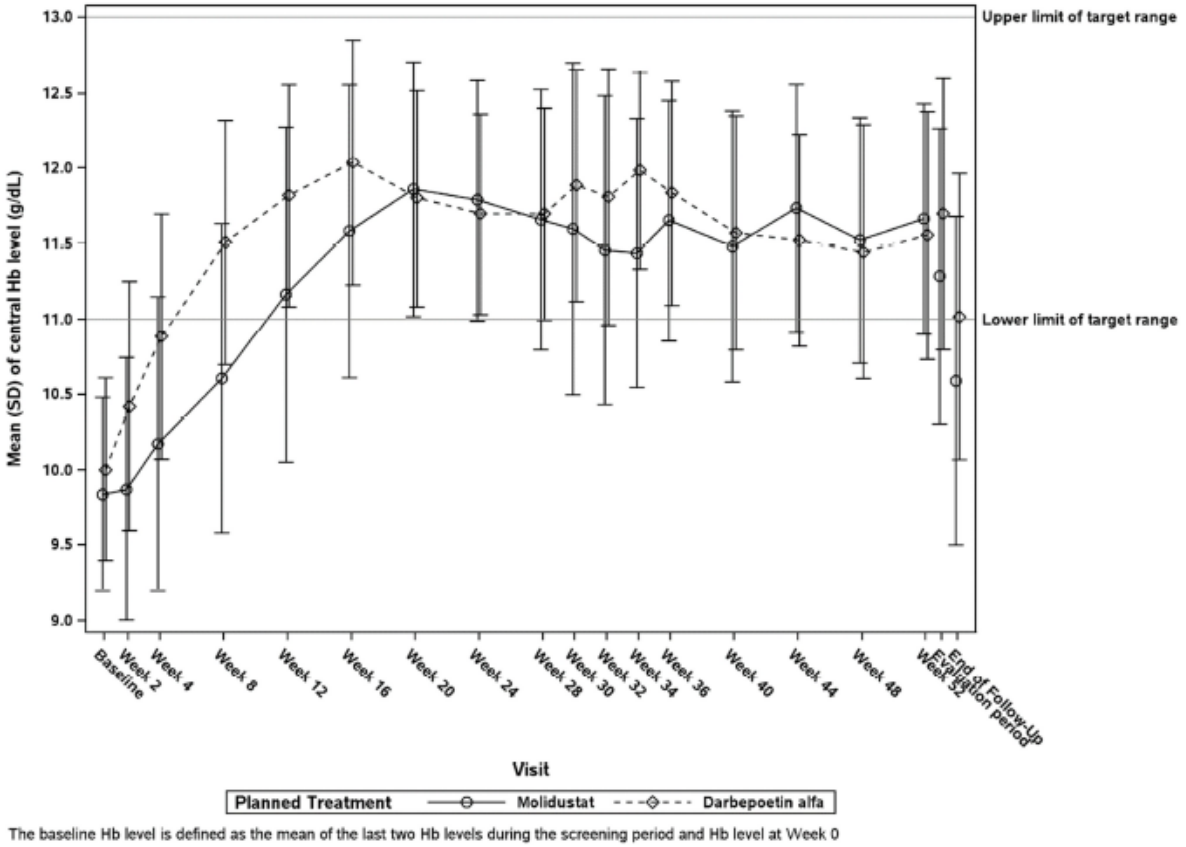
平均 Hb 値及びベースラインからの変化量

試験 19349

試験 19349 において、治験薬投与開始後の Hb 値の平均値はいずれの投与群でも第 2 週から経時的に上昇した後、モリデュスタット群では第 12 週に、ダルベポエチン群では第 8 週に目標 Hb 値（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）の下限を上回り、その後は目標 Hb 値で推移した（図 2.5.4-1）。Hb 値の平均値は、モリデュスタット群では第 12 週以降第 52 週まで、ダルベポエチン群では第 8 週以降第 52 週まで、目標 Hb 値であった。

モリデュスタット群の評価期間中の平均 Hb 値の平均値（両側 95%CI）は 11.28g/dL（11.07～11.50）であり、両側 95%CI は目標 Hb 値の範囲内であった。また、ダルベポエチン群の評価期間中の平均 Hb 値の平均値（両側 95%CI）は 11.70g/dL（11.50～11.90）であった。

更に、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（両側 95%CI）〕は、モリデュスタット群 1.45g/dL（1.21～1.68）、ダルベポエチン群 1.70g/dL（1.47～1.92）であった。その群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の点推定値（両側 95%CI）は－0.38g/dL（－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。



The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Figure 14.2.2/1

図 2.5.4-1 Hb 値（平均値±SD）の推移（ND、試験 19349、FAS）

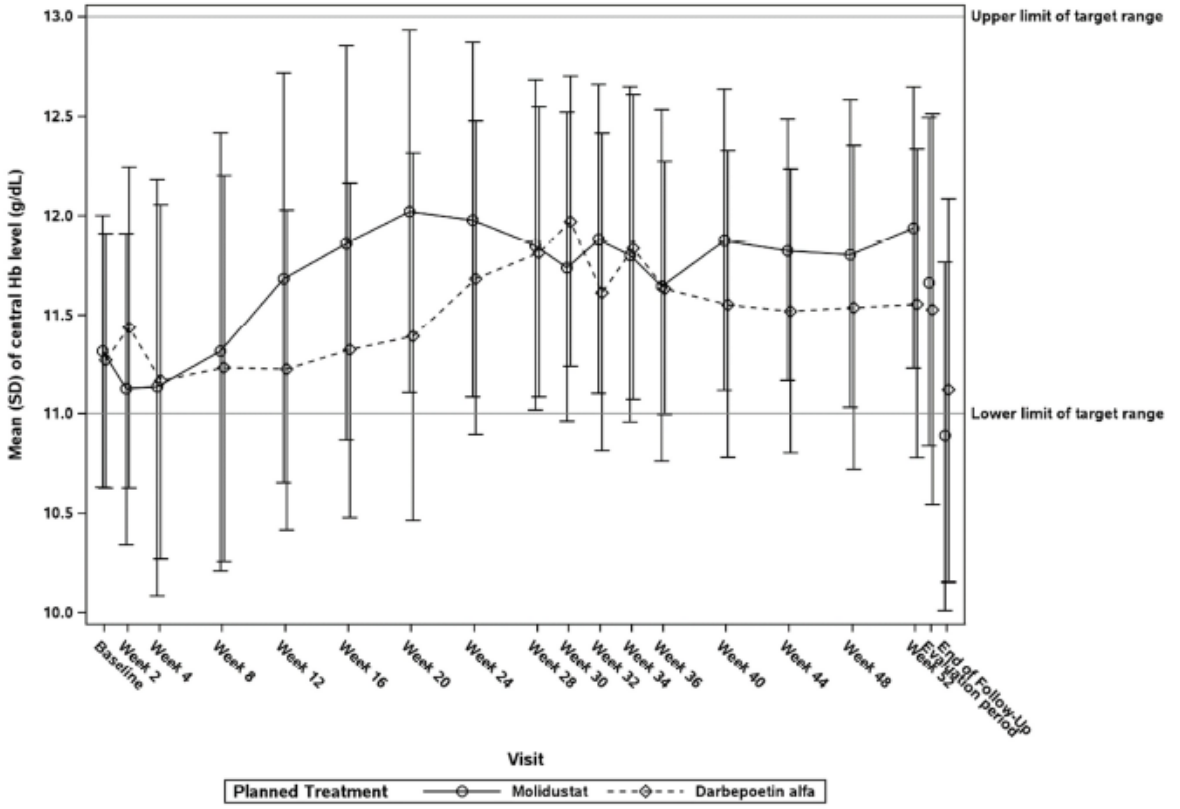
試験 19350

試験 19350 において、治験薬投与開始後の Hb 値の平均値は、モリデュスタット群及びダルベポエチン群ともに、ベースライン時から評価期間を含む第 52 週までのすべての来院時で目標 Hb 値（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）であった（図 2.5.4-2）。

モリデュスタット群の評価期間中の平均 Hb 値の平均値（両側 95%CI）は 11.67g/dL（11.48～11.85）であり、両側 95%CI は目標 Hb 値の範囲内であった。また、ダルベポエチン群の評価期間中の平均 Hb 値の平均値（両側 95%CI）は 11.53g/dL（11.31～11.74）であった。

更に、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（両側 95%CI）〕は、モリデュスタット群 0.35g/dL（0.12～0.58）、ダルベポエチン群 0.26g/dL（0.04～0.48）で、その群間差の点推定値（両側 95%CI）は 0.13g/dL（－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。

両試験の 2 つの仮説について、事前に計画したとおり逐次的に解析を実施し、いずれの仮説も検証された。



The baseline Hb level is defined as the mean of all Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0

Source: 5.3.5.1.10 PH-41298/Figure 14.2.2/1

図 2.5.4-2 Hb 値（平均値±SD）の推移（ND、試験 19350、FAS）

レスポンダー割合

試験 19349

試験 19349 のレスポンダー割合は、モリデュスタット群 59.8%、ダルベポエチン群 82.5%であり、その群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の点推定値（両側 95%CI）は－21.3%（－34.9～－7.7）であった。レスポンダーの 3 つの基準のうち、基準 1 及び基準 2 を満たす被験者の割合がモリデュスタット群で低く、評価期間前に中止した被験者の影響が考えられた。なお、いずれの群も中止理由に特定の傾向はなかった。治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）における、レスポンダー割合は、モリデュスタット群 77.4%（48／62 例）、ダルベポエチン群 89.0%（65／73 例）であった。

試験 19350

試験 19350 のレスポンダー割合は、モリデュスタット群 72.0%、ダルベポエチン群 76.8%であり、その群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の点推定値（両側 95%CI）は－4.9%（－18.3～8.6）であった。PPS のレスポンダー割合は、モリデュスタット群 86.6%（58／67 例）、ダルベポエチン群 91.2%（62／68 例）であった。

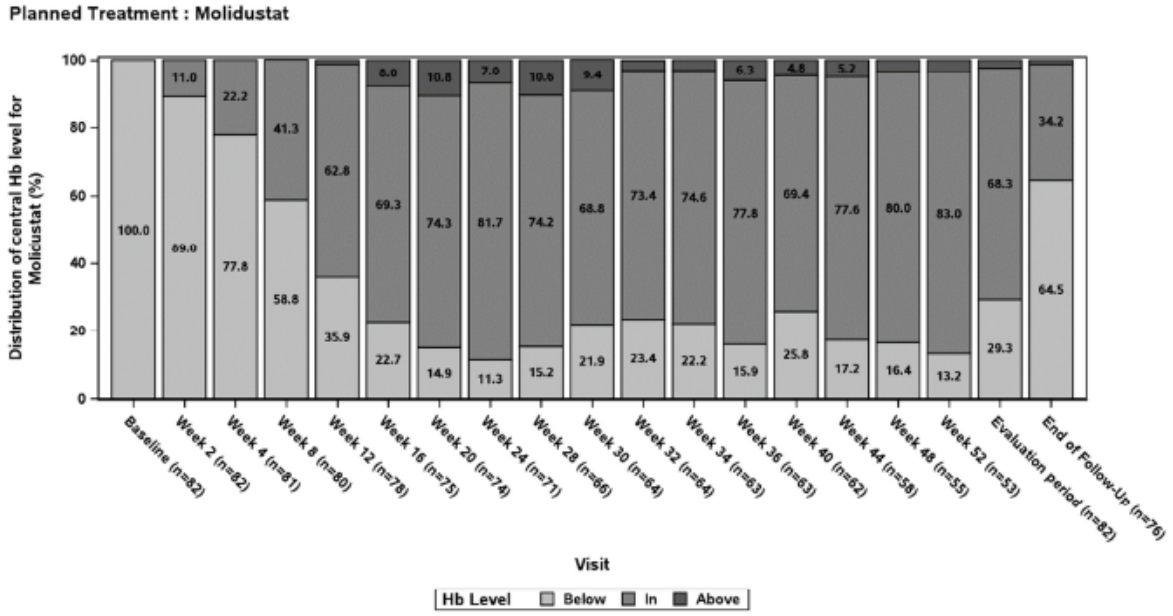
Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合

試験 19349

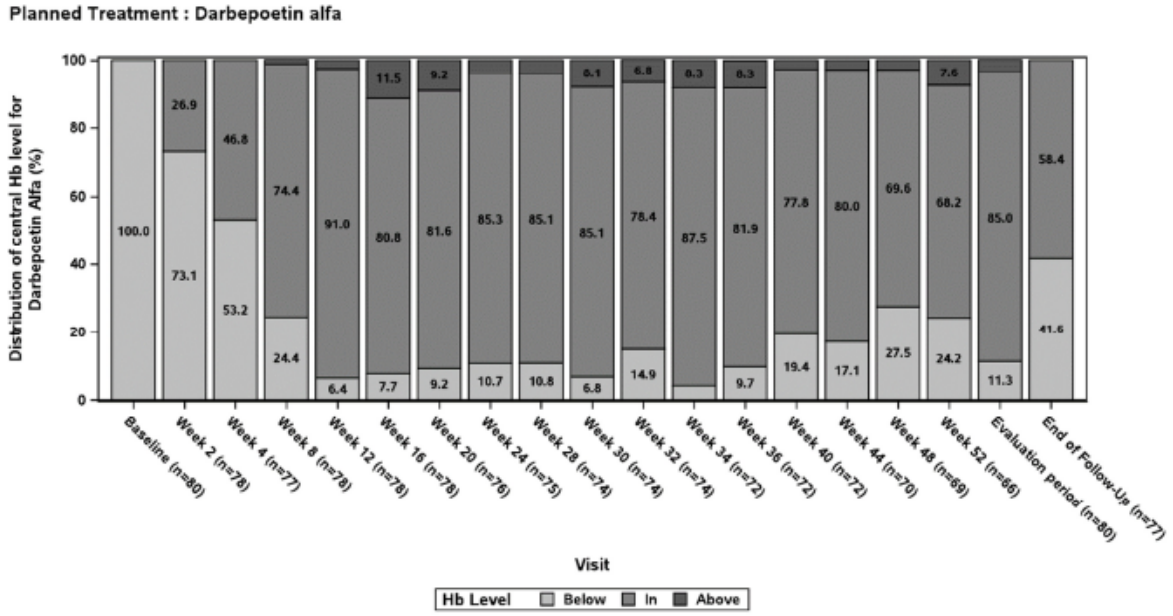
試験 19349 のモリデュスタット群では目標 Hb 値内に該当する被験者の割合が第 2 週から第 24 週にかけて増加し、第 24 週に 81.7%（58／71 例）となった後、第 28 週から第 52 週までの各来院時には 68.8%～83.0%であった。ダルベポエチン群では該当する被験者の割合が第 2 週から第 12 週にかけて増加し、第 12 週から第 52 週までの各来院時には 68.2%～91.0%であった（図 2.5.4-3）。

試験 19350

試験 19350 のモリデュスタット群では目標 Hb 値内に該当する被験者の割合は、第 8 週までの各来院時に 54.3%～58.5%と減少し、第 12 週でベースラインとほぼ同程度となり、第 16 週以降増加した（74.7%～87.7%）。いずれの時点においても Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合にモリデュスタット群とダルベポエチン群で大きな違いはみられなかった（図 2.5.4-4）。



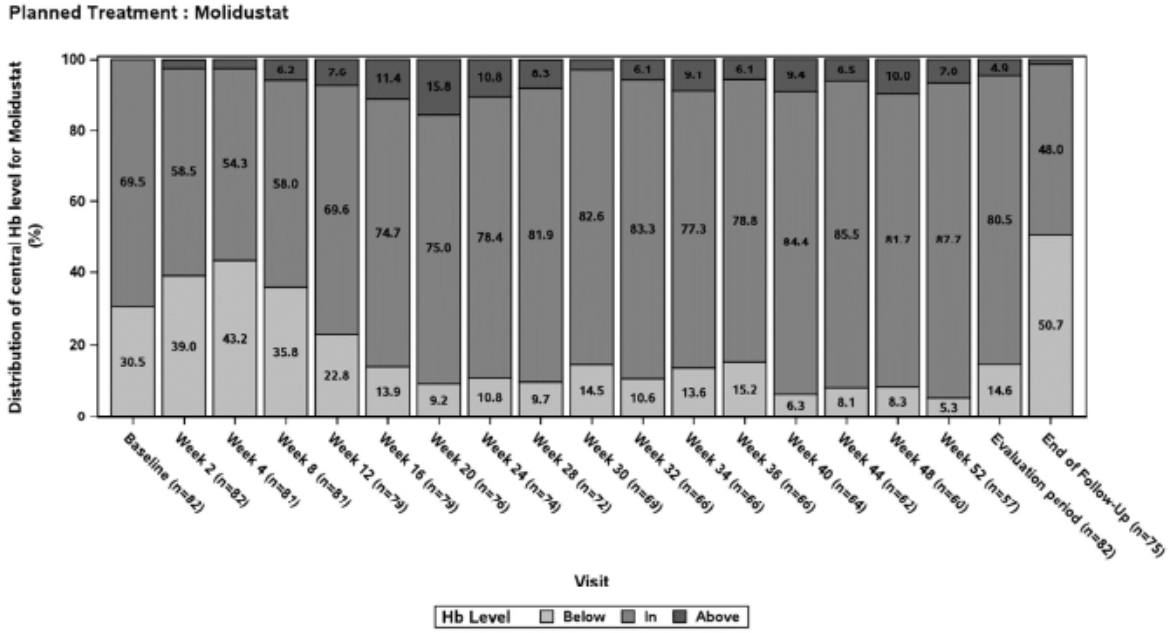
The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
The target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL
n: The number of subjects who had a valid Hb level

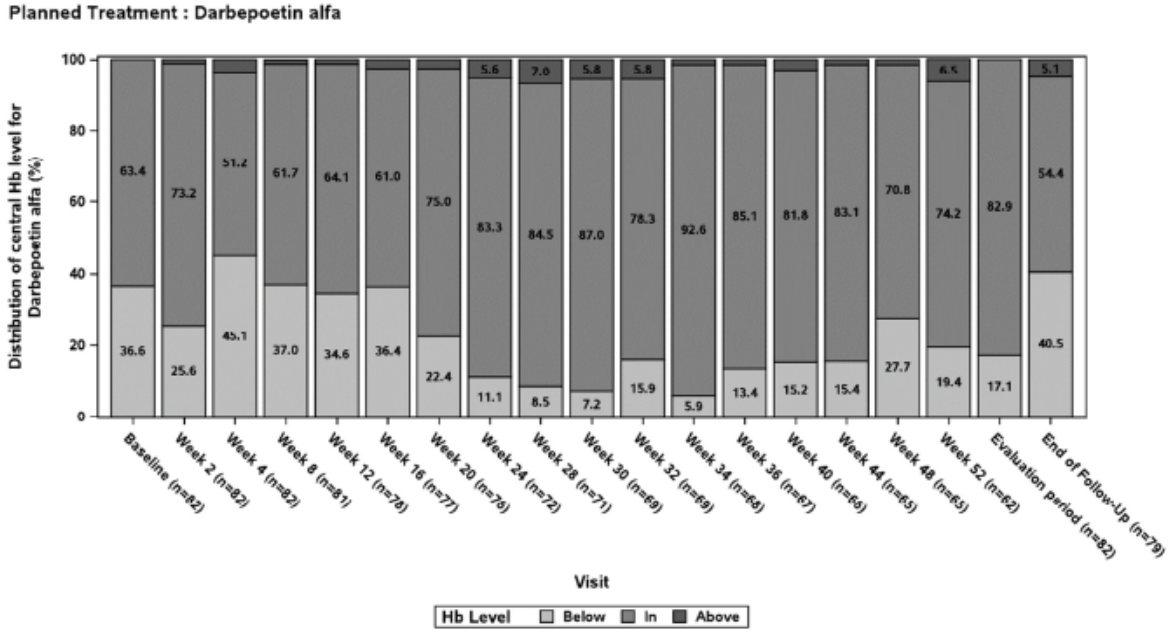


The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
The target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL
n: The number of subjects who had a valid Hb level

Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Figure 14.2.2/6

図 2.5.4-3 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（ND、試験 19349、FAS）





Source: 5.3.5.1.10 PH-41298/ Figure 14.2.2/6

図 2.5.4-4 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（ND、試験 19350、FAS）

切替え初期に Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合

試験 19350

試験 19350 でベースラインからの Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、第 4 週まででで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 週まででではいずれの群でも 0%であり、切替え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。

2.5.4.4.2　HD 患者における有効性評価

参照項目：2.7.3.3.2.2

2.5.4.4.2.1　HD 患者における貧血改善効果

Hb 値の上昇速度

試験 19351 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の平均値（両側 95%CI）は－0.030g/dL/週（－0.1683～0.1079）であった。

本試験の計画時には、ESA 治療をウォッシュアウトした患者においても、最後の ESA 投与から一定期間をおくことで、治験薬割当て前には Hb 値が低下し続けずに安定した推移を示すと想定していたため、「ベースラインの Hb 値」を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 値の平均値と定義した。しかし、スクリーニング期間の最後の 2 回及び第 0 週の、それぞれの Hb 値の平均値は、9.59g/dL、9.26g/dL、8.79g/dL と低下がみられたため、3 つの Hb 値の平均値である「ベースラインの Hb 値」（9.21g/dL）は、治験薬投与直前である第 0 週の Hb 値よりも高値となった。この影響により、第 0 週を基点とした場合と比べて治験薬投与開始後の Hb 変化量が小さくなり、Hb 上昇速度が過小評価されたと考える（2.7.3.2.2.2）。

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」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 Hb 値の第 0 週からの上昇速度の平均値（両側 95%CI）は 0.080g/dL/週（－0.0527～0.2129）と緩やかな上昇を示した。また、第 4 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（両側 95%CI）は－0.030g/dL/週（－0.1668～0.1074）であったが、主要評価項目と同様に、変化量を算出する基点を「モリデュスタット投与直前である第 0 週」とすると、第 0 週からの上昇速度の平均値（両側 95%CI）は 0.094g/dL/週（－0.0383～0.2265）であった。これらの第 0 週からの上昇速度の平均値は、試験 19349 のモリデュスタット群で得られた、第 8 週及び第 4 週の各来院時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（それぞれ 0.086 及び 0.094g/dL/週）と同程度であった。なお、第 8 週までに緊急治療を受けた被験者は 5 例みられた。また、第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値のベースラインからの上昇速度が小さかったことに影響を与えた因子として、治験薬割当て前の ESA の投与量の関与が考えられた（2.7.3.2.2.3）。

一方、試験 19351 のベースラインからの Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、第 4 週まででは 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。

目標 Hb 値の下限（10.0g/dL）以上を少なくとも 1 回達成した被験者の累積割合

試験 19351 において、目標 Hb 値の下限（10.0g/dL）以上を達成した被験者の累積割合は、第 12 週に 50%を上回って 64.0%（16／25 例）となり、第 20 週に 76.0%（19／25 例）となった後、第 24 週まで変わらなかった。

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

国際共同第Ⅱ相試験

試験 16208 において、モリデュスタットへの切替え後の初期の Hb 値の平均値について、低用量群（開始用量 25mg 群及び 50mg 群）では用量依存的な変化がみられた。開始用量 75mg 群及び 150mg 群の高用量群では、試験期間を通して目標 Hb 値を維持したが、低用量群では目標 Hb 値の下限を下回る低下がみられた。Hb 値の平均値について、開始用量 150mg 群ではベースラインから第 16 週にかけて、開始用量 75mg 群では、第 6 週に最も低値を示した後、第 8 週から第 16 週にかけて、エポエチン群との大きな違いはみられなかった。開始用量 50mg 群では第 8 週、25mg 群では第 12 週に最も低値を示した後、上昇する傾向がみられた。評価期間中の平均 Hb 値の平均値は、開始用量 150mg 群及び 75mg 群では目標 Hb 値内であったが、開始用量 50mg 群及び 25mg 群ではベースライン及び目標 Hb 値の下限を下回った。この結果から、開始用量 50mg 群及び 25mg 群では、Hb 値を安定に維持できるまで用量調節するには、16 週間の投与期間は十分ではなかったことが考えられた。

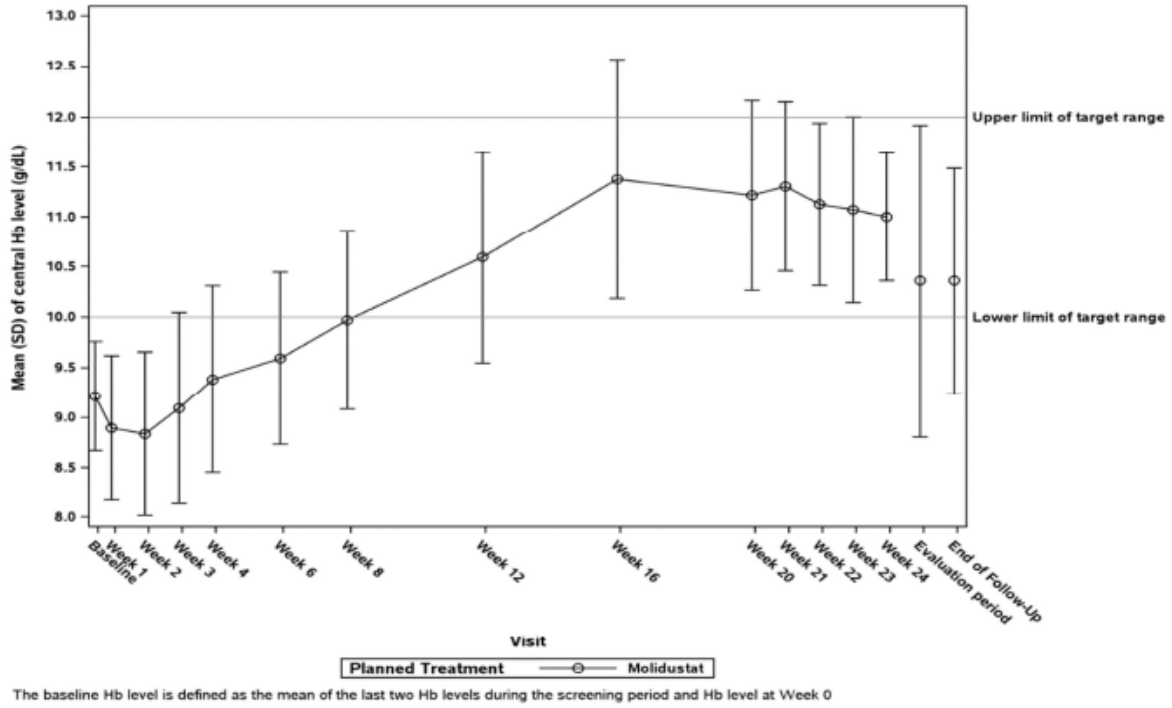
国内第Ⅲ相試験

平均 Hb 値及びベースラインからの変化量

<u>試験 19351</u>

HD 患者における貧血改善効果の評価を目的とした試験 19351 における Hb 値の推移を、図 2.5.4-5 に示す。試験 19351 は HD 患者における貧血改善効果の評価を目的とした試験であるが、Hb 値の上昇速度及び目標 Hb 値の下限（10.0g/dL）以上を達成した後の改善維持効果について、試験 19352 と同様に本項に示した。

試験 19351 では、治験薬投与開始後の Hb 平均値は、第 12 週から第 24 週まで目標 Hb 値内（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）であった（図 2.5.4-5）。評価期間中の平均 Hb 値の平均値（両側 95%CI）は 10.36g/dL（9.72～11.01）、ベースラインからの変化量の平均値（両側 95% CI）は 1.15g/dL（0.53～1.76）であった。



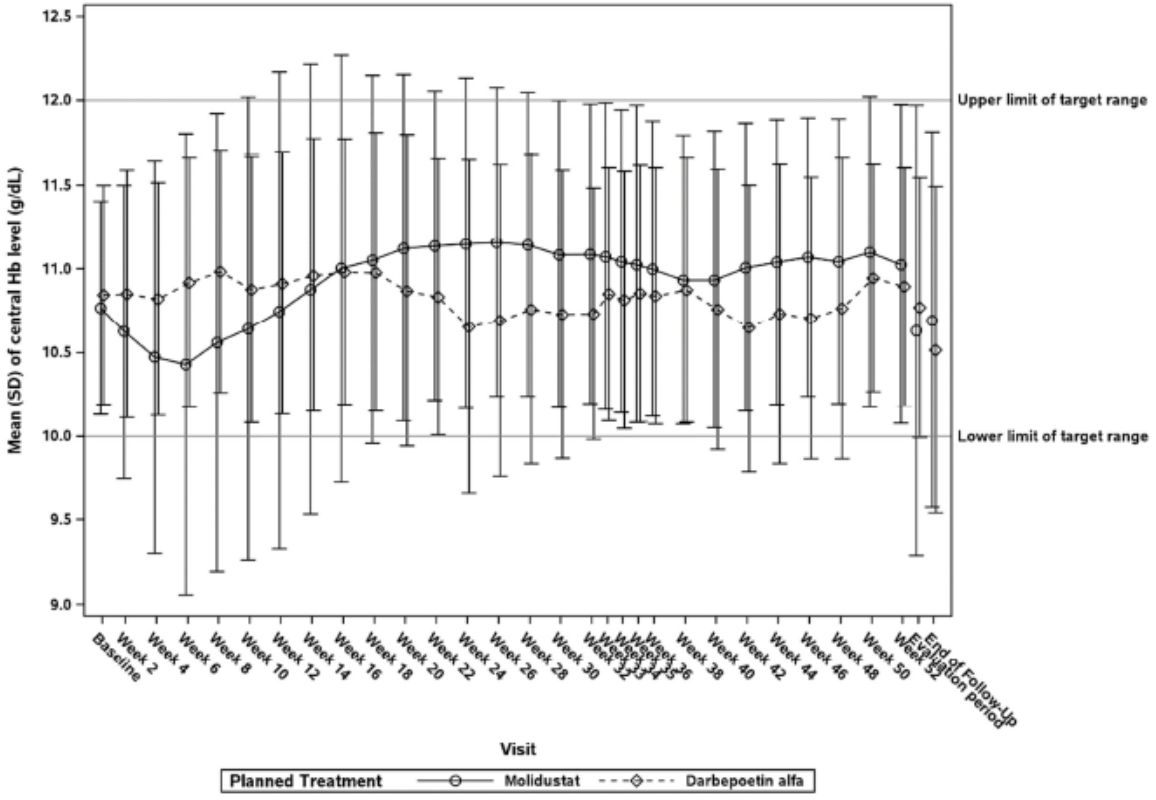
The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0

Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Figure 14.2.2/1

図 2.5.4-5 Hb 値（平均値±SD）の推移（HD、試験 19351、FAS）

試験 19352

試験 19352 において、Hb 値の平均値はモリデュスタット群ではベースラインから第 6 週までやや低下がみられたが、モリデュスタット群及びダルベポエチン群ともに、ベースライン時から第 52 週までのすべての来院時で目標 Hb 値内（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）を推移した（図 2.5.4-6）。



The baseline Hb level is defined as the mean of all Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0

Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Figure 14.2.2/1

図 2.5.4-6 Hb 値（平均値±SD）の推移（HD、試験 19352、FAS）

モリデュスタット群の評価期間中の平均 Hb 値の平均値（両側 95%CI）は 10.63g/dL（10.42～10.84）であり、両側 95%CI が目標 Hb 値内であった。また、ダルベポエチン群の評価期間中の平均 Hb 値の平均値（両側 95%CI）は 10.77g/dL（10.59～10.95）であった。

更に、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（両側 95%CI）〕は、モリデュスタット群－0.14g/dL（－0.37～0.09）、ダルベポエチン群－0.07g/dL（－0.30～0.16）で、その群間差の点推定値（両側 95%CI）は－0.13g/dL（－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。本試験の 2 つの仮説について、事前に計画したとおり逐次的に解析を実施し、いずれの仮説も検証された。

レスポンダー割合

<u>試験 19351</u>

試験 19351 のレスポンダーの割合（両側 95%CI）は、56.0%（34.9～75.6）であった。レスポンダーの 3 つの基準のうち、基準 1 及び基準 2 を満たす被験者の割合が低かった。第 8 週までに 5 例が緊急治療により中止しており、基準 1 及び基準 2 の定義から評価期間より前に中止した被験者はこれらの基準を満たさないと判断するため、評価期間前に中止した被験者がいたことが影響したことが考えられた。PPS におけるレスポンダー割合は 77.8%（14／18 例）であった。

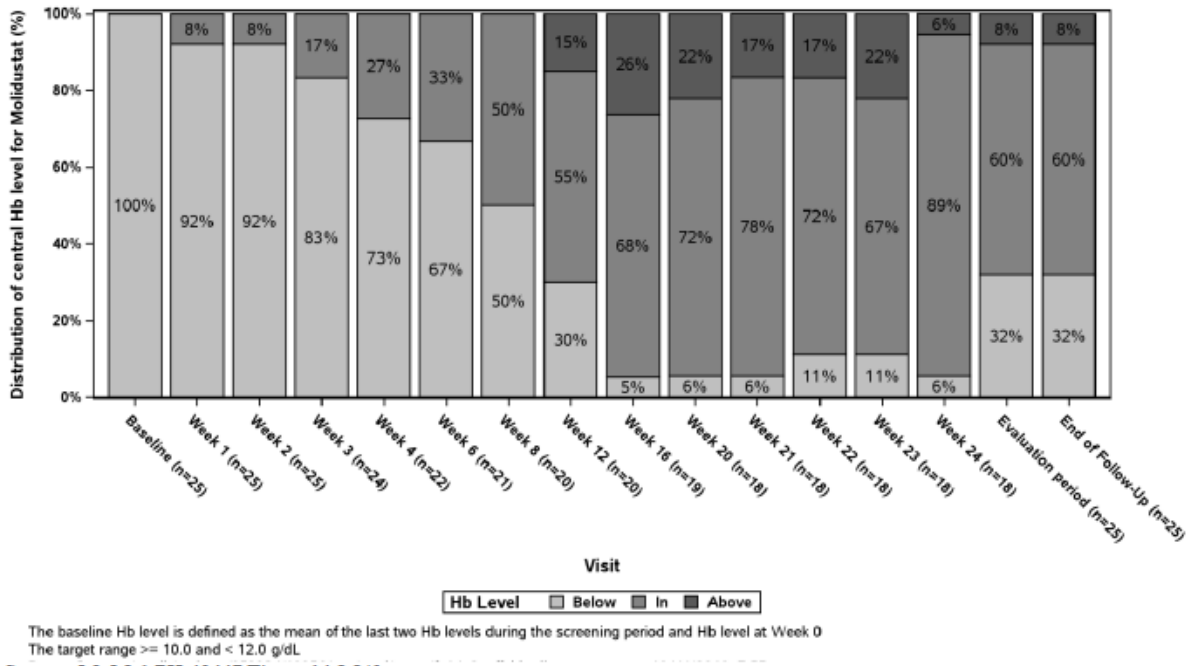
試験 19352

試験 19352 のレスポンダー割合は、モリデュスタット群 57.5%、ダルベポエチン群 73.7%であり、その群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の点推定値（両側 95%CI）は－16.4%（－29.1～－3.8）であった。レスポンダーの 3 つの基準のうち、基準 1 及び基準 2 を満たす被験者の割合がモリデュスタット群で低く、モリデュスタット群でダルベポエチン群と比べて多くの被験者が評価期間前に中止したことが影響したと考えた（2.7.3.3.2.2.8）。PPS における、レスポンダー割合は、モリデュスタット群 72.7%（88／121 例）、ダルベポエチン群 83.6%（56／67 例）であった。

Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合

試験 19351

試験 19351 において、各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内に該当する被験者の割合が第 1 週（2 例）から第 21 週（14 例）にかけて増加し、第 16 週から第 23 週までの各来院時では 66.7%～77.8%（集計対象例数 18～19 例に対して該当例数 12～14 例）であり、第 24 週に 88.9%（16／18 例）であった（図 2.5.4-7）。



The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
The target range >= 10.0 and < 12.0 g/dL

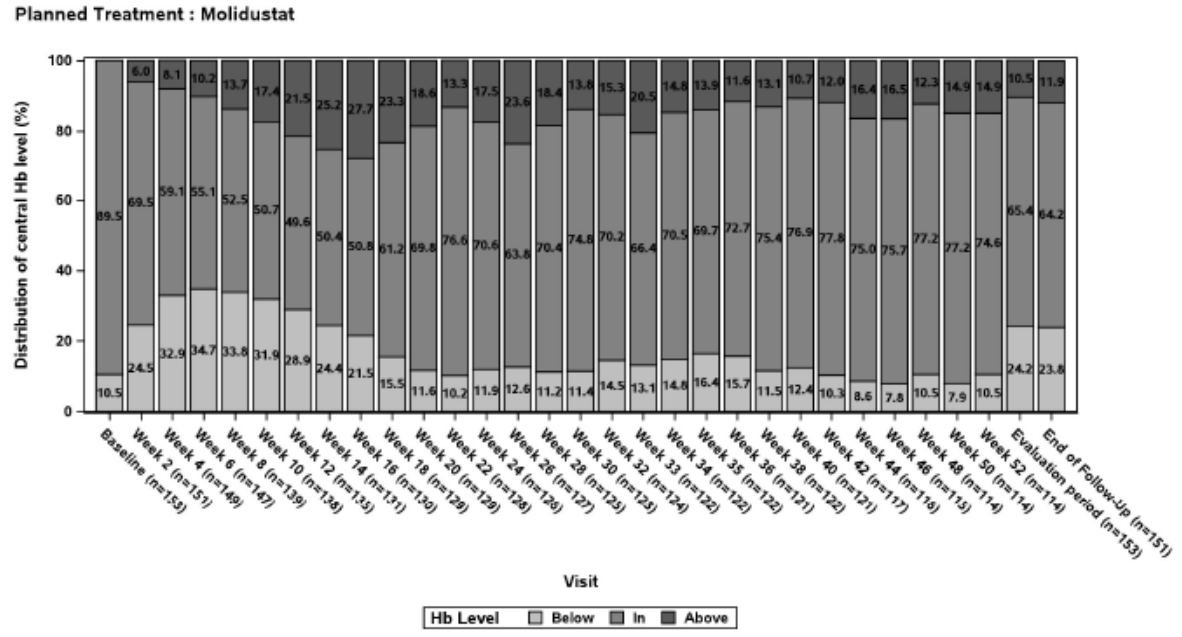
Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Figure 14.2.2/6

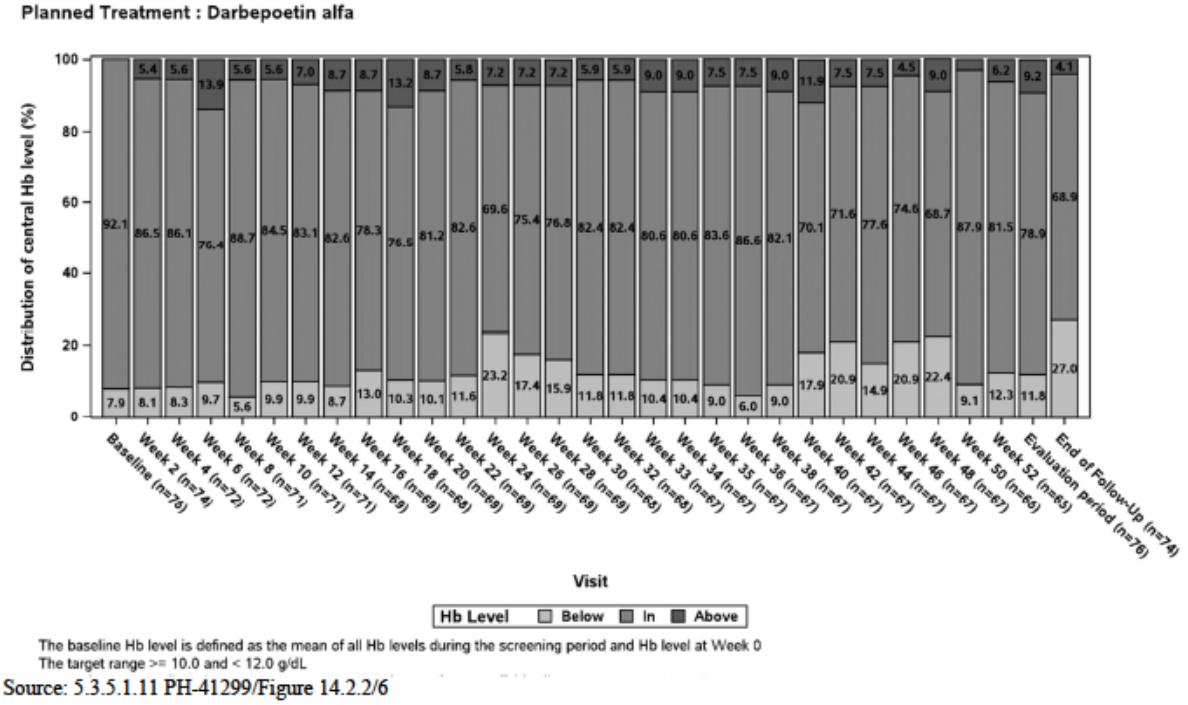
図 2.5.4-7　各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（HD、試験 19351、FAS）

試験 19352

試験 19352 において、モリデュスタット群では、Hb 値が目標 Hb 値内の被験者の割合は第 16 週にかけて減少し、目標 Hb 値下限未満及び上限以上の被験者の割合がいずれも増加する傾向がみられたが、第 18 週から第 52 週までは目標 Hb 値内の被験者の割合は 61.2%～77.8%であった。

ダルベポエチン群では、Hb 値が目標 Hb 値内の被験者の割合は、第 2 週以降第 52 週まで 68.7%～88.7%であった（図 2.5.4-8）。





Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Figure 14.2.2/6

図 2.5.4-8　各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（HD、試験 19352、FAS）

切替え初期に Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合

試験 19352

試験 19352 のベースラインからの Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、第 4 週まででで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 週まででではいずれの群でも 0%であり、切替え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。

2.5.4.4.3　PD 患者における有効性評価

参照項目：2.7.3.3.2.3

2.5.4.4.3.1　PD 患者における貧血改善効果

試験 19353 において、貧血改善効果を評価した ESA 前治療なしの被験者は、全被験者 51 例のうち 2 例のみであった。これら 2 例の第 4 週までの最初の用量変更時での 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/週であり、第 8 週までの最初の用量変更時での Hb 値のベースラインからの上昇速度は－0.43g/dL/週及び 0.50g/dL/週であった。2 例ともに、ベースラインから第 4 週まで及びベースラインから第 8 週までの Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えることはなく、投与初期に急激な上昇を示す被験者はみられなかった。

目標 Hb 値の下限（11.0g/dL）以上を達成した被験者について、第 8 週では 1 例がまだ目標 Hb 値の下限に達していなかったが、第 12 週では 2 例ともに目標 Hb 値の下限以上に達した。

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

国内第Ⅲ相試験

平均 Hb 値及びベースラインからの変化量

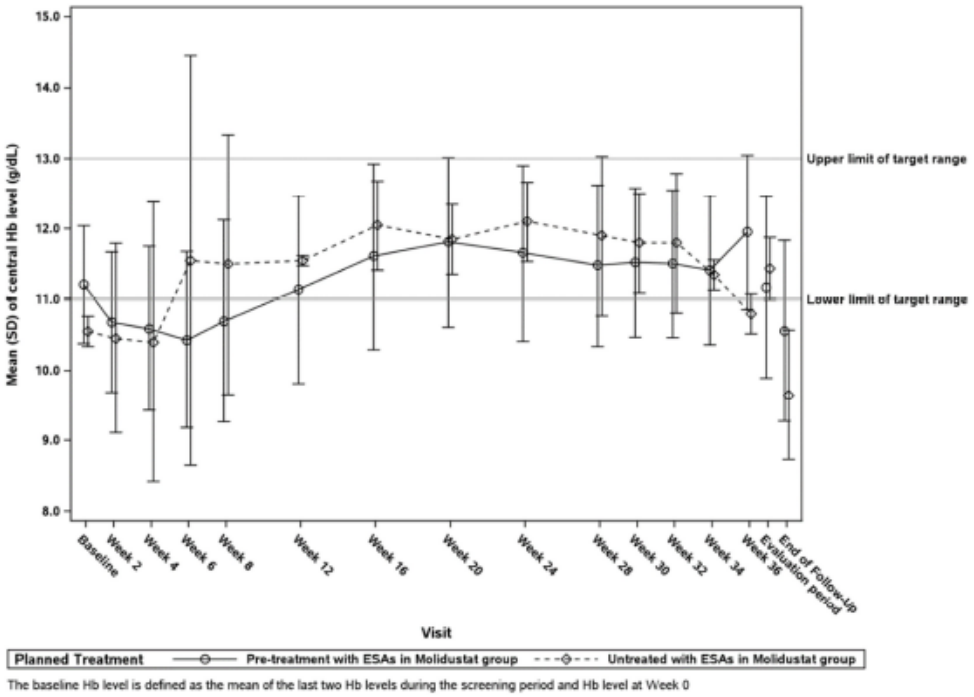
試験 19353

試験 19353 の全被験者において、Hb 値の平均値は、評価期間を含む第 12 週から第 36 週まで目標 Hb 値内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）であった。

前治療の有無別の Hb 値の推移を図 2.5.4-9 に示す。

ESA 前治療なしの被験者（2 例）のベースラインの Hb 値はそれぞれ 10.4g/dL 及び 10.7g/dL、評価期間中の平均 Hb 値はそれぞれ 11.1g/dL 及び 11.8g/dL であり、ベースラインからの変化量はそれぞれ 0.7g/dL 及び 1.1g/dL であった。これらの値は、ESA 前治療なしの HD 患者を対象とした試験 19351 のモリデュスタット群におけ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平均値（1.15g/dL）と大きな差異はみられなかった。

ESA 前治療ありの被験者（49 例）では、ベースラインの Hb 値の平均値は 11.21g/dL、評価期間中の平均 Hb 値の平均値（両側 95%CI）は 11.17g/dL（10.81～11.54）であり、ベースラインからの変化量の平均値（両側 95%CI）は－0.04g/dL（－0.46～0.39）であった。この値は、ESA 前治療ありの HD 患者を対象とした試験 19352 のモリデュスタット群におけ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平均値（－0.14g/dL）と同程度であった。



Hb=hemoglobin, SD=standard deviation
Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Figure 14.2.2/1

図 2.5.4-9 Hb 値（平均値±SD）の推移（PD、試験 19353、治験薬割当て時の ESA 治療の有無別、FAS）

レスポンダー割合

試験 19353 におけるレスポンダーの割合（両側 95%CI）は、54.9%（40.3～68.9）であった。レスポンダーの 3 つの基準のうち、基準 1 及び基準 2 を満たす被験者の割合が低かった。基準 1 及び基準 2 の定義から、被験者が評価期間前に中止したことが影響したことが考えられた。PPS における、レスポンダー割合は 75.7%（28／37 例）であった。

Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合

各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内の被験者の割合は、第 6 週までは減少したが、第 8 週以降第 20 週までは増加し、第 20 週から第 36 週までの各来院時では 63.9%から 70.3%を推移した。ESA 前治療の有無別でみた場合、ESA 前治療ありの被験者でも同様であり、ESA 前治療なしの被験者では、第 12 週に 100%となり、第 34 週まで維持された（図 2.5.4-10）。

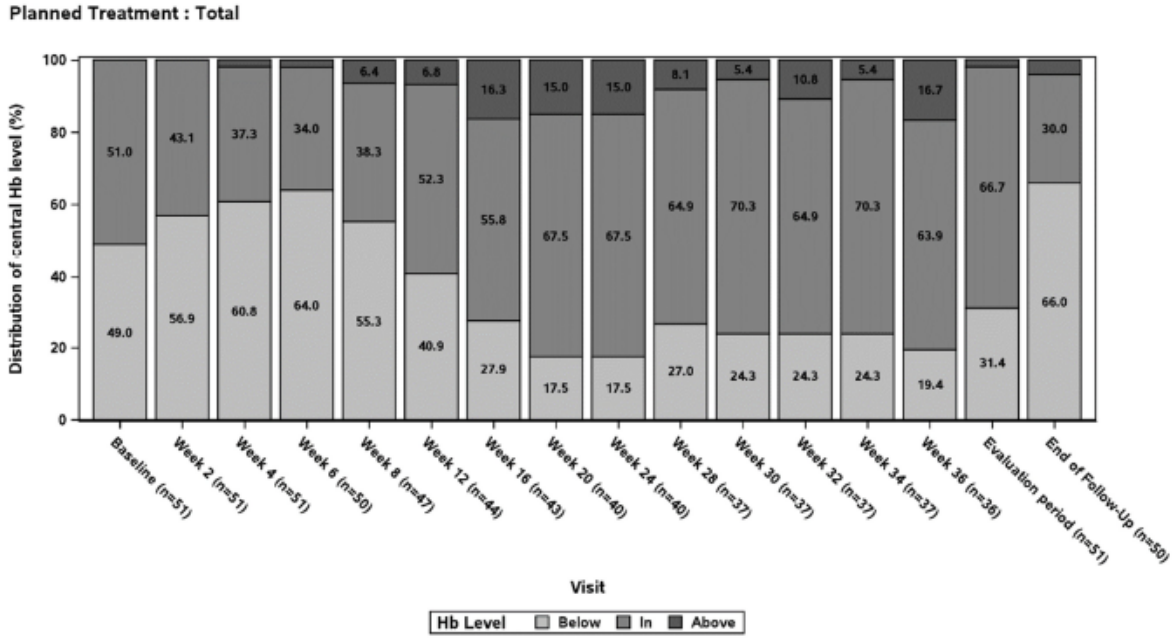


図 2.5.4-10 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（PD、試験 19353、FAS、被験者全体）

また、試験 19353 において、治験薬割付け時に ESA 前治療ありの被験者の Hb 値の平均値は当初開始初期にわずかに低下がみられたものの、その後増加し第 12 週から第 36 週までは目標 Hb 値内で推移した。

2.5.4.4.4 緊急治療により中止した被験者

参照項目：2.7.3.3.2.1.7、2.7.3.3.2.2.8、2.7.3.3.2.3.6

国内第Ⅲ相試験において、緊急治療により試験を中止した被験者は、試験 19349 のモリデュスタット群（82 例）及びダルベポエチン群（80 例）で各 1 例、試験 19350 のダルベポエチン群（82 例）で 1 例、試験 19351（モリデュスタット単群、25 例）で 5 例、試験 19352 のモリデュスタット群（153 例）で 17 例、ダルベポエチン群（76 例）で 1 例、試験 19353（モリデュスタット単群、51 例）で 4 例であった。

緊急治療が必要となる要因を検討するために、特に緊急治療が多かった試験 19351 及び試験 19352 において、緊急治療を受けた集団と受けなかった集団の背景因子を比較した結果、試験 19351 では、治験薬割当て前の ESA の投与量が多いことが関与していることが示唆されたが、試験 19352 では人口統計学的特性やベースラインにおける疾患特性、治験薬割当て前の ESA 投与量に大きな違いはみられなかった。緊急治療により試験を中止した被験者について、モリデュスタット群で ESA による緊急治療を受けた被験者においては、重篤な有害事象又は高度の有害事象の報告はなく、すべての被験者が追跡調査来院を終了した。

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。添付文書等で注意喚起をすることで、安全性上の大きな問題が生じる可能性は低いと考えた。

2.5.4.4.5 部分集団解析

参照項目：2.7.3.3.3

国内第Ⅲ相試験の各試験について、評価期間中の平均 Hb 値及びベースラインからの変化量、レスポンダー割合並びに第 4 週及び第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度について、背景因子として、年齢、性別、体重、Hb 値、フェリチン値、トランスフェリン飽和度、血栓塞栓症の既往、CKD の病因、透析歴、eGFR、透析開始後の ESA 治療歴及び治験薬投与前 8 週間以内の ESA の使用による部分集団解析を実施した。

評価期間中の平均 Hb 値及びベースラインからの変化量は、実薬対照の非劣性検証試験である試験 19349、試験 19350 及び試験 19352 の部分集団別の群間比較を行った結果、変化量の投与群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の点推定値は、いずれの部分集団でも－1.0g/dL を超えており、全体での結果と概ね一致していた。試験ごとの部分集団の検討では、モリデュスタット群とダルベポエチン群とで投与群間差がみられた部分集団があったものの、別の試験では投与群間差が認められず、特定の背景因子による部分集団で試験を通じての一貫性はなかった。

Hb 値に基づくレスポンダーの割合について、主要評価項目とした試験 19351 及び試験 19353 において、被験者数の少ない部分集団の結果の解釈には注意が必要と考えられるものの、部分集団解析の結果は全体での結果と概ね一致し、部分集団間で臨床的に重要な違いは認められなかった。

第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度は、貧血改善効果を検討した試験 19349 及び試験 19351 並びに試験 19353（ESA 前治療なし）のいずれの試験でも、被験者数の少ない部分集団の結果の解釈には注意が必要と考えられるものの、部分集団解析の結果は、全体での結果と概ね一致し、部分集団間で臨床的に重要な違いは認められなかった。

国内第Ⅲ相試験のいずれの試験でも、被験者数の少ない部分集団の結果の解釈には注意が必要と考えられるものの、評価期間中の平均 Hb 値及びベースラインからの変化量の部分集団解析の結果は、全体での結果と概ね一致し、部分集団間で臨床的に重要な違いは認められなかった。

2.5.4.5 推奨用法・用量の設定根拠

参照項目：2.7.3.1.4、2.7.3.4

国際共同第Ⅱ相試験の結果及び第Ⅱ相試験での結果を用いた母集団 PKPD モデルを用いたシミュレーションの結果より、国内第Ⅲ相試験の用法・用量を設定した。

第Ⅲ相試験の有効性及び安全性の結果、いずれの患者においても国内第Ⅲ相試験と同じ用法・用量を用いることが妥当と考え、申請用法・用量とした。また、用法・用量に関連する注意に示す投与量調整は、国内第Ⅲ相試験の治験実施計画書で設定した基準と同一とした。

以下に推奨用法・用量の概要を示す。

2.5.4.5.1 ND 患者

2.5.4.5.1.1 ESA で未治療の場合

第Ⅱ相試験（主に試験 15141）の結果及び第Ⅱ相試験結果を用いた母集団 PKPD モデルを用いたシミュレーションの結果より、ESA で未治療の ND 患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 19349）

の開始用量は、被験者の eGFR によらず、急激な Hb 上昇が起こりにくいと想定される低用量の 25mg とし、以後 5～200mg の範囲で用量調整することとした。

第Ⅲ相試験（試験 19349）の結果、モリデュスタットは投与初期に急激な Hb 値上昇を示すことなく、適切な上昇速度での貧血改善効果を示した。また、ダルベポエチンに対する非劣性が検証され、貧血改善維持効果がみられた。安全性についても既存薬と比べ大きな問題が生じる可能性は低いと考えた。以上より、申請用法・用量は第Ⅲ相試験（試験 19349）と同様とすることが妥当であると考えた。

2.5.4.5.1.2 ESA から切り替える場合

第Ⅱ相試験（主に試験 15261）の結果及び第Ⅱ相試験結果を用いた母集団 PKPD モデルを用いたシミュレーションの結果より、ND 患者を対象として ESA から切り替える第Ⅲ相試験（試験 19350）では、Hb 値の変動が少なく目標 Hb 値の範囲内で推移し、また内因性 EPO の網状赤血球及び赤血球産生刺激効力の共変量である、切替え前の ESA の投与量を考慮した開始用量が適切と考え、切替え前の ESA 投与量が低用量の場合は 25mg、高用量の場合は 50mg とし、以後 5～200mg の範囲で用量調整することとした。

第Ⅲ相試験（試験 19350）の結果、モリデュスタットは切替え初期に急激な Hb 値上昇を示すことなく、被験者の状態に応じて用量調整することで切替え可能であった。また、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。安全性についても既存薬と比べ大きな問題が生じる可能性は低いと考えた。以上より、申請用法・用量は第Ⅲ相試験（試験 19350）と同様とすることが妥当であると考えた。

2.5.4.5.2 HD 患者

2.5.4.5.2.1 ESA で未治療の場合

ESA で未治療の HD 患者を対象とした第Ⅱ相試験は実施していない。同じ HD 患者を対象とした第Ⅱ相試験（主に試験 16208）の結果、及び第Ⅱ相試験結果を用いた母集団 PKPD モデルを用いたシミュレーションの結果より、現在 ESA 治療を受けていない HD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 19351）では、適切に Hb 値が上昇し目標 Hb 値内に到達し、かつ投与初期に過剰な Hb 上昇を伴わず、安全に開始できる用量としては 75mg が適切であると考え、以後 5～200mg の範囲で用量調整することとした。

第Ⅲ相試験（試験 19351）の結果、モリデュスタットは投与開始 0 週から 8 週まで緩やかな Hb 値の上昇を示した。また、被験者の状態に応じて用量調整することで、貧血改善効果がみられた。安全性についても大きな問題が生じる可能性は低いと考えた。以上より、申請用法・用量は第Ⅲ相試験（試験 19351）と同様とすることが妥当であると考えた。

2.5.4.5.2.2 ESA から切り替える場合

第Ⅱ相試験（主に試験 16208）の結果及び第Ⅱ相試験結果を用いた母集団 PKPD モデルを用いたシミュレーションの結果より、HD 患者を対象として ESA から切り替える第Ⅲ相試験（試験 19352）では、開始用量は目標 Hb 値の範囲内で推移した用量（75mg 及び 150mg）のうち、より低用量である 75mg とし、以後 5～200mg の範囲で用量調整することとした。

第Ⅲ相試験（試験 19352）の結果、切替え初期に急激な Hb 値上昇を示すことなく、被験者の状態に応じて用量調整することで切替え可能であった。また、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。安全性についても既存薬と比べ大きな問題が生じる可能性は低

いと考えた。以上より、申請用法・用量は第Ⅲ相試験（試験 19352）と同様とすることが妥当であると考えた。

2.5.4.5.3 PD 患者

PD 患者を対象とした第Ⅱ相試験は実施していない。本邦における PD 患者数は限られていること、HD 患者と腎機能及び薬物動態の観点で類似していることから、PD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 19353）では、ESA で未治療及び切り替える場合ともに、開始用量は HD 患者の第Ⅲ相試験（試験 19351 及び試験 19352）と同じ 75mg とし、以後 5～200mg の範囲で用量調整することとした。

第Ⅲ相試験（試験 19353）の結果、ESA で未治療の場合、被験者の状態に応じて用量調整することで貧血改善効果がみられた。ESA から切り替える場合、切替え初期に急激な Hb 値上昇を示すことなく、切替え可能であり、被験者の状態に応じて用量調整することで維持効果がみられた。いずれの場合も安全性について大きな問題が生じる可能性は低いと考えた。以上より、申請用法・用量は第Ⅲ相試験（試験 19353）と同様とすることが妥当であると考えた。

2.5.4.6 効果の持続、耐薬性

参照項目：2.7.3.5

国内第Ⅲ相試験の 5 試験すべてで、モリデュスタットの投与期間を 24 週間以上に設定した。設定した投与期間は、HD 患者を対象とした試験 19351 では 24 週間、PD 患者を対象とした試験 19353 では 36 週間であり、ND 患者を対象とした試験 19349 及び試験 19350、並びに HD 患者を対象とした試験 19352 では 52 週間であった。

国内第Ⅲ相試験の結果から、モリデュスタットを 1 日 1 回 5～200mg の範囲で用量調節しながら経口投与することにより、52 週間までの評価において ND 患者及び透析患者の Hb 値をそれぞれの目標範囲内に安定させ、有効性が持続することが確認された。国内第Ⅲ相試験において幅広い用量で有効性が持続することが確認され、モリデュスタットの維持用量が投与期間の延長に伴って上昇する傾向はみられなかった。

国際共同第Ⅱ相試験の長期継続投与試験である試験 15653 及び試験 16209 におけるモリデュスタットの投与期間〔それぞれの試験へ移行する前の主試験での投与期間（いずれも 16 週間に設定）を含めず、移行した後のみの曝露状況を集計〕の平均値（中央値）は、それぞれ 375.0 日（401.0 日）及び 358.7 日（359.0 日）、最長でそれぞれ 760 日及び 728 日であった。2.7.3.2.1.4 及び 2.7.3.2.1.5 に示したとおり、いずれの試験でも、Hb 値の平均値は大部分の来院時において目標範囲内であり、また維持用量が投与期間の延長に伴って上昇する傾向はみられず、モリデュスタットの効果の減弱又は耐薬性を示す徴候の報告はなかった。

2.5.4.7 有効性評価のまとめ

- ND 患者におけるモリデュスタットの貧血改善効果及び貧血改善維持効果・切替え維持効果が認められた。

  ND 患者を対象とした試験 19349 において、モリデュスタット群における Hb 値の上昇はダルベポエチン群と比べて緩やかであり、初期に急激な Hb 上昇はみられず、適切な速度で Hb を上昇させ貧血を改善した。試験 19350 において、モリデュスタットへの切替え後に急激な Hb 値の上昇はみられず、Hb 値の平均値は目標範囲内を推移した。試験 19349 及び試験 19350 において、評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量について、ダルベポ

エチンに対するモリデュスタットの非劣性が示された。国際共同第Ⅱ相試験の長期継続投与試験の試験 15653 において、モリデュスタット投与により Hb 値の平均値は概ねすべての来院で目標 Hb 値を維持していた。国内第Ⅲ相試験の試験 19349 及び試験 19350 の 52 週間までの評価において、Hb 値の平均値は、試験 19349 では第 12 週以降、試験 19350 ではベースライン以降、一貫して目標範囲内に維持され、有効性が持続することが確認された。

- HD 患者におけるモリデュスタットの貧血改善効果及び貧血改善維持効果・切替え維持効果が認められた。

  HD 患者を対象とした試験 19351 において、モリデュスタット投与初期の急激な Hb 上昇はほとんどみられず、Hb 値は緩やかな上昇を示して貧血改善がみられた。試験 19352 において、モリデュスタットへの切替え後に急激な Hb 値の上昇はみられず、Hb 値の平均値は目標範囲内を推移した。試験 19352 において、評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量について、ダルベポエチンに対するモリデュスタットの非劣性が示された。国際共同第Ⅱ相試験の長期継続投与試験の試験 16409 において、モリデュスタット投与により Hb 値の平均値は概ねすべての来院で目標 Hb 値を維持していた。国内第Ⅲ相試験の試験 19352 の 52 週間までの評価において、Hb 値の平均値はベースライン以降、一貫して目標範囲内に維持され、有効性が持続することが確認された。

- ESA 前治療の有無にかかわらず、PD 患者においても、同様にモリデュスタットの貧血改善効果及び貧血改善維持効果・切替え維持効果が認められた。

  PD 患者を対象とした試験 19353 において、ESA 前治療なしの被験者 2 例について、投与初期の急激な上昇はみられず、第 12 週では 2 例ともに目標 Hb 値の下限以上に達した。ESA 前治療ありの被験者では、Hb 値の平均値は第 12 週から第 36 週まで目標範囲内であった。

- 国内第Ⅲ相試験において、モリデュスタット群で緊急治療により試験を中止した被験者は、HD 試験でやや頻度が高く、試験 19351 では 5 例、試験 19352 では 17 例であった。なお、試験 19352 ではダルベポエチン群でも 1 例が緊急治療により試験中止となった。要因を検討するために背景因子を比較検討したが、試験 19351 で緊急治療と治験薬割当て前の ESA の投与量の関与が示唆された以外に、明らかな要因は同定されなかった。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り、安全性上の大きな問題が生じる可能性は低いと考える。

- 評価期間中の平均 Hb 値及びベースラインからの変化量、レスポンダーの割合並びに Hb 値の上昇速度についての部分集団解析では、全試験を通じて特定の傾向が認められる部分集団はみられなかった。

- 申請用法・用量は、各国内第Ⅲ相試験と同様とすることが妥当と考えた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 同じ薬理学的分類に属する薬剤の有害作用

現在、腎性貧血の標準治療として ESA 製剤が用いられており、特に遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（rHuEPO）は、末期腎疾患の治療として広く普及している。rHuEPO の使用は高い有効性を示すと同時に、リスク（クラスエフェクト）として次の懸念が生じている。

- 外因性 EPO に対して産生された抗体は、内因性 EPO との交差反応を生じ、それに伴う赤芽球癆が深刻な問題となっている。
- 高用量の rHuEPO は重篤な心血管イベント及び死亡率の増加をもたらす可能性がある[17]。
- 高用量の rHuEPO を投与された癌患者は、血栓症リスクを増加させる可能性がある[24,25]。

HIF-PH 阻害薬は、HIF-PH を阻害することで、EPO 遺伝子の発現活性化のための重要な転写因子である HIF を安定化し、赤血球生成を促す薬剤である。HIF-PH 阻害薬は、低酸素状態を模倣することによって体内の自然な反応として内因性の赤血球生成を誘導することから、体内の EPO 濃度を生理学的変動範囲を超えて上昇させる ESA 製剤で懸念されている血栓形成促進作用、心血管イベントのリスク、及び腫瘍進行のリスクは低いと考えられる。一方で、HIF-PH 阻害薬では、その薬理作用に伴い、次のような潜在的リスクがある。

- 低酸素適応応答遺伝子の中で、血管内皮増殖因子（VEGF）は、腫瘍や眼疾患における血管透過性及び血管新生の促進に関するエビデンスが十分に確立されている。HIF-PH 阻害薬の投与がこのような標的外遺伝子の活性化を誘導し、その結果、血管新生が亢進する可能性がある。腎性貧血患者の多くが CKD の病因として糖尿病を有していることから、糖尿病網膜症における網膜新生血管の増殖リスクも勘案する必要があると考えられる。

2.5.5.2 非臨床試験における毒性学的情報

発生毒性試験成績から、モリデュスタットは眼球奇形を誘発する可能性が示唆された。これは胎児におけるモリデュスタット投与に関連した HIF 安定化作用に二次的に起因したものであると推察される。

また、*In vivo* 副次的薬理試験により、モリデュスタットはラットにおいて、赤血球産生刺激作用に加えて、用量依存的に血管拡張作用をもたらすことが示された。

動物試験において肝酵素及びビリルビンの増加が観察され、これは赤血球の分解に続発したものと推測され、病理組織学的結果からは、モリデュスタットが直接肝毒性を有するとは考えられていない。現時点で臨床試験の成績から肝臓に害を及ぼすデータは得られていない。

2.5.5.3 安全性評価に用いた臨床試験

個々の試験デザインの概略は 2.5.4.1 に示した。

本 2.5.5 項では、主に国内第Ⅲ相試験 5 試験の成績に基づいて、日本人の腎性貧血患者を対象としたモリデュスタットの安全性を評価した。また、国際共同第Ⅱ相試験 5 試験で、各試験の日本人集団の安全性は全体集団と概ね類似していたことから、本 2.5.5 項において国際共同第Ⅱ相試験は全体集団の安全性を示すこととした。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 週解析時の安全性成績を用いて初回申請を行ったが、本 2.5.5 項では 52 週投与終了後の最終解析の結果を示した。

安全性の解析には、安全性解析対象集団（SAF）を用いた。治験薬を割当て又は無作為割付けされ、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた被験者を SAF と定義した。なお、長期継続投与試験の試験 15653 では、Main Phase と Hb Stabilization (HbS) Phase を設定し、Main Phase で少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた被験者を SAF、HbS Phase で少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた被験者（Main Phase に直接組入れられなかった被験者）を HbS 安全性解析対象集団（HbSS）と定義し、安全性評価には主に SAF 及び HbSS の併合集団による全試験期間（HbS Phase 及び Main Phase）の安全性データを用いた。

腎性貧血患者でのモリデュスタットの安全性評価に用いた試験及び併合解析並びに評価対象となった被験者数を表 2.5.5-1 に示す。

本 2.5.5 項では、腎性貧血患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の各試験の安全性の解析に加え、対象集団（ND 患者、HD 患者、又は PD 患者）及び対照薬群の有無などの試験デザイン上の共通点に基づき、表に示す 5 つの併合解析を実施した。併合解析では、それぞれの併合解析に含めた個々の試験の SAF（試験 15653 のみ、SAF 及び HbSS の併合集団）を集約した解析対象集団を、併合解析の SAF として用いた。

表 2.5.5-1　腎性貧血患者でのモリデュスタットの安全性評価に用いた試験及び併合解析並びに評価対象となった被験者数

相	試験番号	対象	投与期間	解析対象例数（うち、国際共同第Ⅱ相試験の日本人例数）			併合解析				
				治験薬		用法・用量	A	B	C	D	E
国際共同第Ⅱ相試験	15141	ND 患者／ESA 前治療なし	16W	121	101 (22) モリデュスタット	固定用量：25mg OD、50mg OD、75mg OD、25mg BID、50mg BID；po				○	
					20 (1) プラセボ	BID；po					
	15261	ND 患者／ESA 前治療あり	16W	124	92 (17) モリデュスタット	開始用量：25、50、75mg OD；po 用量調節：15～150mg OD；po				○	
					32 (6) ダルベポエチン	各国の添付文書に従い iv 又は sc					
	15653	ND 患者／上記 2 試験からの継続投与	6～36M	160	118 (32) モリデュスタット	15～150mg OD；po				○	
					42 (5) ダルベポエチン	各国の添付文書に従い iv 又は sc					
	16208	HD 患者／ESA 前治療あり	16W	199	157 (26) モリデュスタット	開始用量：25、50、75、150mg OD；po 用量調節：15～200mg OD；po					○
					42 (6) エポエチン	各国の添付文書に従い iv 又は sc					
	16209	HD 患者／試験 16208 からの継続投与	6～36M	87	57 (9) モリデュスタット	15～200mg OD；po					○
					30 (5) エポエチン	各国の添付文書に従い iv 又は sc					

表 2.5.5-1 腎性貧血患者でのモリデュスタットの安全性評価に用いた試験及び併合解析並びに評価対象となった被験者数（続き）

相	試験番号	対象	投与期間	解析対象例数（うち、国際共同第Ⅱ相試験の日本人例数）	治験薬	用法・用量	併合解析 A	B	C	D	E
国内第Ⅲ相試験	19349	ND 患者／ESA 前治療なし	52W	161	82 モリデュスタット	開始用量：25mg OD；po 用量調節：5～200mg OD；po	○	○	○		
					79 ダルベポエチン	開始用量：2 週に 1 回 30μg；sc 用量調節：2 週に 1 回又は 4 週に 1 回 15～180μg；sc					
	19350	ND 患者／ESA 前治療あり	52W	164	82 モリデュスタット	開始用量[a]：25 又は 50mg OD；po 用量調節：5～200mg OD；po	○	○	○		
					82 ダルベポエチン	開始用量[a]：2 週に 1 回又は 4 週に 1 回 15～180μg；sc 用量調節：同上					
	19351	HD 患者／ESA 前治療なし	24W	25	25 モリデュスタット	開始用量：75mg OD；po 用量調節：5～200mg OD；po	○				
	19352	HD 患者／ESA 前治療あり	52W	229	153 モリデュスタット	開始用量：75mg OD；po 用量調節：5～200mg OD；po	○	○			
					76 ダルベポエチン	開始用量[a]：週 1 回又は 2 週に 1 回 10～180μg；iv 用量調節：同上					
	19353	PD 患者／ESA 前治療なし PD 患者／ESA 前治療あり	36W	51（2 / 49）	モリデュスタット	開始用量：75mg OD；po 用量調節：5～200mg OD；po	○				
安全性評価の対象被験者総数：1716					安全性評価のための併合解析対象例数：		393	554	325	245	199
					モリデュスタット		393	317	164	193	157
					ダルベポエチン		—	237	161	32	—
					エポエチン		—	—	—	—	42
					プラセボ		—	—	—	20	—

BID：1 日 2 回、ESA：赤血球造血刺激因子製剤、iv：静脈内投与、OD：1 日 1 回、po：経口投与、sc：皮下投与

（対象）ND 患者：保存期慢性腎臓病患者、HD 患者：血液透析患者、PD 患者：腹膜透析患者

（用法・用量）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基準の詳細は、各試験の 2.7.6 項参照

（解析対象例数）各試験において、治験薬を割当て又は無作為割付けされ、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた被験者数。安全性の解析に用いた解析対象集団の定義の詳細は 2.7.4.1.1.2 参照

（併合解析）A：全 5 試験併合解析（国内第Ⅲ相試験の 5 試験すべてのモリデュスタット群の併合解析）

B：実薬対照 3 試験併合解析（国内第Ⅲ相試験のうち、実薬対照試験 3 試験の併合解析）

C：ND 2 試験併合解析（国内第Ⅲ相試験のうち、ND 患者を対象とする 2 試験の併合解析）

D：ND 長期継続投与試験併合解析（ND 患者を対象とした長期継続投与試験及びその主試験 2 試験の併合解析）

E：HD 長期継続投与試験併合解析（HD 患者を対象とした長期継続投与試験及びその主試験の併合解析）

a 切替え前の ESA 投与量分類に基づく

2.5.5.4　安全性評価の対象となった被験者の特性

参照項目：2.7.4.1.3

国内第Ⅲ相試験 5 試験では、モリデュスタット群及び対照群において、男性の割合は 54.9%～65.9%、平均年齢は 63.3～72.4 歳であった。

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 治療を受けていない（以下、ESA 前治療なし）ND 患者又は HD 患者は、ESA 治療を受けている（以下、ESA 前治療あり）ND 患者に比べて低値であった。

国内第Ⅲ相試験のうち、ND 患者を対象とした試験（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、モリデュスタット群でそれぞれ 19.0 及び 18.7mL/min/1.73m^2、ダルベポエチン群でそれぞれ 22.2 及び 17.5mL/min/1.73m^2 であった。

国内第Ⅲ相試験のうち、HD 患者を対象とした試験（試験 19351 及び試験 19352）における透析歴の平均値は、試験 19351 のモリデュスタット群で 7.360 年、試験 19352 ではモリデュスタット群で 8.065 年、ダルベポエチン群で 7.706 年であった。

国内第Ⅲ相試験での CKD の病因について、糖尿病性腎症の割合はモリデュスタット群（5 試験）で 27.5%～41.5%、ダルベポエチン群（試験 19349、試験 19350 及び試験 19352）で 26.6%～31.6%であった。血栓塞栓症の既往は、モリデュスタット群（5 試験）で 7.8%～12.2%、ダルベポエチン群（試験 19349、試験 19350 及び試験 19352）で 8.9%～12.2%であった。

国内第Ⅲ相試験における被験者背景について、ND 患者又は HD 患者に特有な事項を除き、いずれの試験でも概ね同程度であり、投与群間で大きな差異はみられなかった。

2.5.5.5　曝露状況

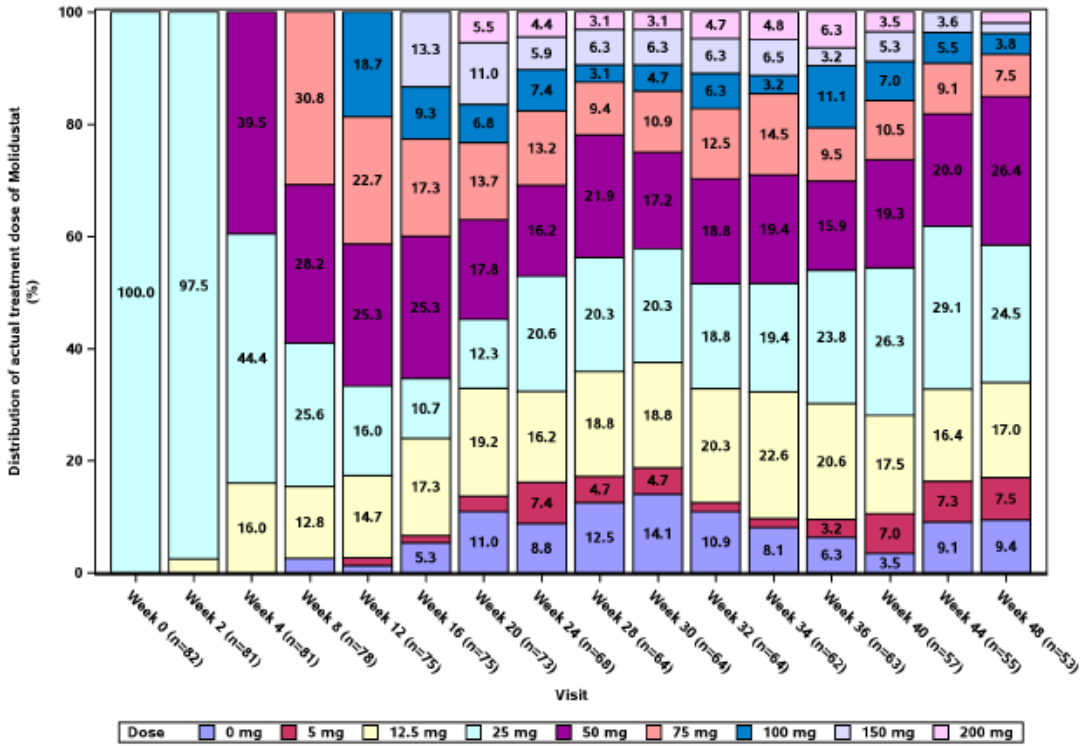
参照項目：2.7.4.1.2

曝露状況の要約を表 2.5.5-2 に示す。モリデュスタットは、試験 15141 のみ固定用量で投与し、その他の試験では、被験者ごとに用量を調節した。

国内第Ⅲ相試験のうち、実薬対照試験の試験 19349、試験 19350 及び試験 19352 におけるモリデュスタットの投与期間の平均値（中央値）は、それぞれ 291.3 日（363.0 日）、307.8 日（362.5 日）、及び 296.2 日（364.0 日）であり、3 試験間で大きな違いはなかった。同様に、対照薬ダルベポエチンの投与期間の平均値（中央値）は、それぞれ 335.4 日（364.0 日）、317.7 日（364.0 日）及び 315.9 日（364.0 日）であり、3 試験間で大きな違いはなかった。実薬対照 3 試験併合解析における治験薬の投与期間の平均値（中央値）は、投与群間で大きな違いはなかった。また、ダルベポエチンの総投与量の平均値は各試験で大きな違いはなかった。

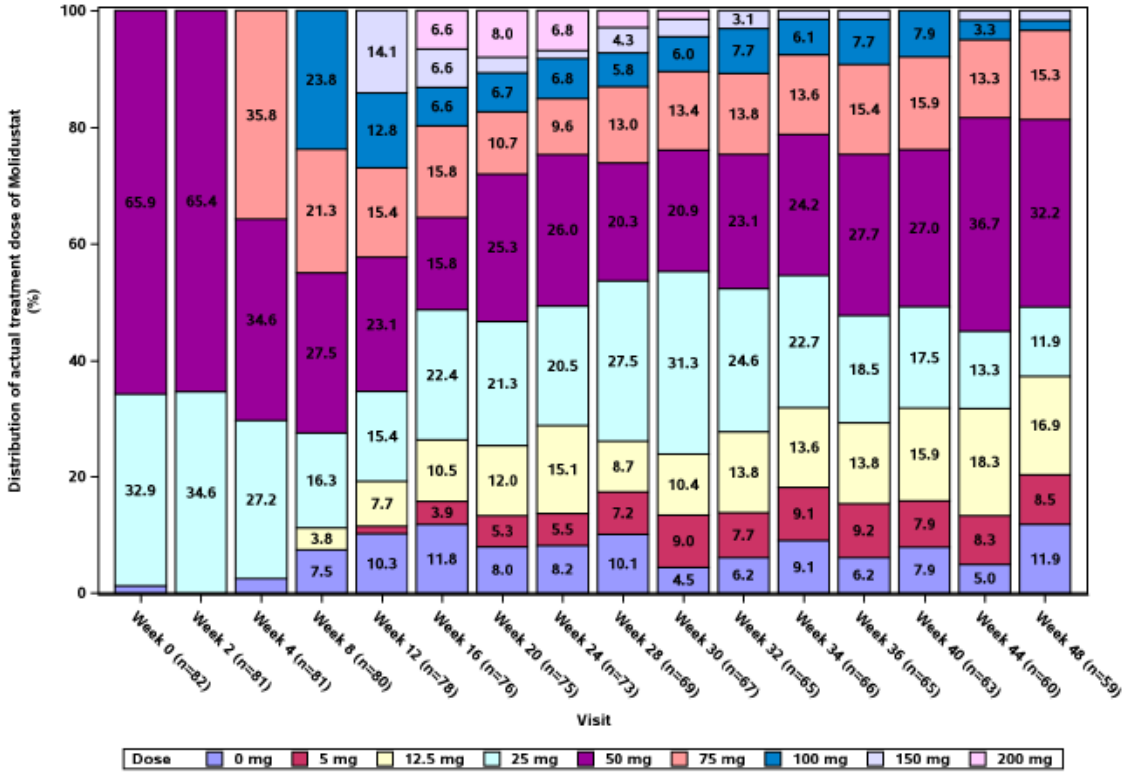
国内第Ⅲ相試験において、各来院時におけるモリデュスタットの用量分布は図 2.5.5-1～図 2.5.5-5 に示したとおり、切替え維持効果を検討した試験では第 12～16 週頃、貧血改善効果を検討した試験でも第 12～20 週頃には用量分布が概ね安定した。

国際共同第Ⅱ相試験における治験薬の最長の投与期間は、ND 患者を対象とした ND 長期継続投与試験併合解析で、モリデュスタット長期併合群 875 日、ダルベポエチン長期併合群 959 日であり、HD 患者を対象とした HD 長期継続投与試験併合解析で、モリデュスタット長期併合群 841 日、エポエチン長期併合群 905 日であった。



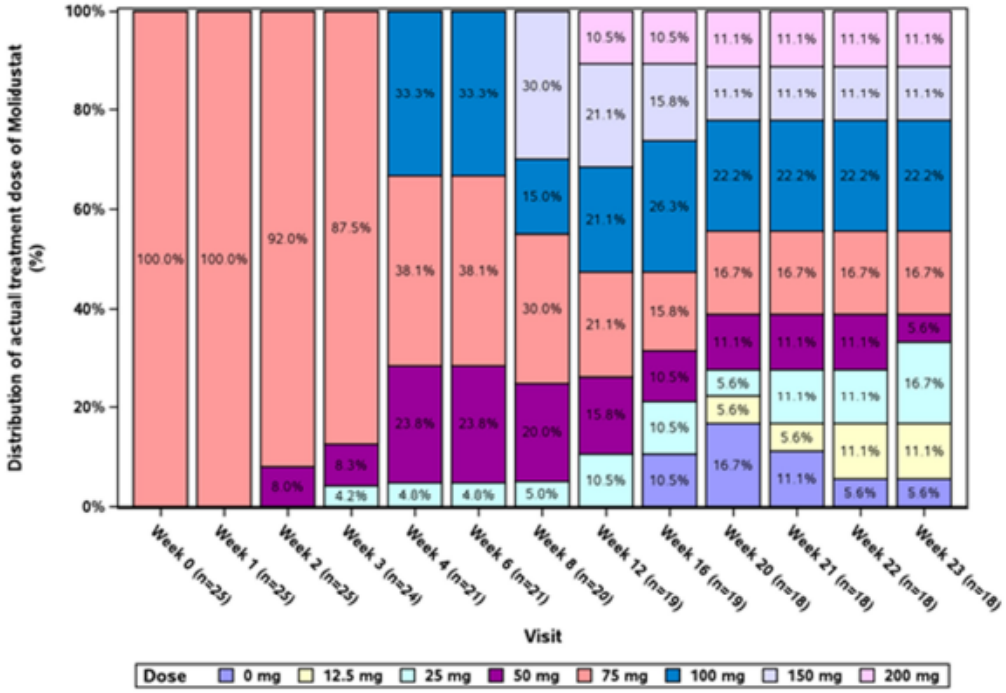
Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Figure 14.1.5/1

図 2.5.5-1 各来院時におけるモリデュスタットの用量分布（ND、試験 19349、SAF）



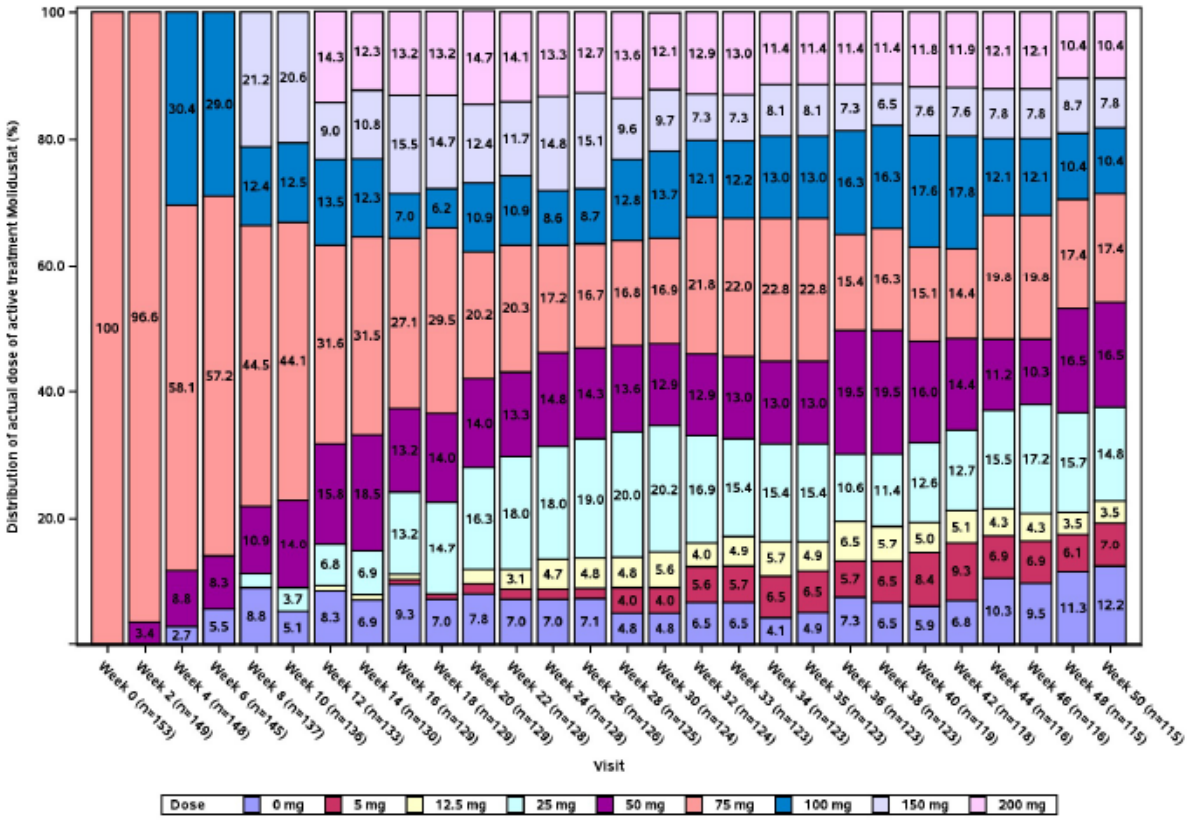
Source: 5.3.5.1.10 PH-41298/Figure 14.1.5/1

図 2.5.5-2 各来院時におけるモリデュスタットの用量分布（ND、試験 19350、SAF）



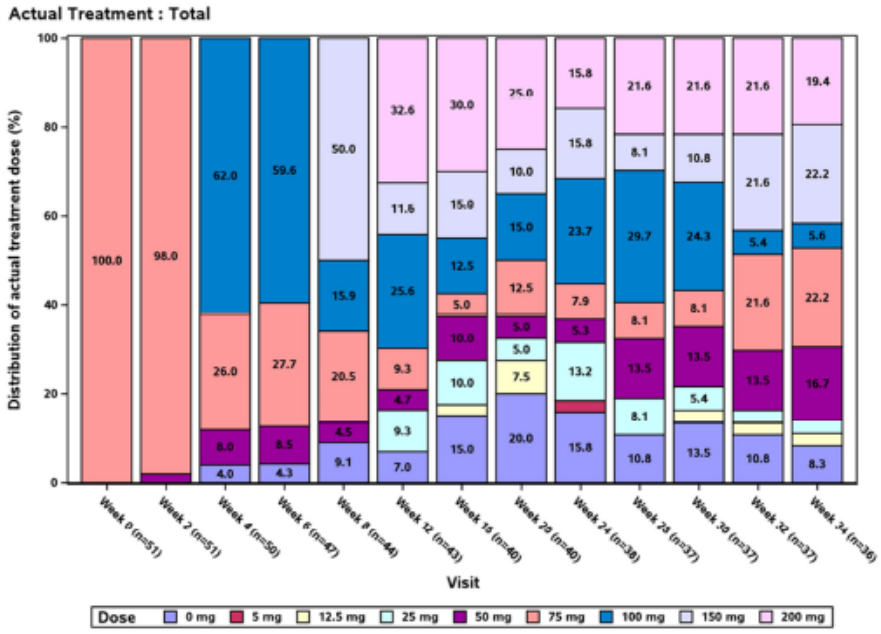
Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Figure 14.1.5/1

図 2.5.5-3 各来院時におけるモリデュスタットの用量分布（HD、試験 19351、SAF）



Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Figure 14.1.5/1

図 2.5.5-4 各来院時におけるモリデュスタットの用量分布（HD、試験 19352、SAF）



Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Figure 14.1.5/1

図 2.5.5-5 各来院時におけるモリデュスタットの用量分布（PD、試験 19353、SAF）

表 2.5.5-2　曝露状況の要約（SAF、又は、SAF 及び HbSS の併合集団）

相	試験番号又は併合解析	対象	投与期間	治験薬	解析対象例数	投与期間 平均値／中央値	総投与量 平均値	日又は週あたりの投与量 平均値
国際共同第Ⅱ相試験	15141	ND 患者／ESA 前治療なし	16W	モリデュスタット	101	74.7 日／85.0 日	4327.0mg	
				プラセボ	20	108.9 日／113.0 日	—	—
	15261	ND 患者／ESA 前治療あり	16W	モリデュスタット	92	105.0 日／113.0 日	4811.3mg	
				ダルベポエチン	32	103.2 日／113.0 日	3.48μg/kg	
	15653	ND 患者／上記 2 試験からの継続投与	6～36M	モリデュスタット	118	375.0 日／401.0 日	14409.5mg	40.19mg/日
				ダルベポエチン	42	430.5 日／421.5 日	959.9μg	2.41μg/日
	16208	HD 患者／ESA 前治療あり	16W	モリデュスタット	157	94.8 日／113.0 日	6589.6mg	66.2 mg/日
				エポエチン	42	111.7 日／113.0 日	1443.25IU/kg	12.86IU/kg/日
	16209	HD 患者／試験 16208 からの継続投与	6～36M	モリデュスタット	57	358.7 日／359.0 日	22730.9mg	69.69mg/日
				エポエチン	30	473.0 日／509.5 日	515837.1IU	1087.42IU/日
	併合解析 D（15141+15261+15653）	ND 患者	～36M	モリデュスタット	193	316.6 日／218.0 日	13369.9mg	53.35mg/日
				ダルベポエチン	49	432.4 日／441.0 日	6584.2μg	112.37μg/週
				プラセボ	20	107.9 日／113.0 日	—	—
	併合解析 E（16208+16209）	HD 患者	～36M	モリデュスタット	157	221.1 日／113.0 日	14836.2mg	66.18mg/日
				エポエチン	42	444.8 日／447.5 日	3393877.6IU	52406.05IU/週
国内第Ⅲ相試験	19349	ND 患者／ESA 前治療なし	52W	モリデュスタット	82	291.3 日／363.0 日	13626.3mg	46.30mg/日
				ダルベポエチン	79	335.4 日／364.0 日	891.3μg	18.32μg/週
	19350	ND 患者／ESA 前治療あり	52W	モリデュスタット	82	307.8 日／362.5 日	14848.0mg	51.21mg/日
				ダルベポエチン	82	317.7 日／364.0 日	1006.5μg	22.01μg/週
	19351	HD 患者／ESA 前治療なし	24W	モリデュスタット	25	134.0 日／168.0 日	11478.0mg	83.19mg/日
	19352	HD 患者／ESA 前治療あり	52W	モリデュスタット	153	296.2 日／364.0 日	24006.0mg	79.02mg/日
				ダルベポエチン	76	315.9 日／364.0 日	953.6μg	20.16μg/週
	19353	PD 患者／ESA 前治療なし PD 患者／ESA 前治療あり	36W	モリデュスタット	51	200.8 日／252.0 日	19697.4mg	93.82mg/日

表 2.5.5-2 曝露状況の要約（SAF、又は、SAF 及び HbSS の併合集団）（続き）

相	試験番号又は併合解析	対象	投与期間	治験薬	解析対象例数	投与期間 平均値／中央値	総投与量 平均値	日又は週あたりの投与量 平均値
国内第Ⅲ相試験	併合解析 A（19349+19350+19351+19352+19353）	ND 患者、HD 患者及び PD 患者	24W 36W 52W	モリデュスタット	393	2749 日／357.0 日	18573.3mg	68.58mg/日
	併合解析 B（19349+19350+19352）	ND 患者及び HD 患者	52W	モリデュスタット	317	298.0 日／364.0 日	18952.1mg	63.36mg/日
				ダルベポエチン	237	323.0 日／364.0 日	951.1μg	20.19μg/週
	併合解析 C（19349+19350）	ND 患者	52W	モリデュスタット	164	299.6 日／363.0 日	14237.1mg	48.75mg/日
				ダルベポエチン	161	326.4 日／364.0 日	949.9μg	20.20μg/週

（対象）ND 患者：保存期慢性腎臓病患者、HD 患者：血液透析患者、PD 患者：腹膜透析患者

（併合解析）A：全 5 試験併合解析（国内第Ⅲ相試験の 5 試験すべてのモリデュスタット群の併合解析）

B：実薬対照 3 試験併合解析（国内第Ⅲ相試験のうち、実薬対照試験 3 試験の併合解析）

C：ND 2 試験併合解析（国内第Ⅲ相試験のうち、ND 患者を対象とする 2 試験の併合解析）

D：ND 長期継続投与試験併合解析（ND 患者を対象とした長期継続投与試験及びその主試験 2 試験の併合解析）

E：HD 長期継続投与試験併合解析（HD 患者を対象とした長期継続投与試験及びその主試験の併合解析）

注 2 つの Phase を含む試験 15653 のみ SAF の定義が異なるため、当該試験については、全試験期間（HbS Phase 及び Main Phase）の安全性評価に用いた解析対象集団「SAF 及び HbSS の併合集団」のデータを示した。

Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3/1; 5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3/1; 5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.3/2; 5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3/1; 5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.3/1; 5.3.5.3.1 IA 36w-1/Table 1.1.2/7, Table 1.1.2/8, Table 1.1.2/15, Table 1.1.2/16, Table 1.1.2/19, Table 1.1.2/20; 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.1.5/1, Table 14.1.5/2, Table 14.1.5/3; 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.1.5/1, Table 14.1.5/2, Table 14.1.5/3; 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.1.5/1, 14.1.5/2, 14.1.5/3; 5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.1.5/1, Table 14.1.5/2, Table 14.1.5/3; 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.5/1, Table 14.1.5/2, Table 14.1.5/3; 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.1.2/3, Table 1.1.2/4, Table 1.1.2/7, Table 1.1.2/8, Table 1.1.2/9, Table 1.1.2/10

2.5.5.6 有害事象

有害事象のうち、治験薬投与開始から EOT 来院の 3 日後までに発現した有害事象を「治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）」、治験薬投与開始後に発現した有害事象を「治験薬投与後の有害事象」と定義した。

2.5.5.6.1 TEAE

安全性評価に用いた第Ⅱ相及び第Ⅲ相の各試験における TEAE の要約を表 2.5.5-3 に、国内第Ⅲ相試験の併合解析における TEAE の要約を表 2.5.5-4 に示す。

比較対照試験である国内第Ⅲ相試験のうち試験 19349 及び試験 19350 の 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り、試験 19352 でも両群で大きな差異はみられなかった。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は試験 19349 及び試験 19350 で、モリデュスタット群でダルベポエチン群と比べて高かったが、特定の事象の発現割合が高い傾向はなかった（2.7.4.2.1）。これは、2 つの試験がいずれも非盲検試験であり、治験責任（分担）医師にとって既に豊富な使用経験があり、腎性貧血の標準治療であるダルベポエチンと、新規の薬剤であるモリデュスタットの間で、治験薬との因果関係の判断及び有害事象による治験薬の投与中止

の判断に差が生じた可能性が考えられた。二重盲検下で実施した試験 19352 ではモリデュスタット群とダルベポエチン群で大きな差異はみられなかった。

実薬対照 3 試験併合解析について、TEAE の発現割合はモリデュスタット併合群とダルベポエチン併合群で同程度であり、全 5 試験併合解析のモリデュスタット併合群でも同様の発現割合であった。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は実薬対照 3 試験併合解析及び全 5 試験併合解析のモリデュスタット併合群でダルベポエチン併合群と比べて高かったが、上記に示すように試験 19352 を除く 4 試験が非盲検試験であることが影響した可能性が考えられた。

死亡、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE は、それぞれ 2.5.5.6.2、2.5.5.6.3 及び 2.5.5.6.4 に示す。

表 2.5.5-3 TEAE の要約（第Ⅱ相及び第Ⅲ相の各試験；SAF、又は、SAF 及び HbSS の併合集団）

種類：	ND-c				ND-m				ND-l		HD-c	HD-m				HD-l		PD	PD-c	PD-m
相：	G-Ⅱ		J-Ⅲ		G-Ⅱ		J-Ⅲ		G-Ⅱ		J-Ⅲ	G-Ⅱ		J-Ⅲ		G-Ⅱ		J-Ⅲ		
試験番号：	15141		19349		15261		19350		15653		19351	16208		19352		16209		19353		
投与群：	モリデュスタット	プラセボ	モリデュスタット	ダルベポエチン	モリデュスタット	ダルベポエチン	モリデュスタット	ダルベポエチン	モリデュスタット	ダルベポエチン	モリデュスタット	モリデュスタット	エポエチン	モリデュスタット	ダルベポエチン	モリデュスタット	エポエチン	モリデュスタット		
																		Total	ESA 前治療無	ESA 前治療有
N：	101	20	82	79	92	32	82	82	118	42	25	157	42	153	76	57	30	51	2	49
TEAE	67 (66.3)	16 (80.0)	77 (93.9)	74 (93.7)	64 (69.6)	17 (53.1)	76 (92.7)	79 (96.3)	101 (85.6)	36 (85.7)	21 (84.0)	126 (80.3)	32 (76.2)	146 (95.4)	72 (94.7)	52 (91.2)	28 (93.3)	50 (98.0)	2 (100.0)	48 (98.0)
軽度*	44 (43.6)	7 (35.0)	45 (54.9)	50 (63.3)	30 (32.6)	7 (21.9)	40 (48.8)	54 (65.9)	27 (22.9)	8 (19.0)	16 (64.0)	50 (31.8)	12 (28.6)	93 (60.8)	54 (71.1)	10 (17.5)	4 (13.3)	25 (49.0)	2 (100.0)	23 (46.9)
中等度*	18 (17.8)	8 (40.0)	18 (22.0)	18 (22.8)	29 (31.5)	6 (18.8)	18 (22.0)	11 (13.4)	44 (37.3)	21 (50.0)	4 (16.0)	43 (27.4)	13 (31.0)	40 (26.1)	13 (17.1)	19 (33.3)	11 (36.7)	19 (37.3)	0	19 (38.8)
高度*	5 (5.0)	1 (5.0)	14 (17.1)	6 (7.6)	5 (5.4)	4 (12.5)	18 (22.0)	14 (17.1)	30 (25.4)	7 (16.7)	1 (4.0)	33 (21.0)	7 (16.7)	13 (8.5)	5 (6.6)	23 (40.4)	13 (43.3)	6 (11.8)	0	6 (12.2)
治験薬と関連のある TEAE	12 (11.9)	2 (10.0)	16 (19.5)	3 (3.8)	8 (8.7)	0	6 (7.3)	1 (1.2)	8 (6.8)	2 (4.8)	0	41 (26.1)	4 (9.5)	8 (5.2)	5 (6.6)	11 (19.3)	4 (13.3)	12 (23.5)	0	12 (24.5)
軽度*	10 (9.9)	2 (10.0)	12 (14.6)	3 (3.8)	6 (6.5)	0	5 (6.1)	0	4 (3.4)	0	0	15 (9.6)	2 (4.8)	6 (3.9)	4 (5.3)	4 (7.0)	3 (10.0)	7 (13.7)	0	7 (14.3)
中等度*	2 (2.0)	0	3 (3.7)	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (2.5)	2 (4.8)	0	22 (14.0)	2 (4.8)	2 (1.3)	0	5 (8.8)	0	3 (5.9)	0	3 (6.1)
高度*	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	4 (2.5)	0	0	1 (1.3)	2 (3.5)	1 (3.3)	2 (3.9)	0	2 (4.1)
死亡に至った TEAE	0	0	2 (2.4)	0	1 (1.1)	1 (3.1)	2 (2.4)	0	5 (4.2)	1 (2.4)	0	1 (0.6)	0	2 (1.3)	2 (2.6)	5 (8.8)	1 (3.3)	0	0	0
重篤な TEAE	14 (13.9)	5 (25.0)	29 (35.4)	27 (34.2)	19 (20.7)	6 (18.8)	27 (32.9)	22 (26.8)	56 (47.5)	22 (52.4)	3 (12.0)	34 (21.7)	7 (16.7)	37 (24.2)	14 (18.4)	29 (50.9)	11 (36.7)	17 (33.3)	0	17 (34.7)
治験薬と関連のある重篤な TEAE	0	0	2 (2.4)	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (1.7)	1 (2.4)	0	2 (1.3)	0	0	1 (1.3)	3 (5.3)	0	2 (3.9)	0	2 (4.1)
投与中止に至った TEAE	9 (8.9)	0	13 (15.9)	3 (3.8)	10 (10.9)	2 (6.3)	8 (9.8)	6 (7.3)	25 (21.2)	4 (9.5)	3 (12.0)	28 (17.8)	2 (4.8)	13 (8.5)	0	13 (22.8)	2 (6.7)	10 (19.6)	0	10 (20.4)

n (%)

（対象）ND：保存期 CKD 患者対象、HD：血液透析患者対象、PD：腹膜透析患者対象、c：貧血改善試験又は貧血改善・改善維持試験（試験 19349）、m：切替え維持試験、l：長期継続投与試験

（相）G-Ⅱ：国際共同第Ⅱ相試験、J-Ⅲ：国内第Ⅲ相試験

CKD：慢性腎臓病、TEAE：治験薬投与下で発現した有害事象、n：有害事象発現例数、N：解析対象例数

注 2 つの Phase を含む試験 15653 のみ SAF の定義が異なるため、当該試験については、全試験期間（HbS Phase 及び Main Phase）の安全性評価に用いた解析対象集団「SAF 及び HbSS の併合集団」のデータを示した。

a　各被験者に発現した最も高い重症度別に集計した。

Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.1/1; 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.1/2; 5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/1; 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.1/2; 5.3.5.1.5 PH-39317/ Table 14.3.1/3; 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.1/2; 5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.1/1; 5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.1/2; 5.3.5.1.4 PH-39318/ Table 14.3.1/1; 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/2

表 2.5.5-4　TEAE の要約（国内第Ⅲ相試験の併合解析、SAF）

併合解析：	全 5 試験併合解析	実薬対照 3 試験併合解析		ND 2 試験併合解析	
投与群：	モリデュスタット	モリデュスタット	ダルベポエチン	モリデュスタット	ダルベポエチン
N：	393	317	237	164	161
TEAE	370 (94.1)	299 (94.3)	225 (94.9)	153 (93.3)	153 (95.0)
軽度[a]	219 (55.7)	178 (56.2)	158 (66.7)	85 (51.8)	104 (64.6)
中等度[a]	99 (25.2)	76 (24.0)	42 (17.7)	36 (22.0)	29 (18.0)
高度[a]	52 (13.2)	45 (14.2)	25 (10.5)	32 (19.5)	20 (12.4)
治験薬と関連のある TEAE	42 (10.7)	30 (9.5)	9 (3.8)	22 (13.4)	4 (2.5)
軽度[a]	30 (7.6)	23 (7.3)	7 (3.0)	17 (10.4)	3 (1.9)
中等度[a]	9 (2.3)	6 (1.9)	1 (0.4)	4 (2.4)	1 (0.6)
高度[a]	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.6)	0
死亡に至った TEAE	6 (1.5)	6 (1.9)	2 (0.8)	4 (2.4)	0
重篤な TEAE	113 (28.8)	93 (29.3)	63 (26.6)	56 (34.1)	49 (30.4)
治験薬と関連のある重篤な TEAE	4 (1.0)	2 (0.6)	1 (0.4)	2 (1.2)	0
投与中止に至った TEAE	47 (12.0)	34 (10.7)	9 (3.8)	21 (12.8)	9 (5.6)

n (%)

TEAE：治験薬投与下で発現した有害事象、n：有害事象発現例数、N：解析対象例数、ND：保存期慢性腎臓病

a　各被験者に発現した最も高い重症度別に集計した。

Source: 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/1, Table 1.3.1/2

2.5.5.6.1.1　　ND 患者における TEAE

参照項目：2.7.4.2.1.1.1.1

国際共同第Ⅱ相試験

ND 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（試験 15141 及び試験 15261）において、全モリデュスタット群で最もよくみられた TEAE は、2 試験とも高血圧〔試験 15141：9.9%（10 例）、試験 15261：15.2%（14 例）〕であった。高血圧は、各試験の対照薬群でも最もよくみられた TEAE であった〔試験 15141 のプラセボ群 25.0%（5 例）、試験 15261 のダルベポエチン群 12.5%（4 例）〕。試験 15141 において、全モリデュスタット群で 10%以上に発現した TEAE はみられず、全モリデュスタット群でプラセボ群よりも発現割合が 5%以上高い TEAE はなかった。また、実薬対照試験である試験 15261 の全モリデュスタット群でよくみられた慢性腎臓病〔10.9%（10 例）〕の発現は、ダルベポエチン群ではみられなかった。

各試験の全モリデュスタット群で 2 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE は、試験 15141 では、浮動性めまい〔3.0%（3 例）〕、便秘及び心電図 QT 延長〔各 2.0%（2 例）〕であり、試験 15261 では、心電図 QT 延長〔2.2%（2 例）〕であった。試験 15141 のプラセボ群では、2 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE の発現はなかった。

国内第Ⅲ相試験

ND 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 19349 及び試験 19350）において、モリデュスタット群で最もよくみられた TEAE は、2 試験とも上咽頭炎〔試験 19349：31.7%（26 例）、試験 19350：34.1%（28 例）〕であった。次いでよくみられた TEAE は 2 試験とも慢性腎臓病〔試験 19349：19.5%（16 例）、試験 19350：18.3%（15 例）〕であり、試験 19349 では便秘、挫傷及び高カリウム血症が各 12.2%（10 例）、試験 19350 では便秘、下痢及び末梢性浮腫が各 8.5%（7 例）に認められた。ダルベポエチン群で最もよくみられた TEAE も、2 試験とも上咽頭炎〔試験 19349：26.6%（21 例）、試験 19350：40.2%（33 例）〕であった。次いでよくみられた TEAE は、試験 19349 では高カリウム血症及び慢性腎臓病が各 11.4%（9 例）、便秘が 10.1%（8 例）、試験 19350 では下痢が 12.2%（10 例）、慢性腎臓病が 9.8%（8 例）であった。

試験 19349 では、モリデュスタット群でダルベポエチン群と比べて発現割合が 5%以上高かった TEAE は、下痢（モリデュスタット群 9.8%及びダルベポエチン群 3.8%；以下同順）、上咽頭炎（31.7%及び 26.6%）、挫傷（12.2%及び 3.8%）、背部痛（9.8%及び 3.8%）及び慢性腎臓病（19.5%及び 11.4%）であった。下痢、上咽頭炎、挫傷及び背部痛は、いずれの投与群においてもすべて軽度であり、モリデュスタット群の下痢及び背部痛の各 1 例を除き治験薬との関連なしと判断された。慢性腎臓病の重症度は、モリデュスタット群及びダルベポエチン群でそれぞれ、軽度 1 例及び 2 例、中等度 8 例及び 6 例、高度 7 例及び 1 例であり、いずれの投与群においてもすべて治験薬との関連なしと判断された。

試験 19350 では、モリデュスタット群でダルベポエチン群と比べて発現割合が 5%以上高かった TEAE は、末梢性浮腫（モリデュスタット群 8.5%及びダルベポエチン群 2.4%；以下同順）、インフルエンザ（7.3%及び 1.2%）、低血糖（7.3%及び 0.0%）及び慢性腎臓病（18.3%及び 9.8%）の発現割合がモリデュスタット群でダルベポエチン群と比べて 5%以上高かった。なお、モリデュスタット群に認められた低血糖の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、治験薬との関連なしと判断された。また、血漿中グルコース及び HbA1c の臨床検査値について、ベースラインからの変動に投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。いずれの被験者も合併症として糖尿病があった。その他の事象について、末梢性浮腫及びインフルエンザは、いずれの投与群においてもすべて軽度又は中等度であり、すべて治験薬との関連なしと判断された。慢性腎臓病は、モリデュスタット群及びダルベポエチン群で、それぞれ軽度 2 例及び 0 例、中等度 5 例及び 4 例、高度 8 例及び 4 例であり、いずれの投与群においてもすべて治験薬との関連なしと判断された。

慢性腎臓病の発現割合は、試験 19349 及び試験 19350 のいずれにおいてもモリデュスタット群でダルベポエチン群と比べて高かった。両試験において、腎機能の客観的な判断が可能となるパラメータ〔シスタチン C、血清クレアチニン、eGFR 及び尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）〕は、モリデュスタット群でダルベポエチン群と比べて大きく悪化することはなかった（2.7.6.31、2.7.6.32）。試験のデザインが非盲検試験であり、治験責任（分担）医師は治験薬が腎性貧血の標準治療であるダルベポエチンか否かがわかることで治験責任（分担）医師にとって既に豊富な使用経験があるダルベポエチンと、新規の薬剤であるモリデュスタットの間で、有害事象の判断に差が生じた可能性が考えられた。慢性腎臓病以外に、モリデュスタット群でダルベポエチン群と比べて特定の事象の発現割合が高くなる傾向はみられなかった。

モリデュスタット群で 2 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE は、試験 19349 では鉄欠乏及び間質性肺疾患が各 2.4%（2 例）であり、試験 19350 では 2 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE の発現はなかった。ダルベポエチン群で 2 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE は、いずれの試験でも認められなかった。

2.5.5.6.1.2　HD 患者における TEAE

参照項目：2.7.4.2.1.1.1.2

国際共同第Ⅱ相試験

HD 患者を対象とした試験 16208 において、全モリデュスタット群で最もよくみられた TEAE は高血圧 10.8%（17 例）であった。高血圧は、エポエチン群〔19.0%（8 例）〕でも最もよくみられた TEAE であった。試験 16208 の全モリデュスタット群でよくみられた TEAE（発現割合 10%以上）について、全モリデュスタット群での発現割合がエポエチン群より 5%以上高い TEAE は認められなかった。

全モリデュスタット群で 2 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE は、ヘモグロビン減少、及びヘモグロビン増加〔各 5.1%（8 例）〕、貧血、浮動性めまい、及び低血圧〔各 2.5%（4 例）〕、高血圧〔1.9%（3 例）〕、下痢、悪心、血圧上昇、及び心電図 QT 延長〔各 1.3%（2 例）〕であった。エポエチン群では、2 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE はなかった。

国内第Ⅲ相試験

HD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 19351 及び試験 19352）において、モリデュスタット群で最もよくみられた TEAE は、2 試験とも上咽頭炎〔試験 19351：12.0%（3 例）、試験 19352：49.0%（75 例）〕であった。次いでよくみられた TEAE は、試験 19351 では結膜炎、挫傷、熱傷、関節痛及び不眠症が各 8.0%（2 例）、試験 19352 では下痢が 15.7%（24 例）、嘔吐及び挫傷が各 11.8%（18 例）であった。試験 19352 のダルベポエチン群で最もよくみられた TEAE は上咽頭炎が 55.3%（42 例）であり、次いで下痢が 21.1%（16 例）、悪心が 14.5%（11 例）であった。

試験 19352 では、インフルエンザ（モリデュスタット群 7.8%及びダルベポエチン群 2.6%）の発現割合がモリデュスタット群でダルベポエチン群と比べて 5%以上高かったが、重症度は軽度又は中等度であり、いずれの投与群においてもすべて治験薬との関連なしと判断された。

治験薬と関連のある TEAE は、試験 19351 では認められなかった。試験 19352 ではいずれの投与群でも 2 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE の発現はなかった。

2.5.5.6.1.3　PD 患者における TEAE

参照項目：2.7.4.2.1.1.1.3

PD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の試験 19353（モリデュスタット単群）において、被験者全体で最もよくみられた TEAE は、上咽頭炎が 35.3%（18 例）であり、次いで便秘及び医療機器使用部位感染が各 11.8%（6 例）、腹膜炎が 9.8%（5 例）であった。

治験薬と関連のある TEAE について、最もよくみられた治験薬と関連のある TEAE はうっ血性心不全が 3.9%（2 例）であり、他の治験薬と関連のある TEAE は各 1 例（2.0%）における発現であった。

2.5.5.6.1.4　国内第Ⅲ相試験の併合解析

2.5.5.6.1.4.1　TEAE

参照項目：2.7.4.2.1.1.1.4

全5試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析では、最もよくみられた TEAE は上咽頭炎が 38.2%（150 例）であり、次いで下痢が 10.9%（43 例）、便秘が 9.2%（36 例）であった。全 5 試験併合解析のモリデュスタット併合群で認められた TEAE のうち、実薬対照 3 試験併合解析のダルベポエチン併合群と比べて発現割合が 5%以上高かった TEAE はみられなかった（表 2.5.5-5）。

治験薬と関連のある TEAE について、最もよくみられた治験薬と関連のある TEAE は鉄欠乏が 1.0%（4 例）であり、その他の事象はいずれも 1 又は 2 例での発現であった。

実薬対照 3 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析では、モリデュスタット併合群で最もよくみられた TEAE は上咽頭炎が 40.7%（129 例）であり、次いで下痢が 12.3%（39 例）、慢性腎臓病が 9.8%（31 例）であった。ダルベポエチン併合群で最もよくみられた TEAE は上咽頭炎が 40.5%（96 例）であり、次いで下痢が 12.2%（29 例）、便秘が 8.9%（21 例）であった。モリデュスタット併合群で認められた TEAE のうち、ダルベポエチン併合群と比べて発現割合が 5%以上高かった事象はみられなかった（表 2.5.5-5）。

治験薬と関連のある TEAE について、モリデュスタット併合群で最もよくみられた治験薬と関連のある TEAE は鉄欠乏が 0.9%（3 例）であり、その他の事象はいずれも 1 又は 2 例での発現であった。ダルベポエチン併合群でみられた治験薬と関連のある TEAE はいずれも 1 例での発現であった。