表 2.5.5-5 いずれかの併合群で発現割合 5%以上の TEAE（国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 22.1	全 5 試験 Molidustat N=393	実薬対照 3 試験 Molidustat N=317	実薬対照 3 試験 Darbepoetin alfa N=237
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Constipation	便秘	36 (9.2%)	29 (9.1%)	21 (8.9%)
Dental caries	齲歯	7 (1.8%)	7 (2.2%)	13 (5.5%)
Diarrhoea	下痢	43 (10.9%)	39 (12.3%)	29 (12.2%)
Nausea	悪心	19 (4.8%)	14 (4.4%)	18 (7.6%)
Vomiting	嘔吐	27 (6.9%)	25 (7.9%)	10 (4.2%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症			
Influenza	インフルエンザ	21 (5.3%)	19 (6.0%)	4 (1.7%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	150 (38.2%)	129 (40.7%)	96 (40.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症			
Contusion	挫傷	32 (8.1%)	30 (9.5%)	14 (5.9%)
Shunt stenosis	シャント狭窄	16 (4.1%)	16 (5.0%)	9 (3.8%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害			
Hyperkalaemia	高カリウム血症	18 (4.6%)	15 (4.7%)	20 (8.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害			
Arthralgia	関節痛	23 (5.9%)	19 (6.0%)	10 (4.2%)
Back pain	背部痛	26 (6.6%)	24 (7.6%)	11 (4.6%)
Muscle spasms	筋痙縮	12 (3.1%)	10 (3.2%)	12 (5.1%)
Psychiatric disorders	精神障害			
Insomnia	不眠症	21 (5.3%)	16 (5.0%)	10 (4.2%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害			
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	34 (8.7%)	31 (9.8%)	17 (7.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害			
Pruritus	そう痒症	12 (3.1%)	12 (3.8%)	12 (5.1%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Treatment-emergent adverse events with frequency equal or larger than 5% in any treatment group are displayed.
Source: 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/51

2.5.5.6.1.4.2 発現時期別の TEAE

参照項目：2.7.4.2.1.1.2.4

全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析について、TEAE の初発の発現時期別の発現状況を検討した結果、明らかな発現傾向や投与群間での大きな差異はみられなかった。

<u>全 5 試験併合解析</u>

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析では、SAF のモリデュスタット併合群（393 例）において、TEAE の第 1～90、91～180、181～270、271～360 日及び 360 日超における発現割合はそれぞれ 70.7%（278／393 例）、61.9%（216／349 例）、61.8%（191／309 例）、57.9%（146／252 例）及び 14.2%（32／226 例）であった。モリデュスタット併合群で比較的よくみられた TEAE（発

現割合 5%以上：上咽頭炎、下痢、便秘、慢性腎臓病、挫傷、嘔吐、背部痛、関節痛、インフルエンザ及び不眠症）について、モリデュスタットの投与期間の長期化に伴い、発現割合が増加する傾向のある事象はみられなかった。

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、SAF の TEAE の第 1～90、91～180、181～270、271～360 日及び 360 日超における発現割合は、モリデュスタット併合群（317 例）でそれぞれ 70.3%（223／317 例）、60.3%（173／287 例）、60.7%（164／270 例）、57.9%（146／252 例）及び 14.2%（32／226 例）、ダルベポエチン併合群（237 例）でそれぞれ 64.6%（153／237 例）、61.3%（138／225 例）、56.2%（122／217 例）、55.6%（114／205 例）及び 11.3%（22／195 例）であった。モリデュスタット併合群で比較的よくみられた TEAE（発現割合 5%以上：上咽頭炎、下痢、慢性腎臓病、挫傷、便秘、嘔吐、背部痛、インフルエンザ、関節痛、シャント狭窄及び不眠症）について、モリデュスタットの投与期間の長期化に伴い、発現割合が増加する傾向のある事象はみられなかった。

2.5.5.6.2　死亡

参照項目：2.7.4.2.1.2

国際共同第Ⅱ相試験

ND 患者を対象とした試験において、死亡に至った治験薬投与後の有害事象は、試験 15141 では認められず、試験 15261 では、全モリデュスタット群で気管支肺炎が 1 例、ダルベポエチン群で脳炎が 1 例に認められた。これらの事象はいずれも治験薬との関連なしと判断された。試験 15653 では、全モリデュスタット群で心不全が 2 例、急性呼吸不全、肺炎及び壊疽が各 1 例に認められ、ダルベポエチン群で遠隔転移を伴う胃癌が 1 例に認められた。これらの事象はすべて治験薬との関連なしと判断された。

HD 患者を対象とした試験において、死亡に至った治験薬投与後の有害事象は、試験 16208 では、全モリデュスタット群で心停止が 1 例に認められ、エポエチン群では認められなかった。試験 16209 では、モリデュスタット群で心停止が 3 例、腸管虚血が 1 例、移植血管合併症が 1 例に、エポエチン群で心肺停止が 1 例に認められた。これらの事象はすべて治験薬との関連なしと判断された。

国内第Ⅲ相試験

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析では、SAF のモリデュスタット併合群（393 例）において、死亡に至った治験薬投与後の有害事象が発現した被験者は 2.0%（8 例）であった。国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析では、SAF のモリデュスタット併合群（317 例）及びダルベポエチン併合群（237 例）において、死亡に至った治験薬投与後の有害事象が発現した被験者は、それぞれ 2.5%（8 例）及び 1.3%（3 例）であった（表 2.7.4.7-8）。

ND 患者を対象とした試験において、死亡に至った治験薬投与後の有害事象は、試験 19349 ではモリデュスタット群で自殺既遂の 1 例、敗血症性ショックの 1 例、間質性肺疾患、播種性血管内凝固及び脳梗塞の 1 例に認められ（計 3 例）、ダルベポエチン群では溺死〔基本語（PT）名；36 週解析のデータベースロック後に入手された剖検結果を踏まえ、事象名が「死亡」から「溺死」に変更された。中央判定委員会にも当該追加情報を伝達し、再判定が行われた。その結果、中央判定委員会による判定結果が原因不明の死亡から非心血管系の死亡に変更され、MACE から除外された。〕が 1 例に認められた。モリデュスタット群の 1 例に認められた間質性肺疾患は、

治験薬との関連ありと判断された（被験者の詳細は 2.7.4.2.1.2.1 参照）。試験 19350 ではモリデュスタット群で心筋梗塞、心突然死及び感染性胸水が各 1 例に認められ、ダルベポエチン群では死亡例は認められなかった。モリデュスタット群で認められた心筋梗塞、心突然死及び感染性胸水は、いずれも治験薬との関連なしと判断された。

HD 患者を対象とした試験において、死亡に至った治験薬投与後の有害事象は、試験 19351 では認められなかった。試験 19352 では、死亡に至った治験薬投与後の有害事象はモリデュスタット群で脳幹出血及び大動脈解離が各 1 例に認められた。ダルベポエチン群では出血性ショック及び心突然死が各 1 例に認められた。モリデュスタット群で認められた脳幹出血及び大動脈解離は治験薬との関連なしと判断された。

PD 患者を対象とした試験 19353 において、死亡に至った治験薬投与後の有害事象の発現は認められなかった。

各被験者の詳細は 2.7.4.7.2.1 に示す。

2.5.5.6.3　重篤な TEAE

参照項目：2.7.4.2.1.3

国際共同第Ⅱ相試験

ND 患者を対象とした試験において、重篤な TEAE は、試験 15141 で全モリデュスタット群 13.9%（14／101 例）及びプラセボ群 25.0%（5／20 例）に認められた。全モリデュスタット群で発現割合 2%以上の重篤な TEAE は、不安定狭心症及び慢性腎臓病が各 2.0%（2 例）であった。試験 15261 では、重篤な TEAE は、全モリデュスタット群 20.7%（19／92 例）及びダルベポエチン群 18.8%（6／32 例）であった。全モリデュスタット群で発現割合 2%以上の重篤な TEAE は、慢性腎臓病が 7.6%（7 例）、胸水及び肺炎が各 2.2%（2 例）に認められた。試験 15653 では、重篤な TEAE は、モリデュスタット群 47.5%（56／118 例）及びダルベポエチン群 52.4%（22／42 例）に認められた。モリデュスタット群で発現割合 2%以上の重篤な TEAE は、慢性腎臓病が 13.6%（16 例）、肺炎が 5.1%（6 例）、心不全及び末期腎疾患が各 3.4%（4 例）であった。

HD 患者を対象とした試験において、重篤な TEAE は、試験 16208 で全モリデュスタット群 21.7%（34／157 例）及びエポエチン群 16.7%（7／42 例）に認められた。全モリデュスタット群で発現割合 2%以上の重篤な TEAE は認められなかった。試験 16209 では、重篤な TEAE は、モリデュスタット群 50.9%（29／57 例）及びエポエチン群 36.7%（11／30 例）に認められた。モリデュスタット群で発現割合 2%以上の重篤な TEAE は、心停止、蜂巣炎及び肺炎が各 5.3%（3 例）、並びに腸管虚血、代謝性脳症、高カリウム血症及び肺塞栓症が各 3.5%（2 例）であった。

国内第Ⅲ相試験

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析において、重篤な TEAE は、モリデュスタット併合群で 28.8%（113／393 例）に認められた。最もよくみられた重篤な TEAE は慢性腎臓病が 7.4%（29 例）であり、次いで肺炎が 2.0%（8 例）及びシャント閉塞が 1.8%（7 例）であった。

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析において、重篤な TEAE は、モリデュスタット併合群 29.3%（93／317 例）及びダルベポエチン併合群 26.6%（63／237 例）に認められた。モリデュスタット併合群で最もよくみられた重篤な TEAE は慢性腎臓病が 8.2%（26 例）であり、次いで肺炎及びシャント閉塞が各 1.9%（6 例）、並びにシャント狭窄及び動静脈瘻手術が各 1.6%（5 例）であった。ダルベポエチン併合群で最もよくみられた重篤な TEAE は慢性腎臓病が

6.8%（16 例）であり、次いで動静脈瘻手術が 3.8%（9 例）、大腸ポリープが 2.5%（6 例）及び肺炎が 2.1%（5 例）であった。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発現割合が 2%以上高かった重篤な TEAE はみられなかった。

全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析において、モリデュスタット併合群の重篤な TEAE の発現割合は、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大きな差異はみられなかった。いずれかの併合群で発現割合 2%以上の重篤な TEAE は大腸ポリープ、肺炎、慢性腎臓病及び動静脈瘻であり、これらのうち全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析のモリデュスタット併合群で実薬対照 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やや高かった事象は慢性腎臓病であった（全 5 試験併合解析のモリデュスタット併合群 7.4%、実薬対照 3 試験併合解析のモリデュスタット併合群 8.2%、ダルベポエチン併合群 6.8%）。

治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は、全 5 試験併合解析のモリデュスタット併合群で 1.0%（4／393 例）、実薬対照 3 試験併合解析のモリデュスタット併合群で 0.6%（2／317 例）及びダルベポエチン併合群で 0.4%（1／237 例）であった。モリデュスタット併合群でみられた治験薬と関連のある重篤な TEAE は、試験 19349 の間質性肺疾患の 2 例、並びに試験 19353 の好中球減少症及びラクナ梗塞の各 1 例であった。これらのうち、特に注目すべき有害事象に該当した間質性肺疾患（2 例のうち、死亡に至った有害事象の 1 例）及びラクナ梗塞の各 1 例についての詳細はそれぞれ 2.7.4.7.2.1 (1)及び(4)に示す。これらの有害事象について、治験依頼者は患者背景や併用薬を含めて、他の要因の関与が否定できないと考えた〔それぞれ 2.7.4.2.1.5.2 及び 2.7.4.7.2.1 (1)及び(4)〕。転帰は間質性肺疾患は死亡、ラクナ梗塞は軽快であった。好中球減少症の 1 例についての詳細は 2.7.4.2.1.3.3 に示す。

重篤な TEAE の発現割合は、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析のモリデュスタット併合群で、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大きな差異はみられず、慢性腎臓病（2.5.5.6.1）を除き、モリデュスタット併合群で特定の事象の発現割合が高い傾向はみられなかった。また、治験薬との関連ありと判断された重篤な TEAE はほとんどみられず、発現割合の違いを評価することは困難であったものの、モリデュスタット併合群でみられた事象はいずれも患者背景や併用薬を含めて、他の要因の関与が否定できないと考えられた。以上より、既存薬と比べ安全性の大きな問題が生じる可能性は低いと考えた。

2.5.5.6.4 治験薬の投与中止に至った TEAE

参照項目：2.7.4.2.1.4

国際共同第Ⅱ相試験

ND 患者を対象とした試験において、治験薬の投与中止に至った TEAE は、試験 15141 で全モリデュスタット群 8.9%（9／101 例）に認められ、プラセボ群では認められなかった。全モリデュスタット群で発現割合 2%以上の治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。試験 15261 では、治験薬の投与中止に至った TEAE は、全モリデュスタット群 10.9%（10／92 例）及びダルベポエチン群 6.3%（2／32 例）に認められた。全モリデュスタット群で発現割合 2%以上の治験薬の投与中止に至った TEAE は、慢性腎臓病が 3.3%（3 例）であった。試験 15653 では、治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット群 21.2%（25／118 例）及びダルベポエチン群 9.5%（4／42 例）に認められた。試験 15653 のうち Main Phase のモリデュスタット群で発現割合 2%以上の治験薬の投与中止に至った TEAE は慢性腎臓病が 5.8%（6 例）であった。

HD 患者を対象とした試験において、治験薬の投与中止に至った TEAE は、試験 16208 で全モリデュスタット群 17.8%（28／157 例）及びエポエチン群 4.8%（2／42 例）に認められた。全モリデュスタット群で発現割合 2%以上の治験薬の投与中止に至った TEAE は、ヘモグロビン減少

が 7.0%（11 例）及び貧血が 3.8%（6 例）であった。試験 16209 では、治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット群 22.8%（13／57 例）及びエポエチン群 6.7%（2／30 例）に認められた。モリデュスタット群で発現割合 2%以上の治験薬の投与中止に至った TEAE は、貧血が 5.3%（3 例）及び腸管虚血が 3.5%（2 例）であった。

国内第Ⅲ相試験

全 5 試験併合解析において、治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット併合群 12.0%（47／393 例）に認められた。最もよくみられた投与中止に至った TEAE は慢性腎臓病が 1.3%（5 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 試験併合解析において、治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット併合群 10.7%（34／317 例）及びダルベポエチン併合群 3.8%（9／237 例）に認められた。最もよくみられた投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット併合群では慢性腎臓病が 1.3%（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。ダルベポエチン併合群でみられた投与中止に至った TEAE はいずれも 1 又は 2 例での発現であった。

2.5.5.6.5 長期継続投与における有害事象

モリデュスタットの長期投与における安全性について、国際共同第Ⅱ相試験である試験 15653 及び試験 16209 並びに国内第Ⅲ相試験で 52 週投与を行った試験 19349、試験 19350 及び試験 19352 の結果を示す。

国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験

ND 患者を対象とした試験 15653 の SAF 及び HbSS の併合集団における全試験期間（HbS Phase 及び Main Phase）を通して、モリデュスタット群で最長 760 日間投与、ダルベポエチン群で最長 840 日間投与したときの有害事象データが得られた。モリデュスタットの投与期間の長期化に伴い、TEAE の発現割合が増加又は新たな TEAE の発現がみられるといった明らかな傾向は認められなかった（2.7.4.2.1.1.1.1.3）。

HD 患者を対象とした試験 16209 の SAF において、モリデュスタット群で最長 728 日間、エポエチン群で最長 783 日間投与したときの有害事象データが得られた。モリデュスタットの投与期間の長期化に伴い、TEAE の発現割合が増加又は新たな TEAE の発現がみられるといった明らかな傾向は認められなかった（2.7.4.2.1.1.1.2.3）。

国内第Ⅲ相試験

ND 患者を対象とした試験 19349 の SAF において、モリデュスタット群で最長 371 日、ダルベポエチン群で最長 367 日間投与したときの有害事象データが得られた。モリデュスタットの投与期間の長期化に伴い、TEAE の発現割合が増加又は明らかに増加する傾向がある事象はみられなかった（2.7.4.2.1.1.2.1）。

ND 患者を対象とした試験 19350 の SAF において、モリデュスタット群で最長 371 日、ダルベポエチン群で最長 371 日間投与したときの有害事象データが得られた。モリデュスタットの投与期間の長期化に伴い、TEAE の発現割合が増加又は明らかに増加する傾向がある事象はみられなかった（2.7.4.2.1.1.2.1）。

HD 患者を対象とした試験 19352 の SAF において、モリデュスタット群で最長 371 日、ダルベポエチン群で最長 366 日間投与したときの有害事象データが得られた。モリデュスタットの投与

期間の長期化に伴い、TEAE の発現割合が増加又は明らかに増加する傾向がある事象はみられなかった（2.7.4.2.1.1.2.2）。

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析の SAF において、全 5 試験併合解析のモリデュスタット併合群で最長 371 日間、実薬対照 3 試験併合解析のモリデュスタット併合群で最長 371 日間及びダルベポエチン併合群で最長 371 日間投与したときの有害事象データが得られた。全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析において、モリデュスタットの投与期間の長期化に伴い、TEAE の発現割合が増加又は明らかに増加する傾向がある事象はみられなかった（2.7.4.2.1.1.2.4）。

2.5.5.7　安全性に関する考慮事項

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〕

参照項目：2.7.4.2.1.5.1、2.7.4.2.1.5.2

国内第Ⅲ相試験では、治験実施計画書に「特に注目すべき有害事象」として、転帰が死亡となった有害事象、心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中（虚血性、出血性及び分類不能）及び一過性脳虚血発作、肺血栓塞栓症、並びに急性下肢虚血を規定した。治験責任（分担）医師から報告された「特に注目すべき有害事象」は、独立した医学専門家である中央判定委員により、中央判定マニュアルに従ってそれぞれの臨床イベントの診断基準に合致するか判定された。これらの有害事象を「中央判定委員が判定した有害事象」と定義した。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、又は梗塞後の出血性変化を伴う虚血性脳卒中）、肺血栓塞栓症、及び急性下肢虚血を「MACE」と定義した。本項には、中央判定委員が判定した治験薬投与後の有害事象のうち、MACE の定義に該当した事象について集計した結果を示す。

特に注目すべき有害事象

本項には、国内第Ⅲ相試験の「特に注目すべき有害事象」として治験責任（分担）医師から報告された事象を示す。

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析では、モリデュスタット併合群において、特に注目すべき有害事象として報告された治験薬投与後の有害事象は 4.8%（19／393 例）に認められた。最もよくみられた事象は脳梗塞が 1.3%（5 例）であり、次いで急性心筋梗塞及び不安定狭心症が 0.8%（3 例）、心筋梗塞が 0.5%（2 例）、その他の事象は各 1 例での発現であった

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析では、特に注目すべき有害事象として報告された治験薬投与後の有害事象は、モリデュスタット併合群 5.7%（18／317 例）及びダルベポエチン併合群 2.5%（6／237 例）に認められた。モリデュスタット併合群で最もよくみられた事象は脳梗塞が 1.6%（5 例）であり、次いで急性心筋梗塞及び不安定狭心症が各 0.9%（3 例）、心筋梗塞が 0.6%（2 例）、その他の事象は各 1 例での発現であった。ダルベポエチン併合群で最もよくみられた事象は一過性脳虚血発作が 0.8%（2 例）であり、その他の事象は各 1 例での発現であった。

MACE

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析では、モリデュスタット併合群において、治験薬投与後の MACE は 3.8%（15／393 例）に認められた。MACE のカテゴリー別では、死亡（心血管死、又は原因不明の死亡）が 1.5%（6 例）、心筋梗塞が 1.0%（4 例）、虚血性脳卒中（虚血性脳卒中、又は梗塞後の出血性変化を伴う虚血性脳卒中）が 1.5%（6 例）に認められた。

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析では、治験薬投与後の MACE は、モリデュスタット併合群 4.4%（14／317 例）及びダルベポエチン併合群 1.3%（3／237 例）に認められた。MACE のカテゴリー別では、死亡（心血管死、又は原因不明の死亡）がモリデュスタット併合群に 1.9%（6 例）及びダルベポエチン併合群に 0.4%（1 例）、心筋梗塞がそれぞれ 1.3%（4 例）及び 0.0%（0 例）、虚血性脳卒中（虚血性脳卒中、又は梗塞後の出血性変化を伴う虚血脳卒中）がそれぞれ 1.6%（5 例）及び 0.8%（2 例）に認められた。

MACE を発現した各被験者の詳細は 2.7.4.7.2.1 に示す。これらの被験者の Hb 値の推移及び投与量について検討した結果、Hb 値の推移に急激な変動は認められず、用量依存的なリスクの増加は認められなかった。また、特定の患者背景でリスクが上昇する傾向はないか検討するため、モリデュスタット群とダルベポエチン群とで、患者背景を含めた詳細を比較検討した（2.7.4.7.2.1）。対象患者が、心血管イベント発現リスクが高い CKD 患者であったことに加えて、心血管イベントが認められた被験者は、他の複数の動脈硬化のリスクファクター（高血圧、糖尿病、脂質異常症、高齢、喫煙歴）も有していた。また、血圧は、維持透析を実施している患者も含まれることから、変動が大きい患者集団ではあるものの、試験 19349 の脳梗塞を発現した被験者において、発現の 11 週前に一過性に収縮期血圧が 190mmHg に上昇したことを除いては、急激な変動は認められなかった。なお、非臨床試験や臨床試験成績から、モリデュスタットに血圧を上昇させる作用は認められていない。以上より、心血管イベントの発現は被験者の背景因子に起因するものと考えられ、モリデュスタットの関与は否定的と考えられた。

試験 19349 において、モリデュスタット群でダルベポエチン群と比較して、MACE の発現割合が数字上高い傾向が認められたものの、心血管イベントのリスクファクター（収縮期血圧、eGFR、CRP、糖尿病性腎症）の背景因子について、いずれもモリデュスタット群において MACE の発現リスクが高くなるような偏りが生じたことが影響した可能性は否定できないと考える（2.7.4.2.1.5.2.1）。

ESA 治療による血栓症リスクの増加[18]が、高用量の ESA に起因することが示唆されている[24,25]が、HIF-PH 阻害薬で誘導される内因性 EPO は、ESA と比較して EPO 濃度は低いことから[26]、血栓症リスクが低いことが期待される。HIF-PH 阻害薬のロキサデュスタットにおいて、心血管イベントについて検討した海外第Ⅲ相試験結果が、2019 年 11 月に米国腎臓学会において、複合エンドポイント（死亡、心筋梗塞、脳卒中、入院を要する心不全、入院を要する不安定狭心症）について、非透析患者ではプラセボに対して、透析患者ではエポエチン アルファに対して、非劣性が検証されたことが報告されている。

国内第Ⅲ相試験の対象患者である ND 患者、HD 患者及び PD 患者は、心血管イベントの発現リスクが高く、死亡率も高い患者集団である。国内の CKD 患者を対象としたコホート研究[27]において、eGFR 39mL/min/1.73m^2 以下の CKD 患者では、死亡率が男性で約 6～8%人年、女性で約 4～6%人年であることが報告されている。死亡率は、試験 19349 で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、4.02%人年及び 1.24%人年、試験 19350 ではそれぞれ 3.87%人年及び 0%人年、試験 19352 ではそれぞれ 1.41%人年及び 2.68%人年であった。ND 患者を対象にミルセラを 48 週間投与した国内第Ⅲ相試験（JH20566）において、死亡割合は約 3%（3／101 例）、死亡及び血栓塞栓症に関連する有害事象（不安定狭心症 1 例、脳梗塞 1 例）の発現割合は約 5%

（5／101 例）であった[28]。患者背景や試験デザインも異なることから厳密な比較はできないものの、国内第Ⅲ相試験全体におけるモリデュスタット群での死亡に至った治験薬投与後の有害事象の発現割合は、2.0%（8／393 例）〔ND 患者 6／164 例、HD 患者 2／178 例、PD 患者 0／51 例〕、MACE の発現割合は 3.8%（15／393 例）〔ND 患者 9／164 例、HD 患者 5／178 例、PD 患者 1／51 例〕であり、上記に示したコホート研究や ESA の試験成績と比較して、特段高いものではなく、想定される範囲内と考える。

2.5.5.7.2　血栓に関する有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.5.3

貧血改善薬による過度な貧血改善には血栓症リスクを伴うことから、MedDRA 標準検索式（SMQ）の「塞栓および血栓（SMQ）」に含まれる有害事象を「血栓に関する有害事象」と定義し、モリデュスタット投与に伴う血栓症リスクについて検討した。本項には、国内第Ⅲ相試験における血栓に関する治験薬投与後の有害事象について集計した結果を示す。

国内第Ⅲ試験の全 5 試験併合解析では、モリデュスタット併合群において、血栓に関する治験薬投与後の有害事象は、7.6%（30／393 例）に認められた。最もよくみられた血栓に関する治験薬投与後の有害事象はシャント閉塞が 2.8%（11 例）であり、次いで脳梗塞が 1.3%（5 例）、その他の事象はいずれも 1～3 例での発現であった。

血栓に関する治験薬投与後の重篤な有害事象は 5.1%（20 例）に認められた。モリデュスタット併合群で認められた血栓に関する治験薬投与後の重篤な有害事象は、シャント閉塞が 2.0%（8 例）、急性心筋梗塞、脳梗塞及び外科的血管シャントが各 0.8%（3 例）、心筋梗塞が 0.5%（2 例）、並びに播種性血管内凝固、ラクナ梗塞及び鎖骨下静脈血栓症が各 0.3%（1 例）であった。

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析では、血栓に関する治験薬投与後の有害事象は、モリデュスタット併合群 8.2%（26／317 例）及びダルベポエチン併合群 5.1%（12／237 例）に認められた。モリデュスタット併合群で最もよくみられた血栓に関する治験薬投与後の有害事象はシャント閉塞が 2.8%（9 例）であり、次いで脳梗塞が 1.6%（5 例）、その他の事象はいずれも 1～3 例であった。ダルベポエチン併合群で最もよくみられた血栓に関する治験薬投与後の有害事象は、脳梗塞が 1.3%（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。

血栓に関する治験薬投与後の重篤な有害事象は、モリデュスタット併合群及びダルベポエチン併合群でそれぞれ 5.0%（16 例）及び 3.0%（7 例）に認められた。モリデュスタット併合群で認められた血栓に関する治験薬投与後の重篤な有害事象は、シャント閉塞が 1.9%（6 例）、急性心筋梗塞及び脳梗塞が各 0.9%（3 例）、心筋梗塞及び外科的血管シャントが各 0.6%（2 例）、並びに播種性血管内凝固が 0.3%（1 例）であった。ダルベポエチン併合群で認められた血栓に関する治験薬投与後の重篤な有害事象は、外科的血管シャント及び末梢動脈閉塞性疾患が各 0.8%（2 例）、並びにシャント閉塞、脳梗塞及び一過性脳虚血発作が各 0.4%（1 例）であった。

2.5.5.7.3　悪性腫瘍に関する有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.5.4

モリデュスタットの作用機序として HIF 経路を活性化することから VEGF の発現を亢進する可能性があること、VEGF は血管新生の亢進を介して腫瘍を増殖させることが報告されていることから、モリデュスタット投与後の悪性腫瘍への影響を検討した。

国内第Ⅲ相試験において有害事象として、治験薬投与後に発現した「悪性腫瘍（SMQ）」の発現割合を表 2.5.5-6 に示す。

悪性腫瘍の発現割合は、全 5 試験併合解析のモリデュスタット併合群で 2.8%（11／393 例）で、実薬対照 3 試験併合解析では、モリデュスタット併合群 2.5%（8／317 例）及びダルベポエチン併合群 0.8%（2／237 例）であった。試験 19352 では、モリデュスタット群 3.9%、ダルベポエチン群 1.3%であり、モリデュスタット群における発現割合が数値としては大きかったものの差はわずかであり、他の試験においても、明らかな差は認められなかった（試験 19349 では、モリデュスタット群 1.2%及びダルベポエチン群 0.0%、試験 19350 では、モリデュスタット群及びダルベポエチン群ではいずれも 1.2%、試験 19351 では、モリデュスタット群 4.0%、試験 19353 では、モリデュスタット群 3.9%であった）。すべての有害事象は、重篤であり、重症度は、軽度が 1 例、その他はいずれも中等度又は高度であった。治験薬との因果関係は、いずれの事象でも関連なしと判断された。各被験者の悪性腫瘍の発現日までのモリデュスタットの曝露期間が比較的短期間であること並びに非臨床試験では、モリデュスタットをマウス及びラットへ 2 年間経口投与した結果、がん原性は認められなかったことを考慮すると、モリデュスタットが発がんの原因となった可能性は否定的と考えられる。

国内第Ⅲ相試験において、悪性腫瘍を発現した被験者における VEGF 濃度の推移と、試験全体の被験者における VEGF 濃度の推移に明らかな違いは認められなかったが、いずれの試験においても治験薬投与前と比べて血中 VEGF 値は上昇する傾向を示し、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。一方、国際共同第Ⅱ相試験の結果からは、モリデュスタットの投与による VEGF 濃度への明らかな影響は認められなかった。国内第Ⅲ相試験の試験デザインが、悪性腫瘍の増悪に対するモリデュスタットの影響を評価できる試験としては計画されておらず、また、悪性腫瘍を有する被験者において悪性腫瘍の進行を評価するための臨床試験は倫理的に実施不可能であることから、モリデュスタット投与に伴う VEGF の変化が悪性腫瘍の増悪に関与したかは不明である。

なお、試験 19352 のモリデュスタット群の腎細胞癌（PT 名）を発現した 1 例について、36 週解析のデータベースロック後に治験責任（分担）医師は新たに他院での病理検査結果の情報を入手し良性であることが判明した。この結果を踏まえ、right renal cell carcinoma であった医師報告名を inflammatory tumor に変更した。また、悪性腫瘍（SMQ）には含まれていないが、試験 19352 のモリデュスタット群の SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」のうち、詳細不明の心臓新生物を発現した 1 例について、36 週解析のデータベースロック後に治験責任（分担）医師は新たに他院での病理検査結果の情報を入手し良性であることが判明した。この結果を踏まえ、cardiac tumor であった医師報告名を benign cardiac tumor に変更した。

表 2.5.5-6　治験薬投与後に発現した、「悪性腫瘍（SMQ）」の発現割合（国内第Ⅲ相試験、SAF）

試験	Molidustat	Darbepoetin
19349 (ND-c)	1.2% (1/ 82 例)	0%
19350 (ND-m)	1.2% (1/ 82 例)	1.2% (1/ 82 例)
19351 (HD-c)	4.0% (1/ 25 例)	-
19352 (HD-m)	3.9% (6/153 例)	1.3% (1/ 76 例)
19353 (PD)	3.9% (2/ 51 例)	-

Source: 5.3.5.3.2 IA 36w-2/Table1 1.5/3, Table 1.5/5; 5.3.5.3.7 IA 52w-2/Table 1.3/1, Table 1.3/2, Table 1.3/3

2.5.5.7.4　　眼に関する有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.5.5

HIF-PH 阻害薬の投与により血管新生が亢進する可能性があり、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し、網膜に関する事象を慎重に観察した。網膜出血に関する有害事象として、PT 名の網膜出血及び眼出血の発現割合を評価した。国内第Ⅲ相試験では、眼科医による眼科検査（眼底検査、前眼部検査、及び眼圧測定）を実施したほか、治験責任（分担）医師が eCRF に有害事象を記録する際、個々の事象が「眼に関する有害事象」に該当するか否かを判定した。本項には、国内第Ⅲ相試験において、治験責任（分担）医師により判定された眼に関する治験薬投与後の有害事象について集計した結果を示す。

眼に関する治験薬投与後の有害事象

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析では、モリデュスタット併合群において、眼に関する治験薬投与後の有害事象は 26.2%（103／393 例）に認められた。最もよくみられた眼に関する治験薬投与後の有害事象は結膜炎が 3.6%（14 例）であり、次いで白内障が 2.5%（10 例）、アレルギー性結膜炎、糖尿病網膜症、ドライアイ及び網膜出血が各 2.3%（9 例）、結膜出血が 2.0%（8 例）であった。

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析では、眼に関する治験薬投与後の有害事象は、モリデュスタット併合群 26.5%（84／317 例）及びダルベポエチン併合群 24.9%（59／237 例）に認められた。モリデュスタット併合群で最もよくみられた眼に関する治験薬投与後の有害事象は結膜出血が 3.8%（12 例）であり、次いで白内障が 3.2%（10 例）、アレルギー性結膜炎が 2.8%（9 例）、結膜出血、糖尿病網膜症及びドライアイが各 2.5%（8 例）であった。ダルベポエチン併合群で最もよくみられた事象は白内障が 3.4%（8 例）であり、次いでドライアイが 3.0%（7 例）、アレルギー性結膜炎が 2.5%（6 例）、糖尿病網膜症が 2.1%（5 例）であった。

網膜出血

網膜出血（PT 名）の TEAE は、非盲検比較試験である試験 19349 でモリデュスタット群 2.4%（2／82 例）、ダルベポエチン群 3.8%（3／79 例）、試験 19350 でモリデュスタット群 1.2%（1／82 例）、ダルベポエチン群 0.0%（0／82 例）であり、二重盲検比較試験である試験 19352 でモリデュスタット群 1.3%（2／153 例）、ダルベポエチン群 0.0%（0／76 例）であった。単群試験である試験 19351 及び試験 19353 での網膜出血の TEAE は、それぞれ 4.0%（1／25 例）及び 2.0%（1／51 例）であった。治験薬投与後に網膜出血が発現した各被験者の詳細は 2.7.4.7.2.2 に示す。

眼出血（PT 名）の TEAE は、試験 19353 で 1 例（2.0%）に認められ、出血部位は網膜であることが治験実施施設への問い合わせにより確認された。

網膜出血の重症度は、いずれの事象も軽度と治験責任（分担）医師に評価された。また、処置が必要となる事象は存在せず、自然経過により回復した被験者や、その他の被験者についても事象発現からの経過により治験によるフォローアップの必要性は低いとされ、日常診療での経過観察となっている。

眼底検査

国内第Ⅲ相試験では、眼科医による眼底検査、前眼部検査及び眼圧測定を治験実施計画書で規定していた。網膜への影響として、眼底検査で臨床的に意義のある異常として判断された被験者の割合を評価した結果、モリデュスタット群とダルベポエチン群で同様であり、モリデュスタット投与により網膜への安全性のリスクが高まるといった傾向は認められなかった。

VEGF

国内第Ⅲ相試験では、ダルベポエチン群と比較してモリデュスタット群において、投与開始後の VEGF 濃度上昇の程度が大きい傾向があったものの、VEGF 濃度上昇の程度に関して臨床的に有意な影響を及ぼす可能性があるとされる明確な基準値はないことから、臨床的影響は不明である。VEGF を第 24 週及び 52 週で測定した試験 19349 及び試験 19350 並びに第 36 週及び 52 週で測定した試験 19352 では、モリデュスタット群は第 24 週又は 36 週から第 52 週で同程度又は低下していた。また、いずれの試験においてもモリデュスタットの投与が終了した追跡調査終了時点では、ベースラインと同程度まで減少した（2.7.4.3.6）。

モリデュスタットの臨床試験では、網膜出血の発現リスクの高い患者（侵襲的治療を必要とする新生血管加齢黄斑変性症又は糖尿病性増殖性網膜症などの増殖性の脈絡膜又は網膜疾患を有する患者）は除外されていたものの、糖尿病や高血圧を合併した被験者の割合が高く、網膜出血の発症リスクの高い集団を対象とした試験であることから、被験者の患者背景が網膜出血の発現に影響した可能性が高いと考えられる。

2.5.5.7.5　腎機能低下に関する有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.5.6

「急性腎不全（SMQ）」に含まれる有害事象、又は「慢性腎臓病（SMQ）」に含まれる有害事象〔ただし、腎性貧血に関する基本語（腎性貧血、血中 EPO 異常、及び血中 EPO 減少）を除く〕を「腎機能低下に関する有害事象」と定義し、その発現状況を、ND 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 19349 及び試験 19350）で検討した。

国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析では、腎機能低下に関する TEAE は、モリデュスタット併合群 36.0%（59／164 例）及びダルベポエチン併合群 27.3%（44／161 例）に認められた。モリデュスタット併合群で最もよくみられた腎機能低下に関する TEAE は、慢性腎臓病が 18.9%（31 例）であり、次いで高カリウム血症が 7.3%（12 例）、急性腎障害が 2.4%（4 例）、その他の事象はいずれも 1～3 例に認められた。ダルベポエチン併合群で最もよくみられた腎機能低下に関する TEAE は、慢性腎臓病が 10.6%（17 例）であり、次いで高カリウム血症が 9.9%（16 例）であった。

試験 19349 及び試験 19350 の eGFR の平均値の推移は、試験 19349 ではベースライン値に群間で違いがあるものの、モリデュスタット群でダルベポエチン群と比べて eGFR が大きく悪化することはなく、試験 19350 でもモリデュスタット群でダルベポエチン群と比べて eGFR が大きく悪化することはなかった。シスタチン C、血清クレアチニン、UACR も同様の結果であった。

以上、腎機能低下に関する TEAE の発現割合は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、eGFR 等の腎機能パラメータの変化に群間差が認められなかったことから、試験 19349 及び試験 19350 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ことが考えられた。また、試験 19349 ではモリデュスタット群の腎機能がベースラインでダルベポエチン群と比べて、より低下していたことも要因と考えた。

2.5.5.7.6　血圧低下又は Hb 値低下に関する有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.5.7

モリデュスタットの血圧低下への影響、及び Hb 値低下に伴う症状の発現を検討するために、「血圧低下又は Hb 値低下に関する有害事象」を定義した（表 2.7.4.1-5）。血圧低下に起因する事象又は Hb 値低下に起因する事象の判別が困難であることから、これらの事象に関連する PT 名を「血圧低下又は Hb 値低下に関する有害事象」として 1 つのカテゴリーにまとめて検討した。

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析では、モリデュスタット併合群において、血圧低下又は Hb 値低下に関する TEAE は 11.7%（46／393 例）に認められた。最もよくみられた血圧低下又は Hb 値低下に関する TEAE は浮動性めまいが 4.1%（16 例）であり、次いで処置による低血圧が 2.5%（10 例）、血圧低下及び低血圧が各 1.8%（7 例）、起立性低血圧が 1.3%（5 例）であった。その他の事象はいずれも 1 又は 2 例での発現であった。

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析では、血圧低下又は Hb 値低下に関する TEAE は、モリデュスタット併合群 12.0%（38／317 例）及びダルベポエチン併合群 8.4%（20／237 例）に認められた。モリデュスタット併合群で最もよくみられた血圧低下又は Hb 値低下に関する TEAE は浮動性めまいが 4.1%（13 例）であり、次いで処置による低血圧が 3.2%（10 例）、低血圧が 1.9%（6 例）、血圧低下が 1.6%（5 例）、起立性低血圧が 1.3%（4 例）であった。その他の事象はいずれも 1 例での発現であった。ダルベポエチン併合群で最もよくみられた血圧低下又は Hb 低下に関する TEAE は浮動性めまいが 3.0%（7 例）であり、その他の事象はいずれも 1～3 例での発現であった。

国内第Ⅲ相試験の併合解析において、血圧低下又は Hb 値低下に関する TEAE の発現割合に臨床的に重要な傾向はみられなかった。

2.5.5.8　臨床検査

参照項目：2.7.4.3

国内第Ⅲ相試験の 5 試験すべてで、血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査、電解質検査並びに副甲状腺ホルモン（PTH）及び甲状腺刺激ホルモン（TSH）を測定した結果、これらの検査項目に、臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった。

国内第Ⅲ相試験のうち、ND 患者を対象とした 2 試験（試験 19349 及び試験 19350）では、探索的評価項目として、腎機能に関するパラメータ（シスタチン C、血清クレアチニン、eGFR 及び UACR）を評価した。国内第Ⅲ相 ND 患者対象の各試験における腎機能に関するパラメータについて、試験 19349 では eGFR のベースライン値に群間で違いがみられたものの、ベースラインからの変動について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く、その他に試験間で特記すべき違いはみられなかった。

2.5.5.9　バイタルサイン

参照項目：2.7.4.4

2.5.5.9.1　血圧

ND 患者と HD 患者とでは、透析施行の有無を含めた病態の差異が認められ、それに伴い血圧の状況に違いがあることから、血圧の評価に関しては、疾患ごとに検討した。

国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析の第 52 週までの各来院時における収縮期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、モリデュスタット併合群で－2.6mmHg（第 4 週）～6.0mmHg（第 24 週）、ダルベポエチン併合群で－1.8mmHg（第 4 週）～3.0mmHg（第 24 週、第 32 週、第 40 週）であった。拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、モリデュスタット併合群で－2.4mmHg（第 4 週）～1.1mmHg（第 20 週）、ダルベポエチン併合群で－0.4mmHg（第 4 週）～3.0mmHg（第 28 週）であった。

国内第Ⅲ相試験の HD 患者を対象とした試験 19352 の第 52 週までの各来院時における収縮期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、モリデュスタット群で－9.7mmHg（第 0 週）～2.2mmHg（第 20 週及び第 24 週）、ダルベポエチン群で－12.2mmHg（第 0 週）～6.1mmHg（第 24 週）であり、拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、モリデュスタット群で－2.7mmHg（第 0 週）～1.5mmHg（第 20 週）、ダルベポエチン群で－5.2mmHg（第 0 週）～2.5mmHg（第 24 週）であった。

国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析及び試験 19352 において、いずれの投与群でも、収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量において、顕著な変動や一定の傾向はみられず、臨床的に意味のあるものではなかった。また、収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量について、モリデュスタット併合群とダルベポエチン併合群で大きな違いはみられなかった。

2.5.5.9.2　心拍数

国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析の第 52 週までの各来院時におけるベースラインからの変化量の平均値は、モリデュスタット併合群で－1.9 回／分（第 0 週）～1.1 回／分（第 28 週）であり、ダルベポエチン併合群では－1.0 回／分（第 0 週）～2.8 回／分（第 20 週）であった。

国内第Ⅲ相試験の試験 19352 の第 52 週までの各来院時におけるベースラインからの変化量の平均値は、モリデュスタット群で－4.3 回/分（第 0 週）～4.4 回/分（第 10 週）、ダルベポエチン群で－4.3 回/分（第 0 週）～3.1 回/分（第 50 週）であった。

国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析及び試験 19352 において、いずれの投与群でも、心拍数に臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった。また、心拍数の変化量についてモリデュスタット併合群とダルベポエチン併合群で大きな違いはなかった。

2.5.5.10　心電図

国内第Ⅲ相試験において、治験薬投与後の心電図検査を行った各来院時に、モリデュスタット投与後の補正 QT 間隔（Bazett 法）（QTcB）又は QTcF が 500ms を超える延長がみられた被験者は 0～5 例、QTcB 又は QTcF のベースラインから 60ms を超える延長がみられた被験者は 0～2 例と少なかった。実薬対照試験のダルベポエチン投与後の QTcB 又は QTcF が 500ms を超える延長がみられた被験者は 0 又は 1 例、QTcB 又は QTcF のベースラインからの 60ms を超える延長がみられた被験者は 0 又は 1 例であり、投与群間で大きな違いはなかった。

国内第Ⅲ相試験で発現した QT 延長に関する有害事象（「トルサード　ド　ポアント／QT 延長（SMQ）」に含まれる有害事象と定義）の併合解析の結果、全 5 試験併合解析のモリデュスタット併合群における QT 延長に関する TEAE は 1.8%（7／393 例）に、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 0.9%（3／317 例）、ダルベポエチン併合群で 2.5%（6／237 例）に認められた（2.7.4.4.2.3）。

なお、第Ⅰ相試験 19408 において、日本人健康成人男性を対象に、モリデュスタット 100mg 及び申請予定用量を超える 300mg の単回経口投与が QT/QTc 間隔に及ぼす影響を、プラセボ及びモキシフロキサシン 400mg（陽性対照）の単回経口投与と比較検討した結果、QT/QTc 評価試験が陰性であった（2.7.4.4.2.2）。

2.5.5.11　特別な患者集団及び状況下における安全性

- 内因性要因

国内第Ⅲ相試験 5 試験における TEAE の発現状況について、年齢、性別、体重、CKD の病因としての糖尿病性腎症、透析歴、投与開始時の Hb 値、血栓塞栓症の既往、腎機能障害、肝機能障害を用いて検討した。年齢、性別、体重、CKD の病因としての糖尿病性腎症、透析歴について、部分集団解析により発現傾向が異なるなど、臨床的に重要な傾向はいずれの部分集団でも認められなかった。また、投与開始時の Hb 値、血栓塞栓症の既往、腎機能障害及び肝機能障害については、部分集団間の被験者数にばらつきがあり被験者数が少ない部分集団があったため、解釈には注意を要するが、安全性のプロファイルに特定の傾向はみられなかった（2.7.4.5.1）。

- 妊娠

国際共同第Ⅱ相臨床試験及び国内第Ⅲ相臨床試験のいずれの試験中にも妊娠例の報告はなかったため、妊娠及び授乳時の使用における臨床情報は得られていない。

- 過量投与

試験 19352 において、モリデュスタット 75mg を 1 日 1 回服用するよう指示されていたが、誤ってモリデュスタット 75mg を 1 日 2 回又は 3 回服用した被験者が 1 例いた。有害事象として低血圧が報告されたが、重症度は軽度であった。透析のドライウェイトが変更され、低血圧は発現から 4 日後に回復した。本事象は治験薬との関連はないと判断された。本被験者は、第 2 週までの 15 日間モリデュスタットを過量に服用した後、治験実施計画書からの逸脱により試験を中止した。

- 薬物乱用及び依存性

モリデュスタットの薬物乱用の可能性を示す報告はない。

- 離脱症状及び反跳現象

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国内第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅱ相試験の治験薬投与終了後に追跡調査期間において、離脱症状及び反兆現象と考えられる所見は認められなかった。

- 自動車運転及び機械操作に関する影響

モリデュスタットが自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に影響を与えるとの報告はない。

2.5.5.12 市販後データ

該当なし。

2.5.5.13 安全性評価のまとめ

- TEAE の発現割合は、全 5 試験併合解析のモリデュスタット併合群で 94.1%（370／393 例）、実薬対照 3 試験併合解析では、モリデュスタット併合群 94.3%（299／317 例）及びダルベポエチン併合群 94.9%（225／237 例）であった。実薬対照 3 試験併合解析の TEAE の発現割合において、モリデュスタット併合群でダルベポエチン併合群に比べて 5%以上高かった事象はみられなかった。ND 患者を対象とした試験 19349 及び試験 19350 において、慢性腎臓病の発現割合は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。

- 死亡に至った治験薬投与後の有害事象のうち、治験薬との関連ありと判断された有害事象は、国際共同第Ⅱ相試験では認められなかった。国内第Ⅲ相試験では、試験 19349 のモリデュスタット群に 1 例、試験 19352 のダルベポエチン群に 1 例認められたが、モリデュスタット群の 1 例について、治験依頼者は患者背景や併用薬を含めて、他の要因の関与が否定できないと考えた。ND 患者、HD 患者及び PD 患者は、心血管イベントの発現リスクが高く、死亡率も高い患者集団であり、コホート研究や ESA の治験成績と比較して、国内第Ⅲ相試験で死亡に至った治験薬投与後の有害事象を発現した被験者の割合は、これらの患者集団として特段高いものではなく、想定される範囲内と考える。

- 重篤な TEAE の発現割合は、全 5 試験併合解析のモリデュスタット併合群で 28.8%（113／393 例）、実薬対照 3 試験併合解析では、モリデュスタット併合群 29.3%（93／317 例）及びダルベポエチン併合群 26.6%（63／237 例）であった。最もよくみられた重篤な TEAE は、全 5 試験併合解析のモリデュスタット併合群及び実薬対照 3 試験併合解析のいずれの投与群でも慢性腎臓病であった。重篤な TEAE の発現割合は、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析のモリデュスタット併合群で、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大きな差異はみられず、慢性腎臓病を除き、モリデュスタット併合群で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。また、治験薬との関連ありと判断された重篤な TEAE はほとんどみられず、発現割合の違いを評価することは困難であったものの、モリデュスタット併合群でみられた事象はいずれも患者背景や併用薬を含めて、他の要因の関与が否定できないと考えられた。

- 治験薬投与後の特に注目すべき有害事象として報告された有害事象は、国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析のモリデュスタット併合群 4.8%（19／393 例）、実薬対照 3 試験のモリデュスタット併合群 5.7%（18／317 例）及びダルベポエチン併合群 2.5%（6／237 例）に認められた。治験薬投与後の MACE は、全 5 試験併合解析のモリデュスタット併合群で 3.8%（15／393 例）、実薬対照 3 試験併合解析のモリデュスタット併合群で 4.4%（14／317 例）及びダルベポエチン併合群で 1.3%（3／237 例）に認められた。試験 19349 において、モリデュスタット群でダルベポエチン群と比べて、MACE の発現割合が数値上高い傾向が認められたものの、血管イベントのリスクファクター（収縮期血圧、eGFR、CRP、糖尿病性腎症）の背景因子について、いずれもモリデュスタット群において MACE の発現リスクが高くなるような偏りが生じたことが影響した可能性は否定できないと考える。

- 国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析では、悪性腫瘍はモリデュスタット併合群 2.8%（11／393）例に、実薬対照 3 試験併合解析ではモリデュスタット併合群 2.5%（8／317 例）及びダルベポエチン併合群 0.8%（2／237 例）に認められた。試験 19352 では、モリデュ

スタット群 3.9%（6／153 例）、ダルベポエチン群 1.3%（1／76 例）であり、モリデュスタット群における発現割合が数値としては大きかったものの差はわずかであり、他の試験においても明らかな差は認められなかった。すべての有害事象は、重篤であり、重症度は軽度が 1 例、その他はいずれも中等度又は高度であった。治験薬との因果関係は、いずれの事象でも関連なしと判断された。非臨床試験で、モリデュスタットのがん原性は認められなかった。

- 網膜出血の TEAE の発現割合は、試験 19349 でモリデュスタット群 2.4%（2／82 例）及びダルベポエチン群 3.8%（3／79 例）、試験 19350 でモリデュスタット群 1.2%（1／82 例）及びダルベポエチン群 0.0%（0／82 例）であり、試験 19352 ではモリデュスタット群 1.3%（2／153 例）及びダルベポエチン群 0.0%（0／76 例）であった。試験 19351 及び試験 19353 の網膜出血の TEAE の発現割合はモリデュスタット群で、それぞれ 4.0%（1／25 例）及び 2.0%（1／51 例）であった。発現がみられた網膜出血の重症度は、いずれも軽度であり、処置が必要となる事象はみられなかった。以上により、HIF-PH 阻害薬で危惧される VEGF の活性化などによる網膜への影響に関しては ESA による治療と比較して大きな差異とは考えられず、ND 患者、HD 患者及び PD 患者の多くが有する糖尿病、高血圧、眼疾患（糖尿病網膜症など）などの合併症の寄与が高いと考えられた。

- 腎機能低下に関する TEAE の発現割合は、国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析では、モリデュスタット併合群で 36.0%（59／164 例）、ダルベポエチン併合群で 27.3%（44／161 例）であった。モリデュスタット併合群及びダルベポエチン併合群のいずれにおいても、最もよくみられた腎機能低下に関する TEAE は慢性腎臓病であり、発現割合はそれぞれ 18.9%（31 例）及び 10.6%（17 例）であった。一方で、ND 患者を対象とした試験 19349 及び試験 19350 では、いずれの腎機能パラメータも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く、また、これらの試験デザインが非盲検であり、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ことが考えられた。

- 国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析及び試験 19352 において、モリデュスタット群及びダルベポエチン群のいずれにおいても、収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量に顕著な変動や一定の傾向はみられず、臨床的に問題となるものはなかった。また、収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量について、両群で大きな違いはみられなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

CKD は、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 患者では、腎での EPO 産生能の低下による腎性貧血が認められ、ESA 等による治療が行われている。ESA の有用性は広く示されている一方で、赤芽球癆の発症や ESA 抵抗性貧血患者の存在、ESA が注射剤であること等の既存の ESA における問題点が指摘されており、それらに対処できる代替アプローチが求められている（詳細については、2.5.1.3 参照）。

2.5.6.1.1 疾患又は症状

貧血は、血液中の 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。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に貧血が生じる（詳細については、2.5.1.3 参照）。

2.5.6.1.2 現行の治療

腎性貧血に対する薬物治療として、ESA が使用されているが、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 PD 患者における来院頻度の増加
- ESA の静脈及び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

これらの問題点に対処できる代替アプローチとして、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（詳細については、2.5.1.4 参照）。

2.5.6.2　ベネフィット

ND 患者、HD 患者及び PD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験を実施し、2.5.4 及び 2.5.5 に記載したように、既存の ESA のひとつであるダルベポエチンに劣らないモリデュスタットの有効性及び安全性が期待できる臨床試験成績が示された。

A）日本人 ND 患者における腎性貧血改善・切替え維持効果

試験 19349 において、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、ダルベポエチン群では 11.70g/dL（11.50～11.90）であった。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。試験 19350 において、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、ダルベポエチン群では 11.53g/dL（11.31～11.74）であった。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。また、いずれの試験においても、各来院時の 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、評価期間以降も第 52 週まで目標 Hb 値の範囲内であった。

日本人 ND 患者において、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、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。また、ダルベポエチンからモリデュスタットへの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り、ダルベポエチンに対する非劣性が検証され切替え維維持効果がみられた。日本人 ND 患者において、有効性が認められたことから、腎性貧血治療の新たな選択肢として臨床的有用性が期待できる。

B）日本人 HD 患者における腎性貧血改善・切替え維持効果

試験 19351 において、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。試験 19352 において、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 値の範囲内であった。また、ダルベポエチン群では 10.77g/dL（10.59～10.95）であった。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。また、各来院時の 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、評価期間以降も第 52 週まで目標 Hb 値の範囲内であった。

日本人 HD 患者において、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、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。ダルベポエチン

からモリデュスタットへの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、切替え維持効果がみられた。日本人 HD 患者において、有効性が認められたことから、腎性貧血治療の新たな選択肢として臨床的有用性が期待できる。

C) 日本人 PD 患者における腎性貧血改善・切替え維持効果

試験 19353 で示されたとおり、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、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。日本人 PD 患者において、有効性が認められたことから、腎性貧血治療の新たな選択肢として臨床的有用性が期待できる。

また、これまで腎性貧血は rHuEPO 製剤、ダルベポエチン、エポエチン ベータ ペゴル等の既存の ESA による治療が行われてきたが、既存の ESA と比較してモリデュスタットは以下のようなベネフィットを有すると考えられる。

- 投与経路が経口であることによる QOL の改善及び医療従事者の負担軽減

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。この利便性による QOL の改善を、Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) を用いて評価した。TSQM は、薬物治療に対する満足度を測定するための精神測定学的に妥当性が検証された患者報告アウトカム調査票であり、この調査票で評価した結果、国内第Ⅲ相試験において、QOL の改善が示唆された（詳細については 2.7.3.3.2.5 参照）。なお、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も可能である。

- 鉄代謝の改善

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。国内第Ⅲ相試験において、ヘプシジンを評価した結果、ヘプシジン濃度の低下が認められた（詳細については 2.7.3.3.2.4.2.1 参照）。

- EPO は内因性で生理的なレベル内である

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（2.7.2、2.5.3.3）、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。また、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。

2.5.6.3　リスク

血栓塞栓症の発症リスク

Hb 値の上昇に伴い血液粘稠度が増すことで血栓塞栓症が発現するおそれがある。国内第Ⅲ相試験（試験 19349、19350、19351、19352、19353）においてみられた、血栓に関する治験薬投与

後の有害事象のうち、モリデュスタットとの因果関係が否定できない有害事象として「ラクナ梗塞」1／393 例（0.3%）が報告されている。国内第Ⅲ相試験の 5 試験の併合解析データにおいて、モリデュスタット群ではダルベポエチン群と比較して血栓に関する有害事象の発現割合が高い値を示した〔モリデュスタット群 30／393 例（7.6%）、ダルベポエチン群 12／237 例（5.1%）〕。このうち重篤な有害事象についても、モリデュスタット群で発現割合が高い傾向であった〔モリデュスタット群 20／393 例（5.1%）、ダルベポエチン群 7／237 例（3.0%）〕（2.5.5.7.2）。これらの被験者の Hb 値の推移及び投与量について検討した結果、Hb 値の推移に急激な変動は認められず、用量依存的なリスクの増加は認められなかった。ただし、上記のように、血栓に関する有害事象について、モリデュスタット群で発現割合が高い値を示したことを踏まえ、モリデュスタットによる血栓塞栓症の発症リスクは完全には否定できないと考えられる。

添付文書においても、これらのリスクの軽減を図る目的で、警告の項において、「本剤投与中に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の重篤な血栓塞栓症があらわれ、死亡に至るおそれがある。本剤の投与開始前に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の合併症及び既往歴の有無等を含めた血栓塞栓症のリスクを評価した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。血栓塞栓症が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。」、特定の背景を有する患者に関する注意の項において、「脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の患者、又はそれらの既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者：ヘモグロビン濃度の上昇に伴い血液粘稠度が増し、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある。」、重大な副作用の項において、「血栓塞栓症（0.3%）：脳梗塞（0.3%）、心筋梗塞（頻度不明）、シャント閉塞（頻度不明）等の血栓塞栓症があらわれることがある。」と記載し、注意喚起を行うこととした。

悪性腫瘍を増悪させるリスク

国内第Ⅲ相試験の 5 試験の併合解析データにおいて、MedDRA 標準検索式（SMQ）の「悪性腫瘍」に該当する治験薬投与開始後の有害事象は、モリデュスタット群で 11／393 例（2.8%）に、ダルベポエチン群で 2／237 例（0.8%）に認められ、数値としてはモリデュスタット群で大きかったものの、その差はわずかであった。非臨床試験成績からモリデュスタットの発がんに及ぼす影響は否定的と考える。臨床試験成績からモリデュスタット投与による悪性腫瘍への影響は明らかではないものの、モリデュスタットによる HIF 経路活性化により、血管新生が亢進し悪性腫瘍を増悪させる可能性が否定できない。

よって、添付文書においても、特定の背景を有する患者に関する注意の項において、「悪性腫瘍を合併する患者：本剤の血管新生亢進作用により悪性腫瘍を増悪させる可能性がある。」と記載し、注意喚起を行うこととした。

網膜出血の発症リスク

国内第Ⅲ相試験の併合解析データにおいて、網膜出血に該当する治験薬投与後の有害事象が、モリデュスタット群では 10／393 例（2.5%）に、ダルベポエチン群で 3／237 例（1.3%）に認められ、数値としてはモリデュスタット群で大きかったものの、その差はわずかであった。国内第Ⅲ相試験において、モリデュスタットとの因果関係が否定できない治験薬投与後の有害事象として、3 例が報告されている。このうち、モリデュスタット群において重篤な有害事象は認められなかった。モリデュスタットの臨床試験では、網膜出血の発現リスクの高い患者（侵襲的治療を必要とする新生血管加齢黄斑変性症又は糖尿病性増殖性網膜症などの増殖性の脈絡膜又は網膜疾患を有する患者）は除外されていたものの、糖尿病や高血圧症を合併した被験者の割合が高く、網膜出血の発症リスクの高い集団を対象とした試験であることから、被験者の患者背景が網膜出

血の発症に影響した可能性が考えられる。モリデュスタット投与による網膜出血への影響は明らかではないものの、モリデュスタットによる HIF 経路活性化により、血管新生が亢進し網膜出血を発現する可能性は否定できない。

よって添付文書においても、特定の背景を有する患者に関する注意の項において、「増殖糖尿病網膜症、黄斑浮腫、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症等を合併する患者：本剤の血管新生亢進作用により網膜出血があらわれる可能性がある。」と記載し、注意喚起を行うこととした。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

国内第Ⅲ相試験において、ND 患者、HD 患者及び PD 患者に対して、以下のような有効性が示された。

- 試験 19349、19350 及び 19352 において、主要評価項目である評価期間中の平均 Hb 値は目標範囲内であり、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の差は非劣性マージン 1.0g/dL の範囲内であり、ダルベポエチンに劣らないことが示された。また、いずれの試験においても、各来院時の 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、評価期間以降も第 52 週まで目標 Hb 値の範囲内であった。

- 試験 19349 及び 19351 において、投与 4 週あるいは 8 週までに Hb 値上昇速度 0.5g/dL/週を超える過上昇を示す被験者の割合は少なく、投与初期に急激な Hb 値の上昇が認められないことが確認できたことから、モリデュスタットにより適度な上昇速度で貧血を改善することが示された。

2.5.6.2 に記載したように、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。この利便性による QOL の改善を、Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) を用いて評価した。TSQM は、薬物治療に対する満足度を測定するための精神測定学的に妥当性が検証された患者報告アウトカム調査票であり、この調査票で評価した結果、国内第Ⅲ相試験において、QOL の改善が示唆された（2.7.3.3.2.5）。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。また、ヘプシジン濃度の低下が認められた。

モリデュスタットの安全性プロファイルには、ダルベポエチン アルファのプロファイルと比較して、明らかな差異は認められなかった。一方で、2.5.6.3 に記載したように、血栓塞栓症の発症リスク、悪性腫瘍を増悪させるリスク及び網膜出血の発症リスクがあげられるものの、添付文書へ注意喚起をすることによりリスクを最小化する。

国内第Ⅲ相試験の結果を踏まえ、2.5.6.3 に示したようなリスクはあるものの、2.5.6.2 に記載したベネフィットが認められ、総合的に評価した結果、ベネフィットがリスクを上回ると考えられることから、良好なベネフィット・リスクバランスが示されたものと考える。

ND 患者及び PD 患者に対して、経口投与の利便性及び ESA の懸念を踏まえると、ESA 未治療の患者、また、ESA 既治療の患者のいずれに対しても、モリデュスタットは腎性貧血の第一選択薬となり得る。

HD 患者に対しては、既存の ESA 製剤が透析回路を通して静脈内投与されていることを考慮すると、モリデュスタットが経口投与であることによるベネフィットは ND 患者及び PD 患者に比較

すると少ない。HD 患者に対しては、多くの患者において、透析への移行前から既に ESA が使用されている現状を踏まえると、モリデュスタットが投与されている ND 患者及び PD 患者が HD に移行した際に、引き続きモリデュスタットによる治療が継続されるという使用法が想定される。また、少数ではあるものの、ESA 治療を実施されていない HD 患者に対して、新規に投与開始することも可能と考える。また、既に ESA を投与されている HD 患者に対して、投与経路の差異による利便性や外因性 EPO に起因するリスク、ESA 抵抗性等を考慮した上で、臨床現場の判断により、ESA から切り替えて使用することも想定される。

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と考える。

2.5.7 参考文献

1) Levey AS et al., Kidney Int 2007:72(3):247-259

2) Yamagata K et al., Clin Exp Nephrol 2008:12 : 1-8

3) 日本腎臓学会、エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018

4) 薬食審査発 0930 第 1 号平成 23 年 9 月 30 日 腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン

5) 日本透析医学会、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、透析会誌 2016:49 (2) :89-158

6) Silverberg DS et al., J Am Coll Cardiol 2000:35:1737-1744

7) Kuriyama S et al., Nephron 1997:77:176-185

8) Gouva C et al., Kidney Int 2004:66:753-760

9) Vlagopoulos PT et al., J Am Soc Nephrol 2005:16:3403-3410

10) Al-Ahmad A et al., J Am Coll Cardiol 2001:38:955-962

11) KDOQI, Am J Kidney Dis 2007:50(3):471-530

12) Eschbach JW et al., N Engl J Med 1987:316(2):73-78

13) Winearls CG et al., Lancet 1986:2(8517):1175-1178

14) Abraham PA et al., J Am Soc Nephrol 1991:2(4):927-936

15) Maschio G, Nephrol Dial Transplant 1995:10 Suppl 2:74-79

16) Strippoli GF et al., Cochrane Database Syst Rev 2006:18(4):CD003967

17) Phrommintikul A et al., Lancet 2007:369(9559):381-388

18) Bohlius J et al., J Natl Cancer Inst 2006:98(10):708-714

19) Bennett CL et al., JAMA 2008:299(8):914-924

20) Schofield CJ et al., Nat Rev Mol Cell Biol 2004:5(5):343-354

21) Eckardt KU et al., Am J Physiol 1989:256(5 Pt 2):F942-947

22) Kato A et al., Ren Fail 1994:16(5):645-651

23) 薬食審査発 0930 第 1 号平成 23 年 9 月 30 日 腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドラインに関する質疑応答集 (Q&A) について

24) Himmelfarb J et al., J Am Soc Nephrol 2009:20(7):1441-1443

25) Khuri FR, N Engl J Med 2007:356(24):2445-2448

26) Sanghani NS et al., Adv Chronic Kidney Dis 2019:26(4):253-266

27) Nagai K et al., PLoS One 2016:6:11(6):e0156792. doi:10.1371/journal.pone.0156792. eCollection 2016

28) 中外製薬株式会社、ミルセラ注シリンジ 25μg 50μg 75μg 100μg 150μg 200μg 250μg
CTD 2.7.6