2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の目次

略語一覧 2

2.7.1.1　背景及び概観 3

2.7.1.1.1　背景 3

2.7.1.1.2　原薬 3

2.7.1.1.3　製剤 3

2.7.1.1.4　溶出性 6

2.7.1.1.5　生物学的同等性 6

2.7.1.1.6　バイオアベイラビリティ 6

2.7.1.1.7　生体試料分析法 7

2.7.1.2　個々の試験結果の要約 8

2.7.1.2.1　絶対的バイオアベイラビリティ試験（試験 15556） 10

2.7.1.2.2　経口液剤に対する 5 及び 20mg 錠の相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験（試験 14632） 11

2.7.1.2.3　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試験（試験 16500） 12

2.7.1.2.4　第Ⅱ相試験用製剤に対する第Ⅲ相試験製剤（市販予定製剤）の相対的バイオアベイラビリティ試験（試験 17766） 14

2.7.1.2.5　含量が異なる製剤間の生物学的同等性及び市販予定製剤の食事の影響試験（試験 19405） 15

2.7.1.2.6　日本人被験者を対象とした単回／反復投与用量漸増試験（試験 15408） 18

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 19

2.7.1.3.1　製剤間の生物学的同等性 19

2.7.1.3.2　食事の影響 20

2.7.1.3.3　絶対的バイオアベイラビリティ 21

2.7.1.4　付録 21

参考文献一覧 21

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/D	AUC divided by dose	投与量で除したAUC
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
C_{max}/D	C_{max} devided by dose	投与量で除したC_{max}
CV	coefficient of variation	変動係数
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
M-1	N-glucuronide of molidustat	グルクロン酸抱合体
PKS	pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析対象集団
QC	quality control	精度管理
$t_{1/2}$	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

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　背景

モリデュスタット〔一般名：molidustat（INN）、モリデュスタットナトリウム（JAN）〕は、経口投与可能な低酸素誘導性因子プロリン水酸化酵素阻害薬であり、内因性エリスロポエチン濃度を上昇させることにより赤血球産生を促進し、腎性貧血の貧血改善治療及び切替え維持療法での適応を目的として開発された。

本項では、モリデュスタットの製剤開発、*in vitro* 溶出特性、製剤間の生物学的同等性、バイオアベイラビリティ、食事の影響などの生物薬剤学的特性について記載した。

2.7.1.1.2　原薬

原薬はモリデュスタットのナトリウム塩〔BAY 1053048（モリデュスタットナトリウム）〕である。薬物の溶出を促進するため、モリデュスタットナトリウムは微粉化して使用する。

モリデュスタットナトリウムの化学構造式、化学名、化学式及び分子量は 2.3.S.1.1 及び 2.3.S.1.2 に記載している。また、溶解特性を含むモリデュスタットナトリウムの一般特性は 2.3.S.1.3 に記載している。

2.7.1.1.3　製剤

臨床試験には、経口液剤、静注用注射剤及び即放錠（フィルムコーティング錠）を用いた。

第Ⅰ相臨床試験におけるヒト初回投与試験では、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。また、絶対的バイオアベイラビリティ試験にはモリデュスタット 0.1%静注用注射剤を用いた。即放錠の開発は [redacted]mg 錠から開始し、その検討結果を 5 及び 20mg 錠の開発に展開し、製造した製剤を初期の第Ⅰ相臨床試験に用いた。さらに高用量の製剤が必要となったため、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]mg 錠を開発し、その後、25 及び 75mg 錠を開発し、第Ⅱ相臨床試験に用いた。第Ⅲ相臨床試験用製剤としては、新たに 12.5、25 及び 50mg 錠を開発し、第Ⅰ相臨床試験用に開発した 5mg 錠と共に試験に用いた。また、75 及び 150mg 錠を第Ⅲ相試験用製剤として開発し、一部の臨床薬理試験で相対的バイオアベイラビリティや生物学的同等性の検討に用いたが、第Ⅲ相試験では使用しなかった。なお、第Ⅲ相試験に使用した 5、12.5、25、50mg 錠、及び第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。市販予定製剤の 25mg 錠については、開発段階で[redacted]色（処方番号 [redacted]）から灰黄赤色（処方番号 [redacted]）に、市販予定製剤の 75mg 錠については、開発段階で[redacted]色（処方番号 [redacted]）から白色（処方番号 [redacted]）に処方を変更した。臨床試験用製剤及び市販予定用製剤の処方は、2.3.P に記載した。

第Ⅰ相～第Ⅲ相試験で用いた製剤及び市販予定製剤の概略を以下に示す。また、各試験で用いた製剤の一覧を表 2.7.1.1-1 に示す。

- 静注用注射剤：
  - モリデュスタット 0.1%静注用注射剤：絶対的バイオアベイラビリティ試験（試験 15556）

- 経口液剤：
  - モリデュスタット 0.25%経口液剤：ヒト初回投与試験（試験 14626）、相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験（試験 14632）、マスバランス試験（試験 14635）
- フィルムコーティング錠（即放錠）：
  - モリデュスタット 5 及び 20mg 錠（処方番号[redacted]及び[redacted]）：初期第 I 相試験用製剤
  - モリデュスタット 25 及び 75mg 錠（処方番号[redacted]及び[redacted]）：第 II 相試験用製剤
  - モリデュスタット 5、12.5、25 及び 50mg 錠（処方番号[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）、75mg 錠（処方番号[redacted]）並びに 150mg 錠（処方番号[redacted]）：第 III 相試験用製剤
  - モリデュスタット 5、12.5、25、50 及び 75mg 錠（処方番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）：市販予定製剤

表 2.7.1.1-1　各臨床試験で使用した製剤

剤形		経口液剤	静注	錠剤	錠剤	錠剤	錠剤		錠剤	錠剤		錠剤
用量		0.25 %	0.1 %	5 mg	12.5 mg	20 mg	25 mg		50 mg	75 mg		150 mg
処方番号		-	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		-	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
形状		-	-	円形	円形	円形	円形	円形	円形	楕円	楕円	楕円
色		-	-	淡赤黄	白	[redacted]	[redacted]	灰黄赤	淡赤黄	[redacted]	白	[redacted]
第Ⅰ相	15556		X				X					
第Ⅰ相	14632	X		X		X						
第Ⅰ相	16500					X	X			X		
第Ⅰ相	17766				X				X	X	X	X
第Ⅰ相	19405			X	X			X	X		X	
第Ⅰ相	14626	X										
第Ⅰ相	15558					X						
第Ⅰ相	15512			X		X						
第Ⅰ相	16382			X		X						
第Ⅰ相	14635	X										
第Ⅰ相	15408			X		X						
第Ⅰ相	15352			X		X						
第Ⅰ相	14627			X		X						
第Ⅰ相	16370					X						
第Ⅰ相	14631					X						
第Ⅰ相	14634			X			X					
第Ⅰ相	15557					X						
第Ⅰ相	17767									X		
第Ⅰ相	14628			X		X						
第Ⅰ相	15748						X					
第Ⅰ相	16134			X		X						
第Ⅰ相	16555			X		X						
第Ⅰ相	16922									X		
第Ⅰ相	18046									X		
第Ⅰ相	18047									X		
第Ⅰ相	19408								X			
第Ⅱ相	15141						X					
第Ⅱ相	15261			X			X			X		
第Ⅱ相	15653			X			X			X		
第Ⅱ相	16208			X			X			X		
第Ⅱ相	16209			X			X			X		
第Ⅲ相	19349			X	X			X	X			
第Ⅲ相	19350			X	X			X	X			
第Ⅲ相	19351			X	X			X	X			
第Ⅲ相	19352			X	X			X	X			
第Ⅲ相	19353			X	X			X	X			
市販予定製剤				X	X			X	X		X	

[redacted]

2.7.1.1.4　溶出性

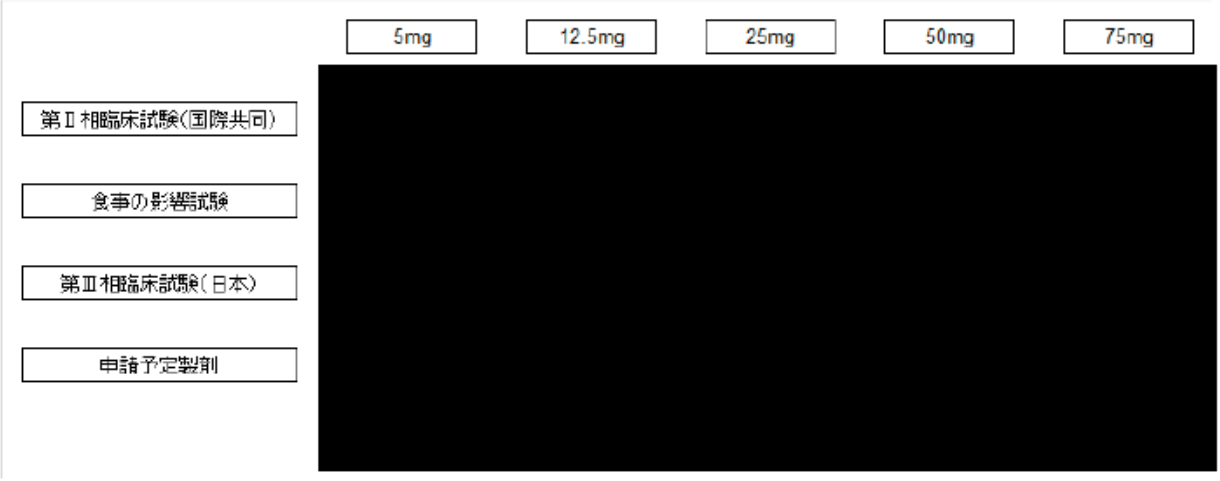
微粉化した原薬を含む製剤の溶出プロファイルは安定しており、溶出速度も速く、再現性がある。[redacted]の原薬を用いた製剤の溶出プロファイルを比較したところ、同等であり、[redacted]は溶出挙動に影響しないことが示された（2.3.P.2.1.1）。

臨床試験用製剤及び市販予定製剤の出荷試験での溶出試験の規格及び試験方法については2.3.P.5に、また、本試験方法の識別性については2.3.P.5.3.4に記載した。

2.7.1.1.5　生物学的同等性

「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号、別紙3）、及び「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」（平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号、別紙2）に従い、製剤の類似性又は同等性を確認した（図 2.7.1.1-1）。溶出試験の結果は、2.3.P.2.2に記載した。

「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」（平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号、別紙2）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、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号）」に準じ、健康男性被験者を対象とした生物学的同等性試験（試験19405）にて検討した。



━━ 同一処方
- - - - 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン
…… 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
═══ 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン

図内の3桁の数字は処方番号を、アルファベットは変更水準を示す。

図 2.7.1.1-1　臨床試験用製剤と市販予定製剤の生物学的同等性

2.7.1.1.6　バイオアベイラビリティ

外国人健康男性被験者を対象に、モリデュスタット 50mg を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを、25mg錠と0.1%静注用注射剤を用いて検討した（試験15556）。

モリデュスタットの薬物動態へ及ぼす食事の影響について、国内及び海外で健康男性被験者を対象に実施した臨床試験（試験 14632、試験 15408）では、第Ⅰ相試験用製剤 20mg 錠を用いて検討した。また、市販予定製剤（最終製剤）における食事の影響については、50mg 錠を用いて日本人健康男性被験者を対象に実施した国内臨床試験（試験 19405）で検討した。

2.7.1.1.7　生体試料分析法

ヒト血漿、尿及び透析液中モリデュスタット、並びに主代謝物である N-グルクロン酸抱合体（M-1）を定量するため、バイエル社、[redacted] 社（以下、[redacted] 社）及び [redacted] 社（以下、[redacted] 社）にて、安定同位体標識内部標準物質を用いた高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（HPLC-MS/MS）法を確立した（表 2.7.1.1-2）。

分析法のバリデーション及び臨床試験検体の分析は、関連する分析法ガイドライン[1, 2] に従い実施した。生体試料分析法のバリデーションにおける各分析対象の定量範囲、定量下限（LLOQ）、真度及び精度の範囲を表 2.7.1.1-3 に示す。

表 2.7.1.1-2　生体試料中モリデュスタット及び M-1 濃度測定法

Type of Study	Method	Analyte	Matrix	Testing Facility	Report No./ Location	Applied to studies (Study No.)
Bioanalytical method and validation for clinical studies	Bayer MW1411 Protein precipitation followed by HPLC-separation and MS/MS-detection	Molidustat and M-1	Human plasma, urine and dialysate	Bayer AG	PH-40896/ 5.3.1.4.1	14626, 14632, 15558, 15512, 15352, 15408, 14631, 14628, 15557, 14627, 16370, 16382, 16500, 14635, 16555
Bioanalytical method and validation for clinical studies	Bayer MW1482 Protein precipitation followed by HPLC-separation and MS/MS-detection	Molidustat and M-1	Human plasma	Bayer AG	PH-40896/ 5.3.1.4.1	15557, 14627
Bioanalytical method and validation for clinical studies	[redacted]13-050 Protein precipitation followed by HPLC-separation and MS/MS-detection	Molidustat and M-1	Human plasma	[redacted]	R-9995/ 5.3.1.4.2	17766, 15556, 15748, 16922, 18046, 18047, 14634, 17767, 15141, 15261, 16208
Bioanalytical method and validation for clinical studies	[redacted]13-055 Protein precipitation followed by HPLC-separation and MS/MS-detection	Molidustat and M-1	Human urine	[redacted]	R-11032/ 5.3.1.4.3	15556, 15748, 14634, 17767
Bioanalytical method and validation for clinical studies	[redacted]14-026 Protein precipitation followed by HPLC-separation and MS/MS-detection	Molidustat and M-1	Human dialysate	[redacted]	R-11248/ 5.3.1.4.5	17767
Bioanalytical method and validation for clinical studies	[redacted] BAY8HPP and BY85HPP (2 different calibration ranges)	Molidustat and M-1	Human plasma	[redacted]	R-11052/ 5.3.1.4.4 R-12525/ 5.3.1.4.7 inclusive addendum	19408, 19405, 19349, 19350, 19351, 19352, 19353

表 2.7.1.1-3　生体試料中モリデュスタット及び M-1 濃度測定法における QC 試料のバリデーションにおける真度及び精度の範囲

Matrix	Report No./ Location	Method No.	Analyte	Working range [µg/L]	Precision [%]	Accuracy [%]
Plasma	R-9995/ 5.3.1.4.2	[redacted]13-050	Molidustat	0.200 – 200	3.57 – 6.23	96.6 – 104
			M-1	0.200 – 200	1.83 – 10.1	88.9 – 94.8
	R-11052/ 5.3.1.4.4	[redacted] BAY8HPP	Molidustat	0.200 – 200	1.4 – 7.8	97.7 – 104
			M-1	0.200 – 200	1.7 – 3.8	96.3 – 102
	R-12525/ 5.3.1.4.7	[redacted] BY85HPP	Molidustat	10.0 – 10000	2.7 – 4.8	95.0 – 106
			M-1	10.0 – 30000	2.2 – 5.1	93.3 – 106
	PH-40896/ 5.3.1.4.1	Bayer MW1411	Molidustat	0.100 – 100	1.72 – 9.87	92.0 – 102
			M-1	0.347 – 347	1.61 – 6.94	101 – 111
	PH-40896/ 5.3.1.4.1	Bayer MW1482	Molidustat	0.100 – 100	1.15 – 9.55	93.9 – 109
			M-1	0.276 – 367	1.14 – 4.76	90.9 – 103
Urine	R-11032/ 5.3.1.4.3	[redacted]13-055	Molidustat	2.00 – 2000	3.88 – 9.14	90.0 – 101
			M-1	2.00 – 2000	3.74 – 9.12	91.9 – 96.1
	PH-40896/ 5.3.1.4.1	Bayer MW1411	Molidustat	1.00 – 1000	1.88 – 18.1	92.0 – 103
			M-1	6.34 – 3170	1.51 – 3.59	88.2 – 102
Dialysate	R-11248/ 5.3.1.4.5	[redacted]14-026	Molidustat	2.00 – 2000	4.75 – 12.0	95.2 – 102
			M-1	2.00 – 2000	4.78 – 11.3	99.5 – 104
	PH-40896/ 5.3.1.4.1	Bayer MW1411	Molidustat	3.00 – 1000	2.60 – 8.06	98.2 – 105
			M-1	9.15 – 3050	1.64 – 3.87	106 – 114

いずれの分析施設においても、LLOQ を上回る濃度の精度管理（QC）用試料に関して、モリデュスタット及び M-1 の精度は 15%以内、真度は 85～115%以内であり、また LLOQ に相当する濃度の QC 試料については、精度が 20%以内、真度は 80～120%以内であり、いずれも関連する分析法ガイドラインの要件を満たしていた。検体の保存条件（－15℃以下）下で、モリデュスタット及び M-1 は少なくともヒト血漿中で 16 ヵ月間、尿中で 26 ヵ月間、及び透析液中で 8 ヵ月間安定であった（5.3.1.4.1 PH-40896）。

また、ヒト血漿中濃度測定法は、バイエル社と [redacted] 社間及び [redacted] 社と [redacted] 社間でクロスバリデーションを行った結果、あらかじめ規定した判定基準の範囲内であった（5.3.1.4.6 R-11249、5.3.1.4.4 R-11052）。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

モリデュスタットの生物薬剤学的特性を明らかにするため、健康男性被験者を対象とした表 2.7.1.2-1 に示す試験を実施し、その結果を記載した。その他の薬物動態、薬物代謝及び薬力学的成績を含む試験結果は、2.7.2 に示した。

表 2.7.1.2-1　生物薬剤学試験の概要

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 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 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） 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（探索的）	無作為化、非盲検、非対照、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、75mg（処方番号 [redacted] 、75mg（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	日本人健康成人男性被験者	116 例	経口投与：25（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 15408／PH-37536／5.3.3.1.6	評価資料	安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、群間比較	日本人健康成人男性被験者	96 例	第 0 日 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 第 2～6 日 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

2.7.1.2.1　　絶対的バイオアベイラビリティ試験（試験 15556）

参照項目：2.7.6.1
5.3.1.1.1 PH-38410

試験デザイン：本試験は、外国人健康男性被験者を対象としたパート 1 及びパート 2 の 2 パートから構成される絶対的バイオアベイラビリティ試験である。パート 1 は、非無作為化、非盲検、並行群間、非対照、単回投与、用量漸増試験であり、3 用量のモリデュスタット（1、5 及び 25mg）を静脈内投与し、パート 2 での絶対的バイオアベイラビリティを評価するための静脈内投与の用量を検討した。パート 2 は、無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験であり、25mg の静脈内投与に対して 50mg（第Ⅱ相試験用製剤 25mg 錠 2 錠）経口投与の絶対的バイオアベイラビリティを検討した。パート 1 で 12 例及びパート 2 で 16 例のすべてが、試験を完了し薬物動態解析対象集団（PKS）とした。

薬物動態の結果：モリデュスタット 1、5 及び 25mg を 30 分かけて静脈内投与（パート 1）、並びに 25mg を静脈内投与及び 50mg を経口投与（パート 2）したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-2 に示す。

経口投与後のモリデュスタットの t_{max}（中央値）は 0.583 時間であり、モリデュスタットの吸収は速やかであった。静脈内投与は、静脈内投与終了時点でピークに到達した。静脈内投与後の C_{max}（幾何平均値）及び AUC（幾何平均値）は、ばらつきも小さく、投与量に依存して上昇し、C_{max}/D 及び AUC/D は、投与量によらず同程度であった。静脈内投与後の終末相における消失半減期（$t_{1/2}$）は、投与量に依存して長くなり、モリデュスタット 50mg の経口投与後の $t_{1/2}$ は 10.1 時間と長かった。これらは、低用量投与時に比べ高用量投与時では、$t_{1/2}$ を算出する終末相において血漿中濃度が LLOQ を上回る期間がより長かったことによると考えられた。

表 2.7.1.2-2　モリデュスタットを静脈内投与、及び経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何変動係数（CV%）、PKS〕（試験 15556）

		Molidustat				
Parameter	Unit	1 mg iv part 1 N=4	5 mg iv part 1 N=4	25 mg iv part 1 N=4	25 mg iv part 2 N=16	50 mg tab part 2 N=16
AUC	µg·h/L	34.5/15.2	145/15.3	750/17.7	871/17.7	1030/23.9
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	34.5/15.2	29.0/15.3	30.0/17.7	34.8/17.7	20.6/23.9
C_{max}	µg/L	27.4/18.3	158/15.3	748/9.52	798/16.9	503/54.2
C_{max}/D	$/L \cdot 10^{-3}$	27.4/18.3	31.5/15.3	29.9/9.52	31.9/16.9	10.1/54.2
$t_{1/2}$	h	1.34/14.9	2.33/19.5	4.01/6.51	4.81/53.2	10.1/85.4
t_{max}[a]	h	0.500 (0.367-0.500)	0.417 (0.333-0.517)	0.500 (0.333-0.500)	0.500 (0.333-0.517)	0.583 (0.333-3.00)

a median and range

iv: intravenous administration; tab: tablet

Source: 5.3.1.1.1 PH-38410/Table 14.4/11, 14.4/13

モリデュスタット 50mg 経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティを評価した結果を表 2.7.1.2-3 に示す。

静脈内投与後に対する経口投与後の AUC/D の幾何平均値の比の点推定値より、錠剤で経口投与した際の絶対的バイオアベイラビリティは 59.0%であることが示された。経口投与後の C_{max}/D は、静脈内投与後の 31.6%であった。

表 2.7.1.2-3　モリデュスタットを静脈内投与、及び経口投与したときの主要パラメータの幾何平均値の比（経口投与／静脈内投与）の点推定値とその両側 90%信頼区間（CI）（PKS）（試験 15556）

Parameter	Unit	N	Geom. CV%	Ratio	Point Estimate	90%CI
AUC/D	h/L	16	10.57	Tablet / Solution	0.590	[0.5528;0.6304]
C_{max}/D	/L	16	29.44	Tablet / Solution	0.316	[0.2636;0.3775]

Source: 5.3.1.1.1 PH-38410/Table 14.4/17, 14.4/18

結論：モリデュスタット 50mg（第Ⅱ相試験用製剤 25mg 錠 2 錠）経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 59.0%であった。

2.7.1.2.2　経口液剤に対する 5 及び 20mg 錠の相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験（試験 14632）

参照項目：2.7.6.2
5.3.1.2.1 PH-36657

試験デザイン：本試験は、外国人健康男性被験者を対象とした無作為化、非盲検、4 群 4 期クロスオーバー試験である。モリデュスタット 0.25%経口液剤 20mg（絶食下）、5mg 錠（絶食下）及び 20mg 錠（絶食下及び高カロリー・高脂肪食の摂取後）を単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を比較検討した。12 例を 4 投与順序のいずれかに無作為に割付け、4 投与方法〔5mg 錠（絶食下）、20mg 錠（絶食下）、20mg 錠（食後）及び経口液剤 20mg（絶食下）〕で治験薬を投与した。試験を完了した 11 例を PKS とした。

薬物動態の結果：モリデュスタット 5mg 錠（絶食下）、20mg 錠（絶食下及び食後）及び経口液剤 20mg（絶食下）を経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-4 に示す。

表 2.7.1.2-4　モリデュスタット 5mg 錠（絶食下）、20mg 錠（絶食下及び食後）及び経口液剤 20mg（絶食下）を経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%、PKS）（試験 14632）

Parameter	Unit	5 mg tablet fasted N=11	20 mg solution fasted N=11	20 mg tablet fed N=11	20 mg tablet fasted N=11
AUC	μg·h/L	65.98/33.97	345.3/23.99	306.7/27.78	305.4/25.39
AUC/D	h/L	0.01320/33.97	0.01727/23.99	0.01534/27.78	0.01527/25.39
C_{max}	μg/L	52.73/30.43	207.2/31.25	103.5/59.53	206.7/27.83
C_{max}/D	1/L	0.01055/30.43	0.01036/31.25	0.005175/59.53	0.01034/27.83
$t_{1/2}$	h	3.786/39.90	6.522/52.92	4.626/39.24	6.453/44.13
t_{max}[a]	h	0.3333 (0.3333 – 0.5000)	0.3333 (0.3333 – 0.7500)	3.000 (0.7500 – 4.000)	0.500 (0.3333 – 2.000)

a median and range
Source: 5.3.1.2.1 PH-36657/Table 14.4/2, 14.4/3

t_{max}（中央値）は、絶食下投与の場合はいずれの製剤でもほぼ同様であり、5mg 錠及び経口液剤 20mg で 0.333 時間、20mg 錠で 0.500 時間であった。高カロリー・高脂肪食摂取後に 20mg 錠を投与した場合、t_{max} が遅延し 3.00 時間であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は 5mg 錠投与時で 3.79 時間と最も短かった。モリデュスタット 20mg を錠剤又は経口液剤として絶食下又は食後に経口投与し

たとき、剤形（錠剤又は経口液剤）及び食事条件（絶食下又は食後）に関係なく、$t_{1/2}$（幾何平均値）は 4.63～6.52 時間であった。

モリデュスタットの血漿中濃度推移は、5mg 投与後に比べ 20mg 投与後で、より長い時間にわたり LLOQ を上回る測定値が得られたため、終末相の傾きは緩やかとなった。したがって、得られた $t_{1/2}$（幾何平均値）は、5mg 投与後（3.79 時間）に比べ、20mg 投与後（4.63～6.52 時間）で見かけ上延長した（表 2.7.1.2-4）。

相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響の評価結果を表 2.7.1.2-5 に示す。

モリデュスタット 20mg 錠の経口液剤に対する相対的バイオアベイラビリティは、AUC で 0.881、C_{max} で 0.970 であった。モリデュスタット 5mg 錠の 20mg 錠に対する相対的バイオアベイラビリティは、AUC/D で 0.868、C_{max}/D で 1.04 であった。

モリデュスタット 20mg 錠を投与したときの絶食下投与に対する高カロリー・高脂肪食後投与の比（両側 90%CI）は、AUC が 0.999（両側 90%CI：0.943～1.058）、C_{max} が 0.500（両側 90% CI：0.401～0.624）であり、AUC に食事による影響は認められなかったが、C_{max} は絶食下投与と比較して高カロリー・高脂肪食後投与で 50.0%低下した。

表 2.7.1.2-5　モリデュスタット 5 及び 20mg 錠、並びに経口液剤 20mg を絶食下投与したときの相対的バイオアベイラビリティ評価、及び 20mg 錠（絶食下及び食後）を投与したときの食事の影響評価（PKS、N＝11）（試験 14632）

Ratio	Para-meter	Unit	Geometric LS mean	90%CI
20 mg tablet fasted /	AUC	μg·h/L	0.881	[0.832 ; 0.933]
20 mg solution fasted	C_{max}	μg/L	0.970	[0.777 ; 1.211]
5 mg tablet fasted /	AUC/D	h/L	0.868	[0.819 ; 0.919]
20 mg tablet fasted	C_{max}/D	1/L	1.035	[0.829 ; 1.291]
20 mg tablet fed /	AUC	μg·h/L	0.999	[0.943 ; 1.058]
20 mg tablet fasted	C_{max}	μg/L	0.500	[0.401 ; 0.624]

Source: 5.3.1.2.1 PH-36657/Table 14.4/7, 14.4/9, 14.4/10, 14.4/12

結論：絶食下でモリデュスタット 20mg を錠剤及び経口液剤として単回経口投与したときのモリデュスタットのバイオアベイラビリティは、AUC 及び C_{max} のいずれでも同様であった。高カロリー・高脂肪食摂取後にモリデュスタット 20mg 錠を投与したとき、AUC は絶食下投与と同様であったが、C_{max} は絶食下投与と比較して 50.0%低下した。

2.7.1.2.3　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試験（試験 16500）

参照項目：2.7.6.3
5.3.1.2.2 PH-37794

試験デザイン：本試験は、外国人健康男性被験者を対象とした無作為化、非盲検、4 群 4 期クロスオーバー試験である。モリデュスタットの第Ⅰ相試験用製剤 20mg 錠投与時と、新たに開発した第Ⅱ相試験用製剤 25 及び 75mg 錠を用いて 25、50（25mg 錠 2 錠）及び 75mg を、絶食下で単回経口投与したときの薬物動態を比較した。16 例の被験者を 4 投与順序に無作為に割付け、治験薬を 4 投与方法〔第Ⅰ相試験用製剤 20mg 錠、第Ⅱ相試験用製剤 25mg 錠、50mg（25mg 錠 2 錠）

及び 75mg 錠〕で投与した。全 16 例が 4 期すべてでモリデュスタット投与を受け、計画通りに試験を完了した。

薬物動態の結果：モリデュスタット第Ⅰ相試験用製剤 20mg 錠、第Ⅱ相試験用製剤 25mg 錠、50mg（25mg 錠 2 錠）及び 75mg 錠を絶食下で単回経口投与したときのモリデュスタットの主要薬物動態パラメータの幾何平均値及び幾何 CV%を表 2.7.1.2-6 に、絶食下で投与した第Ⅰ相試験用製剤 20mg 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評価した結果を表 2.7.1.2-7 に示す。

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 であった。

表 2.7.1.2-6　モリデュスタット第Ⅰ相試験用製剤 20mg 錠、第Ⅱ相試験用製剤 25mg 錠、50mg（25mg 錠 2 錠）及び 75mg 錠を絶食下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%、PKS、N＝16）（試験 16500）

Parameter	Unit	20 mg	25 mg	50 (25 mg x 2) mg	75 mg
AUC	μg·h/L	352/27.1	411/25.7	960/25.9	1450/26.0
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	17.6/27.1	16.4/25.7	19.2/25.9	19.3/26.0
C_{max}	μg/L	200/59.0	258/47.0	622/56.2	996/50.4
C_{max}/D	$\mu g/L \cdot 10^{-3}$	10.0/59.0	10.3/47.0	12.4/56.2	13.3/50.4
$t_{1/2}$	h	5.12/56.5	5.21/53.7	8.03/99.2	10.2/79.1
t_{max}[a]	h	0.500 (0.333-3.00)	0.500 (0.333-1.50)	0.500 (0.333-1.00)	0.517 (0.167-2.03)

a median and range
Source: 5.3.1.2.2 PH-37794/Table 14.4/4

表 2.7.1.2-7　絶食下における、モリデュスタット第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評価（PKS、N＝16）（試験 16500）

	25 mg / 20 mg		75 mg / 20 mg	
	Geometric LS mean	90%CI	Geometric LS mean	90%CI
AUC/D	0.9351	0.8807; 0.9928	1.0982	1.0343; 1.1660
C_{max}/D	1.0312	0.8014; 1.3269	1.3268	1.0311; 1.7073

Source: 5.3.1.2.2 PH-37794/Table 14.4/5, 14.4/6

結論：絶食下投与時の AUC/D を比較したとき、第Ⅱ相試験用製剤 25 及び 75mg 錠は第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。C_{max}/D は、第Ⅰ相試験用製剤 20mg 錠と第Ⅱ相試験用製剤 25mg 錠で同様であったが、第Ⅱ相試験用製剤 75mg 錠では第Ⅰ相試験用製剤 20mg 錠に比べ 32.7%高かった。

2.7.1.2.4　第Ⅱ相試験用製剤に対する第Ⅲ相試験製剤（市販予定製剤）の相対的バイオアベイラビリティ試験（試験 17766）

参照項目：2.7.6.4

5.3.1.2.3 PH-39180

試験デザイン：本試験は、外国人健康男性被験者を対象とした単施設、無作為化、非盲検、非対照、5 群 5 期クロスオーバー、相対的バイオアベイラビリティ試験である。第Ⅱ相試験用製剤 75mg 錠（処方番号 [redacted]、投与製剤 A）、並びに第Ⅲ相試験用製剤（市販予定製剤）12.5mg 錠（処方番号 [redacted]、投与製剤 B）、50mg 錠（処方番号 [redacted]、投与製剤 C）、75mg 錠（処方番号 [redacted]、投与製剤 D）及び 150mg 錠（処方番号 [redacted]、投与製剤 E）を投与したときの相対的バイオアベイラビリティを検討した。なお、投与製剤 A、B、C 又は D、E では、[redacted]が異なる（表 2.7.1.1-1）。15 例を 5 投与順序のいずれかに無作為割付けした。15 例が治験薬の投与を受け、1 例が途中で試験を中止し 14 例が試験を完了した。1 回以上治験薬の投与を受けた 15 例を PKS とした。

薬物動態の結果：モリデュスタット第Ⅱ相試験用製剤 75mg 錠（投与製剤 A）、第Ⅲ相試験用製剤（市販予定製剤）12.5 及び 50mg 錠（投与製剤 B 及び C）、並びに 75 及び 150mg 錠（投与製剤 D 及び E）を単回経口投与したときの血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-8 に示す。モリデュスタットの各製剤投与後の AUC/D 及び C_{max}/D の錠剤間比を評価した結果を表 2.7.1.2-9 に示す。

第Ⅱ相試験用製剤 75mg 錠（投与製剤 A）に対する第Ⅲ相試験用製剤（市販予定製剤）75mg 錠（投与製剤 D）の比は、AUC/D で 0.98、C_{max}/D で 1.06 であった。第Ⅱ相試験用製剤 75mg 錠（投与製剤 A）に対する第Ⅲ相試験用製剤 50mg 錠（投与製剤 C）の比は、AUC/D で 0.91、C_{max}/D で 0.89 であった。

モリデュスタット 12.5、50、75 及び 150mg を投与したときのモリデュスタットの曝露量は投与量に依存して増加したが、AUC/D 及び C_{max}/D は、投与量の増加に伴って上昇する傾向がみられた。

表 2.7.1.2-8　モリデュスタット投与後のモリデュスタットの薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%、PKS）（試験 17766）

		Treatments				
Parameter	Unit	A 75 mg Phase II N=14	B 12.5 mg Phase III N=15	C 50 mg Phase III N=15	D 75 mg Phase III N=14	E 150 mg Phase III N=14
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	19.0/33.1	14.9/34.0	16.9/38.7	18.6/38.8	21.4/29.7
AUC	μg·h/L	1420/33.1	186/34.0	845/38.7	1390/38.8	3200/29.7
C_{max}/D	$/L \cdot 10^{-3}$	10.1/60.0	8.31/60.0	8.82/82.0	10.7/56.3	14.9/38.8
C_{max}	μg/L	758/60.0	104/60.0	441/82.0	804/56.3	2240/38.8
$t_{1/2}$	h	7.46/55.5	5.03/36.9	8.11/72.1	8.48/63.7	9.60/57.7
t_{max}[a]	h	0.642 (0.250-3.00)	0.500 (0.233-2.02)	0.500 (0.267-3.03)	0.517 (0.250-1.50)	0.500 (0.250-1.50)

a median and range
Source: 5.3.1.2.3 PH-39180/Table 14.4/5

表 2.7.1.2-9　モリデュスタット投与後の AUC/D 及び C_{max}/D の錠剤間比の点推定値とその両側 90%CI（分散分析、PKS）（試験 17766）

Parameter	Geom. CV (%)	Ratio of treatments	Point estimate (LS mean)	90%CI Lower limit	90%CI Upper limit
AUC/D	9.9	Treatment C / Treatment A[a]	0.9078	0.8531	0.9659
		Treatment D / Treatment A[a]	0.9795	0.9200	1.0428
		Treatment B / Treatment C	0.8830	0.8313	0.9380
		Treatment C / Treatment D[a]	0.9268	0.8710	0.9861
		Treatment E / Treatment D[a]	1.1486	1.0788	1.2229
C_{max}/D	49.1	Treatment C / Treatment A[a]	0.8906	0.6646	1.1935
		Treatment D / Treatment A[a]	1.0584	0.7878	1.4221
		Treatment B / Treatment C	0.9429	0.7093	1.2533
		Treatment C / Treatment D[a]	0.8415	0.6279	1.1276
		Treatment E / Treatment D[a]	1.3789	1.0262	1.8527

a N=14
Treatments:
A: 75 mg molidustat ([redacted] Phase II formulation),
B: 12.5 mg molidustat ([redacted] Phase III formulation),
C: 50 mg molidustat ([redacted] Phase III formulation),
D: 75 mg molidustat ([redacted] Phase III formulation),
E: 150 mg molidustat ([redacted] Phase III formulation)
Source: 5.3.1.2.3 PH-39180/Table 14.4/6, 14.4/8

結論：第Ⅲ相試験用製剤（市販予定製剤）であるモリデュスタット 50mg 錠（処方番号[redacted]）と 75mg 錠（処方番号[redacted]）は、第Ⅱ相試験用製剤 75mg 錠（処方番号[redacted]）と比較して、同様のバイオアベイラビリティを示した。モリデュスタットの曝露量は、12.5～150mg 錠まで投与量に依存して増加した。

2.7.1.2.5　含量が異なる製剤間の生物学的同等性及び市販予定製剤の食事の影響試験（試験 19405）

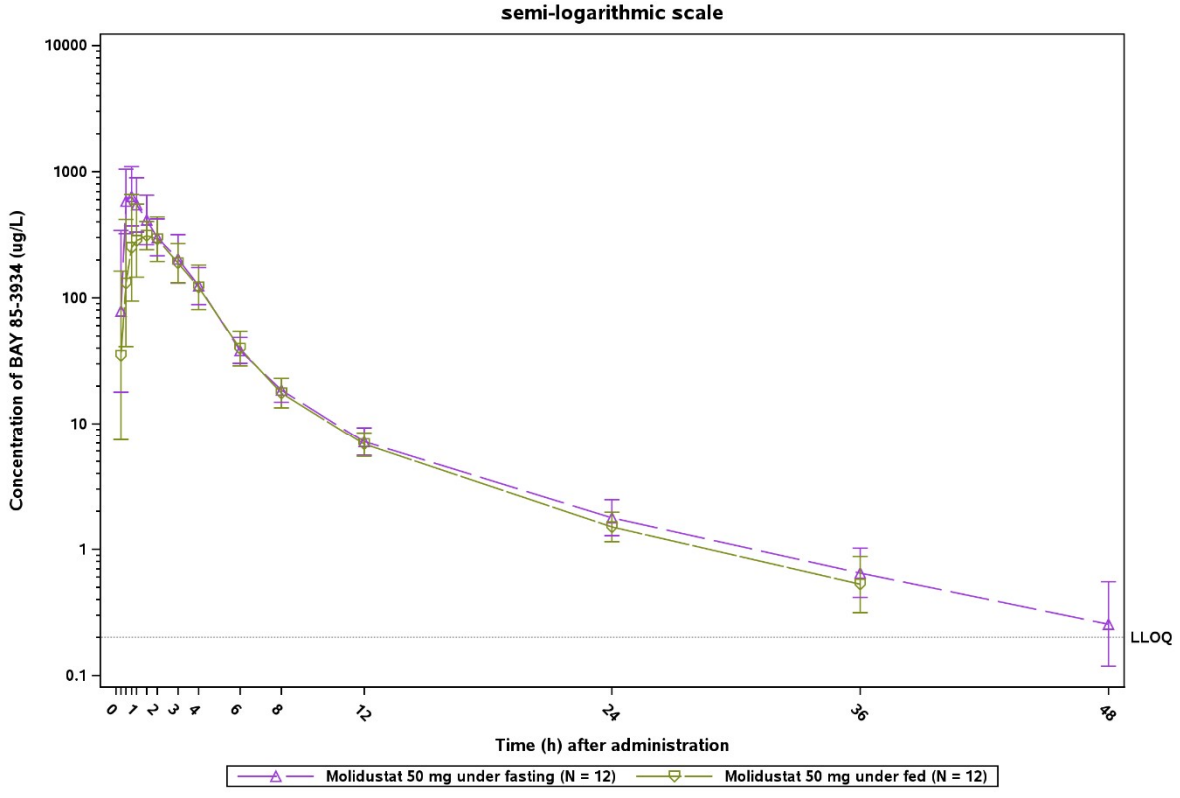
参照項目：2.7.6.5
5.3.1.2.4 PH-40791

試験デザイン：本試験は、日本人健康成人男性被験者を対象とした単施設、無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験であり、3 パートから構成された。パート 1 では、絶食下で 5mg 錠 5 錠及び 12.5mg 錠 2 錠を単回経口投与し、市販予定製剤 5mg 錠と 12.5mg 錠の生物学的同等性を検討した。パート 2 では、絶食下で 25mg 錠 3 錠及び 75mg 錠 1 錠を単回経口投与し、市販予定製剤 25mg 錠と 75mg 錠の生物学的同等性を検討した。パート 3 では、絶食下又は高カロリー・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の食事の影響を検討した。パート 1、2 及び 3 で、それぞれ 54、52 及び 12 例を無作為割付けし、52、52 及び 12 例が治験薬の投与を受け、全例を PKS とし、50、49 及び 12 例を生物学的同等性／食事の影響解析対象集団とした。

薬物動態の結果：モリデュスタット 50mg 錠を食後又は絶食下で単回投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.1.2-1 に示す。また、モリデュスタット 25mg（5mg 錠、12.5mg 錠）及び 75mg（25mg 錠、75mg 錠）を絶食下に単回投与したとき、並びにモリデュスタット 50mg（50mg 錠）を食後又は絶食下で単回投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-10 に、生物学的同等性評価及び食事の影響評価の結果を表 2.7.1.2-11 に示す。

12.5mg 錠と 5mg 錠の AUC(0-t_{last})及び C_{max} の幾何平均値の比（5mg 錠／12.5mg 錠）の両側 90%CI は、それぞれ 0.9832～1.0347 及び 0.9992～1.2352 であった。25mg 錠と 75mg 錠の AUC(0-t_{last})及び C_{max} の幾何平均値の比（75mg 錠／25mg 錠）の両側 90%CI は、それぞれ 0.9833～1.0386 及び 0.8946～1.1452 であった。12.5mg 錠に対する 5mg 錠、及び 25mg 錠に対する 75mg 錠について、モリデュスタットの AUC(0-t_{last})及び C_{max} 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 錠はいずれも生物学的に同等であった。

モリデュスタット 50mg 錠を単回投与したときの t_{max}（中央値）は、絶食下投与では 0.75 時間、食後投与では 1.75 時間であり、食後投与ではモリデュスタットの t_{max} が遅延した。AUC 及び C_{max}（幾何平均値）は、絶食下投与と比較して食後投与ではいずれも低下が見られ、絶食下投与に対する食後投与の比とその両側 90%CI は、AUC が 0.7670（0.6871～0.8562）、C_{max} が 0.5887（0.4308～0.8045）であった。



Source: Figure 14.4/5

図 2.7.1.2-1　50mg 錠を絶食下又は食後に単回投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移（幾何平均値／幾何標準偏差、PKS）（試験 19405）

表 2.7.1.2-10 モリデュスタット 25mg（5mg 錠、12.5mg 錠）及び 75mg（25mg 錠、75mg 錠）を絶食下に単回投与したとき、並びにモリデュスタット 50mg（50mg 錠）を絶食下又は高カロリー・高脂肪食後に単回投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%、PKS）（試験 19405）

		Treatments					
Parameter	Unit	12.5 mg x 2 N=50	5 mg x 5 N=52	25 mg x 3 N=50	75 mg x 1 N=51	50 mg under fasted N=12	50 mg under fed N=12
AUC/D	h/L	0.033/26.6	0.033/22.4 [b]	0.034/26.2	0.034/27.1 [c]	0.033/19.4	0.025/9.74
AUC	µg·h/L	813/26.6	818/22.4 [b]	2510/26.2	2520/27.1 [c]	1650/19.4	1270/9.74
C_{max}/D	/L	0.015/37.6	0.016/38.3	0.016/47.3	0.016/43.0	0.017/32.6	0.010/43.0
C_{max}	µg/L	370/37.6	412/38.3	1190/47.3	1190/43.0	842/32.6	496/43.0
$t_{1/2}$	h	6.47/38.3	6.81/38.7 [b]	7.98/55.2	7.15/43.8 [c]	9.58/57.2	8.68/54.0
t_{max}[a]	h	0.500 (0.25-3.00)	0.500 (0.25-3.00)	0.750 (0.25-3.00)	0.750 (0.25-4.00)	0.750 (0.50-3.00)	1.750 (0.50-4.00)

a median and range
b N=51
c N=50
Source: 5.3.1.2.4 PH-40791/Table 14.4/7, 14.4/9, 14.4/11, 14.4/13, 14.4/15, 14.4/17

表 2.7.1.2-11 モリデュスタット 5mg 錠と 12.5mg 錠、及び 75mg 錠と 25mg 錠の生物学的同等性評価及び 50mg 錠を投与したときの食事の影響評価（試験 19405）

Ratio	Parameter	Unit	N	Geometric LS mean	90%CI
5 mg x 5 tablets / 12.5 mg x 2 tablets	AUC	µg·h/L	50	1.0079	(0.9825 ; 1.0339)
	AUC(0-t_{last})	µg·h/L	50	1.0086	(0.9832 ; 1.0347)
	C_{max}	µg/L	50	1.1110	(0.9992 ; 1.2352)
75 mg x 1 tablet / 25 mg x 3 tablets	AUC	µg·h/L	49	1.0096	(0.9824 ; 1.0376)
	AUC(0-t_{last})	µg·h/L	49	1.0106	(0.9833 ; 1.0386)
	C_{max}	µg/L	49	1.0122	(0.8946 ; 1.1452)
50 mg tablet fed / 50 mg tablet fasted	AUC	µg·h/L	12	0.7670	(0.6871 ; 0.8562)
	AUC(0-t_{last})	µg·h/L	12	0.7670	(0.6863 ; 0.8572)
	C_{max}	µg/L	12	0.5887	(0.4308 ; 0.8045)

Source: 5.3.1.2.4 PH-40791/Table 14.4/25, 14.4/26, 14.4/27, 14.4/30, 14.4/31, 14.4/32, 14.4/35, 14.4/36, 14.4/37

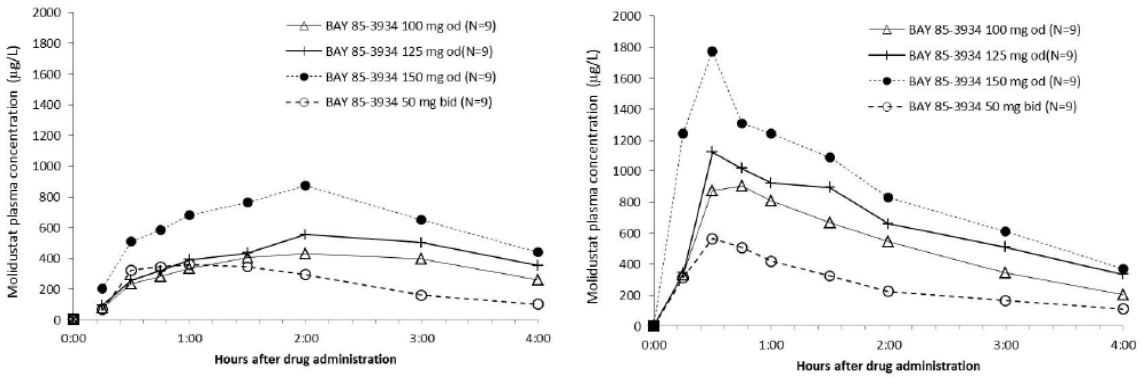
結論：含量が異なる製剤である 5mg 錠と 12.5mg 錠、及び 25mg 錠と 75mg 錠はそれぞれ生物学的に同等であることが確認された。50mg 錠を絶食下又は高カロリー・高脂肪食摂取後に投与したときの t_{max}(中央値)は、絶食下投与（0.750 時間）に比べ食後投与（1.750 時間）で遅延し、高カロリー・高脂肪食摂取後の AUC 及び C_{max} は絶食下投与と比べてそれぞれ 23.3%、41.1%低下した。

2.7.1.2.6　　日本人被験者を対象とした単回／反復投与用量漸増試験（試験 15408）

参照項目：2.7.6.11
5.3.3.1.6 PH-37536

試験デザイン：本試験は日本人健康成人男性被験者を対象として、モリデュスタットを単回及び反復経口投与したときの安全性、忍容性、薬力学的作用及び薬物動態を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、群間比較試験である。0 日目にモリデュスタット 5 及び 20mg 錠を用いてモリデュスタット 5、25、50、75、100、125 及び 150mg 及びプラセボ錠を単回投与し、1 日間の休薬期間を設けて、2～6 日目に同じ用量で 1 日 1 回及び 50mg 1 日 2 回をいずれも 5 日間反復投与した。治験薬は、1 日 1 回投与及び 1 日 2 回投与の 1 回目については標準朝食後 30 分に、1 日 2 回投与の 2 回目は、標準夕食後 30 分に投与した。100、125 及び 150mg 1 日 1 回投与群、並びに 50mg 1 日 2 回投与群では、反復投与の初回（第 2 日）に絶食下で投与し、第 0 日の朝食後投与と比較することで C_{max} へ及ぼす食事の影響を評価した。日本人健康男性被験者 96 例を無作為割付けし、上記モリデュスタットの各用量 9 例（合計 72 例）、プラセボ 24 例に治験薬が投与された。モリデュスタットの投与を受けた 72 例を薬物動態の解析対象とした。

薬物動態の結果：モリデュスタット 50、100、125 及び 150mg を食後又は絶食下で単回投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.1.2-2 に示す。



BAY 85-3934: molidustat, LLOQ = 0.1 µg/L
Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Figure 9-21, Figure 9-22

図 2.7.1.2-2　食後（左）又は絶食下（右）で単回投与したときの投与 4 時間後までの血漿中モリデュスタット濃度推移（幾何平均値）（試験 15408）

モリデュスタットを食後又は絶食下で単回投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-12 に、モリデュスタットの絶食下投与時と食後投与時の C_{max} の幾何平均値の比（絶食下投与／食後投与）の点推定値とその両側 90%CI を表 2.7.1.2-13 に示す。

t_{max}（中央値）は、食後投与の 1～2 時間に対し、絶食下投与では 0.5～0.75 時間であり、吸収は絶食下のほうが速やかであった。C_{max}（幾何平均値）は、食後投与の 622～1220 µg/L に比べ絶食下投与では 697～2850 µg/L と高かった。絶食下投与時と食後投与時の C_{max} の幾何平均値の比（絶食下投与／食後投与）の点推定値は、1.12（50mg 1 日 2 回）～2.33（150mg 1 日 1 回）であり、投与量により程度に違いがあるものの、絶食下投与の方が高かった。

表 2.7.1.2-12　食後又は絶食下で単回投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%）（試験 15408）

	Parameter	Unit	Molidustat 100 mg od N=9	Molidustat 125 mg od N=9	Molidustat 150 mg od N=9	Molidustat 50 mg bid[a] N=9
fasted	C_{max}	µg/L	1300 / 38.8	1560 / 56.7	2850 / 76.5	697 / 62.5
	t_{max}[b]	h	0.750 (0.500 - 3.00)	0.500 (0.250 - 3.00)	0.500 (0.250 - 3.00)	0.500 (0.250 - 3.00)
fed	C_{max}	µg/L	988/49.2	1100/27.9	1220/21.4	622/46.7
	t_{max}[b]	h	2.00 (0.500-4.00)	1.50 (0.500-4.00)	2.00 (0.250-4.00)	1.00 (0.500-2.00)

a Treatment was given bid in the multiple dose phase, but only as single dose on 0d.
b median and range
Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.4/5, 14.4/6

表 2.7.1.2-13　絶食下投与時と食後投与時の C_{max} の比（絶食下投与／食後投与）の点推定値とその両側 90%CI（N=36）（試験 15408）

Analyte	Molidustat dose	Fasted/Fed Point estimate (90%CI)
Molidustat	100 mg od	1.3164 (0.9333;1.8569)
	125 mg od	1.4151 (1.0032; 1.9960)
	150 mg od	2.3308 (1.6524; 3.2877)
	50 mg bid	1.1210 (0.7947; 1.5812)

Note: Point estimate and 90%CI of ratio were estimated by a mixed model.
Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.4/9

モリデュスタットを単回及び反復投与したときの薬物動態及び薬力学の成績は、2.7.2.2.2.1 に記載した。

結論：モリデュスタットは、日本人健康成人男性被験者では、t_{max}（中央値）は食後投与（1.00～2.00 時間）に比べ絶食下投与（0.500～0.750 時間）でより速く、C_{max} は食後投与に比べ絶食下投与で 1.12 倍（50mg 1 日 2 回）～2.33 倍（150mg 1 日 1 回）に上昇した。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　製剤間の生物学的同等性

ヒト初回投与試験（試験 14626）では、モリデュスタットは経口液剤を用いて投与した。その後の早期第Ⅰ相試験では、含量が 5 及び 20mg の錠剤を使用した。第Ⅱ相試験では、25 及び 75mg（処方番号[redacted]）錠を新たに開発し、これらの製剤及び早期第Ⅰ相試験で用いた 5mg 錠を使用した。第Ⅲ相試験用製剤として、12.5、25 及び 50mg 錠並びに 75（処方番号[redacted]）及び 150mg 錠を開発したが、第Ⅲ相試験では、5mg 錠、並びに新たに開発した 12.5、25 及び 50mg 錠を使用した。5mg 錠については、第Ⅰ相～第Ⅲ相試験で用いた製剤と市販予定製剤は同一であり、12.5、25 及び 50mg 錠は、第Ⅲ相試験で用いた製剤と市販予定製剤は同一である。開発段階で、市販予定製剤の 25mg 錠は[redacted]色（処方番号[redacted]）から灰黄赤色（処方番号[redacted]）に、75mg 錠については、[redacted]色（処方番号[redacted]）から白色（処方番号[redacted]）に処方を変更した。これらの製剤について、相対的バイオアベイラビリティ又は生物学的同等性を検討した。

試験 14632 で、経口液剤に対する 5mg 錠及び第Ⅰ相試験用製剤 20mg 錠の相対的バイオアベイラビリティを検討した。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、第Ⅰ相試験用製剤 20mg 錠と 5mg 錠はおおむね同様のバイオアベイラビリティを示した（2.7.1.2.2）。

試験 16500 で、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。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、C_{max}/D は 33%高かったものの、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（2.7.1.2.3）。

試験 17766 で、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 錠に対する市販予定製剤 75mg 錠の比は、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 錠に対する市販予定製剤 50mg 錠の比は、C_{max}/D で 0.890、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（2.7.1.2.4）。

市販予定製剤である 5、12.5、25、50 及び 75mg 錠のうち、「含量違いガイドライン」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を確認するため、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（2.7.1.2.5）。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）の生物学的同等性を溶出試験により確認した（2.3.P.2.2）。

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、異なる製剤が用いられた試験間でも試験成績には互換性があると判断した。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。

2.7.1.3.2　食事の影響

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検討した。外国人では、試験 14632 で高カロリー・高脂肪食の影響を検討し、日本人では、試験 15408 で標準食、及び試験 19405 で市販予定製剤を用いて、高カロリー・高脂肪食の影響を検討した。

試験 14632 で、外国人健康男性被験者を対象として、高カロリー・高脂肪食摂取後に第Ⅰ相試験用製剤 20mg 錠を単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度を、絶食下投与時と比較した。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（2.7.1.2.2）。食後投与により、t_{max} 及び C_{max} で示されるモリデュスタットの吸収速度は遅延したが、AUC で示される吸収量には変化はなかった。

試験 19405 で、日本人健康成人男性被験者を対象として、高カロリー・高脂肪食摂取後に日本での市販予定製剤である 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} は 1 時間遅延した（2.7.1.2.5）。

試験 15408 で、日本人健康成人男性被験者を対象として、標準朝食摂取後に 50、100、125 及び 150mg を単回投与したときの t_{max}（中央値）は 1～2 時間、絶食下投与では 0.5～0.75 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 697～2850 μg/L と高く、食後投与に比べ絶食下投与で 12%（50mg）～133%（150mg）上昇した（2.7.1.2.6）。

以上より、モリデュスタットを高カロリー・高脂肪食又は標準朝食の摂取後に投与したとき、食事の種類（高カロリー・高脂肪食又は標準朝食）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。また、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変化はなかったが、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。

2.7.1.3.3　絶対的バイオアベイラビリティ

試験 15556 で、絶食下におけるモリデュスタット 25mg の静脈内投与及びモリデュスタット 50mg（25mg 錠 2 錠）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（2.7.1.2.1）。吸収率は 90%以上であることから、これは、吸収過程における初回通過代謝に基づくものと考えられる（2.7.2.3.1.1）。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。

2.7.1.4　付録

該当なし。

参考文献一覧

1) EMA, EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 rev.1 corr.2, 2011

2) FDA, Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). May 2001

2.7.2 臨床薬理試験の目次

略語一覧 4

用語の定義一覧 6

2.7.2.1 背景及び概観 7

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 7

2.7.2.1.2 臨床薬理試験 7

2.7.2.2 個々の試験結果の要約 13

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 13

2.7.2.2.1.1 血漿タンパク結合と血球移行 13

2.7.2.2.1.2 モリデュスタットの代謝安定性 14

2.7.2.2.1.3 グルクロン酸抱合に関与する分子種の同定 14

2.7.2.2.1.4 UGT 代謝酵素に対する阻害作用 14

2.7.2.2.1.5 チトクローム P450 代謝酵素に対する阻害作用 14

2.7.2.2.1.6 CYP 代謝酵素に対する誘導作用 15

2.7.2.2.1.7 Caco-2 細胞における膜透過性 15

2.7.2.2.1.8 トランスポーターに対する基質特性 15

2.7.2.2.1.9 トランスポーターに対する阻害作用 15

2.7.2.2.1.10 モリデュスタットのグルクロン酸抱合に対する他剤の影響 16

2.7.2.2.2 健康被験者を対象とした薬物動態試験 17

2.7.2.2.2.1 日本人健康被験者を対象とした単回／反復投与用量漸増試験（試験 15408） 17

2.7.2.2.2.2 日本人健康被験者を対象とした生物学的同等性及び食事の影響試験（試験 19405） 25

2.7.2.2.2.3 外国人健康被験者を対象とした単回投与用量漸増試験（試験 14626） 27

2.7.2.2.2.4 外国人健康被験者を対象とした単回投与用量漸増試験（試験 15558） 28

2.7.2.2.2.5 外国人健康被験者を対象とした単回／反復投与用量漸増試験（試験 15512） 30

2.7.2.2.2.6 外国人健康被験者を対象とした単回／反復投与用量漸増試験（試験 16382） 34

2.7.2.2.2.7 相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験（試験 14632） 41

2.7.2.2.2.8 絶対的バイオアベイラビリティ試験（試験 15556） 42

2.7.2.2.2.9 マスバランス試験（試験 14635） 45

2.7.2.2.3 腎機能障害患者を対象とした試験 47

2.7.2.2.3.1　CKD による腎性貧血患者を対象とした単回／反復投与用量漸増試験（試験 14627）..... 47
2.7.2.2.3.2　CKD 患者を対象とした単回投与用量漸増試験（試験 16370）..... 54
2.7.2.2.3.3　腎機能障害患者を対象とした単回投与薬物動態試験（試験 15557）..... 56
2.7.2.2.3.4　血液透析又は腹膜透析施行中の腎機能障害患者を対象とした単回投与薬物動態試験（試験 17767）..... 64
2.7.2.2.4　特殊集団を対象とした薬物動態試験..... 75
2.7.2.2.4.1　年齢及び性別の影響試験（試験 14631）..... 75
2.7.2.2.4.2　肝機能障害患者を対象とした試験（試験 14634）..... 78
2.7.2.2.4.3　中国人健康被験者を対象とした単回投与用量漸増試験（試験 15352）..... 83
2.7.2.2.5　薬物相互作用試験..... 85
2.7.2.2.5.1　制酸剤との相互作用試験（試験 14628）..... 85
2.7.2.2.5.2　硫酸鉄（Ⅱ）及び酢酸カルシウムとの相互作用試験（試験 16922）..... 88
2.7.2.2.5.3　絶食下投与での硫酸鉄（Ⅱ）又は硫酸鉄（Ⅱ）グリシンとの相互作用試験（試験 18046）..... 91
2.7.2.2.5.4　食後投与での硫酸鉄（Ⅱ）との相互作用試験（試験 18047）..... 94
2.7.2.2.5.5　アタザナビルとの相互作用試験（試験 15748）..... 97
2.7.2.2.5.6　ロスバスタチンとの相互作用試験（試験 16555）..... 101
2.7.2.2.6　その他の試験..... 103
2.7.2.2.6.1　QT/QTc 評価試験（試験 19408、解析 19731）..... 103
2.7.2.2.7　母集団薬物動態－薬力学解析..... 108
2.7.2.2.7.1　白人、中国人及び日本人の健康被験者を対象とした母集団薬物動態－薬力学解析（解析 16966）..... 108
2.7.2.2.7.2　腎性貧血を有する CKD 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験における母集団薬物動態解析（解析 18710）..... 116
2.7.2.2.7.3　腎性貧血を有する CKD 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験における母集団 PKPD 解析（解析 15940）..... 121
2.7.2.2.7.4　腎性貧血を有する CKD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験における母集団薬物動態解析（解析 20044）..... 141
2.7.2.2.7.5　腎性貧血を有する CKD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験における母集団 PKPD 解析（解析 20047）..... 146
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析..... 155
2.7.2.3.1　モリデュスタットの薬物動態..... 155
2.7.2.3.1.1　吸収..... 155
2.7.2.3.1.2　分布..... 155

2.7.2.3.1.3　代謝 156
2.7.2.3.1.4　排泄 158
2.7.2.3.1.5　用量比例性及び時間依存性 159
2.7.2.3.2　薬物動態に及ぼす内因性因子の影響 160
2.7.2.3.2.1　年齢 160
2.7.2.3.2.2　性別 160
2.7.2.3.2.3　腎機能 161
2.7.2.3.2.4　肝機能 161
2.7.2.3.2.5　民族 162
2.7.2.3.3　薬物動態に及ぼす外因性要因の影響 163
2.7.2.3.3.1　薬物間相互作用 163
2.7.2.3.3.1.1　他剤がモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響 163
2.7.2.3.3.1.2　モリデュスタットが他剤の薬物動態に及ぼす影響 165
2.7.2.3.3.2　食事 166
2.7.2.3.4　薬力学 166
2.7.2.3.4.1　健康被験者 166
2.7.2.3.4.2　肝機能障害患者 168
2.7.2.3.4.3　腎機能障害患者 168
2.7.2.4　特別な試験 170
2.7.2.5　付録 170
参考文献一覧 170

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
$\%A_{E,ur}$	percent amount excreted into urine	尿中排泄率
$\%A_{E,di}$	amount of drug excreted in dialysate in percent (from 0 to last collection point)	透析液中排泄率
^{14}C	carbon 14 labeled	^{14}C 標識体
$A_{E,ur}$	amount excreted into urine	尿中排泄量
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
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_τ	AUC for the actual dosing interval	投与間隔 τ における AUC
$AUC(0\text{-}t_{last})$	AUC from time zero to the last data point	投与 0 時間から最終定量可能時点までの濃度－時間曲線下面積
$AUC(t_1\text{-}t_2)$	AUC from time t_1 to t_2	投与 t_1 時間後から t_2 時間後までの濃度－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
AUCR	AUC ratio	AUC の増加率
AUC_{ss}	AUC at steady state	定常状態における AUC
AUC_u	AUC of unbound drug	非結合型薬物の AUC
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回
BILI	bilirubin	ビリルビン
BMI	body mass index	体格指数
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
C_b	blood concentration	全血中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CI_{imp}	cardiac index calculated by impedance cardiography	インピーダンス心拍出量計により測定した心係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CL_{CR}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL_R	renal clearance of drug	腎クリアランス
CL/F	total body clearance of drug calculated after extravascular administration	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
$C_{max,md}$	maximum observed drug concentration in measured matrix after multiple dose administration during a dosage interval	反復投与後の最高濃度
$C_{max,norm}$	C_{max} divided by dose per kg body weight	投与量及び体重で標準化した C_{max}

略語	英語名称	日本語名称
$C_{max,ss}$	C_{max} at steady state	定常状態における C_{max}
$C_{max,u}$	C_{max} of unbound drug	非結合型薬物の C_{max}
C_{max}/D	C_{max} divided by dose	投与量で除した C_{max}
C_p	plasma concentration	血漿中濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
DER	Dose-Exposure-Response	投与量-曝露量-応答
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EPO	erythropoietin	エリスロポエチン
ESA	erythropoesis stimulating agent	赤血球造血刺激因子製剤
f_u	fraction of unbound drug	非結合型分率
GFR	glomerular filtration rate	糸球体ろ過量
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
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
IR	immediate release	即放
LBM	lean body mass	除脂肪体重
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
LS-mean	least-square mean	最小二乗平均
MATE	multidrug and toxic compound extrusion	多剤排出トランスポーター
MDRD	modified diet in renal disease	—
MR	metabolic ratio	代謝比
MRP	multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク質
mRNA	messenger RNA	メッセンジャーRNA
NONMEM	nonlinear mixed effects model	非線形混合効果モデル
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OD	once daily	1日1回
P_{app}	apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
PDS	pharmacodynamic analysis set	薬力学解析対象集団
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PKS	pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析対象集団
PKPD	pharmacokinetic(s)/pharmacodynamic(s)	薬物動態－薬力学
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態解析
QT	QT interval	QT間隔
QTc	corrected QT interval	補正QT間隔
QTcB	QT interval corrected by Bazett's formula	補正QT間隔（Bazett法）
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	補正QT間隔（Fridericia法）
QTcI	individual QT interval correction	被験者ごとに補正したQT間隔

略語	英語名称	日本語名称
R_AAUC	accumulation ratio calculated from AUC_τ	反復投与後と初回投与後の AUC_τ から算出した蓄積率（比）
R_AC_{max}	accumulation ratio calculated from C_{max}	反復投与後と初回投与後の C_{max} から算出した蓄積率（比）
R_{LIN}	linearity factor of pharmacokinetics after repeated administration of identical doses	反復投与後の AUC_τ と初回（単回）投与後の AUC から算出した線形係数
rPDS	restricted pharmacodynamic analysis set	限定薬力学解析対象集団
RSE	relative standard error	相対標準誤差
SC_{50}	ΔEPO to reach 50% of the maximum stimulatory effect in erythrocyte/hemoglobin production	増加した内因性 EPO が赤血球産生刺激作用最高値の 50%の作用を起こす濃度
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	終末相における消失半減期
$t_{1/2,md}$	half-life associated with terminal slope after a multiple administration	反復投与後の $t_{1/2}$
$t_{1/2,ss}$	half-life associated with terminal slope at steady state	定常状態における $t_{1/2}$
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
$t_{max,md}$	t_{max} after multiple dosing	反復投与後の最高濃度到達時間
TPR_{imp}	total peripheral resistance calculated by impedance cardiography	インピーダンス心拍出量計により測定した全末梢抵抗
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
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	定常状態における見かけの分布容積
V_z	volume of distribution during terminal phase	終末相における分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution during terminal phase	終末相における見かけの分布容積

用語の定義一覧

用語	定義
BAY 85-3934	モリデュスタット: Sodium 1-[6-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1*H*-pyrazol-5-olate
BAY 1163348	M-1：モリデュスタットの N-グルクロン酸抱合体

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

モリデュスタットは、経口投与可能な低酸素誘導性因子プロリン水酸化酵素阻害薬（以下、HIF-PH 阻害薬）であり、内因性エリスロポエチン（EPO）濃度を上昇させることにより赤血球産生を促進し、腎性貧血の貧血改善治療及び切替え維持療法での適応を目的として開発された。

臨床薬理試験では、モリデュスタットの薬物動態、薬力学及び薬物相互作用の可能性について検討した。更に、健康被験者及び慢性腎臓病（CKD）患者における薬物動態－薬力学（PKPD）の関係について評価した。個々の試験の結果の要約（2.7.2.2）は、臨床薬理成績を含む個々の試験の概要を示し、2.7.2.3 は、それぞれの小節における試験間の結果の比較を示す。

健康被験者を対象とした試験におけるモリデュスタット錠の生物薬剤学的特性については、2.7.1 に記載した。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

モリデュスタット及びその主代謝物である N-グルクロン酸抱合体（以下、M-1）の血漿タンパク結合率、血球移行、代謝酵素、膜透過性、薬物トランスポーターに対する基質特性、また、代謝酵素に対する阻害及び誘導作用、薬物トランスポーターに対する阻害作用について、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験により検討した。更に、モリデュスタットのグルクロン酸抱合に対する種々併用薬の影響についても *in vitro* にて検討した。試験の一覧及び試験成績は 2.6.5.1 及び 2.6.4 をそれぞれ参照のこと。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

臨床薬理評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。

モリデュスタットの薬物動態、薬力学及び薬物相互作用の評価は、健康被験者、腎機能障害患者及び特定の背景を有する被験者（肝機能障害を有する被験者、高齢者被験者）を対象として国内外で実施した 25 試験から検討した。

健康被験者を対象とした試験において、日本人に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（試験 15408）並びに単回投与したときの薬物動態（試験 19405）、外国人にモリデュスタットを単回又は反復経口投与したときの薬物動態及び薬力学〔単回投与（試験 14626、15558、14632、16500、17766 及び 14635）、単回及び反復投与（試験 15512 及び 16382）〕、並びに単回静脈内投与したときの薬物動態（試験 15556）を、計 11 試験（生物薬剤学試験を含む）で評価した。腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験において、モリデュスタットを単回又は反復経口投与したときの薬物動態及び薬力学（試験 14627、16370、15557 及び 17767）を計 4 試験で評価した。年齢、性別、肝機能障害及び民族的要因などの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、特殊集団を対象とした薬物動態試験（試験 14631、14634 及び 15352）を実施した。薬物相互作用試験では、制酸剤（試験 14628）、カルシウム又は鉄剤（試験 16922、18046 及び 18047）及びウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1 阻害剤であるアタザナビル（試験 15748）との併用がモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響を評価した。また、モリデュスタットが乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質であるロスバスタチンの薬物動態へ及ぼす影響を評価する薬物相互作用試験（試験 16555）を実施した。その他の試験として、QT 間隔（QT）／補正 QT 間隔（QTc）評価試験（試験 19408）を実施した。

更に、健康被験者（白人、日本人及び中国人）を対象とした第Ⅰ相試験 8 試験（試験 14626、14632、15352、15408、15512、15558、16382 及び 14632）、保存期 CKD（非透析）患者及び血液透析患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 3 試験（試験 15141、15261 及び 16208）、日本人の保存期 CKD 患者、血液透析患者及び腹膜透析患者を対象としたモリデュスタット国内第Ⅲ相試験 5 試験（試験 19349、19350、19351、19352 及び 19353）から得られたデータは、それぞれ母集団薬物動態解析（PPK 解析）又は母集団 PKPD 解析に用いた。

表 2.7.2.1-1 臨床薬理評価に用いた臨床試験の一覧

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 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 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） 20mg（経口液剤、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（探索的）	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、75mg（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、絶食下）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 2.7.2.1-1 臨床薬理評価に用いた臨床試験の一覧（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 経口投与：モリデュスタット 5、25，50、75、100、125、150mg 又はプラセボ／単回投与 第 2～6 日 経口投与：モリデュスタット 5、25、50、75、100、125、150mg OD、50mg 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
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

表 2.7.2.1-1 臨床薬理評価に用いた臨床試験の一覧（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 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 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 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
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

表 2.7.2.1-1 臨床薬理評価に用いた臨床試験の一覧（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 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 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、群間比較 パート 2 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 パート 2：60 例	パート 1 経口投与：モリデュスタット 300、400mg 又はプラセボ／単回投与 パート 2 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	保存期 CKD 患者	121 例	M：開始用量 25mg OD、50mg OD、75mg OD、25mg BID、50mg BID；po P：BID；po／16 週間
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	保存期 CKD 患者	124 例	M：開始用量：25、50、75mg OD；po 用量調節範囲：15～150mg OD；po D：各国の添付文書に従い iv 又は sc／16 週間
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	血液透析患者	199 例	M：開始用量：25、50、75、150mg OD；po 用量調節範囲：15～200mg OD；po E：各国の添付文書に従い iv 又は sc／16 週間
第Ⅲ相	試験 19349／PH-40448／5.3.5.1.6	評価資料	有効性（貧血改善）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	保存期日本人 CKD 患者	161 例	M：開始用量：25mg OD；po 用量調節範囲：5～200mg OD；po D：開始用量：2 週に 1 回 30μg；sc 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 2.7.2.1-1 臨床薬理評価に用いた臨床試験の一覧（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-40449／5.3.5.1.7	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	M：開始用量[a]：25 又は 50mg OD；po 用量調節範囲：5～200mg OD；po D：開始用量：2 週に 1 回又は 4 週に 1 回 15～180μg；sc／52 週間 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	M：開始用量：75mg OD；po 用量調節範囲：5～200mg OD；po／24 週間
第Ⅲ相	試験 19352／PH-40450／5.3.5.1.8	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	M：開始用量：75mg OD；po 用量調節範囲：5～200mg OD；po D：開始用量：週 1 回又は 2 週に 1 回 10～180μg；iv 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	M：開始用量：75mg OD；po 用量調節範囲：5～200mg OD；po／36 週間

BID：1 日 2 回、CKD：慢性腎臓病、D：ダルベポエチン アルファ、E:エポエチン アルファ又はベータ、iv：静脈内投与
M：モリデュスタット、OD：1 日 1 回、P：モリデュスタットプラセボ、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

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.7.2.2.1.1 血漿タンパク結合と血球移行

In vitro 試験におけるモリデュスタットの血漿タンパク結合率は 79%（非結合型分率 f_u は 21%）であった（2.6.4.4.1）。モリデュスタットの血漿タンパク結合には pH 依存性（pH7.0～7.8）は認められなかった。モリデュスタットのヒト血漿中における結合タンパク種はアルブミンであった。一方、α_1-酸性糖タンパク、α-グロブリン及びγ-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。モリデュスタットは血液中では主に血漿中に存在し、全血中濃度／血漿中濃度（C_b/C_p）は 0.62 であった。M-1 のヒト血漿タンパク結合率は 16.8%（f_uは 83.2%）であり、モリデュスタットと比較して低かった。

表 2.7.2.2-1 に示すように *in vitro* 試験と同様のタンパク結合率が *ex vivo* でも認められた〔健康被験者における f_uは 21.1%～24.8%（試験 15557、14634 及び 17767）〕。表 2.7.2.2-2 及び表 2.7.2.2-3 に示すように、f_u は、腹膜透析患者及び透析患者（非透析日投与）で 28.3%～29.6%と、健康被験者や肝機能障害患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 15557、14634 及び 17767）。

表 2.7.2.2-1 健康被験者における血漿中モリデュスタットの非結合型分率（幾何平均値／幾何 CV%）

Parameter	Unit	Study 15557 Dose: 20mg N=8	Study 14634 Dose: 25mg N=9	Study 17767 (E1) Dose: 75mg N=8	Study 17767 (E2) Dose: 75mg N=8
f_u	%	24.8/11.3	21.1/7.90	22.8/5.22	23.5/8.97

E1 = control for hemodialysis, E2= control for peritoneal dialysis and hemodiafiltration
Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.4/19; 5.3.3.3.2 PH-38274/Table 14.4/21; 5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.4/31

表 2.7.2.2-2 腎機能障害患者における血漿中モリデュスタットの *ex vivo* 非結合型分率（幾何平均値／幾何 CV%、各群 N＝8）

Study	Dose	Subjects		fu (%)
15557	20mg	Mildly impaired (eGFR 60-89ml/min/1.73 m^2)		21.8/18.1
		Moderately impaired (eGFR 30-59ml/min/1.73 m^2)		21.5/7.57
		Severely impaired (eGFR <30ml/min/1.73 m^2, not on dialysis)		25.0/9.45
		Severely impaired (on hemodialysis)		26.9/15.8
17767	75mg	Subjects with hemodialysis	at start of dialysis	23.4/16.3
			on dialysis free day	28.3/9.20
		Subjects with peritoneal dialysis	at start of dialysis	30.2/16.9
			on dialysis free day	29.6/15.8
		Subjects with hemodiafiltration	at start of dialysis	24.2/13.1
			on dialysis free day	29.6/12.4

Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.4/19; 5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.4/31

表 2.7.2.2-3 肝機能障害患者における血漿中モリデュスタットの *ex vivo* 非結合型分率（幾何平均値／幾何 CV%、各群 N＝9）（試験 14634、用量 25mg）

Parameter	Unit	Child Pugh A	Child Pugh B
f_u	%	20.9/10.2	22.7/9.41

Source: 5.3.3.3.2 PH-38274/Table 14.4/21

2.7.2.2.1.2 モリデュスタットの代謝安定性

モリデュスタットの *in vitro* 代謝試験において、ヒト肝細胞では唯一の代謝物として M-1 が産生され、ヒト肝ミクロソームでは代謝物の産生は認められなかった（2.6.4.5.1.1）。

2.7.2.2.1.3 グルクロン酸抱合に関与する分子種の同定

組換え UGT 分子種を用いた検討において、M-1 は、主に UGT1A1 及び 1A9 によって産生され、UGT1A3、1A7 及び 1A8 によっても少量産生された。肝ミクロソームを用いた検討では、M-1 の産生は UGT1A1 に特異的な反応であるエストラジオールのグルクロン酸抱合と高い相関を示す一方で、UGT1A9 に特異的な反応であるプロポフォールのグルクロン酸抱合との相関はかなり低かった。したがって、モリデュスタットの主要な代謝酵素は UGT1A1 であり、UGT1A9 の重要性は低いと考えられる（2.6.4.5.1.3）。

2.7.2.2.1.4 UGT 代謝酵素に対する阻害作用

モリデュスタット及び M-1 は UGT1A1、1A4、1A6、1A9、2B4 及び 2B7 の標準基質のグルクロン酸抱合に対して、検討した最高濃度（モリデュスタット 150μM、M-1 555μM）まで阻害作用を示さなかった（表 2.7.2.2-4）（2.6.4.5.1.5）。

表 2.7.2.2-4 モリデュスタット及び M-1 の UGT 分子種に対する阻害作用

		Inhibitor	
		Molidustat	M-1
UGT isoform	Probe substrate (reaction)	IC_{50} [μM]	IC_{50} [μM]
1A1	Estradiol (estradiol 3-glucuronide)	>150	>555
1A1	SN-38	>150	>555
1A4	Trifluoperazine	>150	>555
1A4	1'-Hydroxymidazolam (N-glucuronide)	>150	>555
1A6	α-Naphthol	>150	>555
1A9	Propofol	>150	>555
2B4	1'-Hydroxymidazolam (O-glucuronide)	>150	>555
2B7	Tarenflurbil	>150	>555

IC_{50}: concentration required for 50% inhibition; UGT: uridine-5-diphosphate glucuronosyltransferase
Source: 4.2.2.4.7 PH-38919

2.7.2.2.1.5 チトクローム P450 代謝酵素に対する阻害作用

In vitro において、モリデュスタットはチトクローム P450（CYP）1A1 に対してのみ強い阻害作用〔50%阻害濃度（IC_{50} 値）：5μM〕を示したが、そのほかの主要な CYP 分子種に対しては最高濃度の 150μM まで阻害作用を示さなかった。M-1 は CYP2D6 に対して阻害作用（IC_{50} 値：621μM）を示したが、そのほかの CYP 分子種に対しては最高濃度の 1000μM まで阻害作用を示さな

かった。モリデュスタット及び M-1 は CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 に対して時間依存的阻害作用を示さなかった（表 2.7.2.2-5）（2.6.4.5.1.4）。

表 2.7.2.2-5 モリデュスタット及び M-1 の CYP 分子種に対する阻害作用

		Inhibitor	
		Molidustat	M-1
CYP isoform	Probe substrate	IC_{50} [μM]	IC_{50} [μM]
1A1	Granisetron	5.0	>1000
1A2	Phenacetin	>150	>1000
2A6	Coumarin	>150	>1000
2B6	Bupropion	>150	>1000
2C8	Amodiaquine	>150	>1000
2C9	Diclofenac	>150	>1000
2C19	(*S*)-mephenytoin	>150	>1000
2D6	Dextromethorphan	>150	621
2E1	Chlorzoxazone	>150	>1000
2J2	Ebastine	>150	>1000
3A4	Midazolam	>150	>1000
3A4	Testosterone	>150	>1000

CYP: cytochrome P450; IC_{50}: concentration required for 50% inhibition
Source: 4.2.2.4.3 A51956; 4.2.2.4.4 PH-38686

2.7.2.2.1.6 CYP 代謝酵素に対する誘導作用

モリデュスタットは CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対して酵素活性及びメッセンジャーRNA（mRNA）レベルのいずれについても誘導作用を示さなかった（2.6.4.5.1.6）。

2.7.2.2.1.7 Caco-2 細胞における膜透過性

モリデュスタットの膜透過性について、Caco-2 細胞の単層培養膜を用いて検討した結果、モリデュスタットは膜透過性の高い薬物に分類された。頂端膜側（A）から基底膜側（B）への見かけの透過係数（P_{app} A-B）は 87.7±5.74～104±15.7nm/s であり、基底膜側（B）から頂端膜側（A）への P_{app} B-A はやや高く 127±26.2～150±12.6nm/s であった。明確な能動輸送は認められず、排出比は 1.33～1.47 であった（2.6.4.8.1）。

2.7.2.2.1.8 トランスポーターに対する基質特性

モリデュスタットは BCRP 基質の特性を示したが、P-糖タンパク（P-gp）の基質ではなかった。M-1 は BCRP、P-gp 及び多剤耐性関連タンパク質（MRP）2 の基質ではなかった（2.6.4.8.2）。

モリデュスタットは有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3 及び有機カチオントランスポーター（OCT）1 の基質ではなかった。M-1 は有機アニオントランスポーター（OAT）3 の弱い基質であったが、OAT1 及び OCT2 の基質ではなかった（2.6.4.8.3）。

2.7.2.2.1.9 トランスポーターに対する阻害作用

排出トランスポーターに対する阻害作用を検討した *in vitro* 試験では、モリデュスタットは BCRP に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値は 6.39μM であった。また、M-1 は多剤排出トランスポーター（MATE）1 及び MATE2K に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値の推定値は 150～200μM であった。モリデュスタットは P-gp、MATE1、MATE2K 及び胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）に対する阻害作用は

示さず、M-1 は P-gp、BCRP、BSEP 及び MRP2 に対する阻害作用を示さなかった（表 2.7.2.2-6）（2.6.4.8.4）。

表 2.7.2.2-6 モリデュスタット及び M-1 の排出トランスポーターに対する阻害作用

		Inhibitor	
		Molidustat	M-1
Transporter	Probe substrate	IC_{50} [μM]	
P-gp	Digoxin	>300	>1200
P-gp	Dipyridamole	>300	>1200
BCRP	Topotecan	6.39	>1200
BCRP	PhIP	20.3	-
MATE1	Metformin	>500	150 - 200
MATE2K	Metformin	>500	150 - 200
BSEP	TCA	>300	>1300
MRP2	CDCF	-	>1300

BCRP: breast cancer resistance protein; BSEP: bile salt export pump; IC_{50}: concentration required for 50% inhibition; CDCF: 5 (6)-carboxy-2’ 7’ -dichlorofluorescein; MATE: multidrug and toxin extrusion; MRP2: multidrug resistance protein 2; P-gp: P-glycoprotein; TCA: taurocholic acid; PhIP: 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine; - : not tested
Source: 4.2.2.7.2 PH-40406, 4.2.2.7.4 PH-38971, 4.2.2.7.11 PH-37357, 4.2.2.7.5 PH-38980, 4.2.2.7.12 R-9692, 4.2.2.7.14 R-11081, 4.2.2.7.6 R-12001

取込みトランスポーターに対する阻害作用を検討した *in vitro* 試験において、モリデュスタット及び M-1 は OAT3 に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 16μM 及び 1579μM であった。モリデュスタット及び M-1 はいずれも、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT1 及び OCT2 に対して阻害作用を示さなかった（表 2.7.2.2-7）（2.6.4.8.5）。

表 2.7.2.2-7 モリデュスタット及び M-1 の取込みトランスポーターに対する阻害作用

		Inhibitor	
		Molidustat	M-1
Transporter	Probe substrate	IC_{50} [μM]	
OATP1B1	ES	>500	>1300
OATP1B3	BSP	>500	>1300
OCT1	MPP	>500	>1300
OAT1	PAH	>500	>1300
OAT3	ES	16	1579
OCT2	MPP	>500	>1300

BSP: sulfobromophthalein; ES: estrone 3-sulfate; IC_{50}: concentration required for 50% inhibition; MPP: 1-methyl-4-phenylpyridinum; OAT: organic anion transporter; OATP: organic anion-transporting polypeptide; OCT: organic cation transporter; PAH: p-aminohippuric acid
Source: 4.2.2.7.8 R-9677; 4.2.2.7.9 R-9682; 4.2.2.7.10 R-9680; 4.2.2.7.11 R-9684

2.7.2.2.1.10 モリデュスタットのグルクロン酸抱合に対する他剤の影響

モリデュスタットのグルクロン酸抱合に対する阻害作用を、様々な被験物質（抗癌剤、鎮痛薬、抗ウィルス薬、抗生剤、アゾール系抗真菌薬など約 170 の薬物）について、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した。各薬物の IC_{50} 値から、モリデュスタットの AUC の増加率（AUCR）を予測したところ、25%を超える AUC 増加（AUCR＞1.25）が予測された被験物質として、ソラフェニブ（AUCR＝1.57～8.83）、エルロチニブ（AUCR＝3.86～8.41）及びニロチニブ（AUCR＝1.43～7.45）

などのチロシンキナーゼ阻害薬で最も強い阻害が予測され、同様にリトナビル（AUCR＝1.33～7.43）、ロピナビル（AUCR＝1.15～5.84）及びインジナビル（AUCR＝2.01～5.59）も強い阻害が予測された。これらの被験物質に加え、トラニラストはモリデュスタットの AUC を 3.55～7.19 倍に増加させると予測された（2.6.4.7.1）。

2.7.2.2.2 健康被験者を対象とした薬物動態試験

2.7.2.2.2.1 日本人健康被験者を対象とした単回／反復投与用量漸増試験（試験 15408）

参照項目：2.7.6.11
5.3.3.1.6 PH-37536

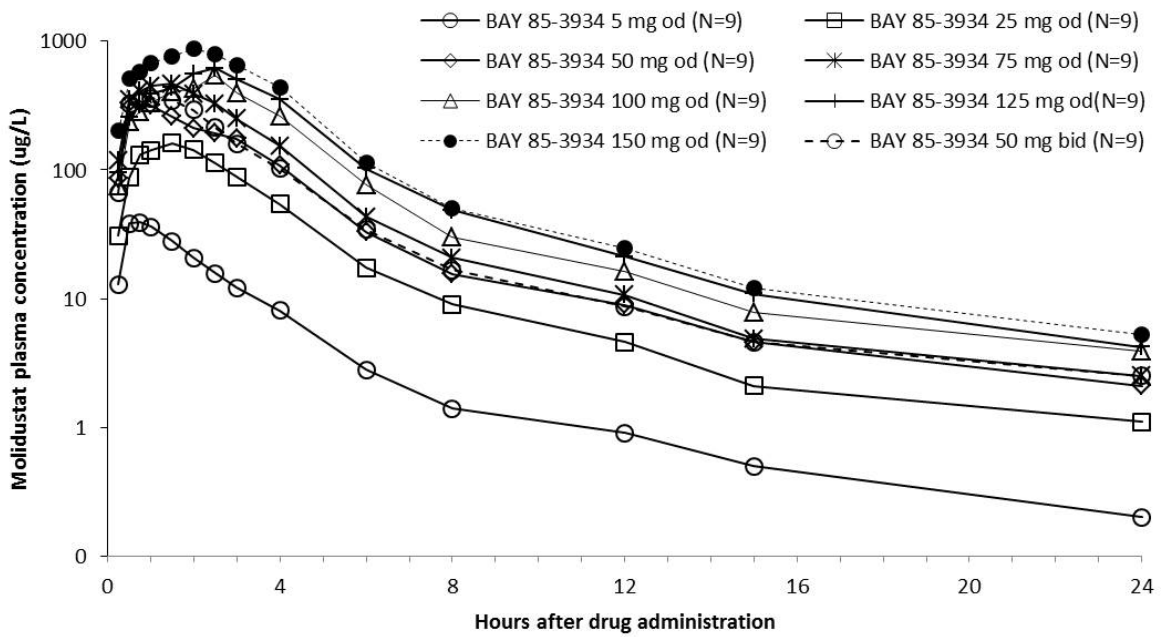
試験デザイン：本試験は、日本人健康男性被験者を対象として、モリデュスタットを単回及び反復経口投与したときの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、群間比較第 I 相試験である。単回投与としてモリデュスタット 5、25、50、75、100、125 及び 150mg を第 0 日に経口投与した。単回投与終了後、1 日間の休薬期間を設けて、同じ用量で 1 日 1 回 5 日間（第 2～6 日）の反復投与を行った。更に、50mg の用量で 1 日 2 回の反復投与も行った。治験薬は、朝食 30 分後に経口投与した。1 日 2 回投与の 2 回目投与では、夕食 30 分後に投与した。単回投与終了後に実施する反復投与の初回投与では、絶食下で投与した（100、125 及び 150mg 1 日 1 回、並びに 50mg 1 日 2 回投与のみ）。各ステップ 12 例（実薬 9 例、プラセボ 3 例）を無作為割付けし、日本人健康男性被験者 96 例のうち 72 例にモリデュスタット、24 例にプラセボを投与した。モリデュスタットが投与された 72 例を薬物動態の解析対象、全 96 例を薬力学解析対象集団（PDS）とした。

薬物動態の結果：

<u>モリデュスタット（単回投与）</u>

モリデュスタットを食後に単回投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.2.2-1 に、モリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-8 に示す。食後に単回投与したとき、モリデュスタットの AUC（幾何平均値、以下同様）は投与量に依存して増加し、AUC/D 及び AUC_{norm} は投与量間で同様の値を示した。C_{max} は投与量に依存して上昇し、C_{max}/D 及び $C_{max,norm}$ は投与量間で同様の値を示した。25～150mg 投与後の $t_{1/2}$ は、投与量に依存せず 7.05～9.69 時間であった。尿中にはモリデュスタット投与量の 3.4%～6.1%が排泄され、未変化体での腎排泄量はわずかであることが示された。

t_{max}（中央値）は食後投与の 1.00～2.00 時間に比べ、絶食下投与では 0.500～0.750 時間で、吸収はより速やかであった。C_{max}（幾何平均値）は食後投与の 622～1,220 μg/L に比べ絶食下投与では 697～2,850 μg/L と高かった。絶食下投与及び食後投与後の C_{max} の比（絶食／食後）の点推定値は、1.12（50mg 1 日 2 回）～2.33（150mg 1 日 1 回）であった（2.7.1.2.6）。



BAY 85-3934: molidustat
Note: The lower limit of quantification (LLOQ) is 0.1μg/L.
Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Figure 9-18

図 2.7.2.2-1 モリデュスタットを食後に単回経口投与したときの投与 24 時間後までの血漿中モリデュスタット濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値）（試験 15408）

表 2.7.2.2-8 モリデュスタットを食後に単回投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%）（試験 15408）

Parameter	Unit	5 mg od N=9	25 mg od N=9	50 mg od N=9	75 mg od N=9
AUC	μg·h/L	112/11.6	614/19.4	1230/11.2	1710/23.0
AUC_{norm}	kg·h/L	1.43/12.8	1.55/18.7	1.47/9.73	1.44/18.9
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	22.4/11.6	24.6/19.4	24.6/11.2	22.9/23.0
C_{max}	μg/L	57.7/28.5	226/28.0	511/45.9	640/32.5
$C_{max,norm}$	kg/L	0.736/28.8	0.570/32.3	0.610/48.4	0.538/38.1
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	11.6/28.5	9.05/28.0	10.2/45.9	8.53/32.5
t_{max}[b]	h	0.500 (0.500-1.50)	1.00 (0.500-2.50)	0.500 (0.500-3.00)	0.750 (0.500-1.50)
$t_{1/2}$	h	5.57/24.0	8.80/38.5	9.46/24.2	9.69/35.8
CL/F	L/h	44.6/11.6	40.7/19.4	40.7/11.2	43.8/23.0
V_z/F	L	358/31.4	517/50.9	555/31.0	612/33.7
$A_{E,ur}$[c]	μg	171±129	NA	NA	NA
CL_R	L/h	1.24/79.4	NA	NA	NA

表 2.7.2.2-8 モリデュスタットを食後に単回投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%）（試験 15408）（続き）

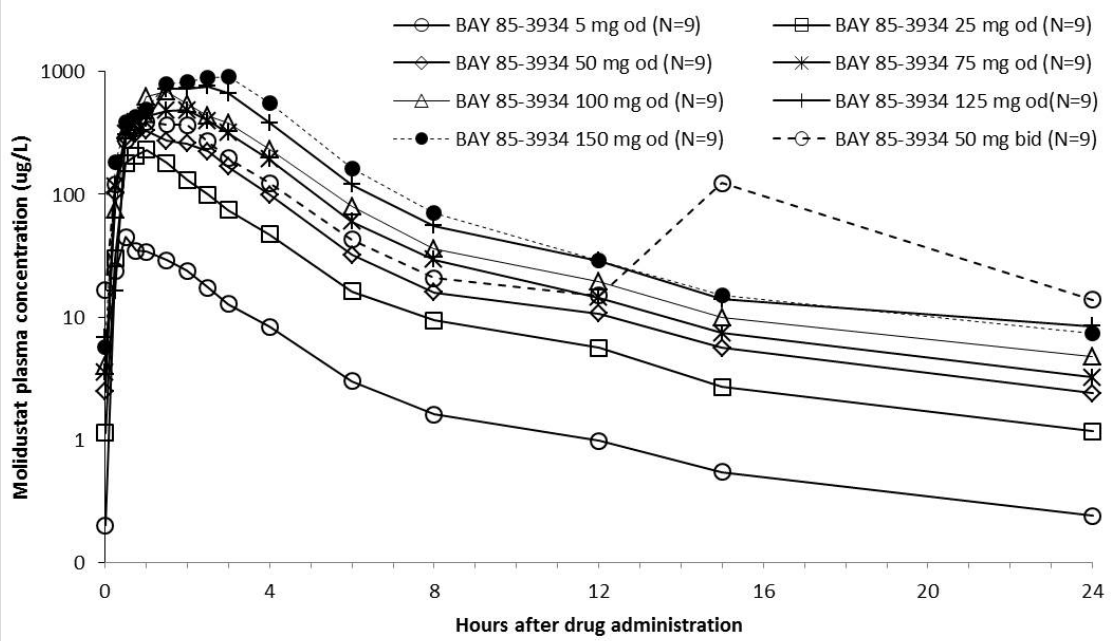
Parameter	Unit	100 mg od N=9	125 mg od N=9	150 mg od N=9	50 mg bid[a] N=9
AUC	μg·h/L	2510/20.8	3020/21.7	3780/17.6	1340/19.2
AUC_{norm}	kg·h/L	1.60/19.6	1.52/12.4	1.57/18.2	1.64/22.0
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	25.1/20.8	24.2/21.7	25.2/17.6	26.9/19.2
C_{max}	μg/L	988/49.2	1100/27.9	1220/21.4	622/46.7
$C_{max,norm}$	kg/L	0.628/49.6	0.556/25.7	0.508/20.4	0.760/45.3
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	9.88/49.2	8.83/27.9	8.16/21.4	12.4/46.7
t_{max}[b]	h	2.00 (0.500-4.00)	1.50 (0.500-4.00)	2.00 (0.250-4.00)	1.00 (0.500-2.00)
$t_{1/2}$	h	7.05/41.8	9.41/39.3	8.75/25.0	8.06/26.6
CL/F	L/h	39.8/20.8	41.4/21.7	39.7/17.6	37.2/19.2
V_z/F	L	405/61.3	562/54.9	501/31.7	433/34.7
$A_{E,ur}$[c]	μg	NA	NA	9100±4460	NA
CL_R	L/h	NA	NA	2.17/46.4	NA

NA: not applicable
a Treatment was given bid in multiple dose phase, but only as single dose on d0.
b median (range)
c arithmetic mean±SD
Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.4/5, 14.4/6

モリデュスタット（反復投与、第 6 日）

モリデュスタットを食後に 5 日間反復経口投与したとき（第 6 日）の血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.2.2-2 に、モリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-9 に示す。単回投与と反復投与後の血漿中モリデュスタット濃度は、同様の推移を示した。更に、トラフ濃度は試験期間中に変化しなかったことから、早期に定常状態に到達し、薬物動態パラメータを算出した第 6 日には、既に定常状態にあると考えられた。5 日間反復投与後の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は、投与量に依存して上昇した。投与量範囲では、薬物動態パラメータの対数変換値による分散分析（ANOVA）において、最高用量 150mg までの単回及び反復投与後のモリデュスタットの薬物動態パラメータ〔C_{max}、$C_{max,ss}$、AUC 及び $AUC(0\text{-}24)_{ss}$〕に用量比例性が認められた。50mg 1 日 2 回投与時と 100mg 1 日 1 回投与時の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ は同様の値を示した。反復投与後のモリデュスタットの尿中排泄率は、モリデュスタット投与量の 4.2%～4.9%で、単回投与時と同様に、未変化体での腎排泄量はわずかであることが示された。

反復投与後の蓄積を表す R_AC_{max} は、投与量により大きくばらついた（78.7%～141%）が、R_AAUC については 103%～121%の範囲であった。モリデュスタット 150mg 1 日 1 回の用量までは、投与量と蓄積率との間に明確な関連性はみられなかった。R_{LIN} は、101%～118%の範囲にあり、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。



BAY 85-3934: molidustat
Note: The LLOQ is 0.1 μg/L.
Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Figure 9-20

図 2.7.2.2-2 モリデュスタットを食後に 5 日間反復経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値）（試験 15408）

表 2.7.2.2-9 モリデュスタットを食後に 5 日間反復投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%）（試験 15408）

Parameter	Unit	5 mg od N=9	25 mg od N=9	50 mg od N=9	75 mg od N=9
$AUC(0\text{-}24^{a})_{ss}$	μg·h/L	120/11.9	657/19.6	1260/16.0	2030/28.3
$AUC_{norm,ss}$	kg·h/L	1.52/12.5	1.65/19.2	1.51/10.2	1.71/27.0
$AUC(0\text{-}24^{a})_{ss}/D$	$h/L \cdot 10^{-3}$	23.9/11.9	26.3/19.6	25.2/16.0	27.0/28.3
$C_{max,ss}$	μg/L	55.6/50.6	319/40.0	606/31.4	698/41.2
$C_{max,norm,ss}$	kg/L	0.709/ 51.6	0.804/ 42.5	0.723/ 32.7	0.588/ 41.0
$C_{max,ss}/D$	$1/L \cdot 10^{-3}$	11.1/50.6	12.8/40.0	12.1/31.4	9.31/41.2
$t_{max,ss}^{b}$	h	0.500 (0.250-2.00)	1.00 (0.500-2.50)	0.75 (0.500-2.50)	2.00 (0.500-2.00)
$t_{1/2,ss}$	h	6.25/37.4	6.20/54.1	7.87/66.0	6.52/32.1
CL_{ss}/F	L/h	41.8/11.9	38.1/19.6	39.7/16.0	37.0/28.3
$R_A AUC$	%	108/8.03	110/7.75	105/13.7	121/11.3
$R_A C_{max}$	%	96.3/28.8	141/55.8	119/36.0	109/23.9
R_{LIN}	%	107/7.15	107/8.08	103/12.7	118/11.4
$A_{E,ur,ss}^{c,d}$	μg	211/145	NA	NA	NA
$CL_{R,ss}^{d}$	L/h	1.43/86.2	NA	NA	NA

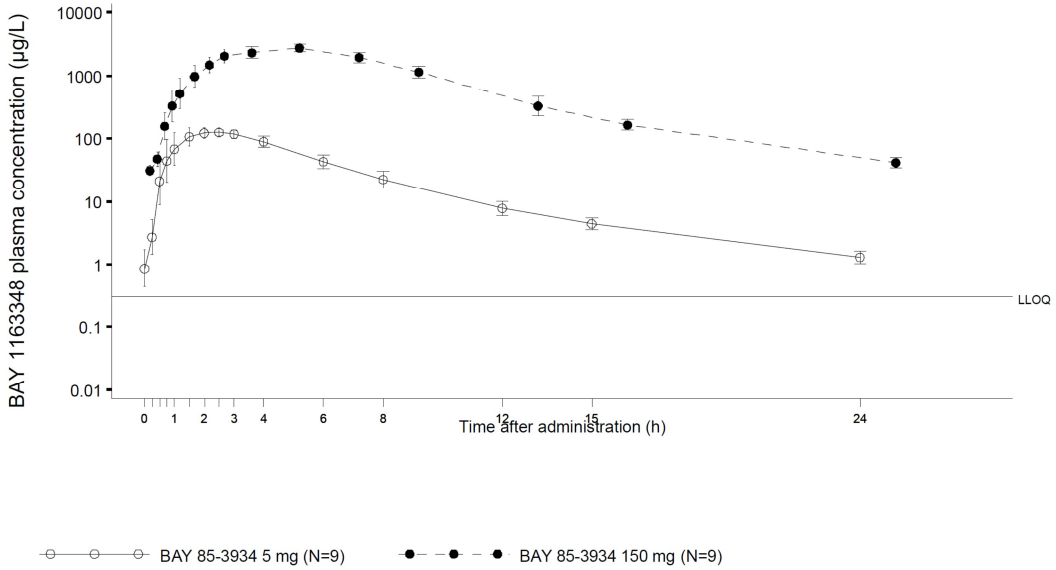
表 2.7.2.2-9 モリデュスタットを食後に 5 日間反復投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%）（試験 15408）（続き）

Parameter	Unit	100 mg od N=9	125 mg od N=9	150 mg od N=9	50 mg bid[a] N=9
$AUC(0\text{-}24^{a})_{ss}$	μg·h/L	2530/21.5	3140/22.1	4030/13.3	1370/21.6
$AUC_{norm,ss}$	kg·h/L	1.61/24.1	1.58/16.4	1.67/14.0	1.67/25.2
$AUC(0\text{-}24^{a})_{ss}/D$	$h/L \cdot 10^{-3}$	25.3/21.5	25.1/22.1	26.9/13.3	27.4/21.6
$C_{max,ss}$	μg/L	1008/55.5	953/29.5	1150/14.0	490/31.7
$C_{max,norm,ss}$	kg/L	0.640/ 52.8	0.480/ 24.2	0.477/ 12.1	0.598/ 35.6
$C_{max,ss}/D$	$1/L \cdot 10^{-3}$	10.1/55.5	7.63/29.5	7.68/14.0	9.79/31.7
$t_{max,ss}$[b]	h	1.50 (0.500-3.00)	2.00 (0.500-2.50)	2.50 (2.00-3.00)	1.50 (0.500-2.00)
$t_{1/2,ss}$	h	7.45/30.0	8.26/42.4	6.90/25.8	4.27/24.9
CL_{ss}/F	L/h	39.5/21.5	39.8/22.1	37.2/13.3	36.5/21.6
$R_A AUC$	%	103/9.28	106/13.0	109/9.29	109/12.1
$R_A C_{max}$	%	102/43.7	86.4/42.8	94.0/17.2	78.7/37.5
R_{LIN}	%	101/9.45	104/13.1	107/8.81	102/12.0
$A_{E,ur,ss}$[c,d]	μg	NA	NA	7320/4700	NA
$CL_{R,ss}$[d]	L/h	NA	NA	1.38/115	NA

ss: at steady state
a For the treatment 50mg bid: AUC(0-12) was employed instead of AUC(0-24). The first dosing interval 1-12h was used for calculation of PK parameter following 50mg bid.
b median (range), c arithmetic mean/SD, d d6
Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.4/5, 14.4/6

M-1（単回及び反復投与）

モリデュスタット投与後の血漿中 M-1 濃度は、5 及び 150mg 投与時において検討した。5 日間反復投与後の第 6 日の血漿中 M-1 濃度推移を図 2.7.2.2-3 に示す。



BAY 85-3934: molidustat, BAY 1163348: M-1
Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Figure 14.4/2

図 2.7.2.2-3　モリデュスタット 5 及び 150mg を食後に反復投与したときの血漿中 M-1 濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（試験 15408）

単回投与したときの M-1 の生成は、食後投与及び絶食下投与のいずれの場合も速やかで、投与 3～4 時間後に最高血漿中濃度に到達し、いずれの投与量でも単回及び反復投与後の血漿中 M-1 濃度推移は同様であった。

M-1 のパラメータは、第 0 日の食後投与後及び第 2 日の絶食下投与後、並びに第 6 日の反復投与後に測定した。モリデュスタット 5 及び 150mg を単回投与したとき、及び 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-10 に示す。単回投与後の M-1 の AUC 及び C_{max} は、投与量に依存して増加を示した。1 日 1 回反復投与後の定常状態において、M-1 の曝露量（AUC）は単回投与と同様であった。AUC に基づいて算出した metabolic ratio（M-1／未変化体）は、2.87～3.77 で、モリデュスタットの血漿中曝露量に比べ M-1 の曝露量が大きいことが示された。

M-1 は血漿中から速やかに消失し、$t_{1/2}$ は 4.43～6.81 時間であった。単回投与の場合、モリデュスタット投与量の 83.9%～102%が M-1 として尿中に排泄され、反復投与の場合 68.3%～98.2%が M-1 として、尿中に排泄された。このことから、M-1 への代謝及びそれに続く尿中への排泄がモリデュスタットの主要消失経路であることが示された。

M-1 の蓄積率（R_AAUC：102%及び 105%、R_AC_{max}：101%及び 96.5%）から、血漿中に M-1 は蓄積しないことが示された。R_{LIN}が、それぞれ 101%（5mg 1 日 1 回）及び 103%（150mg 1 日 1 回）であり、M-1 の薬物動態は時間に対して線形であることが示された。

表 2.7.2.2-10 モリデュスタットを単回及び反復投与後の M-1 の薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%）（試験 15408）

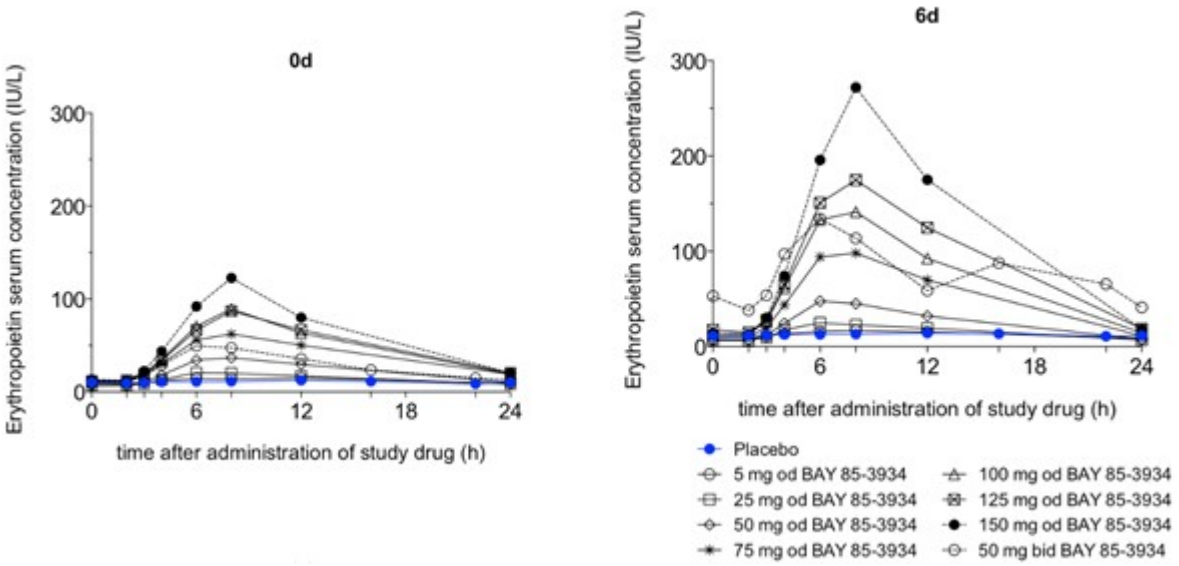
Single dose on 0d (fed state) and, where indicated, on 2d[a] (fasted state)				Multiple dosing on 6d (fed state)		
Parameter	Unit	5 mg N=9	150 mg N=9	Parameter	5 mg od N=9	150 mg od N=9
AUC	µg·h/L	661 / 14.3	17500 / 11.9	$AUC(0\text{-}24)_{ss}$	664 / 14.4	18000 / 10.5
AUC_{norm}	kg·h/L	5.40 / 18.2	4.65 / 11.4	$AUC_{norm,ss}$	5.43 / 16.8	4.79 / 11.6
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	84.7 / 14.3	74.8 / 11.9	AUC_{ss}/D	85.2 / 14.4	77.1 / 10.5
C_{max}	µg/L	135 / 17.2	2950 / 15.9	$C_{max,ss}$	136 / 16.2	2850 / 14.2
C_{max} (2d)	µg/L		2950 / 12.2			
$C_{max,norm}$	kg/L	1.10 / 16.0	0.785 / 15.3	$C_{max,norm,ss}$	1.11 / 17.2	0.758 / 11.3
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	17.3 / 17.2	12.6 / 15.9	$C_{max,ss}/D$	17.5 / 16.2	12.2 / 14.2
t_{max}[b]	H	2.00 (1.50-3.00)	3.00 (2.50-4.00)	$t_{max,ss}$[b]	2.50 (1.00-3.00)	4.00 (3.00-4.00)
t_{max}[b] (2d)	h		3.00 (1.50-4.00)			
$t_{1/2}$	h	4.43 / 19.6	6.81 / 24.4	$t_{1/2,ss}$	5.32 / 33.9	5.43 / 20.4
Metabolic ratio		3.77/ 19.1	2.97/ 20.0	Metabolic $ratio_{ss}$	3.56/ 17.7	2.87/ 14.9
$A_{E,ur}$[c]	µg	6550 / 1040	239000/ 30200	$A_{E,ur,ss}$[c]	5410 / 862	238000 / 65100
CL_R	L/h	9.81 / 23.4	13.6 / 18.5	$CL_{R,ss}$	8.03 / 25.0	12.7 / 33.6
				R_AAUC(%)	101.7 / 4.84	105 / 8.21
				R_ACmax (%)	101 / 13.7	96.5 / 19.1
				R_{LIN} (%)	101 / 5.04	103 / 8.40

a first dose of multiple dosing phase
b median (range)
c arithmetic mean/SD
Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.4/5, 14.4/6

薬力学の結果：モリデュスタット又はプラセボ単回投与後（第 0 日）、及び反復投与後（第 6 日）の血清中 EPO 濃度推移を図 2.7.2.2-4 に示す。EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)を表 2.7.2.2-11 に示す。単回投与後の t_{max}（中央値）は、6～8 時間（5mg 1 日 1 回投与時の 12 時間を除く）であった。反復投与後の $t_{max,ss}$（中央値）も、6～8 時間であった。プラセボ及び 5mg 単回投与時は 12 時間であった。単回投与 48 時間後には血清中 EPO 濃度はベースライン値まで低下した。50mg 1 日 2 回では、血清中 EPO のトラフ濃度はベースライン値より高値を維持した。

単回投与後の血清中 EPO 濃度の絶対値及びベースライン値に対する比に基づく C_{max} は、概して投与量に依存して上昇した。モリデュスタット反復投与後では、EPO の $C_{max,ss}$ は概して単回投与後の C_{max} より高値を示した。C_{max} と $C_{max,ss}$ の差は、投与量に依存して大きくなった。50mg 1 日 2 回投与時の EPO の $C_{max,ss}$ の絶対値は、100mg 1 日 1 回と同様で（135 及び 148IU/L）、50mg 1 日 1 回投与時の EPO $C_{max,ss}$（48.7IU/L）より明らかに高値を示した。

モリデュスタット単回及び反復投与後の EPO の AUC(0-24)及びベースライン値からの差の AUC(0-24)は、投与量に依存して増加した。反復投与後の定常状態での EPO の AUC(0-24)は、概して単回投与時より高値を示した。更に、定常状態と単回投与時の AUC(0-24)の差は、投与量に依存して大きくなった。50mg 1 日 2 回投与では、EPO の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ は 1,650IU/L·h で、100mg 1 日 1 回（1,390IU/L·h）と 125mg 1 日 1 回（1,800IU/L·h）の間の値を示した。



BAY 85-3934: molidustat
Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Figure 9-2

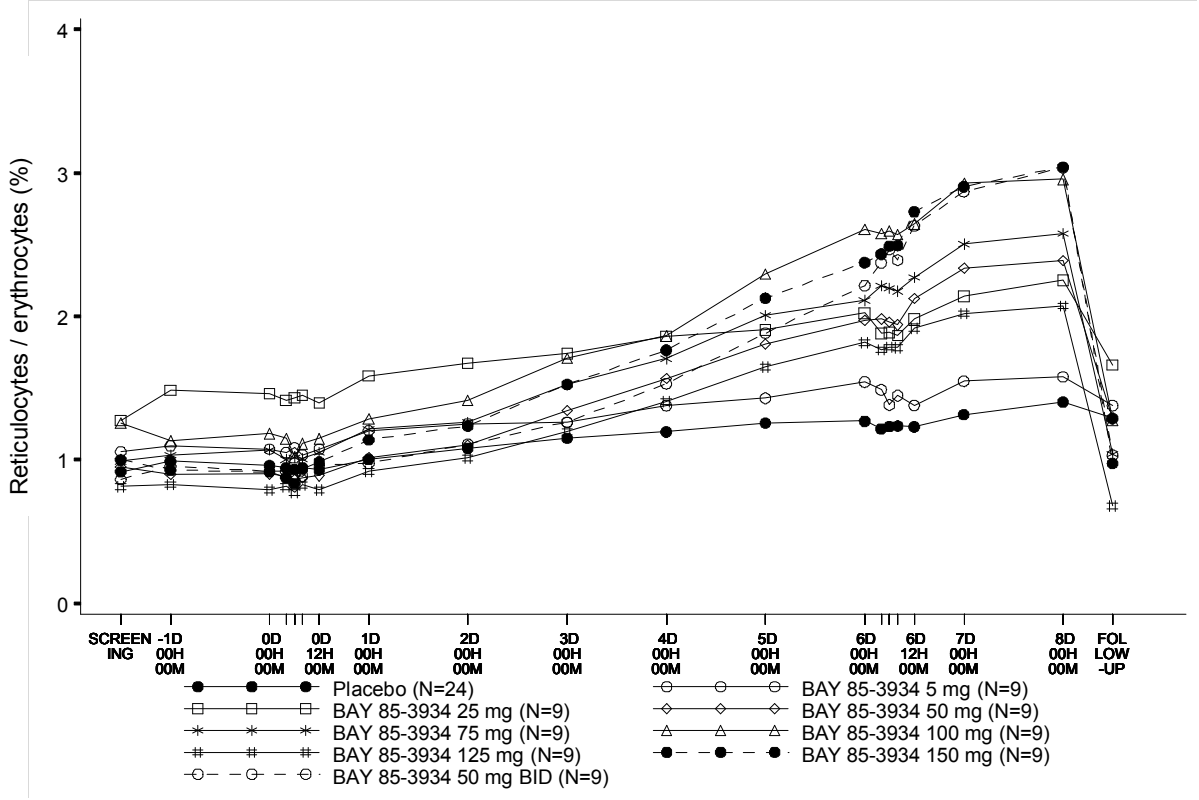
図 2.7.2.2-4 モリデュスタット又はプラセボを、単回（第 0 日）及び反復投与（第 6 日）したときの血清中 EPO 濃度推移（幾何平均値、PDS、N＝96）（試験 15408）

表 2.7.2.2-11 モリデュスタット又はプラセボを、単回（第 0 日）及び反復投与（第 6 日）したときの EPO 最高血清中濃度（Cmax 及び Cmax,ss）及び EPO AUC〔AUC(0-24)及び AUC(0-24)ss〕（幾何平均値／幾何 CV%、PDS）（試験 15408）

Treatment	N	C_{max} (0d)	$C_{max,ss}$ (6d)	AUC(0-24) on 0d	$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ on 6d
		Absolute value (IU/L)		Absolute value (IU/L·h)	
Placebo	24	12.89 / 21.16	14.60 / 26.84	270.4 / 21.84	307.3 / 27.48
5 mg od molidustat	9	15.79 / 38.90	17.21 / 42.25	299.6 / 36.58	310.7 / 39.89
25 mg od molidustat	9	21.25 / 50.61	25.48 / 59.86	342.7 / 53.93	367.7 / 59.45
50 mg od molidustat	9	38.41 / 31.61	48.70 / 26.79	539.3 / 25.39	606.4 / 28.77
75 mg od molidustat	9	63.36 / 29.61	100.54 / 34.48	918.1 / 27.45	1232 / 31.19
100 mg od molidustat	9	90.26 / 32.57	147.71 / 38.36	1159 / 39.12	1696 / 44.10
125 mg od molidustat	9	87.70 / 40.31	174.64 / 42.28	1168 / 38.75	2112 / 47.01
150 mg od molidustat	9	122.67 / 24.49	271.83 / 37.67	1450 / 22.76	2916 / 36.65
50 mg bid[a] molidustat	9	50.77 / 39.76	134.77 / 43.31	667.2 / 36.67	1921 / 48.49
		Ratio-to-baseline		Absolute baseline-adjusted value (IU/L·h)	
Placebo	24	1.25 / 20.46	1.42 / 29.78	12.13 / 935.4	40.62 / 212.9
5 mg od molidustat	9	1.73 / 17.96	1.89 / 26.81	75.21 / 65.06	78.83 / 143.2
25 mg od molidustat	9	2.93 / 46.67	3.52 / 41.26	148.7 / 70.41	183.0 / 65.73
50 mg od molidustat	9	5.79 / 48.00	7.34 / 46.90	357.6 / 45.04	430.7 / 40.92
75 mg od molidustat	9	5.62 / 59.55	8.92 / 61.91	612.6 / 41.68	930.4 / 42.80
100 mg od molidustat	9	7.68 / 37.74	12.57 / 49.22	855.6 / 49.90	1387 / 52.41
125 mg od molidustat	9	7.42 / 41.66	14.77 / 45.17	861.8 / 46.85	1803 / 52.14
150 mg od molidustat	9	9.27 / 50.56	20.55 / 60.18	1102 / 33.13	2565 / 41.80
50 mg bid[a] molidustat	9	4.88 / 37.99	12.96 / 35.58	399.7 / 55.73	1653 / 54.78

a On 0d, 50mg drug or placebo was administered only once (in the morning). Bid administration is referred to only in the multiple dosing phase.
Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.2/4

モリデュスタット又はプラセボを単回及び反復投与後の網状赤血球／赤血球（%）の経時変化を図 2.7.2.2-5 に示す。モリデュスタット単回投与後の網状赤血球／赤血球（%）に臨床的に意味のある上昇はみられなかったが、反復投与後には、50mg 以上の用量で、プラセボに比べ上昇した。網状赤血球／赤血球（%）は、反復投与終了 1 日後（第 7 日）又は 2 日後（第 8 日）に最大値に達した。C_{max} のベースライン値に対する比は、プラセボ投与時の 1.53 に対し、モリデュスタット投与時には 1.58（25mg 1 日 1 回）～3.33（150mg 1 日 1 回）であった。上昇した網状赤血球／赤血球（%）は、フォローアップ検査時にはベースライン値付近まで回復した。



BAY 85-3934: molidustat
Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Figure 14.2/11

図 2.7.2.2-5 モリデュスタット又はプラセボを、単回及び反復投与したときの網状赤血球／赤血球（%）の経時変化（幾何平均値、PDS）（試験 15408）

2.7.2.2.2.2 日本人健康被験者を対象とした生物学的同等性及び食事の影響試験（試験 19405）

参照項目：2.7.6.5
5.3.1.2.4 PH-40791

試験デザイン：本試験は、日本人健康男性被験者を対象とした単施設、無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験であり、3 パートから構成された。パート 1 では、絶食下で 5mg 錠 5 錠及び 12.5mg 錠 2 錠を単回経口投与し、5mg 錠と 12.5mg 錠の生物学的同等性を検討した。パート 2 では、絶食下で 25mg 錠 3 錠及び 75mg 錠 1 錠を単回経口投与し、25mg 錠と 75mg 錠の生物学的同等性を検討した。パート 3 では、絶食下及び高カロリー・高脂肪朝食摂取後に 50mg 錠 1 錠を単回経口投与し、食事の影響を検討した。パート 1、2 及び 3 で、それぞれ 54、52 及び 12 例

の無作為割付けを行い、52、52 及び 12 例が治験薬投与を受け、薬物動態プロファイルが得られた 52、52 及び 12 例を薬物動態解析対象集団（PKS）とした。

薬物動態の結果：生物学的同等性及び食事の影響の評価結果については、2.7.1.2.5 に記載した。モリデュスタット 25、50 及び 75mg を単回経口投与したときのモリデュスタット及び M-1 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2-12、表 2.7.2.2-13 に示す。絶食下投与したとき、モリデュスタット及び M-1 の各投与量間で AUC/D 及び C_{max}/D は同様の値を示した。

表 2.7.2.2-12 モリデュスタット 25mg（5mg 錠、12.5mg 錠）及び 75mg（25mg 錠、75mg 錠）を絶食下に単回投与したとき、並びにモリデュスタット 50mg（50mg 錠）を絶食下又は高カロリー・高脂肪食後に単回投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%、PKS）（試験 19405）

		Treatments					
Parameter	Unit	12.5 mg x 2 N=50	5 mg x 5 N=52	25 mg x 3 N=50	75 mg x 1 N=51	50 mg under fasted N=12	50 mg under fed N=12
AUC/D	h/L	0.033/26.6	0.033/22.4 [b]	0.034/26.2	0.034/27.1 [c]	0.033/19.4	0.025/9.74
AUC	µg·h/L	813/26.6	818/22.4 [b]	2510/26.2	2510/27.1 [c]	1650/19.4	1270/9.74
C_{max}/D	/L	0.015/37.6	0.016/38.3	0.016/47.3	0.016/43.0	0.017/32.6	0.010/43.0
C_{max}	µg/L	370/37.6	412/38.3	1190/47.3	1190/43.0	842/32.6	496/43.0
t_{max} [a]	h	0.500 (0.25-3.00)	0.500 (0.25-3.00)	0.750 (0.25-3.00)	0.750 (0.25-4.00)	0.750 (0.50-3.00)	1.750 (0.50-4.00)
$t_{1/2}$	h	6.47/38.3	6.81/38.7 [b]	7.98/55.3	7.15/43.8 [c]	9.58/57.4	8.68/54.0

a median and range
b N=51
c N=50
Source: 5.3.1.2.4 PH-40791/Table 14.4/7, 14.4/9, 14.4/11, 14.4/13, 14.4/15, 14.4/17

表 2.7.2.2-13 モリデュスタット 25mg（5mg 錠、12.5mg 錠）及び 75mg（25mg 錠、75mg 錠）を絶食下に単回投与したとき、並びにモリデュスタット 50mg（50mg 錠）を絶食下又は高カロリー・高脂肪食後に単回投与したときの M-1 の薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%、PKS）（試験 19405）

		Treatments					
Parameter	Unit	12.5 mg x 2 N=50	5 mg x 5 N=52	25 mg x 3 N=50	75 mg x 1 N=51	50 mg under fasted N=12	50 mg under fed N=12
AUC/D	h/L	0.082/13.0	0.082/11.3 [b]	0.081/17.8	0.081/17.1 [c]	0.076/18.3	0.065/17.4
AUC	µg·h/L	3195/13.0	3195/11.3 [b]	9463/17.8	9447/17.1 [c]	5958/18.3	5065/17.4
C_{max}/D	/L	0.016/15.9	0.016/14.6	0.015/20.0	0.015/18.8	0.014/18.6	0.012/18.8
C_{max}	µg/L	612/15.9	625/14.6	1711/20.0	1738/18.8	1102/18.6	899/18.8
t_{max} [a]	h	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.50-4.00)	2.00 (1.50-4.00)	3.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.50-4.00)	3.00 (1.50-4.00)
$t_{1/2}$	h	6.38/45.8	6.72/43.9 [b]	7.64/54.0	6.81/46.4 [c]	7.94/36.5	7.56/46.7

a median and range
b N=51
c N=50
Source: 5.3.1.2.4 PH-40791/Table 14.4/8, 14.4/10, 14.4/12, 14.4/14, 14.4/16, 14.4/18

2.7.2.2.2.3 外国人健康被験者を対象とした単回投与用量漸増試験（試験 14626）

参照項目：2.7.6.6
5.3.3.1.1 PH-36702

試験デザイン：本試験は、白人健康男性被験者を対象としたヒト初回投与、Proof of Concept 試験で、モリデュスタット経口液剤を単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を検討する単施設、無作為化、単盲検、並行群間、プラセボ対照、用量漸増試験である。各ステップ 12 例（実薬 9 例、プラセボ 3 例）を無作為割付けし、10 時間以上の絶食後、モリデュスタット 5、12.5、25、37.5 及び 50mg をポリエチレングリコール（PEG）経口液剤として順次経口投与した。被験者 59 例に対して少なくとも 1 回の治験薬を投与し、そのうち 58 例を PDS、モリデュスタットを投与した 45 例を PKS とした。

薬物動態の結果：モリデュスタットを単回経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-14 に示す。モリデュスタットの AUC（幾何平均値）は投与量に依存して増加した。AUC/D（幾何平均値）は、5～37.5mg 投与後では 13.9～17.2h/L×10^{-3} の範囲であった。50mg 投与後では、22.2h/L×10^{-3} であり、高用量では用量比をわずかに上回って増加することが示された。モリデュスタットの C_{max}（幾何平均値）は投与量に依存して上昇し、C_{max}/D（幾何平均値）は投与量に関わらず同程度であり、C_{max} の用量比例性が示された。吸収は速やかで t_{max}（中央値）は 0.250（5mg 群）～0.750 時間（50mg 群）であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、4.64～10.4 時間であった。CL_R（幾何平均値）は 0.529～1.75L/h で、尿中排泄率（算術平均値）は投与量の 1.42%～3.58%と尿中排泄はわずかであった。

表 2.7.2.2-14 モリデュスタットを単回経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%、PKS）（試験 14626）

Parameter	Unit	Molidustat 5 mg N=9	Molidustat 12.5 mg N=9	Molidustat 25 mg N=9	Molidustat 37.5 mg N=9	Molidustat 50 mg N=9
AUC	μg·h/L	79.50 / 45.9	185.5 / 31.2	347.5 / 39.3	646.6 / 24.3	1108 / 19.5
AUC_{norm}	kg·h/L	1.230 / 40.9	1.210 / 33.5	1.126 / 35.7	1.396 / 21.7	1.735 / 21.1
AUC/D	h/L·10^{-3}	15.90 / 45.9	14.84 / 31.2	13.90 / 39.3	17.24 / 24.3	22.16 / 19.5
C_{max}	μg/L	56.52 / 44.4	140.2 / 41.3	234.1 / 40.7	319.6 / 26.2	559.3 / 25.9
$C_{max,norm}$	kg/L	0.8743 / 41.8	0.9143 / 45.5	0.7585 / 36.7	0.6898 / 24.5	0.8756 / 27.2
C_{max}/D	1/L·10^{-3}	11.30 / 44.4	11.21 / 41.3	9.360 / 40.7	8.520 / 26.2	11.19 / 25.9
t_{max}[a]	h	0.250 (0.250 - 0.500)	0.500 (0.333 - 0.750)	0.333 (0.333 - 0.750)	0.500 (0.333 - 1.000)	0.750 (0.167 - 1.500)
$t_{1/2}$	h	4.763 / 48.8	4.640 / 25.1	7.314 / 56.5	5.274 / 40.8	10.44 / 49.7
CL/F	L/h	62.89 / 45.9	67.38 / 31.2	71.94 / 39.3	57.99 / 24.3	45.13 / 19.5
$\%A_{E,ur}$[b]	%	3.581 / 2.08 [c]	1.720 / 1.41	3.474 / 3.64	1.424 / 1.22	1.973 / 1.43
CL_R	L/h	1.750 / 55.5 [c]	0.871 / 94.8	1.583 / 133	0.5296 / 130	0.6934 / 102

a median (range)
b arithmetic mean/SD
c N=8
Source: 5.3.3.1.1 PH-36702/Table 14.4/3, 14.4/4, 14.4/6, 14.4/8

薬力学の結果：モリデュスタット及びプラセボを単回経口投与したときの EPO の C_{max}(0-24)及び AUC(0-t_{last})を表 2.7.2.2-15 に示す。モリデュスタット群では、EPO の C_{max} 及び C_{max}(0-24)のベースライン値に対する比（幾何平均値）はおおむね投与量に依存して上昇し、50mg 群で最高値（39.8IU/L）を示した。モリデュスタット群の t_{max}（中央値）は 12 時間（範囲：4～16 時間）であった。血清中 EPO 濃度の絶対値及びベースライン値との差により求めた AUC(0-t_{last})（幾何平均値）は投与量に依存して増加し、プラセボ群（69.87IU/L·h）と比較して、50mg 群では 422.6IU/L·h と高値を示した。

表 2.7.2.2-15 モリデュスタット及びプラセボを単回経口投与したときの EPO の C_{max}(0-24)及び AUC(0-t_{last})（幾何平均値／幾何 CV%、PPS）（試験 14626）

Molidustat	N	C_{max}(0-24)		AUC(0-t_{last})	
		Absolute concentration (IU/L)	Relative change from baseline	Absolute values (IU/L·h)	Change from baseline (IU/L·h)
Placebo	14	14.77 / 28.35	1.430 / 25.12	575.4 / 32.54	69.87 / 87.16
5 mg	9	16.52 / 30.96	1.719 / 26.07	541.3 / 23.42	76.76 / 88.64
12.5 mg	8	18.09 / 19.35	1.667 / 21.46	588.8 / 22.89	78.44 / 78.81
25 mg	9	20.56 / 29.21	2.093 / 27.10	636.6 / 35.76	155.04 / 49.62
37.5 mg	9	22.84 / 33.67	2.042 / 29.75	699.3 / 25.21	161.36 / 69.94
50 mg	9	39.80 / 51.73	3.591 / 26.51	966.8 / 54.45	422.62 / 57.28

Source: 5.3.3.1.1 PH-36702/Table 14.2/5

2.7.2.2.2.4 外国人健康被験者を対象とした単回投与用量漸増試験（試験 15558）

参照項目：2.7.6.7

5.3.3.1.2 PH-37401

試験デザイン：本試験は、白人健康男性被験者を対象とした無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増試験である。モリデュスタット 5 及び 20mg 錠を用いて 50、75、100、125 及び 180mg を単回経口投与したときのモリデュスタットの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を検討した。被験者 55 例を 5 用量の実薬投与群とプラセボ投与群に無作為割付けし、41 例にモリデュスタット、14 例にプラセボを投与した。すべての被験者は治験実施計画書から逸脱することなく試験を完了した。TEAE（洞性頻脈及び高血圧）を発現した 1 例、及び血清中 EPO 濃度の異常値を示した 1 例を除く 53 例を限定薬力学解析対象集団（rPDS）とし、41 例を PKS とした。

薬物動態の結果：モリデュスタットを単回経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-16 に示す。モリデュスタットの AUC（幾何平均値）及び C_{max}（幾何平均値）は、投与量に依存して増加し、AUC 及び C_{max} に用量比例性が認められた。モリデュスタットの吸収は速やかで、t_{max}（中央値）は 0.500～1.00 時間であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、投与量に関わらず、5.96～9.96 時間であった。CL_R（幾何平均値）は 0.620～2.52L/h、尿中排泄率%$A_{E,ur}$（算術平均値）は 2.04～5.63%であり、尿中排泄率は小さかった。

表 2.7.2.2-16 モリデュスタットを単回経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%、PKS）（試験 15558）

Parameter	Unit	50 mg N=9	75 mg N=9	100 mg N=7	125 mg N=8	180 mg N=8
AUC	μg·h/L	847/35.3	1430/29.3	1450/16.4	2870/41.2	3560/33.4
AUC_{norm}	kg·h/L	1.42/41.5	1.62/29.6	1.24/15.8	1.80/37.9	1.62/30.2
AUC/D	h/L·10^{-3}	16.9/35.3	19.1/29.3	14.5/16.4	23.0/41.2	19.8/33.4
C_{max}	μg/L	478/49.3	921/66.8	840/29.9	1480/71.7	1580/79.6
$C_{max,norm}$	kg/L	0.802/53.9	1.04/64.5	0.719/27.6	0.925/70.6	0.721/71.4
C_{max}/D	1/L·10^{-3}	9.55/49.3	12.3/66.8	8.40/29.9	11.8/71.7	8.80/79.6
t_{max}[a]	h	1.00 (0.500-2.00)	0.500 (0.250-3.00)	0.500 (0.500-0.750)	0.500 (0.500-2.00)	0.617 (0.233-3.02)
$t_{1/2}$	h	6.58/46.3	8.39/71.3	9.96/48.8	7.91/73.6	5.96/22.8
CL/F	L/h	59.0/35.3	52.4/29.3	69.1/16.4	43.6/41.2	50.5/33.4
%$A_{E,ur}$[b]	%	2.65±1.84			2.04±1.83	5.63±2.86
CL_R	L/h	1.22/97.5			0.620/109	2.52/49.6

a median (range)

b arithmetic mean±arithmetic SD

Source: 5.3.3.1.2 PH-37401/Table 14.4/12

モリデュスタットを単回経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-17 に示す。M-1 の AUC（幾何平均値）及び C_{max}（幾何平均値）は投与量に依存して増加し、検討した用量範囲では、用量比例性が示された。M-1 の t_{max}（中央値）は、2.00～3.00 時間であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、5.62～7.26 時間であった。CL_R（幾何平均値）は、8.20～10.4L/h であり、M-1 の尿中排泄率%$A_{E,ur}$（算術平均値）は 66.8～81.6%であった。

モリデュスタットと M-1 の AUC に基づいて算出した metabolic ratio は 3.85～4.63 であり、モリデュスタットに比べ M-1 の曝露量が大きいことが示された。

表 2.7.2.2-17 モリデュスタットを単回経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%、PKS）（試験 15558）

Parameter	Unit	50 mg N=9	125 mg N=8	180 mg N=8
AUC	μg·h/L	6120/8.90	17800/21.6	19700/9.84
AUC_{norm}	kg·h/L	6.58/15.9	7.12/21.4	5.74/16.5
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	78.4/8.90	91.1/21.6	70.1/9.84
C_{max}	μg/L	1210/17.3	2720/16.0	3510/14.7
$C_{max,norm}$	kg/L	1.30/23.5	1.09/20.7	1.02/17.4
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	15.5/17.3	13.9/16.0	12.5/14.7
t_{max}[a]	h	2.00 (1.50-4.00)	2.50 (1.50-4.15)	3.00 (1.25-4.00)
$t_{1/2}$	h	5.87/47.3	7.26/63.5	5.62/30.4
Metabolic ratio[c]		4.63/34.9	4.00/22.0	3.85/32.3
$\%A_{E,ur}$[b]	%	81.6±3.28	74.8±6.34	66.8±8.95
CL_R	L/h	10.4/10.8	8.20/16.9	9.45/20.9

a median (range), b arithmetic mean±arithmetic SD, c N=7
Source: 5.3.3.1.2 PH-37401/Table 14.4/13, 14.4/18

薬力学の結果：

モリデュスタット及びプラセボを単回経口投与したときの EPO の C_{max}(0-24)及び AUC(0-24)を表 2.7.2.2-18 に示す。EPO の C_{max}(0-24)のベースライン値に対する比は、プラセボ投与時では 1.21 であったのに対し、モリデュスタットを 50～180mg の範囲で単回投与したときでは、2.60～7.49 であった。この上昇はおおむね投与量に依存していたが、ベースライン値に対する比に基づく C_{max} は、100mg 群に比べ 75mg 群で大きく、また 125mg 群と 180mg 群で同程度であった。絶対値及びベースライン値からの差に基づく EPO の AUC(0-24)（幾何平均値）は、概して投与量に依存して増加したが、180mg 群（1,112IU/L·h）に比べ 125mg 群（1,318IU/L·h）で大きく、100mg 群（682.7IU/L·h）に比べ 75mg 群（923.5IU/L·h）で大きかった。モリデュスタット及びプラセボを単回経口投与したときの EPO の t_{max}（中央値）は、8～12 時間であった。

表 2.7.2.2-18 モリデュスタット及びプラセボを単回経口投与したときの EPO の C_{max}(0-24)及び AUC(0-24)（幾何平均値／幾何 CV%、PDS）（試験 15558）

		C_{max}(0-24)		AUC(0-24)	
Molidustat	N	Absolute concentration (IU/L)	Relative change from baseline (ratio to baseline)	Absolute value (IU/L·h)	Baseline-adjusted value (IU/L·h)
Placebo	14	14.17 / 28.28	1.21 / 22.22	270.5 / 37.32	Not defined
50 mg	9	30.70 / 32.11	2.60 / 23.58	514.2 / 27.79	220.3 / 47.42
75 mg	8	56.58 / 47.22	4.63 / 24.55	923.5 / 50.53	622.8 / 56.39
100 mg	7	45.59 / 37.78	3.91 / 31.78	682.7 / 32.55	390.6 / 42.89
125 mg	8	86.56 / 58.46	7.49 / 37.74	1318 / 55.00	1021 / 66.76
180 mg	7	73.27 / 45.99	7.45 / 41.44	1112 / 39.78	860.7 / 46.87

Source: 5.3.3.1.2 PH-37401/Table 14.2/14, 14.2/16, 14.2/18, 14.2/20, 14.2/22

2.7.2.2.2.5 外国人健康被験者を対象とした単回／反復投与用量漸増試験（試験 15512）

参照項目：2.7.6.8
5.3.3.1.3 PH-36800

試験デザイン：本試験は、白人健康男性被験者を対象として、モリデュスタットを単回及び反復投与したときの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増第 I 相試験である。被験者を、各用量 12 例（実薬 9 例、プラセボ 3 例）に無作為割付けし、モリデュスタット 5 及び 20mg 錠を用いて、5、10、25 及び 50mg の用量で食後に経口投与（第 1 日）した。初回投与後 48 時間の休薬期間を設け、その後 1 日 1 回 5 日間の反復投与（第 3～7 日）を行った。被験者 48 例に対して、モリデュスタット（36 例）及びプラセボ（12 例）を投与した。全 48 例を PDS とし、モリデュスタットの投与を受けた 36 例を PKS とした。

薬物動態の結果：

<u>モリデュスタット</u>

モリデュスタットを単回経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-19 に示す。モリデュスタット 5～50mg を単回投与したとき、AUC 及び C_{max}（幾何平均値）は投与量に依存して増加した。AUC/D 及び C_{max}/D は 5～25mg 投与時まで、ほぼ一定の値を示し、AUC 及び C_{max} の用量比例性が示されたが、50mg 投与時では用量比を超える増加を示した。t_{max}（中央値）は、1～2 時間であったことから、吸収は速やかであった。尿中排泄量は、50mg 投与時のみ測定した。モリデュスタットは、投与後 48 時間までに 2.34%（算術平均値）が排泄され、CL/F が 58.0L/h であったのに対し、腎クリアランス（CL_R）は極めて小さかった（CL_R：1.20L/h）。

モリデュスタットを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-20 に示す。AUC(0-24)$_{md}$ 及び $C_{max,md}$ は、投与量に依存して増加した。AUC(0-24)$_{md}$/D 及び $C_{max,md}$/D は、ほぼ一定の値を示し、用量比例性が示された。$t_{1/2}$（幾何平均値）及び $t_{max,md}$（中央値）は、単回投与時と同様であった。R_AAUC は 86.5%～109%、$R_A C_{max}$ は、68.0%～104%であった。また、R_{LIN} が 84.6%～107.5%であり、5～50mg の用量範囲で時間に対し線形であることが示された。モリデュスタットの尿中排泄は少なく、投与後 24 時間の尿中排泄率（算術平均値）は 1.75%、CL_R は 0.781L/h で、CL_{md}/F の 68.6L/h に比べ極めて小さかった。

表 2.7.2.2-19 モリデュスタットを単回経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%、PKS）（試験 15512）

Parameter	Unit	Molidustat 5 mg N=9	Molidustat 10 mg N=9	Molidustat 25 mg N=9	Molidustat 50 mg N=9
AUC	μg·h/L	67.71/28.88	127.0/28.36	300.1/16.43	862.0/34.41
AUC_{norm}	kg·h/L	1.033/23.64	1.004/22.62	0.9801/11.81	1.413/33.15
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	13.54/28.88	12.70/28.36	12.00/16.43	17.24/34.41
C_{max}	μg/L	18.33/32.70	38.60/74.95	89.81/36.38	328.9/60.85
$C_{max,norm}$	kg/L	0.2796/35.56	0.3050/73.85	0.2934/35.60	0.5393/60.89
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	3.665/32.70	3.860/74.95	3.593/36.38	6.579/60.85
t_{max} [a]	h	2.000 (0.50 – 4.00)	2.000 (0.50 – 4.00)	2.000 (0.50 – 4.00)	1.000 (0.50 – 6.00)
$t_{1/2}$	h	3.903/27.14	5.204/43.68	6.124/42.36	7.444/26.62
CL/F	L/h	73.85/28.88	78.73/28.36	83.32/16.43	58.00/34.41
$\%A_{E,ur}$ [b]	%	-	-	-	2.336±1.299
CL_R	L/h	-	-	-	1.202/43.58

a median (range)
b arithmetic mean ± arithmetic standard deviation
Source: 5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.4/5, 14.4/6, 14.4/9

表 2.7.2.2-20 モリデュスタットを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%、PKS）（試験 15512）

Parameter	Unit	Molidustat 5 mg N=9	Molidustat 10 mg N=9	Molidustat 25 mg N=9	Molidustat 50 mg N=9
$AUC(0\text{-}24)_{md}$ [a]	μg·h/L	72.77/31.77	134.9/31.03	280.6/22.09	729.0/32.73
$AUC(0\text{-}24)_{md,norm}$ [a]	kg·h/L	1.110/26.41	1.066/27.92	0.9165/20.23	1.195/31.35
$AUC(0\text{-}24)_{md}/D$ [a]	$h/L \cdot 10^{-3}$	14.55/31.77	13.49/31.03	11.22/22.09	14.58/32.73
$C_{max,md}$	μg/L	19.14/41.19	35.93/54.12	92.13/58.88	223.8/44.93
$C_{max,md,norm}$	kg/L	0.2920/34.42	0.2839/54.32	0.3009/60.31	0.3669/49.27
$C_{max,md}/D$	$1/L \cdot 10^{-3}$	3.827/41.19	3.593/54.12	3.685/58.88	4.476/44.93
$t_{max,md}$ [b]	h	2.000 (1.00 – 4.00)	2.000 (0.50 – 4.00)	2.000 (0.50 – 4.00)	2.000 (0.25 – 4.00)
$t_{1/2}$	h	4.845/13.58	5.768/36.65	5.383/19.14	4.829/10.90
CL_{md}/F	L/h	68.71/31.77	74.11/31.03	89.09/22.09	68.59/32.73
R_{LIN}	%	107.5/15.72	106.2/14.85	93.52/16.52	84.57/12.67
R_AC_{max}	%	104.4/47.36	93.10/66.06	102.6/53.44	68.03/67.87
R_AAUC	%	108.6/15.59	108.3/14.94	95.79/16.68	86.53/13.04
$\%A_{E,ur}$ [c]	%	-	-	-	1.753±1.585
CL_R	L/h	-	-	-	0.7810/98.43

a $AUC(0\text{-}24)_{md}$ and $AUC(0\text{-}24)_{md,norm}$ are indicated as $AUC(144\text{-}168)_{md}$ and $AUC(144\text{-}168)_{md,norm}$, respectively
b median (range)
c arithmetic mean ± arithmetic standard deviation
Source: 5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.4/5, 14.4/6, 14.4/10

M-1

モリデュスタット 50mg を単回経口投与及び 5 日間反復経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-21 に示す。50mg 投与時の M-1 の AUC（幾何平均値）は、6,690μg·h/L、C_{max}（幾何平均値）は 1,100μg/L で、50mg 投与時のモリデュスタット（AUC：862μg·h/L、C_{max}：329μg/L）に比べ曝露量は大きかった。単回投与後の AUC(0-24)に対する反復投与後の $AUC(0-24)_{md}$ の比は 0.979、単回投与後の C_{max} と反復投与後の $C_{max,md}$ の比が 1.02 であったことから、モリデュスタットと同様に、M-1 は反復投与によって血漿中に蓄積しないことが明らかとなった。t_{max}（中央値）及び $t_{max,md}$ はいずれも 4.00 時間で、モリデュスタット（1.00 時間）に比べて遅かった。M-1 の単回及び反復投与時の尿中排泄率は、それぞれ投与量の 81.7%、75.6%であったことから、M-1 は尿中排泄が主排泄経路であることが示された。

表 2.7.2.2-21 モリデュスタット（50mg）を単回及び 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%、PKS）（試験 15512）

Parameter	Unit	Single dose on day1 Molidustat 50 mg N=9	Parameter	Unit	Single dose on day7 Molidustat 50 mg N=9
AUC	μg·h/L	6685/18.39	$AUC(0-24)_{md}$ [c]	μg·h/L	6401/19.01
AUC_{norm}	kg·h/L	7.023/17.76	$AUC(0-24)_{md,norm}$ [c]	kg·h/L	10.49/16.97
AUC/D	h/L·10^{-3}	85.68/18.39	$AUC(0-24)_{md}/D$ [c]	h/L·10^{-3}	128.0/19.01
C_{max}	μg/L	1098/19.91	$C_{max,md}$	μg/L	1116/19.20
$C_{max,norm}$	kg/L	1.154/16.41	$C_{max,md,norm}$	kg/L	1.830/17.27
C_{max}/D	1/L·10^{-3}	14.08/19.91	$C_{max,md}/D$	1/L·10^{-3}	22.33/19.20
t_{max}[a]	h	4.000 (2.00 – 6.00)	$t_{max,md}$ [a]	h	4.000 (2.00 – 6.00)
$t_{1/2}$	h	6.148/12.39	$t_{1/2}$	h	3.326/9.02
$\%A_{E,ur}$ [b]	%	81.73±7.404	$\%A_{E,ur}$ [b]	%	75.57±13.24
CL_R	L/h	9.528/21.45	CL_R	L/h	9.070/22.71

a median (range)
b arithmetic mean ± arithmetic standard deviation
c $AUC(0-24)_{md}$ and $AUC(0-24)_{md,norm}$ are indicated as $AUC(144-168)_{md}$ and $AUC(144-168)_{md,norm}$, respectively.
Source: 5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.4/7, 14.4/8, 14.4/11, 14.4/12

薬力学の結果：血清中 EPO 濃度の絶対値に基づく AUC、C_{max} 及び t_{max} を表 2.7.2.2-22 に、血清中 EPO 濃度のベースライン値からの差より求めた AUC 及び C_{max} のベースライン値に対する比を表 2.7.2.2-23 に示す。モリデュスタット 5～50mg を単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度は、投与量に依存して上昇し、投与 8～12 時間後に最高値に到達し、投与 24 時間後にはベースライン値まで低下した。血清中 EPO 濃度のトラフ値は、ベースライン値と同様であった。血清中 EPO 濃度推移は、単回投与後及び反復投与後で同様であった。しかし、50mg 反復投与後の C_{max} は、単回投与に比べ高値を示した。したがって、ベースライン値からの差から求めた EPO AUC も、50mg 反復投与時に単回投与に比べ高値を示した。血清中 EPO 濃度のベースライン値に対する比の C_{max} は、単回投与後及び反復投与後に投与量に依存して上昇した。

表 2.7.2.2-22 モリデュスタット又はプラセボを単回経口投与及び 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの EPO（絶対値）の AUC、C_{max} 及び t_{max}（幾何平均値／幾何 CV%、PDS）（試験 15512）

Parameter (unit)	Placebo N=12	Molidustat 5 mg N=9	Molidustat 10 mg N=9	Molidustat 25 mg N=9	Molidustat 50 mg N=9
Single dose					
$AUC(0\text{-}24)_{sd}$ (IU/L·h)	274.5/22.73	363.7/15.32	411.9/32.58	446.4/21.77	652.5/24.03
$C_{max}(0\text{-}24)_{sd}$ (IU/L)	13.74/20.65	18.35/17.33	21.81/30.62	25.95/22.95	42.12/32.09
$t_{max}(0\text{-}24)_{sd}$ [a] (h)	12.00 (6.00 – 23.32)	12.00 (8.00 – 23.28)	12.00 (6.00 – 12.00)	8.000 (8.00 – 12.00)	8.000 (8.00 – 12.00)
Multiple dose					
$AUC(0\text{-}24)_{md}$ (IU/L·h)	262.3/22.56	330.8/20.22	403.2/28.52	433.0/14.69	841.9/34.53
$C_{max}(0\text{-}24)_{md}$ (IU/L)	13.07/24.16	17.03/21.22	21.74/23.62	27.33/22.51	57.71/40.98
$t_{max}(0\text{-}24)_{md}$ [a] (h)	12.00 (4.00 – 12.1)	8.000 (6.00 – 12.1)	8.000 (6.00 – 12.0)	8.000 (6.00 – 8.00)	8.000 (8.00 – 12.00)

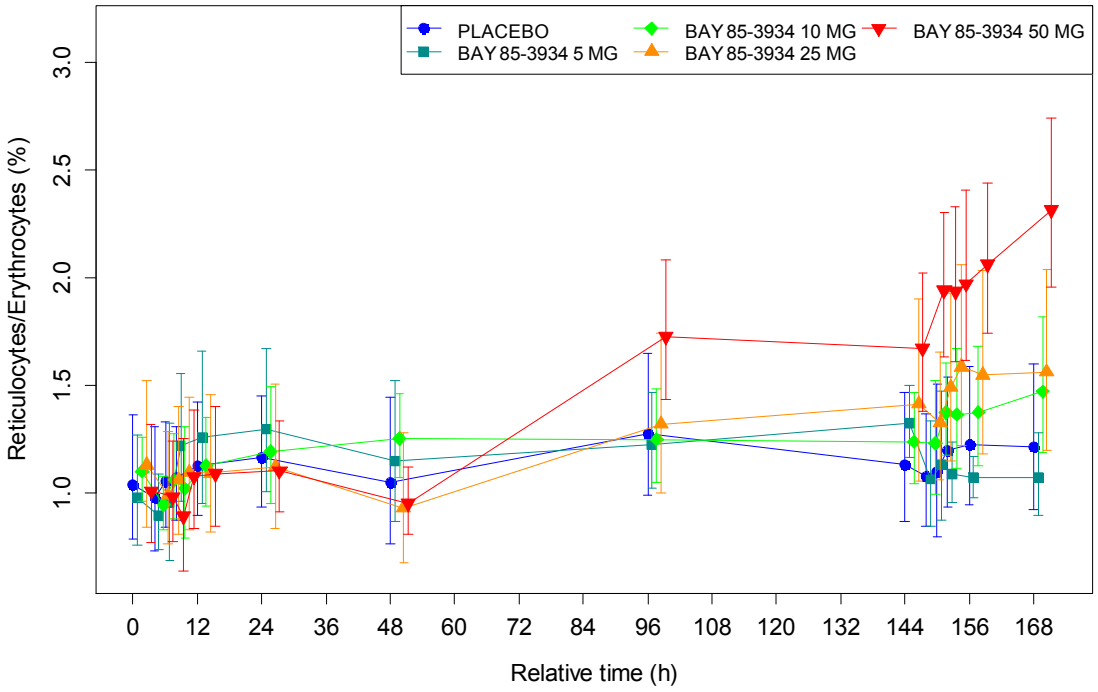
a median (range)
Source: 5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.2/13, 14.2/14, 14.2/15, 14.2/16, 14.2/32, 14.2/33

表 2.7.2.2-23 モリデュスタット又はプラセボを単回経口投与及び 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの EPO の AUC（ベースライン値からの差）及び C_{max}（ベースライン値に対する比）（幾何平均値／幾何 CV%、PDS）（試験 15512）

Parameter (unit)	Placebo N=12	Molidustat 5 mg N=9	Molidustat 10 mg N=9	Molidustat 25 mg N=9	Molidustat 50 mg N=9
Single dose					
$AUC(0\text{-}24)_{sd}$ (IU/L·h)	24.19/189.1	80.74/33.52	100.1/83.58	183.8/32.92	370.9/43.27
$C_{max}(0\text{-}24)_{sd}$	1.367/19.80	1.546/11.11	1.737/19.76	2.424/26.37	3.859/44.96
Multiple dose					
$AUC(0\text{-}24)_{md}$ (IU/L·h)	28.03/204.0	64.84/54.92	99.66/81.26	171.3/42.35	543.9/48.43
$C_{max}(0\text{-}24)_{md}$	1.301/23.66	1.434/19.68	1.731/17.42	2.554/27.05	5.287/49.39

Source: 5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.2/17, 14.2/18, 14.2/19, 14.2/20, 14.2/21, 14.2/22

モリデュスタット又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの網状赤血球／赤血球（%）の推移を図 2.7.2.2-6 に示す。モリデュスタット用量が 25mg までの網状赤血球／赤血球（%）の推移は、プラセボ投与時と同様であったが、50mg の反復投与時には、網状赤血球／赤血球（%）は、96 時間後には上昇し、168 時間後には約 2 倍となった。



BAY 85-3934: molidustat
Source: 5.3.3.1.3 PH-36800/Figure 9-5

図 2.7.2.2-6　モリデュスタット又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの網状赤血球／赤血球（%）の推移（幾何平均値／幾何 SD、PDS、N＝48）（試験 15512）

2.7.2.2.2.6　外国人健康被験者を対象とした単回／反復投与用量漸増試験（試験 16382）

参照項目：2.7.6.9
5.3.3.1.4 PH-37541

試験デザイン：本試験は、パート A 及びパート B から構成され、白人健康男性被験者を対象としてモリデュスタットを単回及び反復経口投与したときの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を検討する無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増第 I 相試験である。パート A では、100、150 及び 200mg を 1 日 1 回絶食下で経口投与した。パート B では、25、50 及び 75mg を朝夕 2 回 12 時間間隔で 1 日 2 回経口投与した。朝投与（1 回目）は絶食下で実施し、夕投与（2 回目）は夕食 2 時間後に経口投与した。パート A 及び B、いずれにおいても単回投与（第 1 日）の後、48 時間の休薬期間を設けて 7 日間の反復投与（第 3～9 日）を行った。被験者 95 例のうち 70 例がモリデュスタット、25 例がプラセボの投与を受けた。薬力学データが得られた 94 例を PDS、モリデュスタットの投与を受けた 70 例を PKS とした。

薬物動態の結果：

<u>モリデュスタット</u>

モリデュスタット 25～200mg を単回投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-24 に示す。モリデュスタット 25～200mg を絶食下で単回投与したとき、モリデュスタットの AUC 及び C_{max}（幾何平均値）は投与量に依存して増加した。AUC/D 及び C_{max}/D がほぼ一定であったことから、用量比例性が示された。t_{max}（中央値）は 0.500～0.750 時間であり、吸収は速やかであった。

表 2.7.2.2-24 モリデュスタット 25、50、75、100、150 及び 200mg を単回投与（第 1 日）したときの血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%、PKS、パート A）（試験 16382）

Parameter	Unit	25 mg BID N=11	50 mg BID N=15	75 mg BID N=11	100 mg OD N=11	150 mg OD N=11	200 mg OD N=11
AUC	μg·h/L	438 / 25.3	968 / 26.8	1170 / 31.0	2400 / 26.3	3440 / 21.1	4250 / 29.3
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	17.5 / 25.3	19.4 / 26.8	15.6 / 31.0	24.0 / 26.3	22.9 / 21.1	21.2 / 29.3
AUC_{norm}	kg·h/L	1.42 / 21.5	1.55 / 22.7	1.29 / 32.8	1.83 / 26.4	1.78 / 18.7	1.67 / 29.4
C_{max}	μg/L	227 / 48.1	654 / 36.6	705 / 55.3	1140 / 60.3	2130 / 45.2	2390 / 67.2
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	9.10 / 48.1	13.1 / 36.6	9.40 / 55.3	11.4 / 60.3	14.2 / 45.2	12.0 / 67.2
$C_{max,norm}$	kg/L	0.735 / 42.3	1.04 / 35.9	0.777 / 55.5	0.867 / 68.7	1.10 / 41.6	0.942 / 66.8
t_{max}[a]	h	0.750 (0.25-2.00)	0.500 (0.25-1.00)	0.500 (0.25-2.00)	0.500 (0.25-3.00)	0.500 (0.25-1.50)	0.500 (0.25-2.00)
$t_{1/2}$	h	5.90 / 41.4	8.41 / 75.3	8.54 / 68.4	9.79 / 48.0	9.95 / 56.5	12.1 / 54.9

a median (range)
Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.4/7, 14.4/11

モリデュスタット 100、150 及び 200mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与（第 9 日）したとき（パート A）、並びに 25、50 及び 75mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与（第 9 日）したとき（パート B）の定常状態での血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータを、それぞれ表 2.7.2.2-25 及び表 2.7.2.2-26 に示す。パート A において、モリデュスタット 100、150 及び 200mg を絶食下で 1 日 1 回 7 日間反復投与したとき、$AUC(0\text{-}24)_{md}$（幾何平均値）は投与量に依存して増加し、$AUC(0\text{-}24)_{md}/D$ はいずれの投与量でもほぼ一定の値を示した。1 日 1 回の反復投与後の $C_{max,md}$（幾何平均値）は投与量に依存して上昇し、$C_{max,md}/D$ はいずれの投与量においても同様であった。$t_{max,md}$（中央値）は 0.500～0.750 時間であり、単回投与後と同様であった。反復投与後の蓄積を表す R_AAUC（幾何平均値）は 1.03～1.07、R_AC_{max}（幾何平均値）は 0.902～1.05 であり、1 日 1 回の反復投与による蓄積はみられなかった。R_{LIN}（幾何平均値）は 1.01～1.04 であり、100、150 及び 200mg の用量における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。また、1 日 1 回の反復投与後の $t_{1/2,md}$（幾何平均値）は 9.39～10.3 時間であり、単回投与後と同様であったことから、モリデュスタットの薬物動態に時間依存性はみられないことが示された。パート B では R_AAUC（幾何平均値）は 0.944～0.990、R_AC_{max}（幾何平均値）は 0.762～0.784 であった。また、R_{LIN}（幾何平均値）は 0.898～0.940 であった。これらの結果から、モリデュスタット 25、50 及び 75mg の 1 日 2 回の反復投与では、血漿中モリデュスタットに蓄積はみられず、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。

表 2.7.2.2-25 モリデュスタット 100、150 及び 200mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与（第 9 日）したときの血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%、PKS、パート A）（試験 16382）

Parameter	Unit	100 mg OD N=11	150 mg OD N=11	200 mg OD N=11
$AUC(0\text{-}24)_{md}$	µg·h/L	2450 / 23.3	3590 / 24.5	4270 / 24.4
$AUC(0\text{-}24)_{md}/D$	$h/L \cdot 10^{-3}$	24.5 / 23.3	23.9 / 24.5	21.4 / 24.4
$AUC(0\text{-}24)_{md,norm}$	kg·h/L	1.87 / 22.4	1.86 / 23.8	1.68 / 26.5
$C_{max,md}$	µg/L	1020 / 52.1	2130 / 34.3	2510 / 31.9
$C_{max,md}/D$	$1/L \cdot 10^{-3}$	10.2 / 52.1	14.2 / 34.3	12.5 / 31.9
$C_{max,md,norm}$	kg/L	0.782 / 52.8	1.10 / 33.5	0.987 / 33.2
$t_{max,md}$[a]	h	0.750 (0.250 - 4.00)	0.500 (0.250 - 1.00)	0.500 (0.250 - 3.00)
$t_{1/2,md}$	h	9.39 / 39.5	10.3 / 78.1	10.0 / 63.7
$R_A AUC$		1.04 / 18.2	1.07 / 13.9	1.03 / 19.7
$R_A C_{max}$		0.902 / 56.8	0.997 / 37.8	1.05 / 74.5
R_{LIN}		1.02 / 17.6	1.04 / 12.7	1.01 / 19.7

a median (range)
Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.4/8, 14.4/11

表 2.7.2.2-26 モリデュスタット 25、50 及び 75mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与（第 9 日）したときの血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%、PKS、パート B）（試験 16382）

Parameter	Unit	25 mg BID N=11	50 mg BID N=12	75 mg BID N=10
Morning dose (8D00H00M)				
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	µg·h/L	406 / 29.4	854 / 21.9	1130 / 27.4
$AUC(0\text{-}12)_{md}/D$	$h/L \cdot 10^{-3}$	16.2 / 29.4	17.1 / 21.9	15.1 / 27.4
$AUC(0\text{-}12)_{md,norm}$	kg·h/L	1.31 / 21.4	1.36 / 23.8	1.26 / 26.9
$C_{max,md}$	µg/L	175 / 58.3	511 / 49.6	532 / 51.0
$C_{max,md}/D$	$1/L \cdot 10^{-3}$	6.99 / 58.3	10.2 / 49.6	7.09 / 51.0
$C_{max,md,norm}$	kg/L	0.565 / 52.4	0.815 / 50.5	0.588 / 50.4
$t_{max,md}$[a]	h	0.750 (0.500 - 3.00)	0.500 (0.250 - 3.00)	0.750 (0.500 - 3.00)
Evening dose (8D12H00M)				
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	µg·h/L	379 / 32.6	717 / 27.3	1070 / 26.5
$AUC(0\text{-}12)_{md}/D$	$h/L \cdot 10^{-3}$	15.2 / 32.6	14.3 / 27.3	14.3 / 26.5
$C_{max,md}$	µg/L	120 / 63.5	238 / 41.0	305 / 45.3
$C_{max,md}/D$	$1/L \cdot 10^{-3}$	4.80 / 63.5	4.77 / 41.0	4.06 / 45.3
$t_{max,md}$[a]	h	1.00 (1.00 - 2.00)	1.00 (1.00 - 2.02)	1.50 (1.00 - 4.00)
$t_{1/2,md}$	h	6.10 / 45.6	6.62 / 32.3	6.61 / 34.9
$R_A AUC$		0.984 / 14.0	0.944 / 19.5	0.990 / 14.4
$R_A C_{max}$		0.768 / 51.4	0.784 / 52.1	0.762 / 48.5
R_{LIN}		0.927 / 14.8	0.898 / 18.7	0.940 / 14.3

a median (range)
Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.4/8, 14.4/11

M-1

モリデュスタット 50、100 及び 200mg を第 1 日に単回投与したときの M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-27 に示す。モリデュスタット 50、100 及び 200mg を単回投与後の血漿中 M-1 の AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、投与量に依存して増加し、未変化体に比べ明らかに高値を示した。t_{max}（中央値）は 2.00～3.00 時間であった。第 1 日の単回投与後の M-1 の $t_{1/2}$（幾何平均値）は、7.87～10.3 時間であり、未変化体の $t_{1/2}$ と同様であった。第 1 日の単回投与後の metabolic ratio は 3.29～4.61 であり、未変化体の血漿中曝露量に比べ、M-1 の曝露量が大きいことが示された。

モリデュスタット 50mg を 1 日 2 回又は 100 及び 200mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの第 9 日（パート B は朝投与時）における M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-28 に示す。パート A における 1 日 1 回反復投与後の M-1 の $AUC(0\text{-}24)_{md}$ 及び $C_{max,md}$ の幾何平均値は、投与量に依存して増加し、単回投与後の AUC 及び C_{max} と比べ、1 日 1 回反復投与による明らかな増加はみられなかった。M-1 の $t_{max,md}$（中央値）及び $t_{1/2,md}$（幾何平均値）は単回投与後と同様であった。M-1 の R_AAUC（幾何平均値）は、1.03～1.05、R_AC_{max}（幾何平均値）は 0.973～0.988 であったことから、1 日 1 回反復投与による M-1 の蓄積はみられなかった。R_{LIN}（幾何平均値）は 1.00～1.03 であったことから、モリデュスタット 100 及び 200mg 反復投与後の M-1 の薬物動態は時間に対し線形であることが示された。モリデュスタット反復投与後の metabolic ratio は 3.31～4.66 であり、未変化体の血漿中曝露量に比べ、M-1 の曝露量が大きいことが示された。

表 2.7.2.2-27 モリデュスタット 50、100 及び 200mg を単回経口投与（第 1 日）したときの M-1 の薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%、PKS、パート A）（試験 16382）

Parameter	Unit	50 mg BID N=15	100 mg OD N=11	200 mg OD N=11
AUC	µg·h/L	6960 / 17.0	12300 / 15.1	25800 / 16.9
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	89.3 / 17.0	78.9 / 15.1	82.5 / 16.9
AUC_{norm}	kg·h/L	7.13 / 18.3	6.02 / 21.4	6.50 / 18.2
C_{max}	µg/L	1320 / 13.5	2100 / 13.7	4490 / 23.0
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	16.9 / 13.5	13.5 / 13.7	14.4 / 23.0
$C_{max,norm}$	kg/L	1.35 / 16.8	1.03 / 20.8	1.13 / 22.9
t_{max}[a]	h	2.00 (1.00 - 4.00)	3.00 (1.50 - 4.00)	3.00 (1.50 - 3.00)
$t_{1/2}$	h	7.87 / 63.7	8.53 / 44.8	10.3 / 44.6
MR		4.61 / 20.1	3.29 / 27.3	3.88 / 29.1

a median (range)
MR: metabolic ratio
Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.4/9, 14.4/12, 14.4/13

表 2.7.2.2-28 モリデュスタット 50mg を 1 日 2 回又は 100 及び 200mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与（第 9 日）したときの M-1 の薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%、PKS）（試験 16382）

Parameter	Unit	50 mg BID Morning dose N=12	100 mg OD N=11	200 mg OD N=11
$AUC_{\tau}(0\text{-}24)_{md}$	µg·h/L	-	12700 / 14.1	25900 / 15.9
$AUC_{\tau}(0\text{-}24)_{md}/D$	$h/L \cdot 10^{-3}$	-	81.2 / 14.1	82.9 / 15.9
$AUC_{\tau}(0\text{-}24)_{md,norm}$	kg·h/L	-	6.19 / 17.4	6.53 / 18.2
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	µg·h/L	6210 / 21.9	-	-
$AUC(0\text{-}12)_{md}/D$	$h/L \cdot 10^{-3}$	79.6 / 21.9	-	-
$AUC(0\text{-}12)_{md,norm}$	kg·h/L	6.34 / 21.7	-	-
$C_{max,md}$	µg/L	1250 / 12.3	2080 / 14.8	4370 / 18.4
$C_{max,md}/D$	$1/L \cdot 10^{-3}$	16.0 / 12.3	13.3/ 14.8	14.0 / 18.4
$C_{max,md,norm}$	kg/L	1.28 / 11.6	1.02 / 15.5	1.10 / 15.8
$t_{max,md}$[a]	h	2.00 (1.50 - 4.00)	3.00 (2.00 - 4.00)	2.00 (1.50 - 4.00)
$t_{1/2,md}$	h	-	8.08 / 32.4	9.26 / 49.8
MR_{md}		4.66 /14.7	3.31 / 25.7	3.88 / 25.8
R_AAUC		0.961 / 13.4	1.05 / 11.6	1.03 / 8.59
R_AC_{max}		0.941 / 11.8	0.988 / 17.8	0.973 / 17.8
R_{LIN}		0.887 / 13.2	1.03 / 11.4	1.00 / 8.14

a median (range)
Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.4/10, 14.4/12, 14.4/13

薬力学の結果：モリデュスタット単回投与及び 1 日 1 回 7 日間反復投与（パート A）したとき、並びに単回投与及び 1 日 2 回 7 日間反復投与（パート B）したときの EPO C_{max} 及び $C_{max,md}$ を、それぞれ表 2.7.2.2-29 及び表 2.7.2.2-30 に示す。モリデュスタット単回及び反復投与後、EPO C_{max} 及び $C_{max,md}$（幾何平均値）は投与量に依存して増加した。パート A において、モリデュスタット 1 日 1 回反復投与したとき、EPO $C_{max,md}$ は、概して単回投与後の C_{max} より高値を示した。パート B においても、モリデュスタット 25、50 及び 75mg を 1 日 2 回投与したとき、単回投与後の C_{max} と比較して、第 3 日、第 9 日の EPO C_{max} 及び $C_{max,md}$ は高値を示した。EPO t_{max} は第 3 日で 16～22 時間、第 9 日で 11～16 時間であり、24 時間の間にピークが 2 つ認められた。モリデュスタットの 1 日用量が同量のとき、第 9 日におけるベースライン値からの差の EPO $C_{max,md}$（算術平均値）は、1 日 2 回投与に比べ 1 日 1 回投与でわずかに高値を示した（100mg 1 日 1 回：76.38IU/L、50mg 1 日 2 回：72.15IU/L、150mg 1 日 1 回：149.83IU/L、75mg 1 日 2 回：131.36IU/L）。

表 2.7.2.2-29 モリデュスタット 100、150 及び 200mg 又はプラセボを単回投与及び 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの EPO の C_{max} 及び $C_{max,md}$（幾何平均値／幾何 CV%、PDS、パート A）（試験 16382）

Day	Molidustat	N	Geometric mean/CV%	N	Geometric mean/CV%
		Absolute concentration (IU/L)			Ratio to baseline
Day 1 (0d)	Placebo SD	12	16.19 / 47.0	12	1.21 / 45.3
	100 mg SD	11	59.70 / 30.9	11	4.48 / 34.6
	150 mg SD	11	77.65 / 51.8	11	5.43 / 41.8
	200 mg SD	11	105.85 / 39.8	11	6.90 / 37.4
Day 9 (8d)[a]	Placebo OD	10	15.03 / 67.8	10	1.12 / 68.3
	100 mg OD	11	84.86 / 39.5	11	6.37 / 42.6
	150 mg OD	11	140.35 / 65.1	11	9.81 / 60.7
	200 mg OD	11	192.68 / 36.7	11	12.56 / 39.1

a For Day 9 (8d), $C_{max,md}$ is displayed.
Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.2.1/17, 14.2.1/18, 14.2.1/19, 14.2.1/20

表 2.7.2.2-30 モリデュスタット 25、50 及び 75mg 又はプラセボを単回投与及び 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの EPO の C_{max} 及び $C_{max,md}$（幾何平均値／幾何 CV%、PDS、パート B）（試験 16382）

Day	Molidustat	N	Geometric mean/CV%	N	Geometric mean/CV%
		Absolute concentration (IU/L)			Ratio to baseline
Day 1 (0d)	Placebo SD	12	13.53 / 32.8	12	1.43 / 12.8
	25 mg SD	11	22.45 / 36.7	11	2.11 / 23.9
	50 mg SD	15	34.86 / 37.0	15	3.13 / 34.5
	75 mg SD	11	52.04 / 50.7	11	4.31 / 46.3
Day 3 (2d)	Placebo BID	12	17.41 / 32.9	12	1.85 / 33.6
	25 mg BID	11	32.83 / 34.8	11	3.09 / 17.9
	50 mg BID	13	52.99 / 58.8	13	4.97 / 49.1
	75 mg BID	10	83.87 / 50.5	10	7.73 / 37.0
Day 9 (8d)[a]	Placebo BID	12	15.37 / 24.7	12	1.63 / 27.0
	25 mg BID	11	44.43 / 47.4	11	4.19 / 33.3
	50 mg BID	12	77.57 / 39.0	12	7.50 / 31.6
	75 mg BID	10	124.89 / 58.3	10	11.51 / 58.3

a For Day 9 (8d), $C_{max,md}$ is displayed.
Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.2.1/17, 14.2.1/18, 14.2.1/19, 14.2.1/20

モリデュスタット 100、150 及び 200mg 又はプラセボを単回投与及び 1 日 1 回 7 日間反復投与（パート A）したとき、並びに 25、50 及び 75mg 又はプラセボを単回投与及び 1 日 2 回 7 日間反復投与（パート B）したときの EPO AUC(0-24)及び $AUC(0-24)_{md}$ を、それぞれ表 2.7.2.2-31 及び表 2.7.2.2-32 に示す。モリデュスタット単回及び反復投与後、EPO AUC(0-24)（幾何平均値）は投与量に依存して増加した。パート A において、モリデュスタット 100、150 及び 200mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与後の EPO $AUC(0-24)_{md}$（第 9 日）は、第 1 日の単回投与後の AUC(0-24)に比べ概して高値を示した。パート B においても、モリデュスタット 25、50 及び 75mg を 1 日 2 回投与したときの EPO AUC(0-24)又は $AUC(0-24)_{md}$ は、第 1 日の単回投与後に比べて、第 3 日、第 9 日では増加した。同じ 1 日用量について、1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与を比較したとき、第 9 日における血清中 EPO 濃度のベースライン値からの差に基づいて算出した $AUC(0-24)_{md}$（算術平均値）は、1 日 2 回投与に比べ 1 日 1 回投与では低かった（100mg 1 日 1 回：1,009.87IU/L·h、

50mg 1 日 2 回：1,207.45IU/L·h、150mg 1 日 1 回：2,098.14IU/L·h、75mg 1 日 2 回：2,201.68IU/L·h）。

表 2.7.2.2-31 モリデュスタット 100、150 及び 200mg 又はプラセボを単回投与、及び 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの EPO の AUC(0-24)及び $AUC(0\text{-}24)_{md}$（PDS、パート A）（試験 16382）

Day	Molidustat	N	Geometric mean/CV% Absolute concentrations (IU/L·h)	N	Arithmetic mean ± SD Absolute changes from baseline (IU/L·h)
Day 1 (0d)	Placebo SD	12	325.81 / 32.8	12	24.99 ± 48.14
	100 mg SD	11	974.18 / 29.3	11	676.23 ± 233.33
	150 mg SD	11	1289.78 / 48.6	11	1037.76 ± 469.75
	200 mg SD	11	1612.67 / 31.5	11	1311.25 ± 554.52
Day 9 (8d)[a]	Placebo OD	10	318.71 / 36.6	10	35.19 ± 57.61
	100 mg OD	11	1273.68 / 36.8	11	1009.87 ± 417.02
	150 mg OD	11	2146.64 / 59.9	11	2098.14 ± 1327.53
	200 mg OD	11	2651.21 / 37.4	11	2428.06 ± 890.65

a For Day 9 (8d), $AUC(0\text{-}24)_{md}$ is displayed.
Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.2.1/17, 14.2.1/18, 14.2.1/20

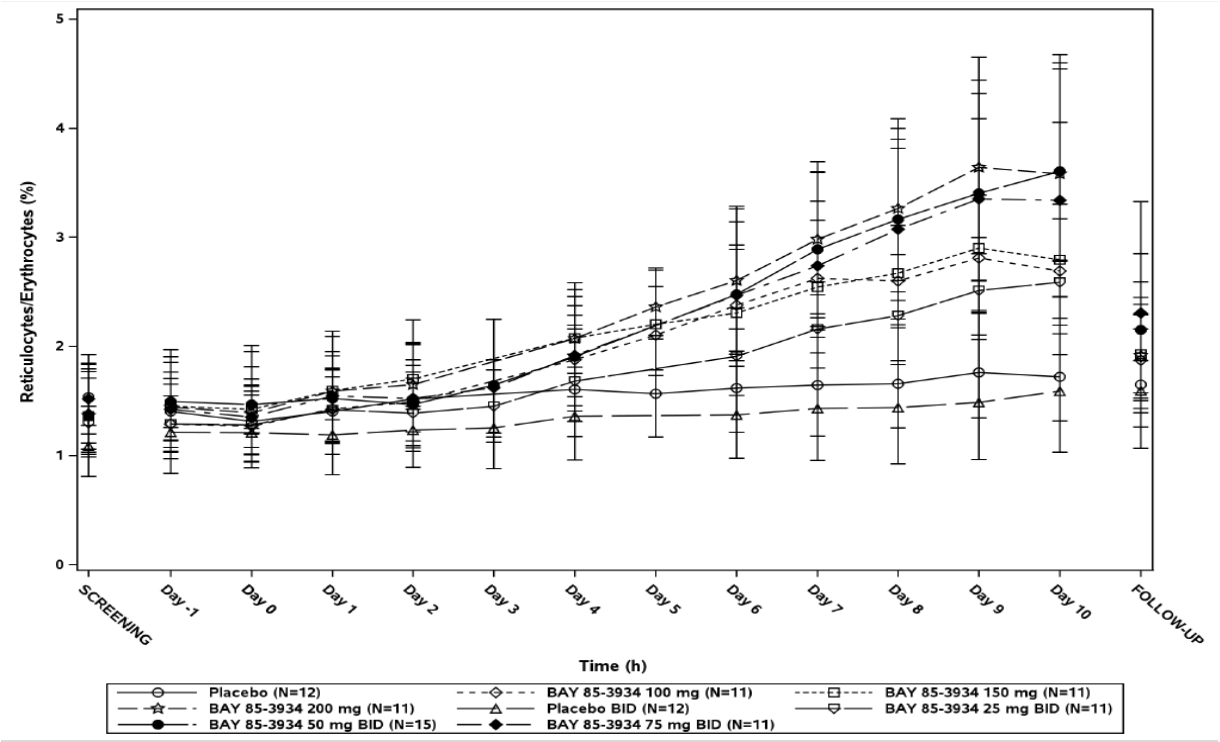
表 2.7.2.2-32 モリデュスタット 25、50 及び 75mg 又はプラセボを単回投与、及び 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの EPO の AUC(0-24)及び $AUC(0\text{-}24)_{md}$（PDS、パート B）（試験 16382）

Day	Molidustat	N	Geometric mean/CV% Absolute concentrations (IU/L·h)	N	Arithmetic mean ± SD Absolute changes from baseline (IU/L·h)
Day 1 (0d)	Placebo SD	12	266.81 / 36.6	12	45.61 ± 25.69
	25 mg SD	11	432.87 / 33.7	11	191.13 ± 130.38
	50 mg SD	15	629.67 / 31.5	15	379.99 ± 190.51
	75 mg SD	11	827.83 / 48.8	11	577.99 ± 285.19
Day 3 (2d)	Placebo BID	12	309.58 / 24.0	12	81.83 ± 40.67
	25 mg BID	11	554.95 / 32.6	11	314.07 ± 127.59
	50 mg BID	13	862.47 / 44.9	13	669.64 ± 345.42
	75 mg BID	10	1230.25 / 48.8	10	1067.41 ± 527.07
Day 9 (8d)[a]	Placebo BID	12	292.24 / 32.9	12	84.37 ± 54.76
	25 mg BID	11	798.52 / 49.7	11	618.93 ± 386.27
	50 mg BID	12	1361.30 / 41.4	12	1207.45 ± 547.80
	75 mg BID	10	2146.38 / 60.1	10	2201.68 ± 1544.19

a For Day 9 (8d), $AUC(0\text{-}24)_{md}$ is displayed.
Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.2.1/17, 14.2.1/18, 14.2.1/20

モリデュスタット又はプラセボを単回投与及び 1 日 1 回又は 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの網状赤血球／赤血球（%）の経時変化を図 2.7.2.2-7 に示す。モリデュスタット 25～200mg の単回投与後では、網状赤血球／赤血球（%）に意味のある上昇はみられなかった。モリデュスタット 100、150 及び 200mg の 1 日 1 回反復投与では第 3 日以降、25、50 及び 75mg の 1 日 2 回反復投与では第 4 日以降、網状赤血球／赤血球（%）は投与量に依存して持続的に上昇した。網状赤血球／赤血球（%）は第 9～10 日に最高値に達した。フォローアップ検査では、網状赤血球／赤血球（%）は、ベースライン値に近づいたが、モリデュスタット投与ではプラセボ投与に比べ高値を示した。モリデュスタットの 1 日用量が同量の場合、第 9 日における網状赤血球／赤血球（%）のベースライン値からの差の C_{max}（算術平均値）は、1 日 2 回投与に比べ 1 日 1 回投与

で低値を示した（100mg 1 日 1 回：1.57%、50mg 1 日 2 回：1.93%、150mg 1 日 1 回：1.73%、75mg 1 日 2 回：2.04%）。



BAY 85-3934: molidustat
Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Figure 14.2.1/24

図 2.7.2.2-7 モリデュスタット又はプラセボを単回投与、及び 1 日 1 回又は 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの網状赤血球／赤血球（%）の経時変化（幾何平均値／SD、PDS）（試験 16382）

2.7.2.2.2.7 相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験（試験 14632）

参照項目：2.7.6.2
5.3.1.2.1 PH-36657

試験デザイン：本試験は、白人健康男性被験者を対象とした無作為化、非盲検、4 群 4 期クロスオーバー、相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験である。モリデュスタット 5mg 錠（絶食下）及び 20mg 錠（絶食下及び高カロリー・高脂肪朝食の摂取後）を単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を、経口液剤 20mg（絶食下）と比較して検討した。12 例を 4 投与方法〔5mg 錠（絶食下）、20mg 錠（絶食下）、20mg 錠（食後）及び経口液剤 20mg（絶食下）〕4 期の 4 投与順序のいずれかに無作為割付けした。試験を完了した 11 例を PKS、治験薬の投与を 1 回以上受けた 12 例を PDS とした。

薬物動態の結果：相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響については、2.7.1.2.2 に記載した。絶食下でモリデュスタット 20mg を錠剤及び 20mg 経口液剤として単回経口投与したときのモリデュスタットのバイオアベイラビリティは、AUC 及び C_{max} のいずれでも同様であった。高カロリー・高脂肪食摂取後にモリデュスタット 20mg 錠を投与したとき、AUC に食事の影響は認められなかったが、C_{max} は絶食下投与と比較して 50.0%低下した。

薬力学の結果：モリデュスタット 5mg、20mg 錠（絶食下及び食後）及び経口液剤 20mg（絶食下）を経口投与したときの、血清中 EPO 濃度のベースライン値からの差より求めた C_{max} 及び AUC(0-t_{last})、並びに t_{max} を表 2.7.2.2-33 及び表 2.7.2.2-34 に示す。血清中 EPO 濃度（幾何平均値）は、モリデュスタット投与から約 3 時間後に上昇し始め、投与 10～12 時間後に最高濃度に達し、投与 48 時間後にベースライン値まで低下した。20mg 錠（絶食下及び食後）及び経口液剤 20mg（絶食下）を経口投与したときの血清中 EPO 濃度のベースライン値からの差より求めた AUC(0-t_{last})及び C_{max} に基づいて比較した結果、食事条件（絶食下又は食後）に関わらず同様の値を示した。

表 2.7.2.2-33 モリデュスタット 5mg 錠（絶食下）、20mg 錠（絶食下及び食後）及び経口液剤 20mg（絶食下）を経口投与したときの、血清中 EPO 濃度のベースライン値からの差より求めた C_{max} 及び AUC(0-t_{last})、並びに t_{max}（幾何平均値／幾何 CV%、PDS）（試験 14632）

Molidustat	N	EPO C_{max} Geometric mean / CV% (IU/L)	EPO AUC(0-t_{last}) Geometric mean / CV% (IU/L·h)	EPO t_{max} Median (Range) (h)
5 mg tablet fasted	11	20.74 / 33.25	119.1 / 115.6	12 (8 – 24)
20 mg solution fasted	11	28.24 / 39.15	252.6 / 43.28	12 (6 – 12)
20 mg tablet fed	12	28.63 / 28.31	223.1 / 39.10	10 (8 – 12)
20 mg tablet fasted	11	27.87 / 33.97	207.8 / 115.2	12 (3 – 12)

Source: 5.3.1.2.1 PH-36657/Table 14.2/14, 14.2/15, 14.2/27

表 2.7.2.2-34 モリデュスタット 20mg 錠（絶食下及び食後）及び経口液剤 20mg（絶食下）を経口投与したときの血清中 EPO 濃度のベースライン値からの差より求めた C_{max} 及び AUC(0-t_{last})の幾何平均比の点推定値とその両側 90%CI（PDS、N＝12）

Ratio	Parameter	LS-means	90% confidence interval
20 mg tablet fasted /	AUC(0-t_{last})	0.858	[0.589 ; 1.249]
20 mg solution fasted	C_{max}	0.911	[0.726 ; 1.143]
20 mg tablet fed /	AUC(0-t_{last})	1.038	[0.713 ; 1.511]
20 mg tablet fasted	C_{max}	1.055	[0.841 ; 1.323]

Source: 5.3.1.2.1 PH-36657/Table 14.2/47, 14.2/48

2.7.2.2.2.8 絶対的バイオアベイラビリティ試験（試験 15556）

参照項目：2.7.6.1
5.3.1.1.1 PH-38410

試験デザイン：本試験は、白人健康男性被験者を対象としたパート 1 及びパート 2 の 2 パートから構成される絶対的バイオアベイラビリティ試験である。パート 1 は、非無作為化、非盲検、並行群間、非対照、単回投与、用量漸増試験であり、3 用量のモリデュスタット（1、5 及び 25mg）を静脈内投与し、パート 2 での絶対的バイオアベイラビリティを評価するための静脈内投与の用量、並びに安全性、忍容性及び薬力学を検討した。パート 2 は、無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験であり、25mg 静脈内投与に対して 50mg（25mg 錠 2 錠）経口投与の絶対的バイオアベイラビリティ、並びに安全性、忍容性及び薬力学を検討した。パート 1 で 12 例及びパート 2 ですべての試験を完了した 16 例を PDS 及び PKS とした。

薬物動態の結果：モリデュスタットの絶対的バイオアベイラビリティについては、2.7.1.2 に記載した。ここでは、モリデュスタットの薬物動態について記載する。

モリデュスタット

モリデュスタット 1、5 及び 25mg を静脈内投与（パート１）、並びに 25mg を静脈内投与及び 50mg（25mg 錠 2 錠）を経口投与（パート 2）したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-35 に示す。経口投与後の t_{max}（中央値）は約 0.6 時間であり、モリデュスタットの吸収は速やかであった。静脈内投与後のモリデュスタットの AUC 及び C_{max}（幾何平均値）は、ばらつきも小さく、投与量に依存して上昇し、AUC/D、AUC_{norm}、C_{max}/D 及び $C_{max,norm}$ は、いずれの投与量においても同様であった。CL 及び V_{ss} は静脈内投与群でのみ算出した。CL には投与量による違いは認められなかった。V_{ss} は高用量群においてわずかに大きく、V_{ss} に用量依存性がみられたが、その原因の一つとして、分布容積が $t_{1/2}$ に関連するパラメータであるため、$t_{1/2}$ を算出する終末相の違いが関係している可能性が考えられた。尿中排泄に関連する薬物動態パラメータは、パート 2 のみで解析した。モリデュスタットの CL_R は 25mg 静脈内投与時と 50mg 経口投与時で同様であった。モリデュスタット錠の絶対的バイオアベイラビリティは 59.0%であった。

表 2.7.2.2-35 モリデュスタットを静脈内投与及び経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%、PKS）（試験 15556）

		Molidustat				
Parameter	Unit	1 mg iv N=4	5 mg iv N=4	25 mg iv part 1 N=4	25 mg iv part 2 N=16	50 mg tab part 2 N=16
AUC	µg·h/L	34.5/15.2	145/15.3	750/17.7	871/17.7	1030/23.9
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	34.5/15.2	29.0/15.3	30.0/17.7	34.8/17.7	20.6/23.9
AUC_{norm}	kg·h/L	2.72/4.04	2.18/17.4	2.50/23.3	2.95/18.8	1.74/24.4
C_{max}	µg/L	27.4/18.3	158/15.3	748/9.52	798/16.9	503/54.2
C_{max}/D	$/L \cdot 10^{-3}$	27.4/18.3	31.5/15.3	29.9/9.52	31.9/16.9	10.1/54.2
$C_{max,norm}$	kg/L	2.15/28.1	2.37/17.3	2.50/15.4	2.70/20.6	0.851/55.4
$t_{1/2}$	h	1.34/14.9	2.33/19.5	4.01/6.51	4.81/53.2	10.1/85.4
t_{max}[a]	h	0.500 (0.367-0.500)	0.417 (0.333-0.517)	0.500 (0.333-0.500)	0.500 (0.333-0.517)	0.583 (0.333-3.00)
CL	L/h	28.9/15.2	34.5/15.3	33.3/17.7	28.7/17.7	-
CL/F	L/h	-	-	-	-	48.6/23.9
V_z	L	56.1/12.8	116/19.0	193/23.2	199/51.3	-
V_z/F	L	-	-	-	-	707/80.2
V_{ss}	L	39.3/14.5	42.6/7.15	50.0/14.5	46.9/20.8	-
$\%A_{E,ur}$[b]	%	-	-	-	6.25/4.91	4.10/3.05
CL_R	L/h	-	-	-	1.30/127	1.45/113

a median and range
b arithm. mean/SD
-: not applicable
Source: 5.3.1.1.1 PH-38410/Table 14.4/7, 14.4/11, 14.4/13, 14.4/15

M-1

モリデュスタット 25mg を静脈内投与及び 50mg（25mg 錠 2 錠）を経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータ（パート 2）を表 2.7.2.2-36 に示す。M-1 の生成は、経口及び静脈内投与のいずれにおいても速やかで、血漿中濃度は、いずれの投与経路においても投与 3 時間後までに C_{max} に到達した。モリデュスタット 50mg 経口投与後の M-1 の AUC 及び C_{max} は、25mg 静脈内投与後に比べ約 2 倍を示した。C_{max}/D 及び AUC/D に、投与経路による違いはみられなかった。同様に、$C_{max,norm}$ 及び AUC_{norm} にも投与量及び投与経路による明らかな違いはみられなかった。経口及び静脈内投与後の M-1 の尿中排泄率（算術平均値）は投与量の約 55%と同様で、投与経路の影響を

受けなかった。投与されたモリデュスタットの大部分が尿中に M-1 として排泄されていることから、M-1 への代謝がモリデュスタットの主たる消失経路であると考えられた。CL_R はいずれの投与経路でも同様であった。

AUC に基づく metabolic ratio は、静脈内投与後で 1.55、経口投与後で 3.07 であった。

表 2.7.2.2-36 モリデュスタットを静脈内投与及び経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータ（パート 2、幾何平均値／幾何 CV%、PKS）（試験 15556）

Parameter	Unit	25 mg iv part 2 N=16	50 mg tab part 2 N=16
AUC	μg·h/L	2110/19.0	4920/16.3
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	2100/18.9	4880/16.0
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	54.1/19.0	63.0/16.3
AUC_{norm}	kg·h/L	4.58/21.1	5.33/19.3
C_{max}	μg/L	393/17.0	868/16.5
C_{max}/D	$/L \cdot 10^{-3}$	10.1/17.0	11.1/16.5
$C_{max,norm}$	kg/L	0.853/19.9	0.941/19.7
$t_{1/2}$	H	7.95/64.9	11.1/59.4
MR		1.55/18.3	3.07/26.7
t_{max}[a]	h	2.00 (1.50-3.00)	3.00 (1.50-4.02)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	55.7/8.04	55.1/12.2
CL_R	L/h	10.2/17.4	8.59/24.5

a median and range, b Arithm. mean/SD
Source: 5.3.1.1.1 PH-38410/Table 14.4/8, 14.4/12, 14.4/14, 14.4/19, 14.4/16

薬力学の結果：モリデュスタットを単回静脈内投与又は単回経口投与したときの EPO の C_{max}、AUC(0-24)及び t_{max} を表 2.7.2.2-37 に示す。モリデュスタット 1 及び 5mg を静脈内投与したときの C_{max} は、ベースライン値からの差及びベースライン値に対する比、いずれについても同様の値を示した。25mg 静脈内投与の場合の C_{max} は、1 及び 5mg 投与より高値を示した。血清中 EPO 濃度のベースライン値からの差より求めた AUC(0-24)（幾何平均値）も、1mg 投与時と 5mg 投与時は同程度で、25mg 静脈内投与では高値を示した。50mg 経口投与時と 25mg 静脈内投与時を比較すると、EPO C_{max} の絶対値は 50mg 経口投与時で、25mg 静脈内投与時に比べて高値を示したが、ベースライン値に対する比ではその差は小さかった。AUC(0-24)は、25mg 静脈内投与時に比べ 50mg 経口投与時でわずかに高値を示した。血清中 EPO 濃度上昇には、血漿中モリデュスタット濃度が関係していると考えられた。

表 2.7.2.2-37 モリデュスタットを単回静脈内投与及び単回経口投与したときの EPO の C_{max}、AUC(0-24)及び t_{max}（幾何平均値／幾何 CV%、PDS）（試験 15556）

		C_{max}		AUC(0-24)		t_{max}[a] (h)
	N	Absolute concentration (IU/L)	Ratio-to-baseline	Absolute concentrations (IU/L·h)	Difference-to-baseline (IU/L·h)	
1 mg iv	4	12.3/31.2	1.90/18.9	226/37.3	67.4/27.2	12.0 (12.0-12.0)
5 mg iv	4	17.3/53.9	1.61/22.4	344/54.4	72.4/43.7	8.00 (6.00-12.0)
25 mg iv	4	24.1/13.4	2.94/9.97	392/6.71	195/2.95	6.00 (6.00-12.0)
25 mg iv	16	25.4/38.8	3.56/38.4	427/41.2	245/49.6	7.00 (4.00-12.0)
50 mg IR tablet	16	34.4/35.6	4.02/34.9	552/37.2	332/45.0	8.00 (4.00-12.0)

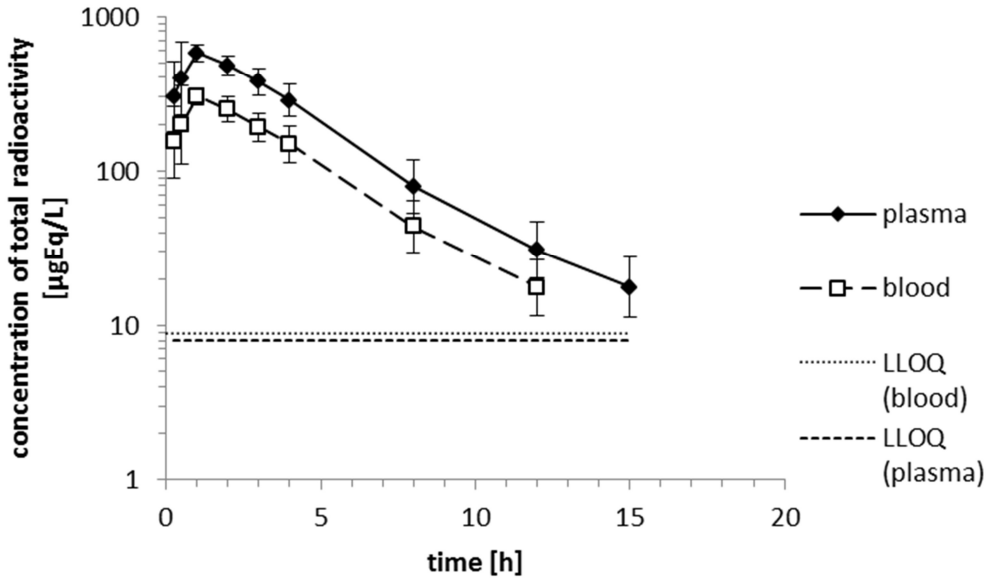
a median and range
Source: 5.3.1.1.1 PH-38410/Tables 14.2.1/4 - 14.2.1/7

2.7.2.2.2.9 マスバランス試験（試験 14635）

参照項目：2.7.6.10
4.2.2.4.13 PH-38218
5.3.3.1.5 PH-37534

試験デザイン：本試験は、白人健康男性被験者を対象として、［^{14}C］モリデュスタット 25mg 経口液剤を単回経口投与したときの代謝、排泄、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する単施設、非盲検、非無作為化、非対照、マスバランス試験である。被験者 4 例に、［^{14}C］モリデュスタット 25mg（3.57MBq）の PEG 経口液剤を経口投与した。投与された全例を PKS とした。

薬物動態の結果：［^{14}C］モリデュスタット 25mg を経口投与したときの全血中及び血漿中総放射能濃度の推移を図 2.7.2.2-8 に示す。［^{14}C］モリデュスタット 25mg を経口投与したとき、全血中及び血漿中総放射能は、投与 1 時間後に最高値に達した。



µgEq: µg equivalent to molidustat
Source: 5.3.3.1.5 PH-37534/Figure 9-4

図 2.7.2.2-8 ［^{14}C］モリデュスタット 25mg を経口投与したときの全血中及び血漿中総放射能濃度の推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝4）（試験 14635）

[^{14}C] モリデュスタット 25mg を経口投与したときの血漿中モリデュスタット及び、全血中及び血漿中総放射能の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-38 に示す。総放射能の幾何平均値に基づいて算出した全血中総放射能に対する血漿中総放射能の比は、C_{max} で 1.90、AUC(0-t_{last})で 1.95、AUC(0-12)で 1.90 であり、放射能は主に血球中ではなく血漿中に分布していることが示された。AUC(0-t_{last})の幾何平均値に基づいて計算すると、モリデュスタット未変化体が血漿中総放射能の 17.7%を占めていた。代謝物プロファイルの結果から、モリデュスタット及び M-1 は、それぞれ総放射能の AUC の 17.4%及び 80.2%を占めていた。

表 2.7.2.2-38 [^{14}C] モリデュスタット 25mg を経口投与したときの血漿中モリデュスタット及び全血中及び血漿中総放射能の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）、PKS、N＝4〕（試験 14635）

Parameter	Unit[b]	Molidustat	Total Radioactivity	
		Plasma	Plasma	Whole Blood
AUC	μg·h/L	470/33.7	-	-
AUC_{norm}	kg·h/L	1.51/39.7	-	-
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	465/34.7	2630/23.1	1350/24.7
C_{max}	μg/L	282/21.9	577/12.1	303/13.3
$C_{max,norm}$	kg/L	0.905/26.0	1.85/20.6	0.971/17.3
t_{max}[a]	h	0.375 (0.250-1.00)	1.00 (1.00-1.00)	1.00 (1.00-1.00)
$t_{1/2}$	h	11.5/26.2	-	-

a median (range)
b The units of total radioactivity are μg-Eq·h/L for AUC(0-t_{last}) and μg-Eq/L for C_{max}
Source: 5.3.3.1.5 PH-37534/Table 14.4/11, Table 14.4/12, 14.4/13

[^{14}C] モリデュスタット 25mg を経口投与したときの総放射能の尿中及び糞中累積排泄率を表 2.7.2.2-39 に示す。放射能の排泄は速やかであり、投与後 12 時間までの尿中にほとんどの放射能が排泄された。全体として、投与された放射能（算術平均値）の 90.7%が尿中に、6.27%が糞中に排泄され、糞中排泄はモリデュスタットの主要な排泄経路ではなかった。放射能の尿中排泄率から、経口投与されたモリデュスタットの少なくとも 91%が消化管から吸収されることが示された。投与 120 時間後以降には、尿中及び糞中に放射能は検出されなかった。尿中の放射能のほとんどは主代謝物 M-1 であり、投与量の 85.2%を占めていた。尿中へ排泄されたモリデュスタット及び代謝物 M-5（一次酸化代謝に続く、グルクロン酸抱合により産生すると考えられる）はそれぞれ 4.12、0.409%とわずかであった。糞中の放射能のほとんどはモリデュスタットであり、糞中に排泄されたモリデュスタットは投与量の 5.85%であった（4.2.2.4.13 PH-38218）。

表 2.7.2.2-39 [^{14}C] モリデュスタット 25mg を経口投与したときの尿中及び糞中総放射能の累積排泄率（算術平均値／SD、PKS）（試験 14635）

Interval	Unit	N	URINE	FECES	URINE + FECES
0-12	%	4	83.4/2.73	-	-
0-24	%	4	88.4/2.58	0.563/1.13	89.0/3.29
0-48	%	4	90.2/2.78	4.52/2.92	94.8/0.792
0-72	%	4	90.6/2.78	5.85/2.58	96.4/0.230
0-96	%	4	90.7/2.76	6.20/2.72	96.9/0.377
0-120	%	4	90.7/2.75	6.27/2.73	97.0/0.453

Source: 5.3.3.1.5 PH-37534/Table 14.4/19, 14.4/21, 14.4/26