2.7.2.2.3 腎機能障害患者を対象とした試験

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）

参照項目：2.7.6.13
5.3.3.2.1 PH-38217

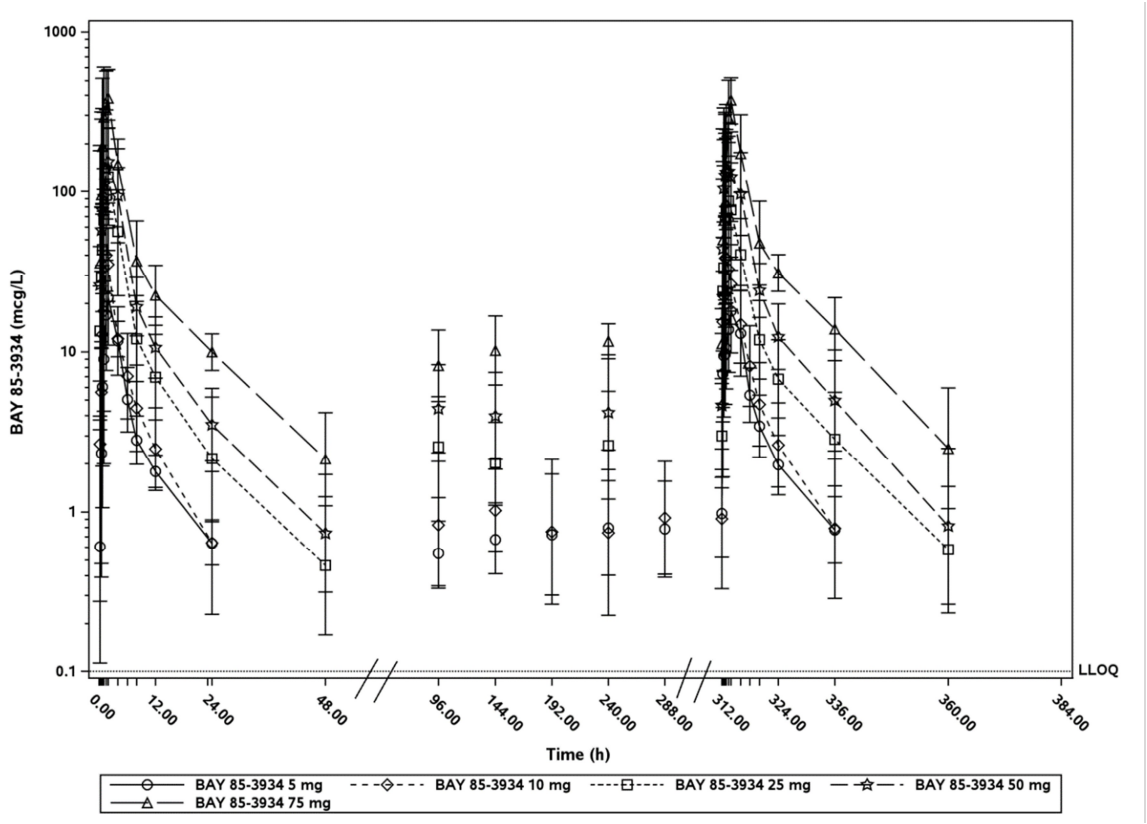
試験デザイン：本試験は、CKD（ステージ 3 及び 4）による腎性貧血患者を対象として、モリデュスタットを単回及び反復投与したときの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を検討する無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増、群間比較試験である。モリデュスタット 5、10、25、50、75mg 及びプラセボを食後に単回経口投与した（第 1 日）。その後、48 時間の休薬期間を設けて、第 3 日から第 14 日まで 12 日間、1 日 1 回食後に反復経口投与を行った。被験者 44 例に対し治験薬を投与し、そのすべてを PDS とした。34 例にモリデュスタットを投与し、PKS とした。

薬物動態の結果：

モリデュスタット

CKD による腎性貧血患者にモリデュスタットを単回及び 1 日 1 回 12 日間反復投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.2.2-9 に示す。モリデュスタットは速やかに吸収され、血漿中濃度は最高値に到達後、二相性の消失を示した。モリデュスタットの血漿中濃度推移は、単回及び反復投与時のいずれにおいても、すべての投与量で同様であり、血漿中濃度は投与量に依存して上昇し、血漿中濃度の消失相は各投与量間で平行に推移した。モリデュスタットの血漿中への臨床的に意味のある蓄積はみられなかった。また、反復投与期間中のトラフ値から判断すると、既に 2 回目投与後には定常状態に到達していたと考えられた。

CKD による腎性貧血患者に単回投与したとき、及び 1 日 1 回 12 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を、それぞれ表 2.7.2.2-40 及び表 2.7.2.2-41 に示す。モリデュスタットを食後に単回投与したときの t_{max}（中央値）は、1.50～2.00 時間であった。1 日 1 回反復投与したときの $t_{max,md}$（中央値）も同様であり、0.75～2.03 時間であった。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上昇した。モリデュスタット単回投与時の C_{max}/D 及び AUC/D、並びに反復投与時の $C_{max,md}/D$ 及び $AUC(0\text{-}24)_{md}/D$ は、5～75mg の投与量範囲で同様であり、用量比例性が示された。R_AC_{max} の点推定値は、0.870～1.25、R_AAUC は、1.03～1.12 であったことから、モリデュスタットの血漿中への臨床的に意味のある蓄積は認められなかった。モリデュスタットの $t_{1/2}$（幾何平均値）は、単回投与時で 7.37～11.3 時間、反復投与時で 8.97～12.6 時間であった。$t_{1/2}$ の範囲が単回投与時と反復投与時でほとんど同様であり、R_{LIN} の点推定値は、0.952～1.04 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ないことが示された。尿中排泄率は 5mg の単回投与時、並びに 75mg の単回及び反復投与時に測定した。尿中排泄率（算術平均値）は、5mg 単回投与時で 1.96%、75mg 単回投与時で 0.945%、75mg 反復投与時で 1.32%であった。CKD による腎性貧血患者におけるモリデュスタットの CL_R（幾何平均値）は、5mg 単回投与時で 0.353L/h、75mg 単回投与時で 0.301L/h、75mg 反復投与時で 0.317L/h であった。



BAY 85-3934: molidustat; Number of subjects (PKS): 5mg (N=5); 10mg (N=5); 25mg (N=9 [N=7 from 96h onwards]); 50mg (N=9); 75mg (N=6)
Source: 5.3.3.2.1 PH-38217/Figure 14.4/3

図 2.7.2.2-9 モリデュスタットの単回経口投与及び1日1回反復経口投与時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／幾何 SD、PKS）（試験 14627）

表 2.7.2.2-40 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 14627）

Parameter	Unit	Molidustat				
		5 mg N=5	10 mg N=5	25 mg N=9	50 mg N=9	75 mg N=6
AUC	μg·h/L	120/29.4	178/32.8	586/57.3	910/42.7	1860/34.9
AUC/D	10^{-3} h/L	24.0/29.4	17.8/32.8	23.4/57.3	18.2/42.7	24.8/34.9
C_{max}	μg/L	31.4/61.8	42.2/46.8	166/51.5	228/52.4	469/47.0
C_{max}/D	10^{-3} /L	6.28/61.8	4.22/46.8	6.65/51.5	4.56/52.4	6.26/47.0
$t_{1/2}$	h	8.36/31.8	7.37/55.7	10.5/35.8	9.53/27.4	11.3/43.8
t_{max}[a]	h	2.00 (0.75-4.00)	1.50 (0.75-1.52)	2.00 (0.25-4.00)	2.00 (0.50-4.07)	1.50 (0.33-2.13)
CL_R	L/h	0.353/236	-	-	-	0.301/70.1
$\%A_{E,ur}$[b]	%	1.96/130	-	-	-	0.945/104

a median and range; b arithmetic mean and arithmetic CV%
Source: 5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.4/5, 14.4/7, 14.4/12

表 2.7.2.2-41 モリデュスタットを1日1回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 14627）

Parameter	Unit	Molidustat OD 5 mg N=5	10 mg N=5	25 mg N=7[c]	50 mg N=9	75 mg N=6
$AUC(0\text{-}24)_{md}$	μg·h/L	114/30.2	184/39.1	492/47.3	880/39.1	1840/37.4
$AUC(0\text{-}24)_{md}/D$	10^{-3} h/L	22.8/30.2	18.4/39.1	19.7/47.3	17.6/39.1	24.5/37.4
$C_{max,md}$	μg/L	27.3/58.7	52.6/52.8	139/87.4	211/49.3	447/45.7
$C_{max,md}/D$	10^{-3} /L	5.46/58.7	5.26/52.8	5.57/87.4	4.22/49.3	5.95/45.7
$t_{1/2}$	h	10.5/60.4	9.26/74.7	12.6/52.1	8.97/39.0	10.4/41.0
$t_{max,md}$[a]	h	2.03 (0.25-4.00)	0.75 (0.50-4.00)	1.50 (0.75-4.00)	1.03 (0.50-4.25)	2.00 (0.25-2.08)
$CL_{R,md}$	L/h	-	-	-	-	0.317/130
$\%A_{E,ur,md}(0\text{-}24)$[b]	%	-	-	-	-	1.32/96.2

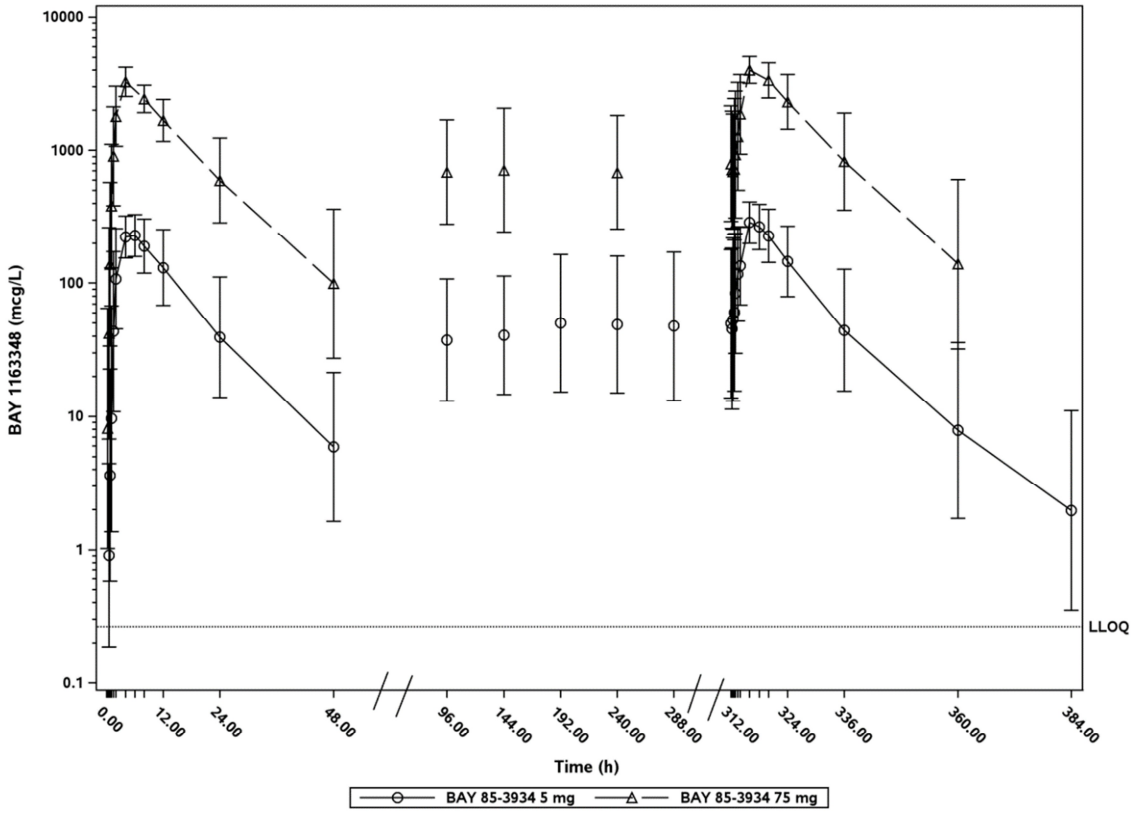
$AUC(0\text{-}24)_{md}$ corresponds to $AUC(312\text{-}336)_{md}$
$AUC(0\text{-}24)_{md}/D$ corresponds to $AUC(312\text{-}336)_{md}/D$
$AUC(0\text{-}24)_{md.norm}$ corresponds to $AUC(312\text{-}336)_{md.norm}$
$A_{E,ur}(0\text{-}24)$ corresponds to $A_{E,ur}(312\text{-}336)$
a median and range; b arithmetic mean and arithmetic CV%; c 2 subjects in the 25 mg dose step withdrew from the study before start of the multiple dose profile day due to clinical hold.
Source: 5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.4/5, 14.4/7, 14.4/12

M-1

CKD による腎性貧血患者にモリデュスタット 5 及び 75mg を単回投与、並びに 1 日 1 回 12 日間反復投与したときの血漿中 M-1 濃度推移を図 2.7.2.2-10 に示す。CKD による腎性貧血患者にモリデュスタットを投与したとき、血漿中 M-1 濃度は単回投与に比べ反復投与でわずかに上昇した。

CKD による腎性貧血患者にモリデュスタット 5 及び 75mg を単回投与したとき、並びに 1 日 1 回 12 日間反復投与したときの M-1 の薬物動態パラメータを、それぞれ表 2.7.2.2-42 及び表 2.7.2.2-43 に示す。モリデュスタットの単回投与後及び反復投与後の M-1 の t_{max}（中央値）は、5 及び 75mg のいずれの用量においても約 4.00 時間であった。CKD による腎性貧血患者における M-1 の C_{max} は、5mg 投与時では単回投与に比べ反復投与で 11%高く、75mg 投与時では単回投与に比べ反復投与で 23%高かった。反復投与時の $AUC(0\text{-}24)_{md}$ は、単回投与時の AUC(0-24)に比べ、5mg 投与時で 16%、75mg 投与時で 34%高かった。M-1 の $AUC(0\text{-}24)_{md}/AUC$（$R_{LIN}$）が 5mg 投与時で 0.975、75mg 投与時では 1.06 であったことから、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。M-1 の C_{max}/D 及び AUC/D は、両投与量で同様であったことから、M-1 の曝露量の用量比例性が示された。モリデュスタット単回投与時及び反復投与時の M-1 の $t_{1/2}$（幾何平均値）は、8.18 時間～10.1 時間の範囲であった。M-1 の尿中排泄率（算術平均値）は、5mg 単回投与時で 65.3%、75mg 単回投与時で 55.1%、75mg 反復投与時で 71.7%であった。CKD による腎性貧血患者における M-1 の CL_R は、5mg 単回投与時で 1.49L/h、75mg 単回投与時で 1.45L/h、75mg 反復投与時で 1.43L/h であった。

CKD による腎性貧血患者にモリデュスタットを投与したときの metabolic ratio の結果から、M-1 の曝露量は、モリデュスタットに比べ 17.0～19.5 倍高いことが示された。metabolic ratio に投与量間の違い、並びに単回及び反復投与による明確な違いはみられなかった。



BAY 85-3934: molidustat; BAY 1163348: M-1; Number of subjects (PKS): 5mg (N=5); 75mg (N=6)
Source: 5.3.3.2.1 PH-38217/Figure 14.4/4

図 2.7.2.2-10 モリデュスタット 5 及び 75mg を単回経口投与及び 1 日 1 回反復経口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、PKS、N＝11）（試験 14627）

表 2.7.2.2-42 モリデュスタット 5 及び 75mg 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 14627）

Parameter	Unit	Molidustat 5 mg (N=5)	Molidustat 75 mg (N=6)
AUC	μg·h/L	3560/57.3	49300/43.2
AUC/D	10^{-3} h/L	456/57.3	422/43.2
C_{max}	μg/L	260/21.2	3270/25.8
C_{max}/D	10^{-3} /L	33.3/21.2	27.9/25.8
$t_{1/2}$	h	8.18/22.3	9.26/38.5
t_{max}[a]	h	4.00 (2.00-6.00)	4.07 (4.00-4.17)
metabolic ratio		19.0/69.7	17.0/67.7
CL_R	L/h	1.49/76.0	1.45/96.4
$A_{E,ur}$[b]	%	65.3/25.8	55.1/43.7

a median and range; b arithmetic mean and arithmetic CV%
Source: 5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.4/6, 14.4/8, 14.4/14, 14.4/17

表 2.7.2.2-43 モリデュスタット 5 及び 75mg を 1 日 1 回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 14627）

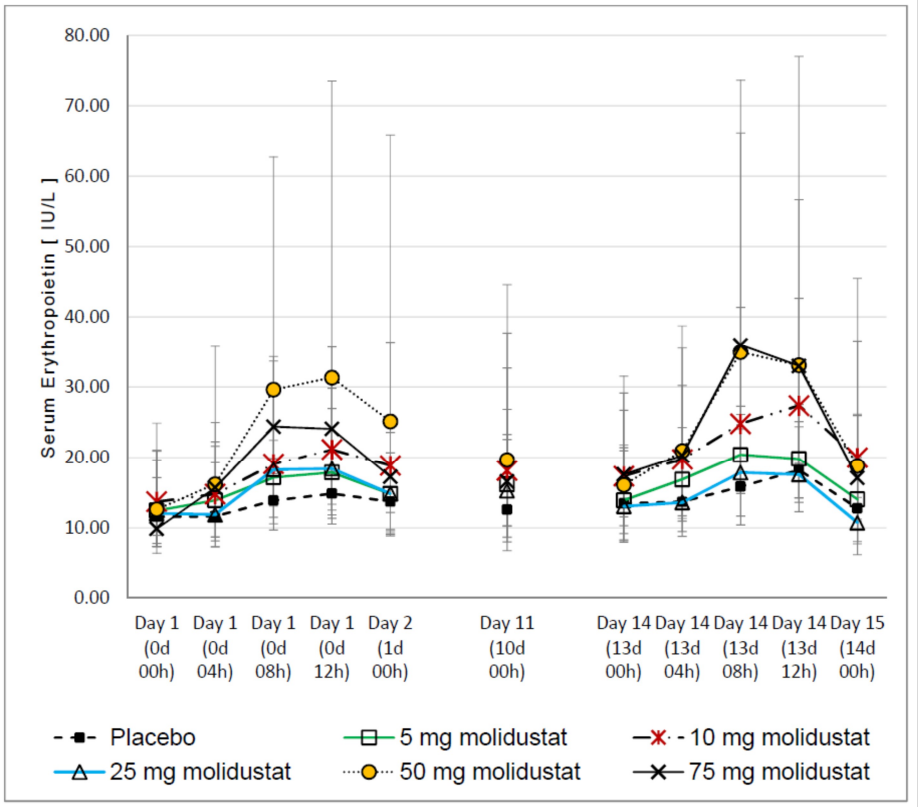
Parameter	Unit	Molidustat 5 mg OD (N=5)	Molidustat 75 mg OD (N=6)
$AUC(0\text{-}24)_{md}$	µg·h/L	3470/59.8	52200/45.8
$AUC(0\text{-}24)_{md}/D$	10^{-3} h/L	445/59.8	446/45.8
$C_{max,md}$	µg/L	289/36.5	4020/23.7
$C_{max,md}/D$	10^{-3} /L	37.0/36.5	34.3/23.7
$t_{1/2}$	h	10.1/35.8	9.41/40.5
$t_{max,md}$[a]	h	4.00 (2.00-6.00)	4.09 (4.00-4.25)
metabolic ratio		19.5/69.6	18.2/60.8
$CL_{R,md}$	L/h	-	1.43/85.4
$A_{E,ur}(0\text{-}24)$[b]	%	-	71.7/43.6

$AUC(0\text{-}24)_{md}$ corresponds to $AUC(312\text{-}336)_{md}$
$AUC(0\text{-}24)_{md}/D$ corresponds to $AUC(312\text{-}336)_{md}/D$
$AUC(0\text{-}24)_{md.norm}$ corresponds to $AUC(312\text{-}336)_{md.norm}$
$A_{E,ur}(0\text{-}24)$ corresponds to $A_{E,ur}(312\text{-}336)$
a median and range, b arithmetic mean and arithmetic CV%
Source: 5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.4/6, 14.4/8, 14.4/14, 14.4/17

薬力学の結果：CKD による腎性貧血患者に、モリデュスタット又はプラセボを単回及び 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移を図 2.7.2.2-11 に示す。単回投与（第 1 日）及び反復投与（第 14 日）において、モリデュスタット投与後の血清中 EPO 濃度（幾何平均値）は、投与量に依存して上昇し、t_{max} は 8～12 時間であった。血清中 EPO 濃度は投与 24 時間後には低下したが、25mg 群を除き、依然としてベースライン値より高かった。一方プラセボ投与後では、血清中 EPO 濃度はわずかに上昇するか、又は変化は認められなかった。モリデュスタット投与 24 時間後の血清中 EPO 濃度推移は、単回投与（第 1 日）及び反復投与（第 14 日）で同様であったが、血清中 EPO 濃度は 25mg 群を除くすべての群で、単回投与（第 1 日）に比べ反復投与（第 14 日）で高値を示した。その差は、モリデュスタット 5 及び 25mg、並びにプラセボ投与時ではわずかであったが、モリデュスタット 10、50 及び 75mg 投与時では顕著であった。

CKD による腎性貧血患者に、モリデュスタット単回及び 1 日 1 回反復経口投与したときの血清中 EPO の $C_{max}(0\text{-}24)$、$AUC(0\text{-}24)$及び t_{max} の結果をそれぞれ表 2.7.2.2-44 及び表 2.7.2.2-45 に示す。単回投与（第 1 日）及び反復投与（第 14 日）時の EPO の $C_{max}(0\text{-}24)$及び $C_{max}(0\text{-}24)$のベースライン値に対する比（幾何平均値）は、プラセボ投与時に比べて、モリデュスタットのいずれの投与量群でも高かった。単回投与（第 1 日）で、最大の作用がみられたのは、50mg 投与時であった。75mg 投与時では、更なる作用の増強はみられなかった。概して、EPO の $C_{max}(0\text{-}24)$のベースライン値に対する比は、すべての投与群で単回投与（第 1 日）に比べ反復投与（第 14 日）で大きくなった。反復投与（第 14 日）では、最大の作用は 75mg 投与時にみられた。

単回投与（第 1 日）及び反復投与（第 14 日）時の EPO の $AUC(0\text{-}24)$は、プラセボ投与時に比べて、モリデュスタットのいずれの投与量群でも高かった。単回投与（第 1 日）で、EPO の $AUC(0\text{-}24)$の最大の上昇作用は、50mg 投与時でみられ、75mg 投与時では更なる作用の増強はみられなかった。概して、ベースライン値からの差に基づく EPO の $AUC(0\text{-}24)$は、すべての投与群で単回投与（第 1 日）に比べ反復投与（第 14 日）で大きくなった。反復投与（第 14 日）では、最大の作用は 75mg 投与時にみられた。



Day 1: single-dose profile day; Day 11: trough value; Day 14: multiple dose profile day
Source: 5.3.3.2.1 PH-38217/Figure 9-1

図 2.7.2.2-11 CKD による腎性貧血患者にモリデュスタットの単回経口投与時及び 1 日 1 回の反復経口投与時の血清中 EPO 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、PDS、N＝44）（試験 14627）

表 2.7.2.2-44 CKD による腎性貧血患者におけるモリデュスタット単回及び反復経口投与時の EPO の Cmax(0-24)及び AUC(0-24)（幾何平均値／幾何 CV%、PDS）（試験 14627）

			C_{max}(0-24)		AUC(0-24)	
Timepoint	Treatment	N	Absolute values [IU/L]	Ratio-to-baseline adjusted data	Absolute values [IU/L·h]	Difference-to-baseline adjusted data [IU/L·h]
Single dose Day 1 (0d)	Placebo	10	15.58 / 33.47	1.35 / 20.33	156.39 / 34.86	n.c.
	5 mg	5	18.59 / 38.89	1.49 / 20.21	186.28 / 40.51	28.43 / 70.44
	10 mg	5	21.29 / 58.29	1.56 / 24.78	205.99 / 56.95	29.74 / 236.52
	25 mg	9	19.51 / 45.48	1.62 / 19.71	180.15 / 50.52	33.85 / 89.08
	50 mg	9	33.64 / 101.46	2.67 / 32.08	277.33 / 88.91	115.11 / 129.24
	75 mg	6	24.88 / 32.30	2.52 / 20.18	230.30 / 32.00	107.14 / 44.68
Multiple dose Day 14 (13d)	Placebo	9	17.73 / 41.50	1.52 / 31.62	179.51 / 59.39	n.c.
	5 mg	5	20.97 / 28.55	1.69 / 28.34	232.25 / 30.48	52.83 / 96.27
	10 mg	5	27.95 / 44.85	2.04 / 17.78	279.81 / 54.36	97.99 / 92.28
	25 mg	7	18.85 / 39.18	1.80 / 26.80	192.70 / 38.79	54.00 / 83.38
	50 mg	9	37.50 / 94.41	2.97 / 38.35	326.87 / 72.49	164.92 / 104.91
	75 mg	6	36.17 / 65.71	3.66 / 35.82	339.16 / 53.28	210.28 / 70.48

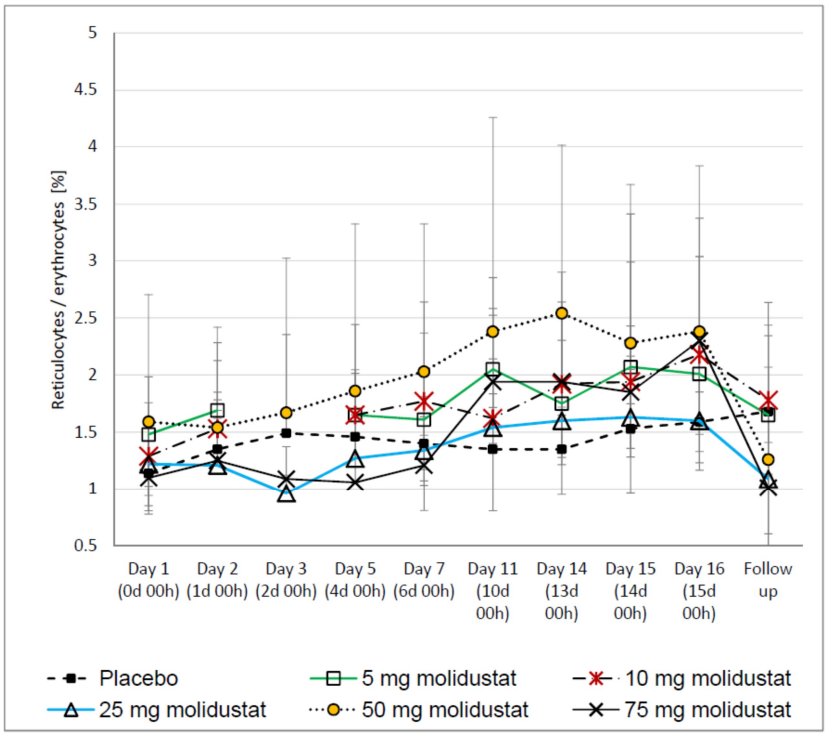
n.c.: not calculated
Source: 5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.2.1.1/4, 14.2.1.1/6, 14.2.1.1/7

表 2.7.2.2-45　CKD による腎性貧血患者におけるモリデュスタット単回及び反復経口投与時の EPO の tmax（最小値、中央値、最大値、PDS）（試験 14627）

Timepoint	Treatment	N	Min (h)	Median (h)	Max (h)
Single dose	Placebo	10	4.00	12.00	12.33
Day 1 (0d)	5 mg	5	4.00	8.00	12.00
	10 mg	5	8.00	12.00	12.00
	25 mg	9	8.00	11.05	12.08
	50 mg	9	4.02	11.97	12.05
	75 mg	6	8.00	8.08	12.10
Multiple dose	Placebo	9	316.00	320.15	324.08
Day 14 (13d)	5 mg	5	320.00	320.00	324.50
	10 mg	5	320.00	324.00	324.52
	25 mg	7	315.87	320.00	324.00
	50 mg	9	320.02	323.97	324.08
	75 mg	6	320.00	320.11	323.92

Source: 5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.2.1.1/5

CKD による腎性貧血患者におけるモリデュスタット単回経口投与時及び 1 日 1 回反復経口投与時の網状赤血球／赤血球（%）の推移を図 2.7.2.2-12 に示す。ベースラインでの網状赤血球／赤血球（%）（幾何平均値）は、モリデュスタット群で 1.10%（75mg）～1.59%（50mg）、プラセボ群で 1.14%であった。網状赤血球／赤血球（%）は第 15 日（最終投与の 24 時間後）において、プラセボ群では 1.53%であったのに対し、モリデュスタット群では 1.63%（25mg）～2.28%（50mg）に上昇した（5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.2.1.2/2）。



Note: No data available for the 5 and 10 mg dose groups on Day 3 (2d), changed by amendment.
Source: 5.3.3.2.1 PH-38217/Figure 9-12

図 2.7.2.2-12　CKD による腎性貧血患者におけるモリデュスタット単回経口投与時及び 1 日 1 回反復経口投与時の網状赤血球／赤血球（%）の推移（幾何平均値／幾何 SD、PDS、N＝44）（試験 14627）

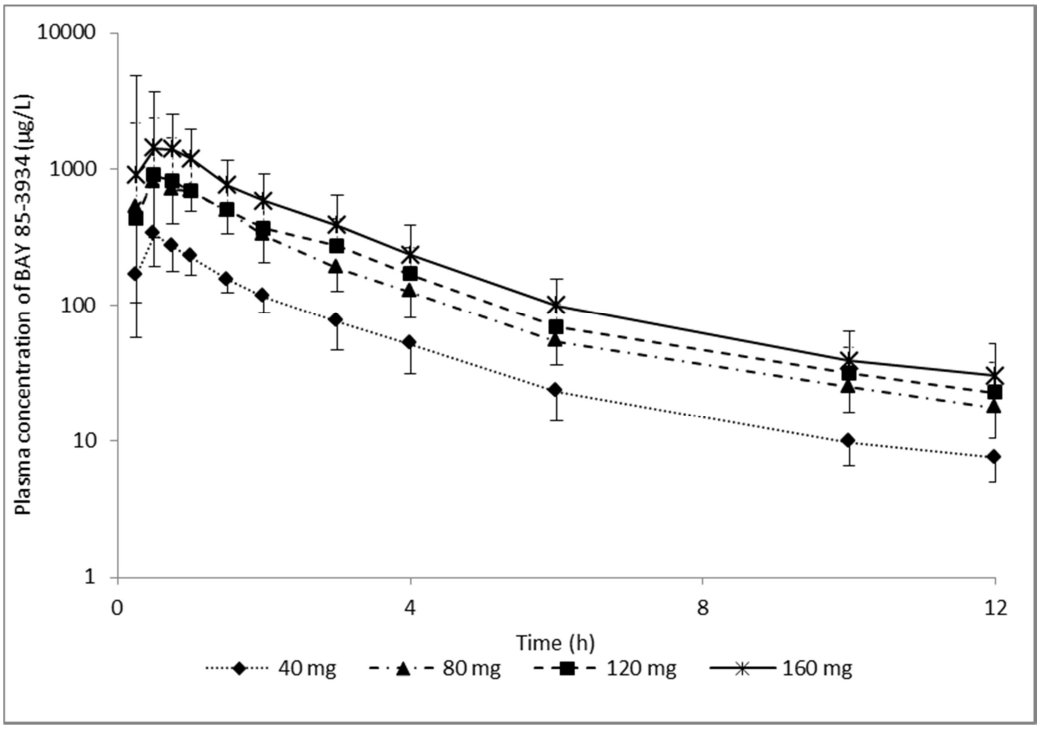
2.7.2.2.3.2 CKD 患者を対象とした単回投与用量漸増試験（試験 16370）

参照項目：2.7.6.14
5.3.3.2.2 PH-37531

試験デザイン：本試験は、保存期 CKD 患者を対象として、モリデュスタットを単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び探索的バイオマーカーについて検討する多施設共同、無作為化、単盲検、プラセボ対照、2 群 2 期クロスオーバー、群間比較、用量漸増試験である。モリデュスタット 20mg 錠を用いて、40、80、120 及び 160mg を単回経口投与、並びに対応するプラセボを単回経口投与した。1 用量につき被験者 12 例がクロスオーバーデザインに基づいて治験薬の投与を受け試験を完了した。全 48 例を PDS 及び PKS とした。

薬物動態の結果：CKD 患者にモリデュスタット 40、80、120 及び 160mg を単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.2.2-13 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-46 に示す。

モリデュスタットは速やかに吸収され、血漿中濃度は 160mg 群の投与 0.375 時間後を除いた他の用量群では、投与 0.500 時間後に最高値に到達した。消失推移はいずれの用量においても同様であった。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（幾何平均値）は同程度であり、用量比例性が示された。



BAY 85-3934: molidustat
Source: 5.3.3.2.2 PH-37531/Figure 9-19

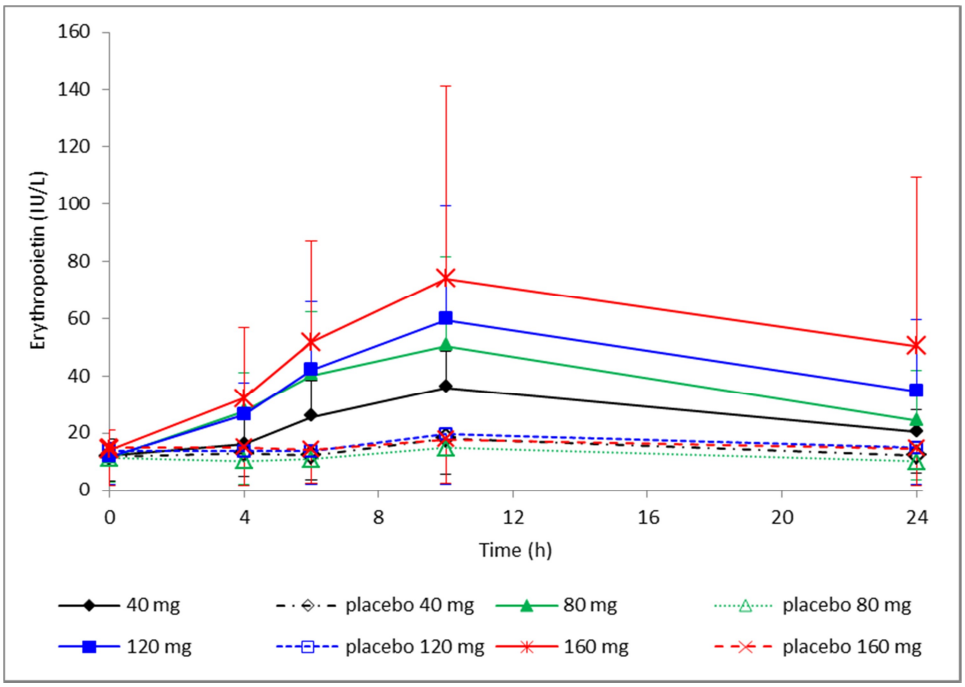
図 2.7.2.2-13 CKD 患者にモリデュスタット 40、80、120 及び 160mg を単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS、各群 N＝12）（試験 16370）

表 2.7.2.2-46　CKD 患者にモリデュスタットを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、各群 N＝12）（試験 16370）

Parameter	Unit	Molidustat 40 mg	Molidustat 80 mg	Molidustat 120 mg	Molidustat 160 mg
AUC	μg·h/L	822/27.8	2270/29.7	2680/32.1	4120/44.2
AUC/D	h/L·10^{-3}	20.6/27.8	28.4/29.7	22.3/32.1	25.7/44.2
C_{max}	μg/L	379/35.0	1260/51.3	1380/71.1	2160/89.3
C_{max}/D	/L·10^{-3}	9.49/35.0	15.7/51.3	11.5/71.1	13.5/89.3
$t_{1/2}$	h	8.73/73.1	11.4/49.4	11.2/47.8	12.0/29.4
t_{max}[a]	h	0.500 (0.250-3.00)	0.500 (0.250-2.00)	0.500 (0.250-3.00)	0.375 (0.250-2.00)

a median and range; CV: coefficient of variation
Source: 5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.4/4

薬力学の結果：CKD 患者にモリデュスタット 40、80、120 及び 160mg、又はプラセボを単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移を図 2.7.2.2-14 に示す。モリデュスタット投与後、血清中 EPO 濃度（幾何平均値）は、投与量に依存して上昇し、投与 10 時間後に最高値に達した。その後、投与 24 時間後には低下したが、ベースライン値と比べて高かった。一方プラセボ投与時では、血清中 EPO 濃度は観察期間を通して同様であった。



Solid lines: molidustat
Source: 5.3.3.2.2 PH-37531/Figure 9-1

図 2.7.2.2-14　CKD 患者にモリデュスタット 40、80、120 及び 160mg、並びにプラセボを単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、PDS、各群 N＝12）（試験 16370）

CKD 患者にモリデュスタット 40、80、120 及び 160mg、又はプラセボを単回経口投与後の血清中 EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)を表 2.7.2.2-47 に示す。EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)（幾何平均値）は投与量に依存して上昇したが、プラセボ投与時は、すべての投与群で同様であった。

表 2.7.2.2-47 CKD 患者にモリデュスタット 40、80、120 及び 160mg、並びにプラセボ単回経口投与後の EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)（幾何平均値／幾何 CV%、PDS）（試験 16370）

Molidustat	N	C_{max}		AUC(0-24)	
		Absolute concentration (IU/L)	Ratio to baseline	Absolute values (IU/L·h)	Absolute changes from baseline (IU/L·h)
40 mg	12	35.94 / 30.5	2.91 / 27.3	623.7 / 31.7	298.5 / 47.0
Placebo	12	18.70 / 38.4	1.57 / 42.3	356.9 / 40.0	52.8 / 86.9
80 mg	12	50.39 / 51.2	4.43 / 29.8	859.4 / 48.9	538.5 / 60.9
Placebo	12	14.96 / 37.1	1.31 / 24.2	293.4 / 30.1	13.7 / 344
120 mg	12	60.82 / 53.5	5.14 / 46.2	1033 / 47.6	684.4 / 69.0
Placebo	12	20.28 / 38.4	1.45 / 14.3	395.1 / 37.9	49.7 / 119.3
160 mg	12	76.06 / 78.0	5.29 / 56.0	1330 / 70.5	883.4 / 101.4
Placebo	12	19.11 / 39.8	1.27 / 24.0	384.5 / 37.2	39.6 / 112.3

Source: 5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.2.1/32, 14.2.1/33, 14.2.1/34, 14.2.1/35, 14.2.1/36

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）

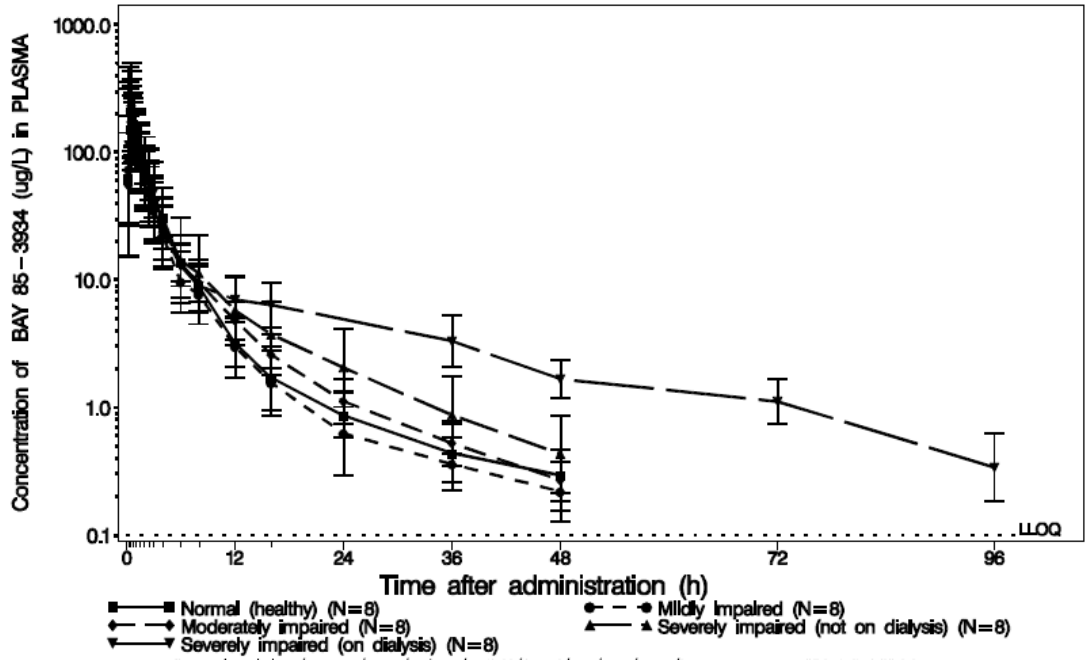
参照項目：2.7.6.17
5.3.3.3.3 PH-38275

試験デザイン：本試験は、軽度から重度（透析患者を含む）の腎機能障害患者並びに年齢、体重及び性別を対応させた健康被験者を対象として、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及び M-1 の薬物動態、安全性、忍容性、薬力学について検討する単施設、非無作為化、非対照、非盲検、群間層別試験である。被験者 56 例を推算糸球体ろ過量（eGFR）に基づき、腎機能障害の程度に応じて 5 群〔eGFR（mL/min/1.73m^2）≧90：健康被験者、60～89：軽度腎機能障害患者、30～59：中等度腎機能障害患者、＜30：重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者〕（各群 8 例）に層別化した。被験者 40 例（腎機能障害患者及び健康被験者）にモリデュスタット 20mg を、16 例（重度腎機能患者）に 40mg を絶食下経口投与した。治験薬の投与を受けた全 56 例を PDS 及び PKS とした。

薬物動態の結果：

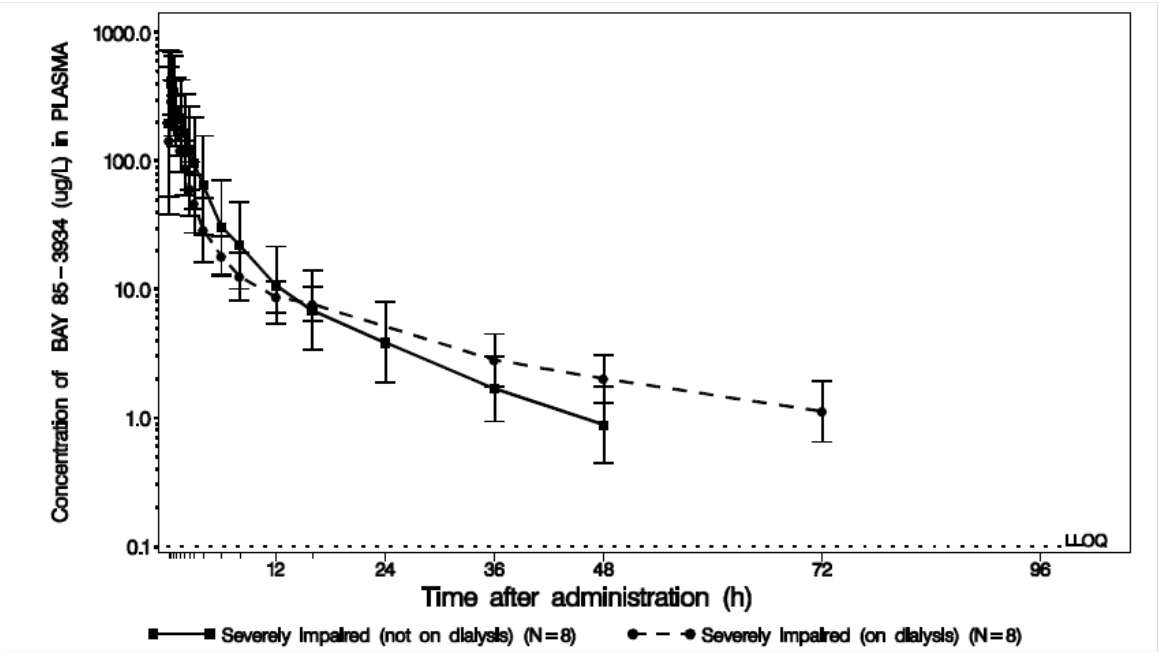
モリデュスタット

腎機能障害患者及び健康被験者に、モリデュスタット 20mg 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推移を図 2.7.2.2-15 に、重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者に、モリデュスタット 40mg 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推移を図 2.7.2.2-16 に示す。モリデュスタットは、投与後速やかに吸収され最高血漿中濃度に到達した。その後、血漿中濃度は二相性を示して低下した。血漿中モリデュスタット濃度推移の終末相では、健康被験者と非透析の腎機能障害患者の血漿中濃度は同様の傾きで消失したが、重度腎機能障害の透析患者では血漿中濃度の消失に遅延が認められた。



BAY 85-3934: molidustat
Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Figure 14.4/1

図 2.7.2.2-15 腎機能障害患者及び健康被験者に、モリデュスタット 20mg 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推移〔片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS（20mg）〕（試験 15557）



BAY 85-3934: molidustat
Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Figure 14.4/1

図 2.7.2.2-16 重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者に、モリデュスタット 40mg 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推移〔片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS（40mg）〕（試験 15557）

腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したとき、並びに重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者にモリデュスタット 40mg 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それぞれ表 2.7.2.2-48 及び表 2.7.2.2-49 に示す。モリデュスタット 20 及び 40mg を単回経口投与したときの吸収は速く、t_{max}（中央値）は 0.500～0.750 時間で、腎機能との関連性はみられなかった。重度腎機能障害患者において、モリデュスタットの AUC 及び C_{max}（幾何平均値）は、投与量に依存して上昇した。更に、20mg 投与時の C_{max} は透析患者が非透析患者に比べて高く、40mg 投与時の AUC 及び C_{max} は反対に透析患者が非透析患者に比べて低かったことから、透析施行の有無は C_{max} に影響を及ぼさないことが示唆された。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、いずれの用量においても非透析の腎機能障害患者で 10.2～13.8 時間、重度腎機能障害の透析患者で約 19 時間であった。腎機能障害患者及び健康被験者における *ex vivo* で測定した非結合型分率は、21.5%～26.9%であった（2.7.2.2.1.1）。

表 2.7.2.2-48 腎機能障害患者及び健康被験者に、モリデュスタット 20mg を単回経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%、PKS（20mg）、N＝40〕（試験 15557）

Parameter	Unit	Normal (healthy subjects)	Mildly impaired	Moderately impaired	Severely impaired (not on dialysis)	Severely impaired (on hemodialysis)
AUC	μg·h/L	457/36.9	420/42.3	486/37.0	512/64.2	653/50.9
AUC/D	10^{-3}·h/L	22.9/36.9	21.0/42.3	24.3/37.0	25.6/64.2	32.6/50.9
AUC_{norm}	kg·h/L	1.67/35.6	1.57/33.6	1.87/35.1	1.88/65.4	2.45/34.8
C_{max}	μg/L	208/53.0	285/46.4	230/56.5	227/57.3	277/72.0
C_{max}/D	10^{-3}·/L	10.4/53.0	14.3/46.4	11.5/56.5	11.3/57.3	13.8/72.0
$C_{max,norm}$	kg/L	0.762/50.4	1.07/45.5	0.883/57.9	0.831/57.1	1.04/55.3
t_{max}[a]	h	0.750 (0.250-2.00)	0.500 (0.250-1.00)	0.750 (0.250-2.50)	0.500 (0.250-1.00)	0.500 (0.250-1.00)
$t_{1/2}$	h	13.2/44.6	10.2/99.9	13.8/102	11.5/26.0	19.2/21.6
CL_R	L/h	1.17/147	0.856/98.1	0.486/70.1	0.346/164	--
$\%A_{E,ur}$[b]	%	3.41/2.43	2.15/1.13	1.58/1.30	1.28/1.20	--

a median and range; b arithmetic mean/SD
Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.4/25, 14.4/27

表 2.7.2.2-49 重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者に、モリデュスタット 40mg 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（40mg）、N＝16〕（試験 15557）

Parameter	Unit	Severely impaired (not on dialysis)	Severely impaired (on hemodialysis)
AUC	μg·h/L	1140/71.1	842/32.8
AUC/D	10^{-3}·h/L	28.4/71.1	21.0/32.8
AUC_{norm}	kg·h/L	2.24/70.6	1.67/30.8
C_{max}	μg/L	506/71.8	425/53.5
C_{max}/D	10^{-3}·/L	12.7/71.8	10.6/53.5
$C_{max,norm}$	kg/L	1.00/68.9	0.841/48.3
t_{max}[a]	h	0.500 (0.250-0.750)	0.500 (0.250-1.00)
$t_{1/2}$	h	13.4/47.2	19.4/11.2
CL_R	L/h	0.364/159	--
$\%A_{E,ur}$[b]	%	1.52/1.26	--

a median and range; b arithmetic mean/SD
Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.4/25, 14.4/27

腎機能障害患者及び健康被験者に、モリデュスタット 20mg を単回経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータの幾何平均比の点推定値及びその 90%CI を表 2.7.2.2-50 に示す。非透析の腎機能障害患者の健康被験者に対する AUC の幾何平均比の点推定値は、腎機能の程度に関わらず、0.918～1.120 であったが、重度腎機能障害の透析患者では、AUC の点推定値は 1.43 であった。腎機能障害患者の健康被験者に対する Cmax の幾何平均比の点推定値は、1.09（重度腎機能障害の非透析患者）～1.37（軽度腎機能障害患者）の範囲にあり、腎機能との間に関連性はみられなかった。

表 2.7.2.2-50 腎機能障害患者及び健康被験者でのモリデュスタットの薬物動態パラメータの幾何平均比の点推定値及びその 90%CI〔PKS（20mg）、N＝40〕（試験 15557）

Parameter	Unit	Geom. CV%	Ratio vs. “Normal (healthy)”	Point Estimate	90%CI
AUC	µg·h/L	46.95	Mildly impaired	0.918	[0.630;1.339]
			Moderately impaired	1.063	[0.729;1.550]
			Severely impaired (not on dialysis)	1.120	[0.768;1.634]
			Severely impaired (on hemodialysis)	1.429	[0.980;2.083]
C_{max}	µg/L	57.33	Mildly impaired	1.370	[0.873;2.150]
			Moderately impaired	1.103	[0.703;1.731]
			Severely impaired (not on dialysis)	1.091	[0.695;1.711]
			Severely impaired (on hemodialysis)	1.331	[0.848;2.088]

Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.4/37, 14.4/39

M-1

腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したとき、及び重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者にモリデュスタット 40mg を単回経口投与したときの、血漿中及び尿中 M-1 濃度から求めた薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2-51 及び表 2.7.2.2-52 に示す。モリデュスタット 20mg 投与時の M-1 の C_{max}（幾何平均値）は、腎機能の低下に応じて上昇し、重度腎機能障害患者間で比較すると、非透析患者より透析患者で高値であった。M-1 の C_{max} は、健康被験者と比べて腎機能が低下している患者で明らかに高値を示した。同様に、20mg 投与時の M-1 の AUC（幾何平均値）は、腎機能の低下に応じて増加し、重度腎機能障害患者間では、非透析患者より透析患者で高値であった。非透析の腎機能障害患者における M-1 は、投与量に関わらず 9.64～13.5 時間の半減期で血漿中から消失した。重度腎機能障害の透析患者では、20 及び 40mg 投与時でそれぞれ 20.6 及び 20.2 時間の半減期で消失した。M-1 の尿中排泄量（$A_{E,ur}$）は、非透析の腎機能障害患者でのみ測定した。20mg 投与時では、投与量の 82.7%～90.5%が M-1 として尿中に排泄された。40mg 投与時では 74.3%が尿中に排泄され、20mg 投与時と比べて低かった。投与したモリデュスタットの 80%超が M-1 として尿中に排泄されていることから、モリデュスタットの主要な消失経路は代謝による M-1 の生成であり、M-1 の主消失経路は腎排泄であると考えられた。M-1 の CL_R は健康被験者で 9.68L/h、重度腎機能障害患者で 1.77L/h であった。

AUC に基づき算出した metabolic ratio は、腎機能の低下に応じて上昇した。20mg 投与時では、重度腎機能障害の非透析患者の metabolic ratio は 18.9 で、健康被験者では 4.11 であった。重度腎機能障害の透析患者では更に高値を示し、20 及び 40mg 投与時でそれぞれ 55.7 及び 76.7 であった。

表 2.7.2.2-51 腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータ〔主層別化、幾何平均値／幾何 CV%、PKS（20mg）〕（試験 15557）

Parameter	Unit	Normal (healthy subjects) N=8	Mildly impaired N=8	Moderately impaired N=8	Severely impaired (not on dialysis) N=8	Severely impaired (on hemo-dialysis) N=8
AUC	µg·h/L	2930/11.5	3740/15.3	7460/29.2	15100/21.8	56800/24.8
AUC/D	10^{-3}·h/L	93.9/11.5	120/15.3	239/29.2	484/21.8	1820/24.8
MR		4.11/36.9	5.71/41.5	9.85/40.9	18.9/70.2	55.7/45.6
AUC_{norm}	kg·h/L	6.87/10.6	8.97/18.5	18.4/33.9	35.4/25.0	137/30.5
C_{max}	µg/L	547/9.59	659/16.2	871/13.0	1150/13.0	1820/15.7
C_{max}/D	10^{-3}·/L	17.5/9.59	21.1/16.2	27.9/13.0	36.8/13.0	58.4/15.7
$C_{max,norm}$	kg/L	1.28/10.7	1.58/20.7	2.15/21.9	2.70/14.4	4.39/25.7
t_{max}[a]	h	2.00 (1.50-3.00)	2.00 (1.00-2.50)	2.01 (1.50-4.00)	2.75 (2.00-6.00)	4.00 (2.50-8.00)
$t_{1/2}$	h	11.5/43.1	9.64/77.7	13.5/57.2	9.64/26.1	20.6/30.3
CL_R	L/h	9.68/13.7	7.47/19.5	3.42/41.3	1.77/28.9	--
$\%A_{E,ur}$[b]	%	90.5/4.71	89.9/13.8	82.7/16.1	86.2/11.4	--

a median and range; b arithmetic mean/SD
Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.4/12, 14.4/13, 14.4/22, 14.4/28, 14.4/29

表 2.7.2.2-52 重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者にモリデュスタット 40mg を単回経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータ〔主層別化、幾何平均値／幾何 CV%、PKS（40mg）〕（試験 15557）

Parameter	Unit	Severely impaired (not on dialysis) N=8	Severely impaired (on hemo-dialysis) N=8
AUC	µg·h/L	25400/27.1	101000/21.0
AUC/D	10^{-3}·h/L	406/27.1	1610/21.0
MR		14.3/72.1	76.7/41.0
AUC_{norm}	kg·h/L	32.1/18.5	128/32.8
C_{max}	µg/L	1950/23.5	3580/13.1
C_{max}/D	10^{-3}·/L	31.3/23.5	57.4/13.1
$C_{max,norm}$	kg/L	2.47/17.8	4.54/27.5
t_{max}[a]	h	2.50 (2.00-6.00)	10.0 (4.00-22.0)
$t_{1/2}$	h	12.1/35.1	20.2/14.1
CL_R	L/h	1.81/44.2	--
$\%A_{E,ur}$[b]	%	74.3/13.9	--

a median and range; b arithmetic mean/SD
Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.4/28, 14.4/29

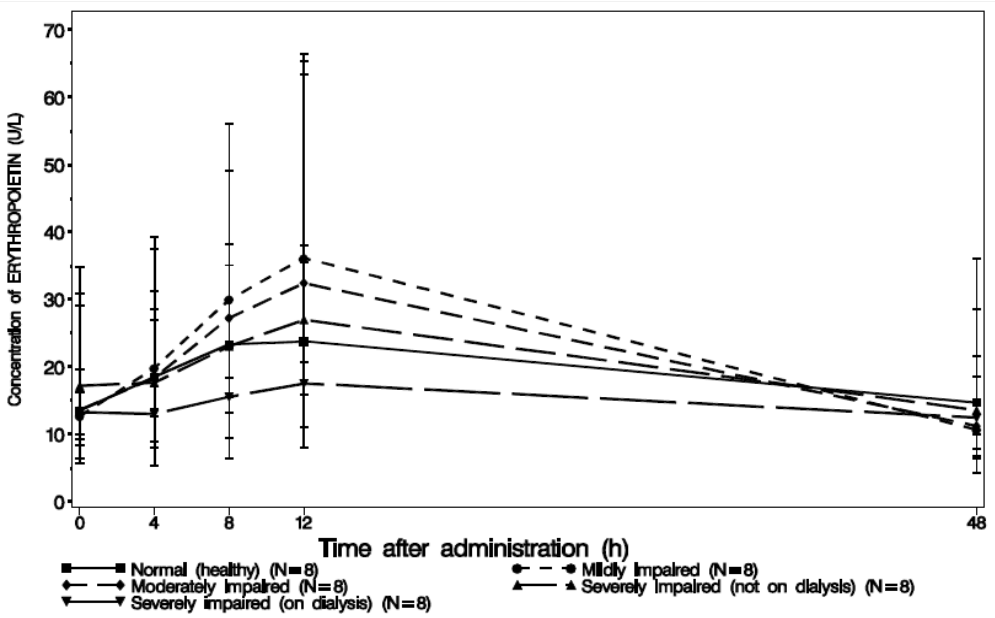
腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータの幾何平均比の点推定値及びその 90%CI を表 2.7.2.2-53 に示す。M-1 の AUC の幾何平均比の点推定値から、腎機能の低下は明らかに M-1 曝露量に影響することが示された。健康被験者に対する AUC の幾何平均比の点推定値は、腎機能の低下に応じて大きくなり、軽度腎機能障害患者の 1.28 から重度腎機能障害の透析患者の 19.4 まで増加した。M-1 の C_{max} についても、点推定値から腎機能の低下が明らかに影響することが示された。軽度腎機能障害患者の健康被験者に対する C_{max} の幾何平均比の点推定値は 1.20、重度腎機能障害の透析患者では 3.33 であった。

表 2.7.2.2-53 腎機能障害患者及び健康被験者での M-1 の薬物動態パラメータの幾何平均比の点推定値及びその 90%CI〔PKS（20mg）〕（試験 15557）

Parameter	Unit	N	Geom. CV%	Ratio vs. "Normal (healthy)"	Point Estimate	90%CI
AUC	μg·h/L	40	21.43	Mildly impaired	1.276	[1.067;1.527]
				Moderately impaired	2.547	[2.130;3.047]
				Severely impaired (not on dialysis)	5.150	[4.306;6.160]
				Severely impaired (on hemodialysis)	19.381	[16.205;23.180]
C_{max}	μg/L	40	13.70	Mildly impaired	1.203	[1.073;1.350]
				Moderately impaired	1.592	[1.418;1.786]
				Severely impaired (not on dialysis)	2.100	[1.871;2.356]
				Severely impaired (on hemodialysis)	3.332	[2.969;3.738]

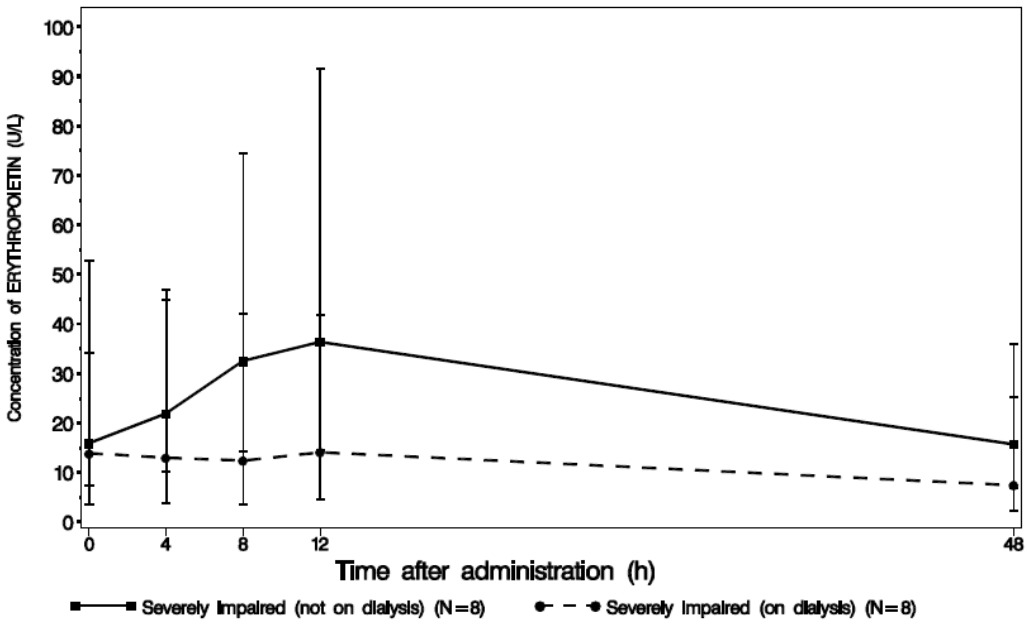
Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.4/45, 14.4/47

薬力学の結果：腎機能障害患者及び健康被験者に、モリデュスタット 20mg を単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移を図 2.7.2.2-17 に示す。また、重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者にモリデュスタット 40mg を単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移を図 2.7.2.2-18 に示す。血清中 EPO 濃度（幾何平均値）はモリデュスタット 20mg 単回経口投与により上昇し、最高値は投与 12 時間後にみられた。最高血清中 EPO 濃度は、軽度腎機能障害患者で最も高く、重度腎機能障害の透析患者で最も低かった。モリデュスタット 40mg を重度腎機能障害の非透析患者に投与したとき、血清中 EPO 濃度は上昇し、投与 12 時間後に最高値に達したが、重度腎機能障害の透析患者では血清中 EPO 濃度の上昇は認められなかった。



Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Figure 14.2.1/1

図 2.7.2.2-17 腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移〔幾何平均値／幾何 SD、PDS（20mg）〕（試験 15557）



Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Figure 14.2.1/1

図 2.7.2.2-18 重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者にモリデュスタット 40mg を単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移〔幾何平均値／幾何 SD、PDS（40mg）〕（試験 15557）

腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 20 又は 40mg を単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度から求めた C_{max} 及び t_{max} を表 2.7.2.2-54 及び表 2.7.2.2-55 に示す。モリデュスタット 20mg を投与したときの EPO の C_{max}（幾何平均値）は、健康被験者と比べて、軽度及び中等度腎機能障害患者では高かったが、重度腎機能障害の透析患者では低値を示した。重度腎機能障害の非透析患者では、健康被験者と同様の値であった。重度腎機能障害患者にモリデュスタット 40mg を投与したときの血清中 EPO の C_{max} は、非透析患者で透析患者より高値を示した。重度腎機能障害では、非透析患者の EPO の C_{max} は投与量に依存して上昇したが、重度腎機能障害の透析患者は投与量の増加に伴う C_{max} の上昇はみられなかった。

表 2.7.2.2-54 腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したときの EPO の Cmax 及び tmax〔幾何平均値／幾何 CV%、PDS（20mg）〕（試験 15557）

Parameter	Unit	Normal (healthy) N=8	Mildly impaired N=8	Moderately impaired N=8	Severely impaired (not on dialysis) N=8	Severely impaired (on hemodialysis) N=8
absolute concentration						
C_{max}	IU/L	24.34 / 41.53	36.29 / 60.33	32.42 / 82.00	26.97 / 108.99	18.78 / 92.82
ratio-to-baseline						
C_{max}		1.80 / 24.28	2.87 / 43.76	2.39 / 41.47	1.57 / 32.44	1.42 / 43.01
t_{max}[a]	h	12.00 (8.00-12.02)	12.00 (8.00-12.03)	12.02 (12.00- 2.28)	12.01 (12.00-12.08)	12.00 (4.00-48.12)

a median and range
Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.2.2/1, 14.2.2/9, 14.2.2/13

表 2.7.2.2-55 重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者にモリデュスタット 40mg を単回経口投与したときの EPO の Cmax 及び tmax〔幾何平均値／幾何 CV%、PDS（40mg）〕（試験 15557）

Parameter	Unit	Severely impaired (not on dialysis) N= 8	Severely impaired (on hemodialysis) N= 8
absolute concentration			
C_{max}	IU/L	36.89 / 113.21	15.64 / 166.45
ratio-to-baseline			
C_{max}		2.32 / 38.21	1.13 / 54.28
t_{max}[a]	h	12.00 (8.00-12.00)	12.00 (4.00-8.00)

a median and range
Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.2.2/1, 14.2.2/9, 14.2.2/13

腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したときの EPO の C_{max}（絶対値及びベースライン値に対する比）の幾何平均比の点推定値及びその 90％CI を表 2.7.2.2-56 に示す。モリデュスタット 20mg 投与時の EPO の C_{max} の点推定値及びその 90%CI には、絶対値及びベースライン値に対する比のいずれについても、腎機能障害の程度による一貫した影響はみられず、C_{max} のベースライン値に対する比では、健康被験者と比べて軽度及び中等度腎機能障害患者で 1.59 及び 1.33 倍であったが、重度腎機能障害患者では 0.87 及び 0.79 倍であった。

表 2.7.2.2-56 腎機能障害患者及び健康被験者のモリデュスタット 20mg を単回経口投与したときの EPO の Cmax（絶対値及びベースライン値に対する比）の点推定値及びその 90%CI〔幾何平均値、PDS（20mg）〕（試験 15557）

Ratio	N/N	Parameter	Unit	Geom. LS-mean	90% confidence interval
Mildly impaired / normal renal function	8/8	C_{max}	IU/L	1.491	[0.832 ; 2.673]
		C_{max} (ratio-to-baseline)		1.594	[1.172 ; 2.167]
Moderately impaired / normal renal function	8/8	C_{max}	IU/L	1.332	[0.743 ; 2.388]
		C_{max} (ratio-to-baseline)		1.327	[0.976 ; 1.804]
Severely impaired (not on dialysis) / normal renal function	8/8	C_{max}	IU/L	1.108	[0.618 ; 1.987]
		C_{max} (ratio-to-baseline)		0.874	[0.643 ; 1.189]
Severely impaired (on dialysis) / normal renal function	8/8	C_{max}	IU/L	0.772	[0.430 ; 1.384]
		C_{max} (ratio-to-baseline)		0.789	[0.580 ; 1.072]

Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.2.2/17, 14.2.2/18

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）

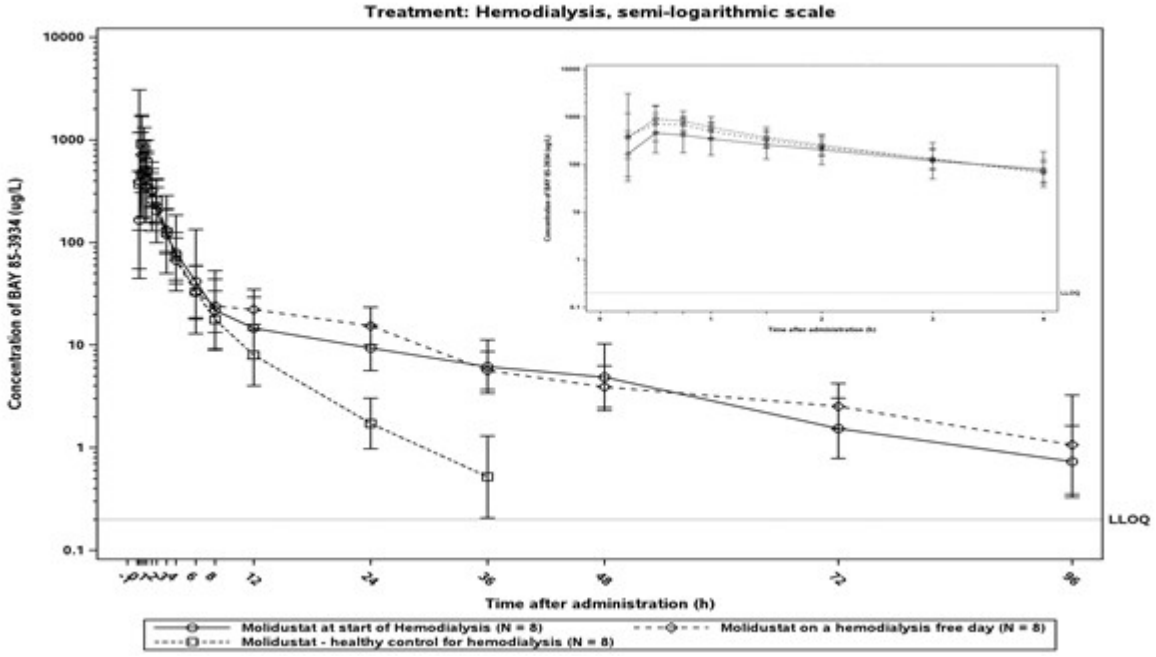
参照項目：2.7.6.18
5.3.3.3.4 PH-39232

試験デザイン：本試験は、血液透析、腹膜透析又は血液ろ過透析施行中の腎機能障害患者、並びに年齢、体重及び性別を対応させた健康被験者を対象として、モリデュスタット単回経口投与後の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性について検討する多施設共同、非対照、非盲検、群間層別試験である。3 種類の透析（血液透析、腹膜透析及び血液ろ過透析）患者 8 例ずつ計 24 例それぞれに、透析日及び非透析日にモリデュスタット 75mg を絶食下経口投与した。腎機能障害患者に人口統計学的特性を対応させた正常腎機能を持つ健康被験者 16 例（E1 及び E2）にモリデュスタットを同様に投与し、対照群とした。治験薬の投与を受けた全 40 例を PDS 及び PKS とした。

薬物動態の結果：

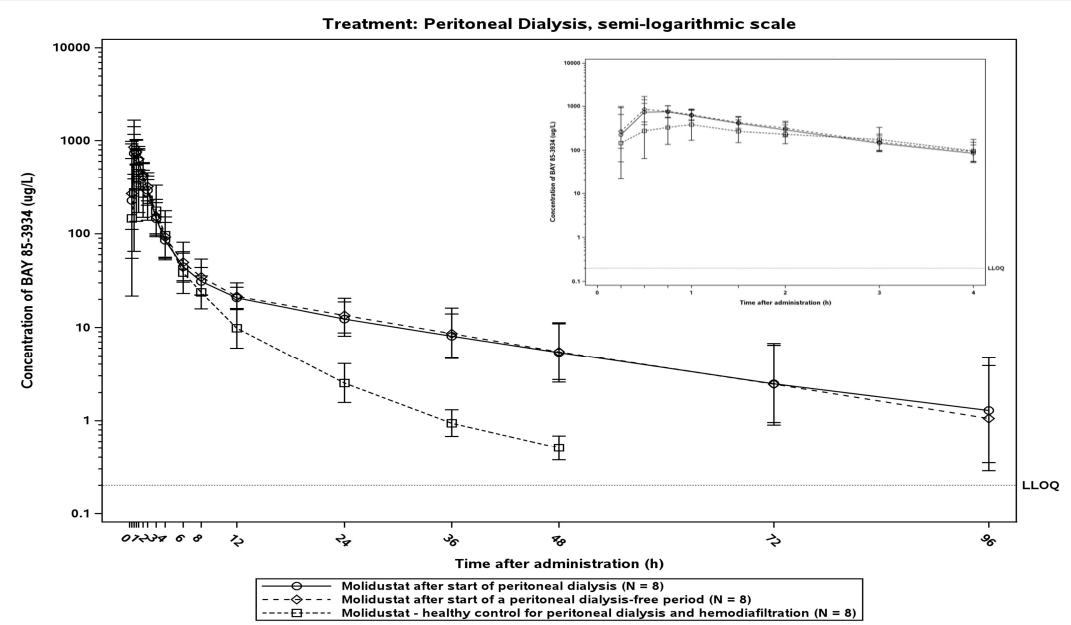
モリデュスタット

透析患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg 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推移をそれぞれ図 2.7.2.2-19、図 2.7.2.2-20 及び図 2.7.2.2-21 に示す。投与直後の血漿中濃度時間曲線は、モリデュスタットの投与のタイミング（透析日投与又は非透析日投与）に関わらず、それぞれの透析患者と健康被験者の間で類似していた。血漿中濃度時間曲線の終末相において、健康被験者に比べて透析患者でのモリデュスタットの消失は遅延した。終末相での消失推移は透析法が異なる透析患者間で同様であり、更に投与のタイミング（透析日投与又は非透析日投与）に関わらず同様であった。



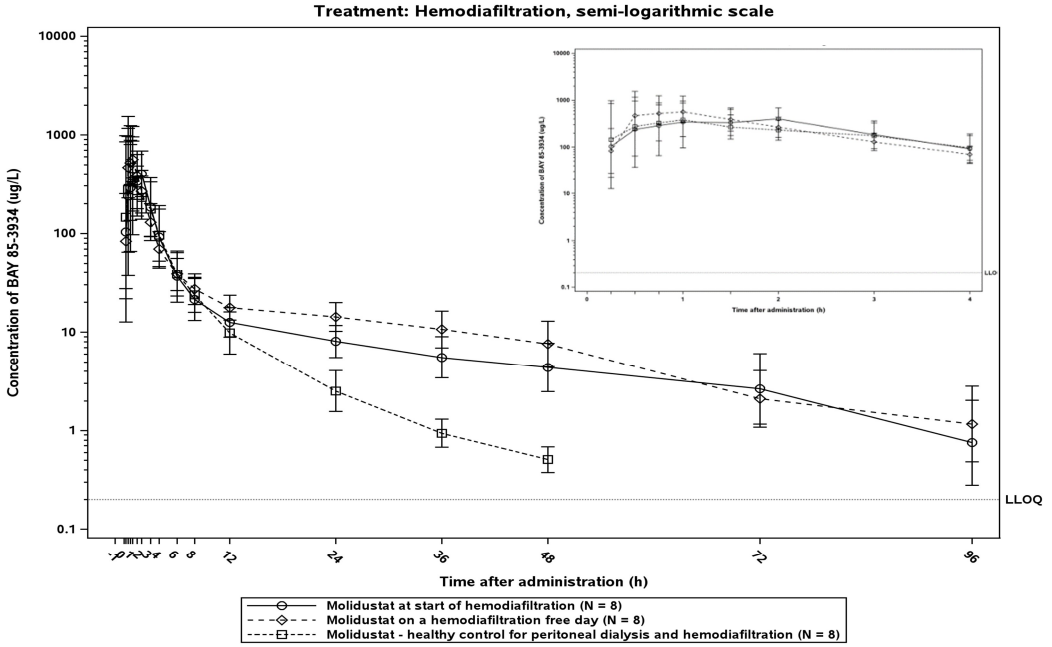
BAY 85-3934: molidustat
Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Figure 14.4/1, 14.4/7

図 2.7.2.2-19 血液透析患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg 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推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS）（試験 17767）



BAY 85-3934: molidustat
Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Figure 14.4/1, 14.4/7

図 2.7.2.2-20 腹膜透析患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg 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推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS）（試験 17767）



BAY 85-3934: molidustat
Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Figure 14.4/1, 14.4/7

図 2.7.2.2-21 血液ろ過透析患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg 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推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS）（試験 17767）

モリデュスタット 75mg を単回経口投与したときのモリデュスタットの血漿中及び尿中濃度、並びに透析液中濃度から求めた薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-57 に示す。モリデュスタットの C_{max}（幾何平均値）は、血液透析患者に対応する健康被験者群（E1）で高値だったことを除き、すべての投与群において同様であり、透析法（血液透析、腹膜透析又は血液ろ過透析）及び投与のタイミング（透析日投与又は非透析日投与）にも影響されず同様の値を示した。AUC（幾何平均値）はすべての投与群において同様であり、投与のタイミング（透析日投与又は非透析日投与）に影響されなかった。終末相における見かけの $t_{1/2}$（幾何平均値）は、健康被験者で 9.66～11.4 時間であったが、透析患者では延長し、18.7 時間（非血液ろ過透析日投与）～31.3 時間（非血液透析日投与）であった。モリデュスタットの尿中排泄率は、採尿可能であった被験者（腹膜透析患者 8 例、血液ろ過透析患者 4 例、健康被験者全例、血液透析患者 1 例）でのみ算出可能であった。健康被験者では投与量の 3.69%～4.39%が尿中に排泄されたが、腹膜透析患者では 1.48%～1.60%、血液ろ過透析患者ではそれぞれ 0.372%～1.03%に低下した。腹膜透析患者の透析液中排泄率は低く、透析日投与及び非透析日投与でそれぞれ 0.315%及び 0.111%であった。すべての透析法での透析液中からモリデュスタットが低値で検出され、モリデュスタットは透析により除去可能であったが、透析又は尿中排泄による消失は重要な経路ではなかった（＜5%）。

表 2.7.2.2-57 透析患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg 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 17767）

Parameter	Unit	A N=8	B N=8	C N=8	D N=8
AUC	μg·h/L	1810 / 43.8	2040 / 41.9	2290 / 39.8	2410 / 38.2
C_{max}	μg/L	674 / 55.8	940 / 48.0	922 / 42.1	982 / 42.1
$t_{1/2}$	h	20.4 / 25.1	31.3 / 30.6	24.9 / 45.4	21.9 / 49.3
t_{max} [a]	h	0.625 (0.500-6.00)	0.500 (0.267-0.750)	0.500 (0.250-1.00)	0.500 (0.500-1.00)
$\%AE_{ur}$ [c]	%	N.C.	N.C.	1.48 ± 1.98	1.60 ± 2.11
$\%AE_{di}$ [c]	%	-	-	0.315 ± 0.155	0.111 ± 0.0619
CL_R	L/h	N.C.	N.C.	0.237 / 592	0.270 / 316
CL_{di}	L/h	-	-	0.105 / 26.4	0.0334 / 34.3
Parameter	**Unit**	**E1 N=8**	**E2 N=8**	**F N=8**	**G N=8**
AUC	μg·h/L	1730 / 48.8	1490 / 26.6	1950 / 49.3	1980 / 43.4
C_{max}	μg/L	1310 / 49.7	799 / 65.7	837 / 46.7	716 / 57.1
$t_{1/2}$	h	9.66/ 58.2	11.4 / 45.5	24.1 / 31.4	18.7 / 25.0
t_{max} [a]	h	0.375 (0.250-0.750)	1.00 (0.250-3.00)	0.875 (0.500-2.00)	0.750 (0.500-1.00)
$\%AE_{ur}$ [c]	%	3.69 ± 1.86	4.39 ± 4.23	0.372 ± 0.354 [b]	1.03 ± 1.32 [b]
CL_R	L/h	1.43 / 83.0	1.34 / 124	0.150 / 207 [b]	0.251 / 475 [b]

a median and range, b N=4, c arithmetic mean ± arithmetic SD
N.C.: not calculated (Urine was available for 1 subject only, thus no mean was calculated.)

A: molidustat at start of hemodialysis, B: molidustat on a hemodialysis-free day
C: molidustat after start of peritoneal dialysis, D: molidustat after start of peritoneal dialysis-free period
E1: molidustat - healthy control for hemodialysis, E2: molidustat - healthy control for peritoneal dialysis/hemodiafiltration
F: molidustat at start of hemodiafiltration, G: molidustat on a hemodiafiltration free day

Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.4/21, 14.4/23, 14.4/25, 14.4/27, 14.4/29

健康被験者及び血液透析患者又は血液ろ過透析患者の透析日にモリデュスタットを投与したときの f_u は、22.8%～24.2%であった。血液透析患者又は血液ろ過透析患者ので非透析日に投与したときの f_u は増大し、それぞれ 28.3%及び 29.6%となった。腹膜透析の場合は、投与のタイミング（透析時投与及び非透析時投与）とは関係なく、f_u は 29.6%～30.2%であった。

透析患者及び健康被験者を比較した、モリデュスタットの薬物動態パラメータの比の点推定値とその両側 90%CI を表 2.7.2.2-58 に示す。血液透析患者の C_{max} は対照とした健康被験者（E1）に比べ透析日投与（Treatment A）で 48.6%、非透析日投与（Treatment B）で 28.3%低値を示した。AUC は、健康被験者（E1）に比べ、透析日投与で 4.98%、非透析日投与で 18.4%高値を示した。腹膜透析患者における AUC 及び C_{max} は、対照とした健康被験者（E2）に比べそれぞれ 53.2%及び 15.4%（Treatment C）、並びに 61.9%及び 23.0%（Treatment D）高値を示した。血液ろ過透析患者では、モリデュスタットの血漿中濃度は、対照とした健康被験者（E2）に比べ、おおむね高値を示した。透析患者での AUC は対照とした健康被験者（E2）に比べ、透析日投与（Treatment F）で 30.6%、非透析日投与（Treatment G）で 33.1%高かった。C_{max} は健康被験者（E2）と同様であった。

モリデュスタットの薬物動態パラメータ AUC 及び C_{max} に及ぼすモリデュスタットの投与のタイミング（透析日投与と非透析日投与）の影響を検討したが、血液透析、腹膜透析及び血液ろ過透析の透析施行の有無により、モリデュスタットの薬物動態に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.2.2-58 透析患者と健康被験者を比較した、モリデュスタットの薬物動態パラメータの比の点推定値及びその 90%CI（PKS、N＝40）（試験 17767）

Parameter	Unit	Geom. CV%	Ratio of treatments	Point estimate (LS-mean)	90%CI	
					Lower limit	Upper limit
AUC	µg·h/L	44.88	A / E1	1.0498	0.7262	1.5177
			B / E1	1.1838	0.8189	1.7114
		35.25	C / E2	1.5322	1.1414	2.0569
			D / E2	1.6185	1.2057	2.1727
		40.61	F / E2	1.3064	0.9334	1.8284
			G / E2	1.3306	0.9507	1.8623
C_{max}	µg/L	51.27	A / E1	0.5138	0.3391	0.7786
			B / E1	0.7166	0.4729	1.0859
		50.64	C / E2	1.1543	0.7652	1.7413
			D / E2	1.2301	0.8155	1.8556
		56.78	F / E2	1.0478	0.6649	1.6511
			G / E2	0.8971	0.5693	1.4137

95% PIs are provided in 5.3.3.3.4 PH-39232/Section 14.
A: molidustat at start of hemodialysis, B: molidustat on a hemodialysis-free day
C: molidustat after start of peritoneal dialysis, D: molidustat after start of peritoneal dialysis-free period
E1: molidustat - healthy control for hemodialysis, E2: molidustat - healthy control for perioneal dialysis/hemodiafiltration
F: molidustat at start of hemodiafiltration, G: molidustat on a hemodiafiltration-free day
Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.4/32 - 14.4/43

M-1

透析患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg を単回経口投与したときの血漿中、尿中及び透析液中濃度から求めた M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-59 に示す。モリデュスタッ

ト投与後の M-1 の t_{max}（中央値）は、透析患者では投与 4.00～8.00 時間後にみられ、一方、健康被験者では 1.52～2.00 時間であった。透析患者においても M-1 の生成は速やかであったが、M-1 の血漿中濃度が高値を維持したため、最高濃度への到達時間は遅くなった。血漿中 M-1 は、健康被験者では 9.65 及び 9.63 時間の $t_{1/2}$ で消失するのに対し、透析患者では 15.0～26.0 時間の $t_{1/2}$ で消失した。腹膜透析及び血液ろ過透析の場合は、投与のタイミング（透析日投与及び非透析日投与）は M-1 の $t_{1/2}$ に影響を及ぼさなかった。

血液透析患者において、透析日に投与したときの $t_{1/2}$（15.0 時間）は、非透析日投与（25.7 時間）と比べ短縮した。M-1 の尿中排泄率は、採尿可能であった被験者（腹膜透析患者 8 例、血液ろ過透析患者 4 例、健康被験者全例及び血液透析患者 1 例）で算出した。モリデュスタット 75mg の単回投与により、投与後 48 時間までに健康被験者では M-1 として尿中に 58.6%及び 49.3%が排泄された。腹膜透析患者では、尿中排泄率は低値を示し、透析時投与で 29.3%、非透析時投与で 29.2%であった。血液ろ過透析患者では、透析日投与で 15.9%と低値を示したが、非透析日投与では 41.2%で、健康被験者とほぼ等しい値を示した。

腹膜透析患者での透析液中 M-1 量は、透析時投与で 15.9%、非透析時投与で 15.6%であった。無尿患者では、M-1 の主要消失経路は透析であった。

表 2.7.2.2-59 透析患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg 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 17767）

Parameter	Unit	A N=8	B N=8	C N=8	D N=8
AUC	μg·h/L	106000 / 54.9 [c]	158000 / 39.5 [c]	132000 / 77.1	134000 / 81.7
C_{max}	μg/L	2290 / 44.7	4730 / 24.3	3530 / 31.1	3560 / 36.0
$t_{1/2}$	h	15.0 / 22.0 [c]	25.7 / 37.0 [c]	26.0 / 32.7	24.6 / 43.3
t_{max} [a]	h	7.08 (2.00-12.2)	8.00 (4.00-12.0)	4.00 (4.00-8.02)	6.00 (4.00-6.00)
$\%AE_{ur}$ [b]	%	N.C.	N.C.	29.3 ± 17.9	29.2 ± 18.4
$\%AE_{di}$ [b]	%	-	-	15.9 ± 7.97	15.6 ± 9.11
CL_R	L/h	N.C.	N.C.	0.242 / 394	0.219 / 634
CL_{di}	L/h	-	-	0.176 / 20.1	0.165 / 19.3
Parameter	Unit	E1 N=8	E2 N=8	F N=8	G N=8
AUC	μg·h/L	8500 / 12.8	8030 / 30.8	118000 / 54.0	209000 / 53.5
C_{max}	μg/L	1650 / 13.7	1380 / 30.4	2210 / 18.6	4800 / 18.9
$t_{1/2}$	h	9.65 / 72.2	9.63 / 49.8	16.1 / 25.4	16.3 / 29.8
t_{max} [a]	h	1.52 (1.00-2.00)	2.00 (1.48-4.00)	8.00 (1.50-24.0)	6.00 (2.00-24.0)
$\%AE_{ur}$ [b]	%	58.6 ± 6.90	49.3 ± 15.7	15.9 ± 10.3 [d]	41.2 ± 30.0 [d]
CL_R	L/h	8.04 / 8.06	6.78 / 17.3	0.240 / 154 [d]	0.308 / 176 [d]

a median and range, b arithmetic mean ± arithmetic SD, c N=7, d N=4

A: molidustat at start of hemodialysis, B: molidustat on a hemodialysis free day

C: molidustat after start of peritoneal dialysis, D: molidustat after start of peritoneal dialysis-free period

E1: molidustat - healthy control for hemodialysis, E2: molidustat - healthy control for peritoneal dialysis/hemodiafiltration

F: molidustat at start of hemodiafiltration, G: molidustat on a hemodiafiltration-free day

Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.4/22, 14.4/24, 14.4/26, 14.4/28, 14.4/30

透析患者及び健康被験者を比較した M-1 の薬物動態パラメータの比の点推定値とその両側 90%CI を表 2.7.2.2-60 に示す。血液透析患者及び血液ろ過透析患者の AUC について、健康被験者の AUC に対する比の点推定値は、それぞれ透析日投与で 12.5 及び 14.7、非透析日投与で 18.6 及び 26.0 と、透析日投与に比べ非透析日投与のほうが大きくなったが、腹膜透析ではそれぞれ 16.5 及び 16.7 と同様であった。M-1 の C_{max} についても、健康被験者の C_{max} に対する比の 90%CI 値のすべてが 1 より大きく、腎機能障害により影響を受けることが示唆され、比の点推定値は、透析日投与時では 1.39～2.56、非透析日投与時では 2.58～3.48 であった。また、血液透析患者及び血液ろ過透析患者における透析日投与での M-1 曝露量は腹膜透析患者と比べても低値であった。

表 2.7.2.2-60 透析患者及び健康被験者での M-1 の薬物動態パラメータの比の点推定値及びその両側 90%CI（PKS、N＝40）（試験 17767）

Parameter	Unit	Geom. CV%	Ratio of treatments	Point estimate (LS-mean)	90%CI	
					Lower limit	Upper limit
AUC	μg·h/L	38.02	A / E1	12.4608	8.9688	17.3125
			B / E1	18.5875	13.3785	25.8246
		65.42	C / E2	16.4911	9.8681	27.5590
			D / E2	16.7168	10.0032	27.9362
		46.99	F / E2	14.6552	9.9791	21.5225
			G / E2	26.0383	17.7301	38.2397
C_{max}	μg/L	29.95	A / E1	1.3893	1.0797	1.7877
			B / E1	2.8709	2.2311	3.6942
		32.56	C / E2	2.5613	1.9491	3.3658
			D / E2	2.5828	1.9654	3.3940
		23.21	F / E2	1.5997	1.3135	1.9481
			G / E2	3.4827	2.8598	4.2414

95% PIs are provided in 5.3.3.4 PH-39232/Table 14.4/59 - 14.4/70.

A: molidustat at start of hemodialysis, B: molidustat on a hemodialysis-free day

C: molidustat after start of peritoneal dialysis, D: molidustat after start of peritoneal dialysis-free period

E1: molidustat - healthy control for hemodialysis, E2: molidustat - healthy control for peritoneal dialysis/hemodiafiltration

F: molidustat at start of hemodiafiltration, G: molidustat on a hemodiafiltration-free day

Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.4/59-70

透析日投与と非透析日投与後の M-1 の AUC 及び C_{max} の比の点推定値及びその 90%CI を表 2.7.2.2-61 に示す。モリデュスタットの投与タイミング（透析日投与又は非透析日投与）により、M-1 の薬物動態パラメータを比較したとき、透析日に投与した場合、血液透析患者及び血液ろ過透析患者での M-1 の AUC 及び C_{max} は、非透析日投与に比べ低下した。一方、腹膜透析の場合には、投与のタイミング（透析時投与又は非透析時投与）は、M-1 曝露量に影響しなかった。

表 2.7.2.2-61 透析日投与と非透析日投与で比較した M-1 の AUC 及び C_{max} の比の点推定値及びその 90%CI（PKS、N＝24）（試験 17767）

Parameter	Unit	Geom. CV%	Ratio of treatments	Point estimate (LS-mean)	90%CI	
					Lower limit	Upper limit
AUC	µg·h/L	24.18	A / B	0.6704	0.5233	0.8587
		5.70	C / D	0.9865	0.9347	1.0412
		23.21	F / G	0.5628	0.4531	0.6992
C_{max}	µg/L	25.19	A / B	0.4839	0.3826	0.6121
		5.16	C / D	0.9917	0.9444	1.0414
		13.86	F / G	0.4593	0.4030	0.5235

95% PIs are provided in 5.3.3.4 PH-39232/Table 14.4/81 - 14.4/83.

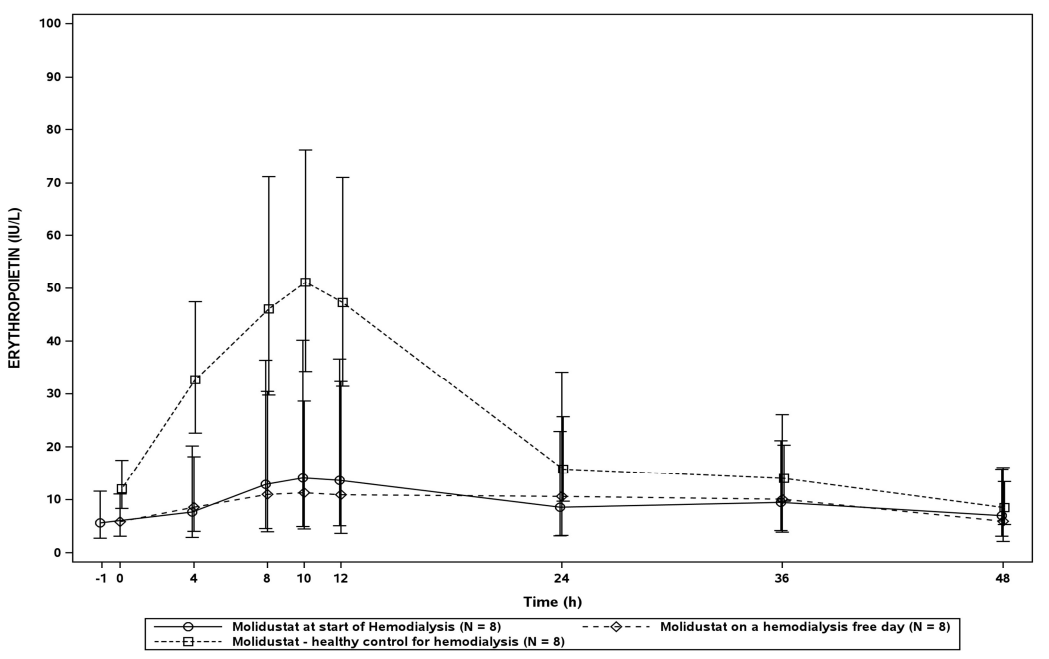
A: molidustat at start of hemodialysis, B: molidustat on a hemodialysis-free day

C: molidustat after start of peritoneal dialysis, D: molidustat after start of peritoneal dialysis-free period

F: molidustat at start of hemodiafiltration, G: molidustat on a hemodiafiltration-free day

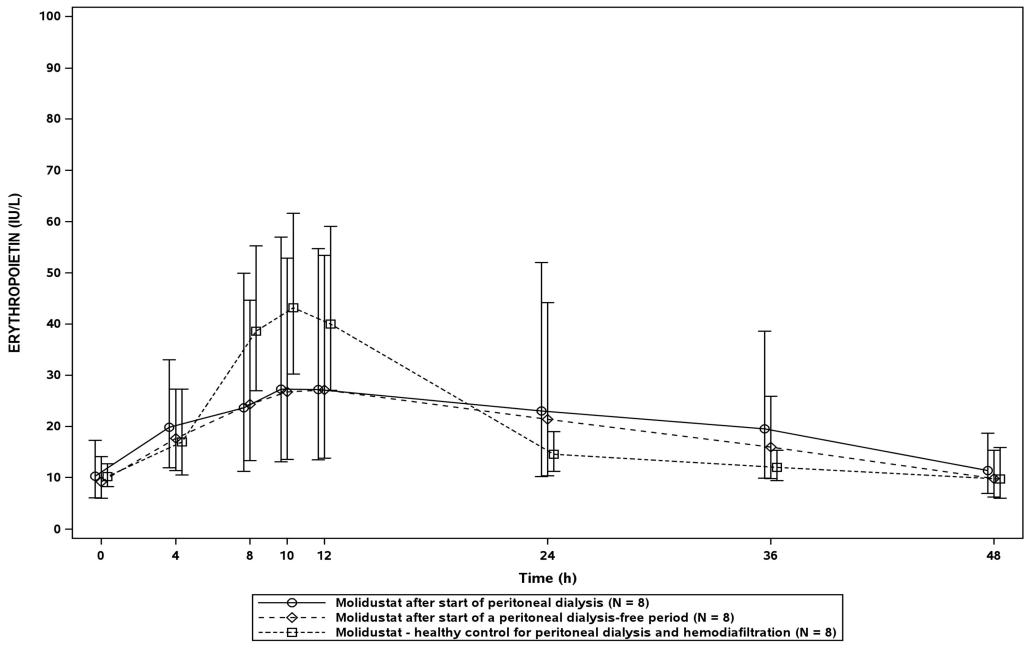
Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.4/81-86

薬力学の結果：透析患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg を単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移を図 2.7.2.2-22、図 2.7.2.2-23 及び図 2.7.2.2-24 に示す。血清中 EPO 濃度のベースライン値（幾何平均値）は、血液透析患者で 5.61IU/L（A）及び 5.85IU/L（B）、腹膜透析患者で 10.26IU/L（C）及び 9.16IU/L（D）、血液ろ過透析患者で 7.77IU/L（F）及び 10.97IU/L（G）で、健康被験者では 12.03IU/L（E1）及び 10.22IU/L（E2）であった。



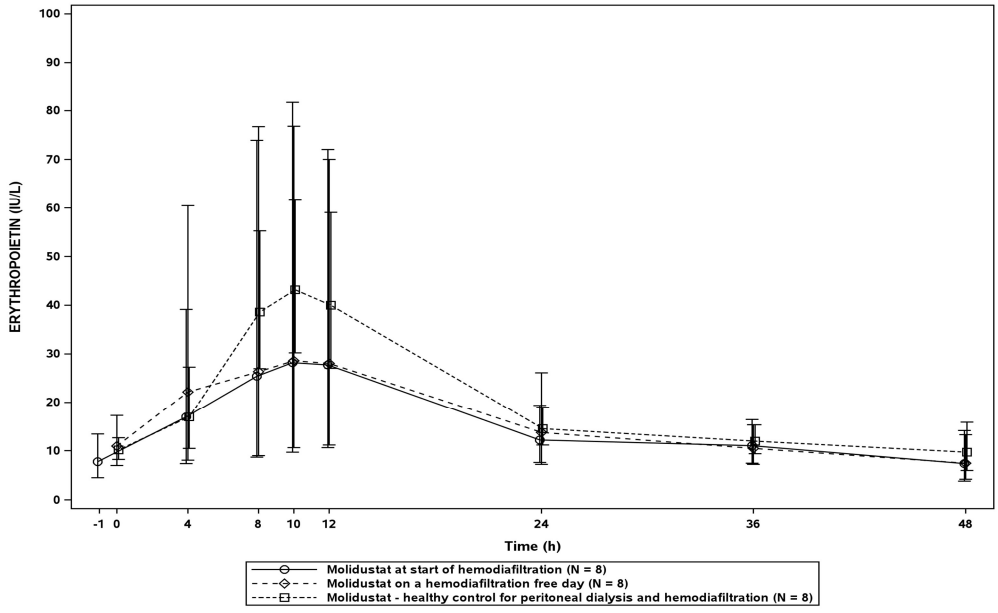
Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Figure 14.2/1

図 2.7.2.2-22 血液透析施行中の腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg を単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、PDS）（試験 17767）



Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Figure 14.2/1

図 2.7.2.2-23 腹膜透析施行中の腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg を単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、PDS）（試験 17767）



Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Figure 14.2/1

図 2.7.2.2-24 血液ろ過透析施行中の腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg を単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、PDS）（試験 17767）

透析患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg を単回経口投与したときの薬力学パラメータを表 2.7.2.2-62 に示す。血清中 EPO 濃度の上昇（ベースライン値からの差）は、投与群により異なり、ベースライン値と比べて最も高い上昇を示したのは健康被験者であり、透析患者では概して上昇の程度は小さかった。EPO の AUC(0-24)（幾何平均値）が最も高かったのは健康被験者で、血液透析患者での AUC(0-24)が最も小さかった。血液ろ過透析患者と腹膜透析患者は、健康被験者と血液透析患者の間であった。ベースライン値からの差により算出した AUC(0-24)も同様の結果であった。

表 2.7.2.2-62 透析患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg を単回経投与したときの血清中 EPO の薬力学パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%、PDS）（試験 17767）

		C_{max}		AUC(0-24)		AUC(0-t_{last})	
	N	Absolute concentration (IU/L)	Ratio-to-baseline	Absolute concentration (IU/L·h)	Difference-to-baseline (IU/L·h)	Absolute concentration (IU/L·h)	Difference-to-baseline (IU/L·h)
A	8	16.5 / 112	2.94 / 57.4	266 / 119	85.3 / 710	462 / 107	172 / 200
B	8	14.9 / 127	2.55 / 62.4	247 / 130	N.C.	439 / 126	N.C. / N.C.
C	8	28.8 / 80.2	2.81 / 52.2	564 / 78.6	262 / 151	1014 / 77.8	406 / 181
D	7	30.3 / 77.4	3.31 / 41.3	579 / 71.0	339 / 97.7	1013 / 63.6	528 / 100
E1	8	51.3 / 41.6	4.26 / 35.6	832 / 41.1	526 / 51.8	1154 / 39.6	566 / 55.0
E2	8	43.3 / 37.0	4.23 / 50.7	669 / 33.0	394 / 60.8	972 / 28.1	455 / 69.0
F	8	32.5 / 130	4.19 / 134	519 / 103	266 / 170	802 / 79.1	330 / 153
G	7	23.4 / 70.2	2.13 / 29.0	433 / 69.5	155 / 114	695 / 60.7	185 / 107

N.C.: not calculated

A: molidustat at start of hemodialysis, B: molidustat on a hemodialysis-free day

C: molidustat after start of peritoneal dialysis, D: molidustat after start of peritoneal dialysis-free period

E1: molidustat - healthy control for hemodialysis, E2: molidustat - healthy control for peritoneal dialysis/hemodiafiltration

F: molidustat at start of hemodiafiltration, G: molidustat on a hemodiafiltration free day

Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.2/4, 14.2/5, 14.2/6, 14.2/7

透析患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg を単回経口投与したときの EPO の C_{max}、AUC(0-24)及び AUC(0-t_{last})の比の点推定値とその 90%CI を表 2.7.2.2-63 に示す。

健康被験者と比較したとき、血清中 EPO の C_{max} は、血液透析患者では、68%～71%低値、血液ろ過透析患者では 25%～46%低値及び腹膜透析患者では 30%～33%低値を示した。血清中 EPO の AUC(0-24)は、健康被験者と比較して、血液透析患者では、68%～70%低値、血液ろ過透析患者では 23%～35%低値及び腹膜透析患者では 14%～16%低値を示した。

ベースライン値で補正した値から求めたパラメータでも、同様の傾向が示された。ベースライン値に対する比から求めた C_{max} は、健康被験者に比べ血液透析患者で 31%～40%低かった。血液ろ過透析患者では、健康被験者と比べた点推定値は、透析日投与でほぼ 1 であったが、非透析日投与では 50%低下した。この大きな差は、いずれの投与でも血清中 EPO 濃度が大きく上昇した被験者 1 例が、非透析日投与時におけるベースライン値が妥当でないと判断されたことから、ベースライン値からの変化なしとされたことに起因した。腹膜透析患者でのベースライン値に対する比より求めた C_{max} は、健康被験者に比べ 22%～34%低かった。ベースライン値からの差により算出した AUC(0-t_{last})は、健康被験者に比べ、血液透析患者で 62%～70%低値、血液ろ過透析患者で 27%～59%低値を示した。腹膜透析患者の透析時投与では、11%低値、非透析時投与では 16%高値を示した。

血液透析、血液ろ過透析又は腹膜透析患者の透析日投与と非透析日投与を比較したとき、EPOに対する反応に意味のある差はなかった。

表 2.7.2.2-63 透析患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg を単回経口投与したときの血清中 EPO の C_{max}、AUC(0-24)及び AUC(0-t_{last})の比の点推定値とその 90%CI（PDS、N＝40）（試験 17767）

Parameter		Geom. CV%	Ratio of treatments	Point estimate (LS-mean)	90%CI	
					Lower limit	Upper limit
C_{max}	Absolute concentration (IU/L)	95.11	A / E1	0.3215	0.1612	0.6414
			B / E1	0.2910	0.1459	0.5805
		65.77	C / E2	0.6659	0.3971	1.1167
			D / E2	0.7012	0.4106	1.1975
		81.68	F / E2	0.7519	0.4059	1.3928
			G / E2	0.5405	0.2855	1.0231
		34.58	A / B	1.1049	0.8037	1.5191
		8.33	C / D	1.0034	0.9204	1.0939
		31.36	F / G	1.0844	0.7889	1.4906
	Ratio-to-baseline	52.59	A / E1	0.6891	0.4504	1.0542
			B / E1	0.5982	0.3910	0.9152
		48.57	C / E2	0.6628	0.4457	0.9857
			D / E2	0.7821	0.5187	1.1795
		76.80	F / E2	0.9886	0.5496	1.7783
			G / E2	0.5034	0.2741	0.9244
		62.24	A / B	1.1518	0.6698	1.9806
		12.10	C / D	0.8032	0.7087	0.9104
		42.37	F / G	1.4373	0.9424	2.1920
AUC(0-24)	Absolute concentration (IU/L·h)	98.19	A / E1	0.3201	0.1579	0.6491
			B / E1	0.2976	0.1468	0.6034
		62.20	C / E2	0.8432	0.5149	1.3807
			D / E2	0.8648	0.5191	1.4409
		70.81	F / E2	0.7749	0.4472	1.3427
			G / E2	0.6463	0.3658	1.1417
		24.23	A / B	1.0757	0.8579	1.3488
		11.48	C / D	1.0474	0.9300	1.1796
		29.30	F / G	0.9781	0.7259	1.3178
	Difference-to-baseline (IU/L·h)	267.94	A / E1	0.1621	0.0464	0.5659
			B / E1	0.2303	0.0631	0.8400
		103.27	C / E2	0.6660	0.3194	1.3885
			D / E2	0.8594	0.4017	1.8386
		114.49	F / E2	0.6750	0.3066	1.4863
			G / E2	0.3934	0.1738	0.8904
		63.40	A / B	0.6362	0.3479	1.1637
		29.70	C / D	0.7913	0.5850	1.0703
		64.96	F / G	1.2828	0.6926	2.3757

表 2.7.2.2-63 透析患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg を単回経口投与したときの血清中 EPO の C_{max}、AUC(0-24)及び AUC(0-t_{last})の比の点推定値とその 90%CI（PDS、N＝40）（試験 17767）（続き）

Parameter		Geom. CV%	Ratio of treatments	Point estimate (LS-mean)	90%CI Lower limit	90%CI Upper limit
AUC(0-t_{last})	Absolute concentration (IU/L·h)	92.79	A / E1	0.4002	0.2031	0.7883
			B / E1	0.3804	0.1931	0.7493
		58.49	C / E2	1.0437	0.6538	1.6662
			D / E2	1.0429	0.6426	1.6924
		58.10	F / E2	0.8254	0.5184	1.3141
			G / E2	0.7156	0.4422	1.1581
		15.13	A / B	1.0520	0.9123	1.2132
		13.18	C / D	1.0904	0.9515	1.2497
		24.85	F / G	0.9842	0.7632	1.2691
	Difference-to-baseline (IU/L·h)	151.62	A / E1	0.3033	0.1182	0.7781
			B / E1	0.3824	0.1442	1.0139
		115.87	C / E2	0.8924	0.4027	1.9775
			D / E2	1.1592	0.5087	2.6414
		109.44	F / E2	0.7250	0.3373	1.5584
			G / E2	0.4062	0.1840	0.8969
		27.65	A / B	0.7759	0.5853	1.0286
		35.24	C / D	0.7945	0.5569	1.1335
		72.23	F / G	1.3616	0.6946	2.6688

95% PIs are provided in 5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.2/8 - 14.2/25.

A: molidustat at start of hemodialysis, B: molidustat on a hemodialysis-free day

C: molidustat after start of peritoneal dialysis, D: molidustat after start of peritoneal dialysis-free period

E1: molidustat - healthy control for hemodialysis, E2: molidustat - healthy control for peritoneal dialysis/hemodiafiltration

F: molidustat at start of hemodiafiltration, G: molidustat on a hemodiafiltration-free day

Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.2/8 - 14.2/25

2.7.2.2.4 特殊集団を対象とした薬物動態試験

2.7.2.2.4.1 年齢及び性別の影響試験（試験 14631）

参照項目：2.7.6.15
5.3.3.3.1 PH-37109

試験デザイン：本試験は、白人健康被験者を対象としたモリデュスタット 20mg 経口投与後の薬物動態、安全性及び忍容性について、年齢及び性別の影響を検討する単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である。被験者を年齢（非高齢：18～45 歳、高齢：65～85 歳）及び性別（男女）に基づく以下の 4 グループ（非高齢男性、非高齢女性、高齢男性、高齢女性）に分け、各グループ 12 例をモリデュスタット 9 例、プラセボ 3 例に無作為割付けし、合計 48 例に治験薬を単回経口投与した。治験薬の投与を受けた 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：年齢及び性別でグループ分けした健康被験者に、モリデュスタット 20mg 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 2.7.2.2-64 に、M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-65 に示す。モリデュスタットの AUC 及び C_{max}（幾何平均値）は、非

高齢男性で最も小さく、高齢男性、非高齢女性及び高齢女性の順に大きくなった。t_{max}（中央値）は、0.317～0.750 時間、$t_{1/2}$（幾何平均値）は、7.26～10.4 時間で大きな違いはなかった。モリデュスタットの尿中排泄率（算術平均値）は、すべての投与群で 5%未満であった。

M-1 の AUC 及び C_{max}（幾何平均値）は、非高齢男性で最も小さく、非高齢女性、高齢男性及び高齢女性の順に大きくなった。t_{max}（中央値）は、1.50～2.00 時間、$t_{1/2}$（幾何平均値）は、6.44～9.45 時間で大きな違いはなかった。M-1 の尿中排泄率（算術平均値）はすべての投与群で同様で、投与量の 79.1%～81.1%であり、尿中排泄が M-1 の主排泄経路であることが示された。AUC から算出した M-1 の metabolic ratio は、3.49～4.58 で、未変化体に比べて代謝物の血漿中曝露が大きいことが示された。C_{max} から算出した metabolic ratio は、いずれの投与群においても同様の値を示したが、全体でみると、AUC 及び C_{max} の metabolic ratio は、男性の方が女性に比べわずかに大きかった。

表 2.7.2.2-64 モリデュスタット 20mg 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 14631）

Parameter	Unit	Young male N=9	Young female N=9	Elderly male N=9	Elderly female N=9
AUC	μg·h/L	335 / 38.5	501 / 24.3	439 / 21.7	674 / 27.2
C_{max}	μg/L	192 / 47.7	352 / 28.1	320 / 37.6	405 / 27.1
t_{max}[a]	h	0.750 (0.250 - 1.02)	0.500 (0.250 -1.05)	0.317 (0.250- 0.500)	0.500 (0.250 -1.00)
$t_{1/2}$	h	8.23 / 62.7	10.4 / 77.9	7.26 / 81.8	9.18 / 73.6
CL_R	L/h	1.24 / 131[c]	1.56 / 73.6[c]	0.681 / 128	0.615 / 102
$\%A_{E,ur}$[b]	%	2.62 ± 1.80[c]	4.46 ± 2.04[c]	2.03 ± 1.48	3.02 ± 2.96

a median (range)
b arithmetic mean ± arithmetic SD
c N=8
Source: 5.3.3.3.1 PH-37109/Table 14.4/5, 14.4/13, 14.4/96

表 2.7.2.2-65 モリデュスタット 20mg を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 14631）

Parameter	Unit	Young male N=9	Young female N=9	Elderly male N=9	Elderly female N=9
AUC	μg·h/L	2380 / 7.18	2730 / 24.2	3140 / 27.3	4360 / 18.7
C_{max}	μg/L	488 / 11.5	559 / 26.0	619 / 19.3	662 / 15.4
t_{max}[a]	h	1.50 (1.00 - 2.07)	1.50 (1.50 - 2.00)	1.50 (1.00 - 2.02)	2.00 (1.50 - 3.00)
$t_{1/2}$	h	6.48 / 48.0	9.45 / 99.6	6.44 / 68.2	8.89 / 62.5
CL_R	L/h	10.6 / 14.7[c]	8.69/23.8[c]	7.88 / 31.6	5.75 / 19.3
$\%A_{E,ur}$[b]	%	80.9 ± 7.98[c]	81.1 ± 9.28[c]	79.1 ± 6.65	80.6 ± 4.34
AUC metabolic ratio		4.56 / 39.3	3.49 / 29.4	4.58 / 16.3	4.14 / 18.6
C_{max} metabolic ratio		1.63 / 51.0	1.02 / 28.8	1.24 / 21.0	1.05 / 26.3

a median (range)
b arithmetic mean ± arithmetic SD
c N=8
Source: 5.3.3.3.1 PH-37109/Table 14.4/6, 14.4/14, 14.4/98, 14.4/103

被験者全体について、モリデュスタット及び M-1 の AUC 及び C_{max} の幾何平均比（「女性／男性」及び「高齢者／非高齢者」）の点推定値とその両側 90%CI を算出した結果を表 2.7.2.2-66 に

示す。モリデュスタットの AUC 及び C_{max} の「高齢者／非高齢者」比の点推定値はそれぞれ 1.33 及び 1.39 であり、高齢者で高値を示した。「女性／男性」比は AUC 及び C_{max} のいずれも 1.52 であり、女性では男性よりモリデュスタットの曝露量が高かった。

表 2.7.2.2-66 モリデュスタット 20mg を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の幾何平均比の点推定値とその両側 90%CI：全体での性別と年齢差の検討（PKS）（試験 14631）

Analyte	Ratio	Parameter	N	Geom. CV (%)	Estimated ratio	90% confidence interval
Molidustat	Female / male	AUC	36	31.6	1.52	[1.27 ; 1.80]
		C_{max}	36	40.4	1.52	[1.22 , 1.90]
	Elderly / young	AUC	36	35.7	1.33	[1.09 ; 1.61]
		C_{max}	36	43.0	1.39	[1.10 ; 1.75]
M-1	Female / male	AUC	36	28.6	1.26	[1.08 ; 1.48]
		C_{max}	36	21.2	1.11	[0.983 ; 1.25]
	Elderly / young	AUC	36	24.1	1.45	[1.27 ; 1.66]
		C_{max}	36	19.1	1.23	[1.10 ; 1.36]

All PK data for M-1 are exploratory.
Source: 5.3.3.3.1 PH-37109/Table 14.4/41, 14.4/43, 14.4/44, 14.4/46, 14.4/53, 14.4/55, 14.4/56, 14.4/58, 14.4/65, 14.4/67, 14.4/68, 14.4/70, 14.4/77, 14.4/79, 14.4/80, 14.4/82

薬力学の結果：モリデュスタット 20mg 又はプラセボを経口投与したときの血清中 EPO の C_{max}、AUC(0-t_{last})及び t_{max} を表 2.7.2.2-67 に、モリデュスタット 20mg を経口投与したときの血清中 EPO の C_{max} 及び AUC(0-t_{last})を年齢層及び性別で比較したときの薬力学パラメータの幾何平均値の比の点推定値〔最小二乗平均（LS-mean）〕とその 90%CI を表 2.7.2.2-68 に示す。

表 2.7.2.2-67 モリデュスタット 20mg 又はプラセボを経口投与したときの血清中 EPO の薬力学パラメータ（幾何平均値／幾何%CV、PDS）（試験 14631）

Parameter	Unit	20 mg Molidustat				Placebo (pooled)
		Young male N=9	Young female N=9	Elderly male N=9	Elderly female N=9	N=12
C_{max}						
Absolute concentration	IU/L	18.6 / 32.1	20.5 / 70.8	24.5 / 33.3	32.2 / 44.9	13.5 / 31.5
Absolute baseline-adjusted value	IU/L	10.3 / 43.8	8.78 / 98.4	14.3 / 35.4	15.4 / 97.3	N.C.
ratio-to-baseline		2.30 / 17.5	1.99 / 37.6	2.45 / 19.6	2.27 / 45.0	1.38 / 25.4
AUC(0-t_{last})						
Absolute value	IU/L·h	571 / 27.9	600 / 75.0	649 / 24.3	978 / 41.2	478/ 31.9
Absolute baseline-adjusted value	IU/L·h	178 / 38.3	112 / 120	214 / 37.0	224 / 197	N.C.
t_{max}[a]	h	8.00 (6.00 - 8.03)	8.00 (4.00 - 16.0)	8.00 (6.08 - 16.0)	8.00 (6.00 - 16.0)	16.00 (8.00 - 16.0)

N.C.: not calculated
a median (range)
Source: 5.3.3.3.1 PH-37109/Table 14.2/13 - 14.2/17, 14.2/27

表 2.7.2.2-68 モリデュスタット 20mg を経口投与したときの血清中 EPO の C_{max} 及び AUC(0-t_{last})の年齢及び性別での比較〔点推定値（90%CI）、PDS、N＝36〕（試験 14631）

Parameter	ANOVA- Geometric LS-mean Ratio (90%CI: lower limit - upper limit)	
	Female / male	Elderly / young
C_{max}		
Absolute concentration	1.203 (0.921-1.570)	1.437 (1.118-1.846)
Absolute baseline-adjusted value	0.958 (0.659-1.393)	1.555 (1.094-2.210)
Relative change from baseline (ratio-to-baseline)	0.893 (0.752-1.061)	1.103 (0.928-1.312)
AUC(0-t_{last})		
Absolute value	1.260 (0.975-1.628)	1.361 (1.060-1.746)
Absolute baseline-adjusted value	0.809 (0.502-1.302)	1.549 (0.975-2.461)

Source: 5.3.3.3.1 PH-37109/Table 14.2/31 - 14.2/45

ベースライン値からの差に基づく C_{max} 及び AUC(0-t_{last})について、全体での年齢及び性別の影響を検討した。年齢の影響の検討では、C_{max} 及び AUC(0-t_{last})の高齢者／非高齢者の幾何平均値の比がそれぞれ 1.555 及び 1.549 となり、高齢者は非高齢者に比べ EPO の C_{max} 及び AUC(0-t_{last})が高値を示した。一方、性別について男女間で比較すると、C_{max} 及び AUC(0-t_{last})の幾何平均値の比（女性／男性）がそれぞれ 0.958 及び 0.809 で、性別については明確な影響はなかった。

2.7.2.2.4.2 肝機能障害患者を対象とした試験（試験 14634）

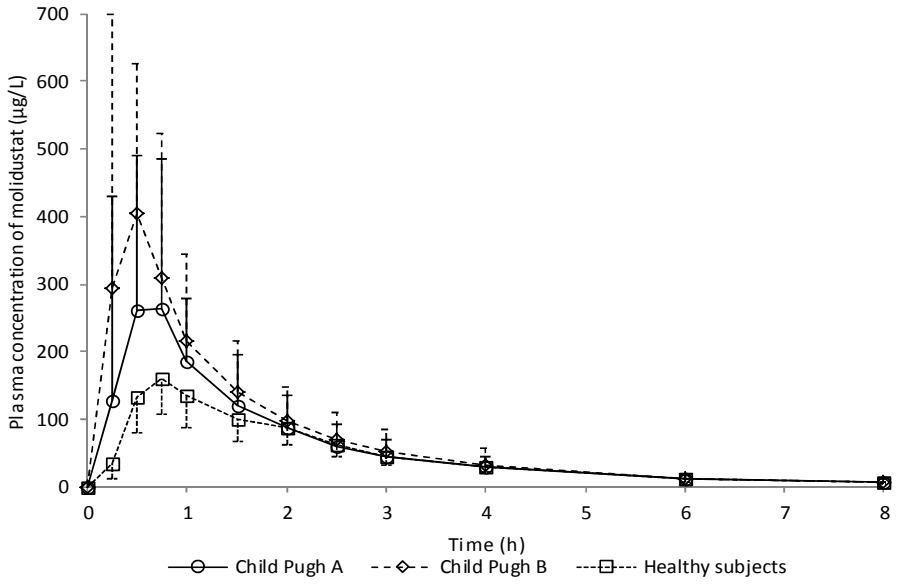
参照項目：2.7.6.16
5.3.3.3.2 PH-38274

試験デザイン：本試験は、肝機能障害患者（Child-Pugh A 又は B）、並びに年齢、体重及び性別を対応させた白人健康被験者を対象として、モリデュスタットを単回経口投与したときの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を検討する単施設、非無作為化、非対照、非盲検、群間層別試験である。それぞれ 9 例からなる 3 群〔軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A）、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）、並びに年齢、体重及び性別を対応させた健康被験者〕にモリデュスタット 25mg を絶食下で経口投与し、全例を PKS 及び PDS とした。

薬物動態の結果：

モリデュスタット

肝機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 25mg 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推移を図 2.7.2.2-25 に示す。モリデュスタットは速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は 0.500 又は 0.750 時間であった。モリデュスタットの C_{max} は、Child-Pugh B 患者で最も高く、次いで Child-Pugh A 患者、健康被験者の順に低くなった。



Source: 5.3.3.3.2 PH-38274/Figure 9-5

図 2.7.2.2-25 Child-Pugh A 及び B の肝機能障害患者、並びに健康被験者にモリデュスタット 25mg 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推移（幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝27）（試験 14634）

肝機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 25mg 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 2.7.2.2-69 に、薬物動態パラメータの健康被験者に対する肝機能障害患者の比の点推定値とその 90%CI を表 2.7.2.2-70 に示す。

$t_{1/2}$（幾何平均値）は、Child-Pugh A 患者及び健康被験者で 9.76 時間、Child-Pugh B 患者で 7.98 時間であった。モリデュスタットの尿中排泄率は、健康被験者で 4.32%、Child-Pugh A 患者で 5.31%、Child-Pugh B 患者で 6.61%であった。モリデュスタットの CL_R（幾何平均値）は、Child-Pugh A 患者（1.79L/h）と健康被験者（1.90L/h）で同様であり、Child-Pugh B 患者でわずかに低かった（1.20L/h）。これは、健康被験者に比べ、Child-Pugh B 患者で CL_{CR} が低かった（健康被験者：110mL／分、Child-Pugh B 患者：92.2mL／分）ことで、一部説明可能であると考えられた。なお、モリデュスタットの CL_R に関するパラメータはばらつきが大きく、特に Child-Pugh B 患者で大きかった。

モリデュスタットの *ex vivo* で測定した非結合型分率は、被験者間のばらつきは小さく、すべての群で同様（20.9%～22.7%）で、肝機能及びアルブミン濃度（ベースライン値）に依存しなかった。

Child-Pugh A 患者は、健康被験者と比べて、モリデュスタットの AUC は 1.26 倍、C_{max} は 1.66 倍で高かった。Child-Pugh B 患者では、C_{max} で 2.31 倍、AUC で 1.58 倍健康被験者に比べ高値であった。

表 2.7.2.2-69 Child-Pugh A及びBの肝機能障害患者、並びに健康被験者にモリデュスタット25mg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14634）

Parameter	Unit	Child Pugh A N=9	Child Pugh B N=9	Healthy subjects N=9
AUC	μg·h/L	560/40.0	699/40.1	443/22.2
AUC(0-48)	μg·h/L	555/40.3	696/40.0	440/22.0
C_{max}	μg/L	353/48.5	491/53.9	213/43.5
$t_{1/2}$	h	9.76/76.3	7.98/45.7	9.77/39.0
t_{max}[a]	h	0.500 (0.25-1.50)	0.500 (0.25-0.50)	0.750 (0.25-2.00)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	5.31/4.08	6.61/8.90[c]	4.32/2.84
CL_R	L/h	1.79/102	1.20/259[c]	1.90/90.3

a median and range
b arithmetic mean/SD
c N=8 (For one subject with Child Pugh B, urine sample was missing)
Source: 5.3.3.3.2 PH-38274/Tables 14.4/8, 14.4/11, 14.4/14, 14.4/16

表 2.7.2.2-70 Child-Pugh A及びBの肝機能障害患者、並びに健康被験者にモリデュスタット25mg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の点推定値とその90%CI（PKS、N＝27）（試験14634）

Parameter	Unit	Geom. CV%	Comparison	Point estimate (LS-mean)	90% confidence interval Lower limit	90% confidence interval Upper limit
AUC	μg·h/L	35.0	Child Pugh A/healthy subjects	1.26	0.961	1.66
			Child Pugh B/healthy subjects	1.58	1.20	2.08
C_{max}	μg/L	48.7	Child Pugh A/healthy subjects	1.66	1.14	2.41
			Child Pugh B/healthy subjects	2.31	1.59	3.35

Source: 5.3.3.3.2 PH-38274/Tables 14.4/22, 14.4/24

M-1

肝機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 25mg 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 2.7.2.2-71 に、M-1 の薬物動態パラメータの健康被験者に対する肝機能障害患者の比の点推定値とその 90%CI を表 2.7.2.2-72 に示す。

M-1 の AUC 及び C_{max} では、「Child-Pugh A 患者／健康被験者」比の点推定値は、1.17～1.32 で、Child-Pugh A 患者と健康被験者の間に臨床的に意味のある差はみられなかった。「Child-Pugh B 患者／健康被験者」比の点推定値は、1.11～1.52 で M-1 の薬物動態パラメータに一貫した差はみられなかった。M-1 の曝露量について健康被験者と比較したとき、Child-Pugh A 患者と Child-Pugh B 患者では、意味のある差はみられなかった。

AUC に基づく metabolic ratio の幾何平均値は、すべての群で 4.55～4.92 の範囲内にあった。M-1 の尿中排泄率は、すべての群で同様であり、59.7～67.7%の範囲内にあった。M-1 の CL_R（幾何平均値）は Child-Pugh A 患者（6.39L/h）と健康被験者（6.91L/h）で同様であり、Child-Pugh B 患者でわずかに低かった（5.12L/h）。これは、健康被験者に比べ、Child-Pugh B 患者で CL_{CR} が低かった（健康被験者：110mL／分、Child-Pugh B 患者：92.2mL／分）ことで、一部説明可能であると考えられた。

表 2.7.2.2-71 Child-Pugh A及びBの肝機能障害患者、並びに健康被験者にモリデュスタット25mg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14634）

Parameter	Unit	Child Pugh A N=9	Child Pugh B N=9	Healthy subjects N=9
AUC	µg·h/L	4160/40.0 (2160-6780)	4970/91.1 (1740-14800)	3400/22.0 (2530-4500)
AUC(0-48)	µg·h/L	4120/40.5	4920/89.9	3370/21.9
C_{max}	µg/L	730/28.5	693/42.3	623/15.2
$t_{1/2}$	h	12.1/71.3	9.17/52.0	11.0/23.8
t_{max}[a]	h	2.00 (1.00-2.50)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.50-3.00)
MR		4.76/45.8	4.55/76.9	4.92/27.0
$\%A_{E,ur}$[b]	%	67.7/6.79	59.7/7.50[c]	60.1/7.36
CL_R	L/h	6.39/36.0	5.12/80.1[c]	6.91/26.0

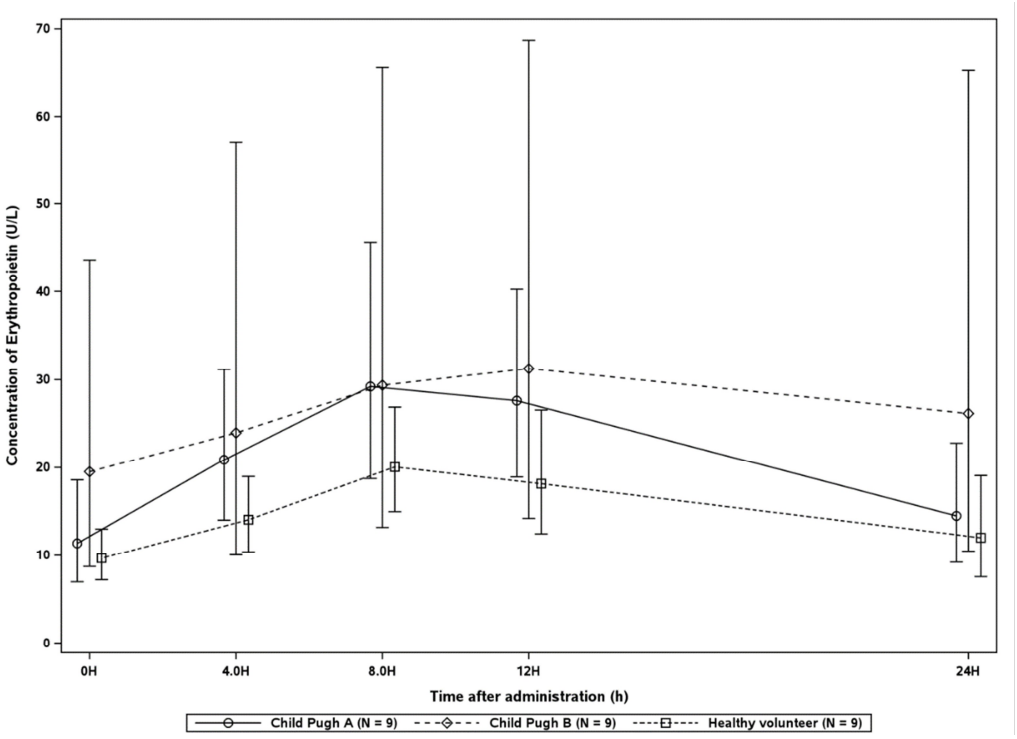
a median and range
b arithmetic mean/SD
c N=8 (For one subject with Child Pugh B, urine sample was missing)
Source: 5.3.3.3.2 PH-38274/Tables 14.4/12, 14.4/13, 14.4/17, 14.4/18, 14.4/20

表 2.7.2.2-72 Child-Pugh A及びBの肝機能障害患者、並びに健康被験者にモリデュスタット25mgを単回経口投与したときのM-1の薬物動態パラメータの点推定値とその90%CI（PKS、N＝27）（試験14634）

Parameter	Unit	Geom. CV%	Comparison	Point estimate (LS-mean)	90% confidence interval	
					Lower limit	Upper limit
AUC	µg·h/L	55.3	Child Pugh A/healthy subjects	1.22	0.807	1.86
			Child Pugh B/healthy subjects	1.46	0.964	2.22
C_{max}	µg/L	30.4	Child Pugh A/healthy subjects	1.17	0.922	1.49
			Child Pugh B/healthy subjects	1.11	0.876	1.41

Source 5.3.3.3.2 PH-38274/Table 14.4/28, 14.4/29, 14.4/30, 14.4/31

薬力学の結果：肝機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 25mg を単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移を図 2.7.2.2-26 に示す。血清中 EPO 濃度のベースライン値（幾何平均値）は、Child-Pugh A 患者（11.4IU/L）及び健康被験者（9.68IU/L）に比べ、Child-Pugh B 患者（19.5IU/L）で高かった。血清中 EPO 濃度（幾何平均値）は、モリデュスタット投与後に上昇し、Child-Pugh A 患者及び健康被験者では 8 時間後に最高濃度に到達し、Child-Pugh B 患者では 12 時間後に到達した。投与 24 時間後の血清中 EPO 濃度は、健康被験者及び Child-Pugh A 患者ではベースライン値付近まで低下していた。一方 Child-Pugh B 患者では低下を示したものの、依然としてベースライン値より高かった。



Source: 5.3.3.3.2 PH-38274/Figure 14.2/1

図 2.7.2.2-26 Child-Pugh A 及び B の肝機能障害患者、並びに健康被験者にモリデュスタット 25mg を単回投与したときの血清中 EPO 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、PDS）（試験 14634）

肝機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 25mg を単回経口投与したときの血清中 EPO の薬力学パラメータを表 2.7.2.2-73 に、C_{max} 及び AUC(0-24)の点推定値とその 90%CI を表 2.7.2.2-74 に示す。

表 2.7.2.2-73 Child-Pugh A 及び B の肝機能障害患者、並びに健康被験者にモリデュスタット 25mg を単回経口投与したときの血清中 EPO の薬力学パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%、PDS）（試験 14634）

	N	C_{max} Geometric mean/CV%	AUC(0-24) (IU/L·h) Geometric mean/CV%	t_{max} (h) Median (Range)
		Absolute value (IU/L)	Absolute value	
Child Pugh A	9	30.83 / 44.6	538 / 40.0	8.0 (8.0-12.0)
Child Pugh B	9	36.36 / 102	676 / 95.5	12.0 (4.0-24.0)
Healthy	9	20.71 / 34.5	377 / 35.2	8.0 (8.0-12.0)
		Ratio-to-baseline	Difference-to-baseline	
Child Pugh A	9	2.71 / 43.0	234 / 67.6	
Child Pugh B	9	1.86 / 38.8	116 / 867	
Healthy	9	2.14 / 27.0	129 / 71.0	

Source: 5.3.3.3.2 PH-38274/Table 14.2/4, 14.2/6, 14.2/7, 14.2/8, 14.2/9

表 2.7.2.2-74 Child-Pugh A及びBの肝機能障害患者、並びに健康被験者にモリデュスタット25mgを単回経口投与したときのEPOのC_{max}及びAUC(0-24)の点推定値とその90%CI（PDS、N＝27）（試験14634）

Parameter		Geom. CV%	Comparison	Point estimate (LS-mean)	90% confidence interval	
					Lower limit	Upper limit
C_{max}	Absolute concentration (IU/L)	63.06	Child Pugh A/healthy subjects	1.4883	0.9333	2.3733
			Child Pugh B/healthy subjects	1.7554	1.1008	2.7992
	Ratio-to-baseline	36.75	Child Pugh A/healthy subjects	1.2665	0.9504	1.6876
			Child Pugh B/healthy subjects	0.8701	0.6530	1.1594
AUC(0-24)	Absolute concentration (IU/L·h)	59.66	Child Pugh A/healthy subjects	1.4278	0.9149	2.2281
			Child Pugh B/healthy subjects	1.7931	1.1490	2.7982
	Difference-to-baseline (IU/L·h)	212.30	Child Pugh A/healthy subjects	1.8074	0.6303	5.1826
			Child Pugh B/healthy subjects	0.8940	0.3118	2.5635

Source: 5.3.3.3.2 PH-38274/Table 14.2/10, 14.2/12, 14.2/13, 14.2/14

血清中EPO濃度のベースライン値に対する比に基づき算出したC_{max}は、群間比の90%CIは広く、「Child-Pugh A 患者／健康被験者」比及び「Child-Pugh B 患者／健康被験者」比の点推定値は、それぞれ 1.2665 及び 0.8701 であり、群間で意味のある差は認められなかった。血清中EPO 濃度のベースライン値からの差に基づき算出した AUC(0-24)は、健康被験者に対する群間比の 90%CI が非常に広く、「Child-Pugh A 患者／健康被験者」比及び「Child-Pugh B 患者／健康被験者」比の点推定値は、それぞれ 1.8074 及び 0.8940 であり、群間で意味のある差は認められなかった。

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）

参照項目：2.7.6.12
5.3.3.1.7 A59513

試験デザイン：本試験は、中国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投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討する単施設、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。モリデュスタット 5 及び 20mg 錠を用いて、5、25 及び 50mg の単回経口投与を行った。被験者 36 例のうち 27 例にモリデュスタット、9 例にプラセボを投与した。治験薬の投与を受けた 36 例を PDS とし、モリデュスタットの投与を受けた 27 例を PKS とした。

薬物動態の結果：モリデュスタット経口投与後の血漿中及び尿中のモリデュスタット濃度から算出した薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-75 に、血漿中及び尿中の M-1 濃度から算出した薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-76 に示す。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 はいずれの投与量においても同様の値を示した。t_{max}（中央値）は、いずれの投与量においても 0.50 時間であったことから、吸収が速やかであることが示された。消失半減期（$t_{1/2}$）は、4.53～6.80 時間であった。投与後 72 時間までのモリデュスタットの尿中排泄率（算術平均値）は、5.42%～6.38%であった。

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た。また、AUC/D 及びC_{max}/D はいずれの用量においても同様の値を示し、検討した投与量範囲では、薬物動態は線形であること

が示唆された。CL_Rは 8.74L/h～9.66L/h であった。投与後 72 時間までの M-1 の尿中排泄率（算術平均値）は、71.6%～79.4%であった。

表 2.7.2.2-75 モリデュスタット 5、25 及び 50mg 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 15352）

Parameter	Unit	Molidustat 5 mg N=9	Molidustat 25 mg N=8	Molidustat 50 mg N=9
AUC	µg·h/L	140.0 / 27.68	592.5 / 23.29	1257 / 32.24
AUC_{norm}	kg·h/L	1.936 / 24.29	1.698 / 20.37	2.023 / 31.08
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	28.00 / 27.68	23.70 / 23.29	25.14 / 32.24
C_{max}	µg/L	85.79 / 50.68	385.5 / 52.17	558.6 / 47.93
$C_{max,norm}$	kg/L	1.187 / 53.06	1.105 / 50.81	0.8991 / 51.73
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	17.16 / 50.68	15.42 / 52.17	11.17 / 47.93
t_{max}[a]	h	0.5000 (0.2500 - 1.000)	0.5000 (0.2500 - 1.000)	0.5000 (0.2500 - 2.000)
$t_{1/2}$	h	4.526 / 29.10	6.795 / 38.76	5.727 / 32.48
$\%A_{E,ur}$[b]	%	5.423±4.156	6.377±4.450	5.926±3.471
CL_R	L/h	1.511 / 84.92	2.100 / 77.61	1.920 / 81.15

a median (range)
b arithmetic mean ± arithmetic SD
Source: 5.3.3.1.7 A59513/ Table 14.4/5, 14.4/7, 14.4/10, 14.4/14

表 2.7.2.2-76 モリデュスタット 5、25 及び 50mg を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 15352）

Parameter	Unit	Molidustat 5 mg N=9	Molidustat 25 mg N=8	Molidustat 50 mg N=9
AUC	µg·h/L	632.5 / 10.92	3213 / 18.38	5907 / 19.84
AUC_{norm}	kg·h/L	5.607 / 12.19	5.901 / 22.44	6.093 / 23.48
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	81.06 / 10.92	82.35 / 18.38	75.71 / 19.84
C_{max}	µg/L	130.0 / 13.71	635.3 / 18.77	1057 / 14.05
$C_{max,norm}$	kg/L	1.153 / 17.08	1.167 / 22.01	1.090 / 19.17
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	16.67 / 13.71	16.28 / 18.77	13.55 / 14.05
t_{max}[a]	h	1.500 (0.7500 - 4.000)	1.750 (1.500 - 3.000)	3.000 (1.500 - 4.000)
$t_{1/2}$	h	3.822 / 29.74	7.129 / 59.74	5.812 / 50.19
$\%A_{E,ur}$[b]	%	79.37±13.22	72.02±6.294	71.63±8.124
CL_R	L/h	9.659 / 22.88	8.740 / 21.22	9.422 / 13.22

a median (range)
b arithmetic mean ± arithmetic SD
Source: 5.3.3.1.7 A59513/Table 14.4/6, 14.4/8, 14.4/12, 14.4/16

薬力学の結果：EPO の $C_{max}(0\text{-}24)$及び $AUC(0\text{-}t_{last})$を表 2.7.2.2-77 に示す。モリデュスタット 5、25 及び 50mg 投与により、血清中 EPO 濃度は投与量に依存して上昇した。プラセボ群での投与後 24 時間以内における EPO の $C_{max}(0\text{-}24)$（幾何平均値）は、16.97IU/L であるのに対し、50mg 群では 55.94IU/L であった。投与後 24 時間以内におけるベースライン値に対する比の $C_{max}(0\text{-}24)$（幾何平均値）は、プラセボ群では 1.263 倍の上昇であったのに対し、50mg 群では、3.856 倍であった。ベースライン値との差の EPO $AUC(0\text{-}t_{last})$の幾何平均値は、投与量に依存して増加した。プラセボ群は 26.17IU/L·h であったのに対し、50mg 群では 543.5IU/L·h に増加した。

表 2.7.2.2-77 モリデュスタット経口投与後の血清中 EPO Cmax(0-24)及び AUC(0-tlast)（幾何平均値／幾何 CV%、PDS）（試験 15352）

Molidustat	N	C_{max}(0-24) (IU/L) Geometric mean/CV%	AUC(0-t_{last}) (IU/L･h) Geometric mean/CV%
		Absolute concentration	Absolute concentration
Placebo	9	16.97 / 30.13	610.0 / 34.98
5 mg	9	23.09 / 18.07	777.1 / 13.77
25 mg	9	28.01 / 33.49	835.4 / 37.81
50 mg	9	55.94 / 32.05	1255 / 20.74
		Relative change from baseline	Change from baseline
Placebo	9	1.263 / 12.40	26.17 / 164.2
5 mg	9	1.448 / 22.55	69.20 / 113.2
25 mg	9	1.945 / 34.29	156.3 / 199.4
50 mg	9	3.856 / 44.40	543.5 / 35.05

Source: 5.3.3.1.7 A59513/Table 14.2/13, 14.2/15, 14.2/16, 14.2/20

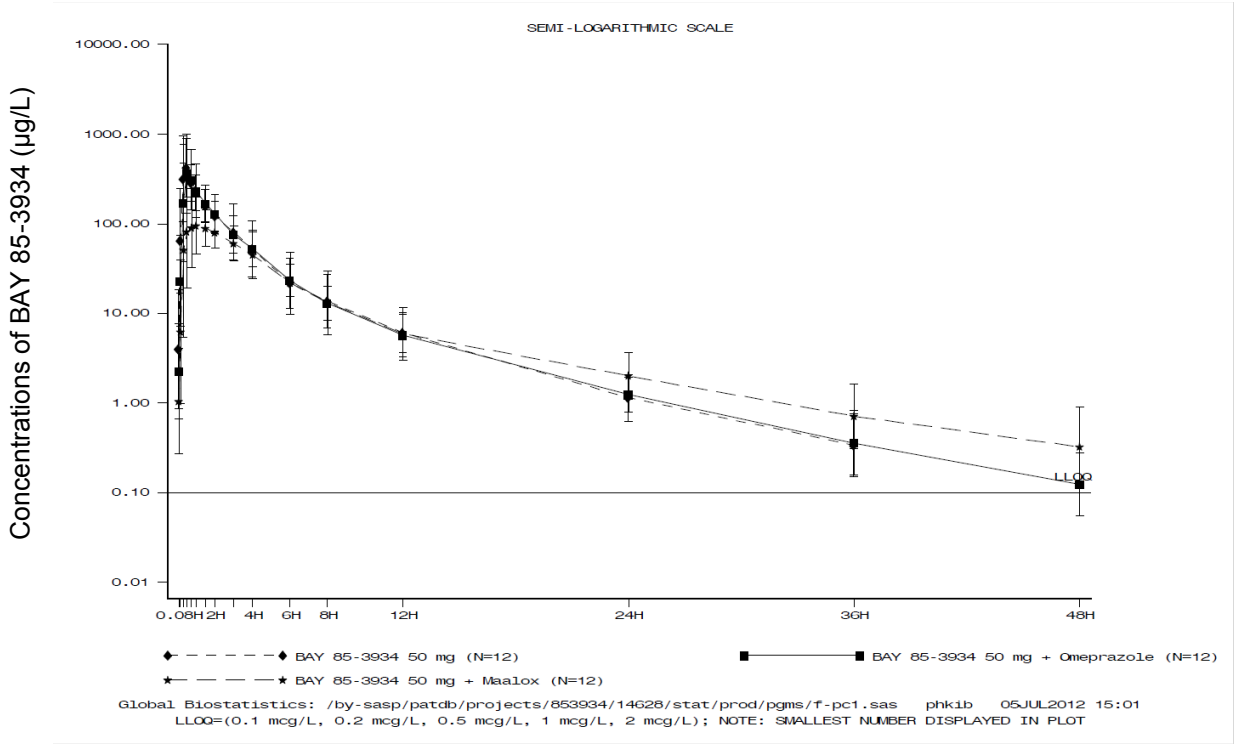
2.7.2.2.5 薬物相互作用試験

2.7.2.2.5.1 制酸剤との相互作用試験（試験 14628）

参照項目：2.7.6.19
5.3.3.4.1 A56808

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単施設、無作為化、非盲検、3 群 3 期クロスオーバー薬物相互作用試験である。被験者に、モリデュスタット 50mg を酸化アルミニウム 900mg・水酸化マグネシウム 600mg 懸濁液と単回併用投与及びオメプラゾール 40mg を 4 日間の前投与後に併用投与したときのモリデュスタットの薬物動態、安全性、忍容性及び薬力学に及ぼす影響を検討した。被験者 12 例に対して 3 投与方法（モリデュスタット単独投与、酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムとの併用投与、オメプラゾールとの併用投与）によりクロスオーバーデザインで治験薬を投与した。治験薬投与を受けた全 12 例を PDS 及び PKS とした。

薬物動態の結果：モリデュスタット 50mg を単独投与、酸化アルミニウム 900mg・水酸化マグネシウム 600mg と併用投与及びオメプラゾール 40mg（4 日間の前投与後）と併用投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.2.2-27 に示す。



BAY 85-3934: molidustat, Maalox: aluminum oxide/magnesium hydroxide
Source: 5.3.3.4.1 A56808/Figure 14.4/1

図 2.7.2.2-27　モリデュスタットを単独投与、酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムと併用投与及びオメプラゾールと併用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／幾何 SD、PKS）（試験 14628）

モリデュスタット 50mg を単独投与、酸化アルミニウム 900mg・水酸化マグネシウム 600mg と併用投与及びオメプラゾール 40mg（4 日間の前投与後）と併用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 2.7.2.2-78 に、AUC 及び C_{max} の幾何平均比の点推定値及びその両側 90%CI を表 2.7.2.2-79 に示す。

オメプラゾールとの併用投与は、モリデュスタットの C_{max} 及び AUC に影響を与えなかった。AUC の幾何平均比（オメプラゾール併用投与／モリデュスタット単独投与）の点推定値は 0.954 であり、その両側 90%CI は生物学的同等性基準（80%～125%）の範囲内であった。C_{max} の両側 90%CI は基準範囲外となったが、C_{max} の幾何平均比の点推定値は 0.955 であり、胃内 pH の変化はモリデュスタットの吸収速度及び吸収率に影響を及ぼさないと考えられた。t_{max}（中央値）はモリデュスタット単独投与時及びオメプラゾールとの併用投与時でいずれも同じであった。

酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムとの併用投与はモリデュスタットの C_{max} 及び AUC を低下させた。酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムとの併用によりモリデュスタットの C_{max} は 63.6%、AUC は 32.8%低下した。t_{max}（中央値）は、モリデュスタット単独投与時で 0.492 時間、酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムとの併用投与では 0.742 時間であった。この影響は、オメプラゾールとの併用投与ではみられなかったことから、胃内の pH 上昇に伴い生じたものではないと考えられた。物理化学的性質の検討結果から、錠剤におけるモリデュスタットの溶解度は、多価の陽イオンの存在により低下することが明らかとなっている。また、懸濁液中の未溶解の酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムへの吸着もモリデュスタットの吸収速度を遅延させる要因

となり得る。モリデュスタットを単独投与したときに比べ、これらの要因がモリデュスタットの吸収を遅延させ、吸収率を低下させる原因となる可能性が考えられた。

表 2.7.2.2-78 モリデュスタットを単独投与、酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムと併用投与及びオメプラゾールと併用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（幾何平均値、幾何 CV%、PKS）（試験 14628）

Parameter	Unit	Molidustat 50 mg IR tablet N=12	Molidustat 50 mg IR tablet + Maalox N=12	Molidustat 50 mg IR tablet + omeprazole 40 mg N=12
AUC	μg·h/L	864.6/42.2	581.0/38.4	824.5/40.8
C_{max}	μg/L	592.5/68.1	215.7/83.8	565.8/69.8
t_{max}[a]	h	0.4917 (0.3333-4.000)	0.7417 (0.3333-6.017)	0.4917 (0.3167-2.000)
$t_{1/2}$	h	6.942/41.6	9.947/46.2	7.407/46.9

a median (range)
Maalox: aluminum oxide/magnesium hydroxide
Source: 5.3.3.4.1 A56808/Table 14.4/4, 14.4/5

表 2.7.2.2-79 モリデュスタットを単独投与、酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムと併用投与及びオメプラゾールと併用投与したときのモリデュスタットの AUC 及び C_{max} の幾何平均比の点推定値及びその 90%CI（PKS、N＝12）（試験 14628）

Ratio	Parameter	Estimated ratio	90% Confidence interval
Maalox + Molidustat 50 mg IR tablet / Molidustat 50 mg IR tablet alone	AUC	0.672	[0.600 ; 0.753]
	C_{max}	0.364	[0.259 ; 0.513]
Omeprazole 40 mg + Molidustat 50 mg IR tablet / Molidustat 50 mg IR tablet alone	AUC	0.954	[0.851 ; 1.069]
	C_{max}	0.955	[0.678 ; 1.345]

Maalox: aluminum oxide/magnesium hydroxide
Source: 5.3.3.4.1 A56808/Table 14.4/7, 14.4/8

薬力学の結果：モリデュスタット 50mg を単独投与、酸化アルミニウム 900mg・水酸化マグネシウム 600mg と併用投与及びオメプラゾール 40mg（4 日間の前投与後）と併用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から算出した AUC(0-t_{last})及び C_{max} の幾何平均比の点推定値及びその両側 90%CI を表 2.7.2.2-80 に示す。モリデュスタット単独投与時とオメプラゾールとの併用投与時の幾何平均比（オメプラゾール併用投与／モリデュスタット単独投与）の点推定値及びその両側 90%CI は AUC(0-t_{last})及び C_{max} いずれも生物学的同等性基準（80%～125%）の範囲内であり、オメプラゾール併用投与による臨床的に意味のある影響はないと考えられた。

モリデュスタット単独投与時と酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムとの併用投与時の血清中 EPO 濃度のベースライン値からの差から算出した AUC(0-t_{last})及び C_{max} の幾何平均比（酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム併用投与／モリデュスタット単独投与）の両側 90%CI は、いずれも生物学的同等性基準（80%～125%）の下限を下回ったが、酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムとの併用投与による EPO の低下の程度は 13%～14%とわずかであった。

表 2.7.2.2-80 モリデュスタットを単独投与、酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムと併用投与及びオメプラゾールと併用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から算出した AUC(0-tlast)及び Cmax の幾何平均比の点推定値及びその両側 90%CI（PDS、N＝12）（試験 14628）

Ratio	Parameter		Estimated ratio	90% Confidence interval
Maalox + Molidustat 50 mg IR tablet / Molidustat 50 mg IR tablet alone	Absolute values	AUC(0-t_{last})	0.957	[0.882 ; 1.039]
		C_{max}	0.916	[0.823 ; 1.018]
	Difference to baseline	AUC(0-t_{last})	0.870	[0.720 ; 1.051]
		C_{max}	0.857	[0.734 ; 1.000]
Omeprazole 40 mg + Molidustat 50 mg IR tablet / Molidustat 50 mg IR tablet alone	Absolute values	AUC(0-t_{last})	1.124	[1.035 ; 1.220]
		C_{max}	1.117	[1.004 ; 1.242]
	Difference to baseline	AUC(0-t_{last})	0.984	[0.814 ; 1.189]
		C_{max}	1.055	[0.904 ; 1.231]

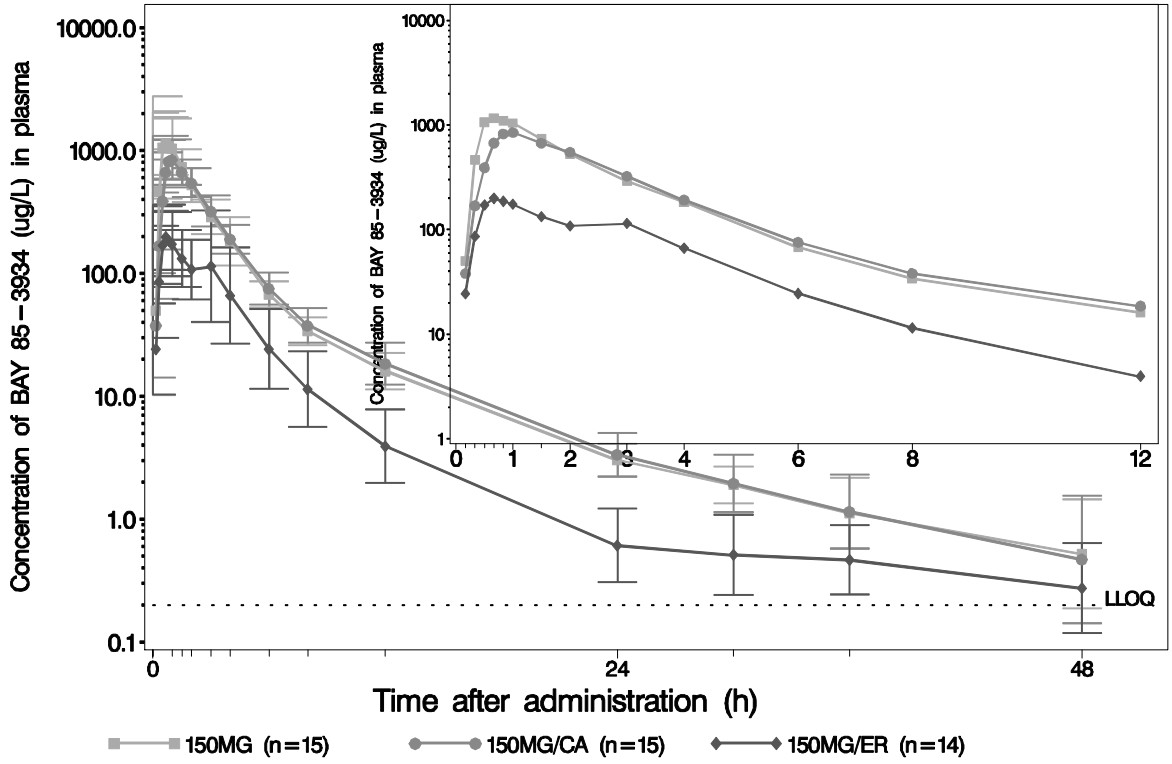
Maalox: aluminum oxide/magnesium hydroxide
Source: 5.3.3.4.1 A56808/Table 14.2/45, 14.2/46, 14.2/47, 14.2/48

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）

参照項目：2.7.6.22
5.3.3.4.4 PH-38407

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単施設、無作為化、非盲検、非対照、3 群 3 期クロスオーバー薬物相互作用試験である。硫酸鉄（Ⅱ）304mg 又は酢酸カルシウム 1,900mg をモリデュスタット 150mg と単回併用投与したときの、モリデュスタットの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性に及ぼす影響を検討した。被験者 15 例に絶食下で、モリデュスタット 150mg の単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）304mg との同時併用投与、酢酸カルシウム 1,900mg との同時併用投与を行った。1 回以上のモリデュスタット投与を受けた 15 例を PDS 及び PKS とした。

薬物動態の結果：モリデュスタット 150mg を単独投与及び酢酸カルシウム 1,900mg 又は硫酸鉄（Ⅱ）304mg と併用投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.2.2-28 に示す。モリデュスタットは投与後速やかに吸収され、血漿中濃度は投与 30 分後から 60 分後の間に最高値に達した。血漿中モリデュスタットの最高濃度は、モリデュスタット単独投与に比べ、酢酸カルシウムとの併用投与で低下した。硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与では、血漿中濃度全体が低下した。また、モリデュスタット単独投与と酢酸カルシウムとの併用投与で同様の消失相を示したが、モリデュスタット単独投与と比べて硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与では消失相は緩やかであった。



BAY 85-3934: molidustat
Treatment A: 150mg = molidustat 150mg
Treatment B: 150mg/ER = molidustat 150mg + Eryfer (iron-Ⅱ-sulfate)
Treatment C: 150mg/CA = molidustat 150mg + Calcet (calcium-acetate)
Source: 5.3.3.4.4 PH-38407/Figure 14.4/3

図 2.7.2.2-28 モリデュスタット 150mg を単独投与及び酢酸カルシウム 1,900mg 又は硫酸鉄（Ⅱ）304mg と併用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／幾何 SD、PKS）（試験 16922）

モリデュスタット 150mg を単独投与及び酢酸カルシウム 1,900mg 又は硫酸鉄（Ⅱ）304mg と併用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 2.7.2.2-81 に、モリデュスタットの AUC 及び C_{max} の幾何平均比の点推定値及びその 90%CI を表 2.7.2.2-82 に示す。

モリデュスタット単独投与に比べて酢酸カルシウムとの併用投与で、モリデュスタットの AUC は 15%減少し、C_{max} は 47.3%低下した。また、モリデュスタットの t_{max}（中央値）はモリデュスタット単独投与で 0.517 時間、酢酸カルシウムとの併用投与で 1.00 時間であり、酢酸カルシウムとの併用投与で吸収がわずかに遅延した。モリデュスタットの $t_{1/2}$（幾何平均値）は、モリデュスタット単独投与で 11.9 時間、酢酸カルシウムとの併用投与で 10.7 時間であった。これらの成績から、カルシウムの存在がモリデュスタットの溶解度を低下させ、これによりモリデュスタットの吸収速度を低下させるが、吸収率にはほとんど影響を与えないことが示唆された。

モリデュスタットと硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与では、モリデュスタット単独投与に比べて AUC 及び C_{max} が明らかに低く、AUC は 74.7%、C_{max} は 83.8%低下した。モリデュスタットの t_{max}（中央値）はモリデュスタット単独投与で 0.517 時間、硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与で 0.675 時間あっ

た。モリデュスタットの $t_{1/2}$（幾何平均値）は、モリデュスタット単独投与で 11.9 時間、硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与では 16.4 時間であり、モリデュスタット単独投与と比べて延長した。硫酸鉄（Ⅱ）によるモリデュスタットの消失への影響は考えにくいことから、見かけの $t_{1/2}$ の延長は、モリデュスタットが消化管で緩徐に吸収されるフリップ・フロップ現象を反映したものと考えられた。

表 2.7.2.2-81 モリデュスタット 150mg を単独投与、及び酢酸カルシウム 1,900mg 又は硫酸鉄（Ⅱ）304mg と併用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（幾何平均値／幾何 CV%、PKS）（試験 16922）

Parameter	Unit	Molidustat alone N=15	Molidustat + Calcet N=15	Molidustat + Eryfer N=14
AUC	μg·h/L	2960/24.0	2520/19.9	743/65.8 [b]
C_{max}	μg/L	1920/47.5	1010/37.1	319/75.2
$t_{1/2}$	h	11.9/99.5	10.7/96.7	16.4/99.1 [b]
t_{max} [a]	h	0.517 (0.333-1.50)	1.00 (0.333-2.00)	0.675 (0.500-3.00)

a median and range; b N=12, due to unreliable t1/2
Calcet: calcium-acetate, Eryfer: iron-Ⅱ-sulfate
Source: 5.3.3.4.4 PH-38407/Table 14.4/5, 14.4/6

表 2.7.2.2-82 モリデュスタット 150mg を単独投与、及び酢酸カルシウム 1,900mg 又は硫酸鉄（Ⅱ）304mg と併用投与したときのモリデュスタットの AUC 及び C_{max} の幾何平均比の点推定値及びその 90%CI（PKS、N＝15）（試験 16922）

Parameter	Unit	Geom. CV%	Ratio of treatments	Point estimate (LS-mean)	90%CI	
					Lower limit	Upper limit
AUC	μg·h/L	40.7	Molidustat + Eryfer / molidustat [a]	0.253	0.193	0.331
			Molidustat + Calcet / molidustat	0.850	0.665	1.09
C_{max}	μg/L	53.1	Molidustat + Eryfer / molidustat [b]	0.162	0.117	0.223
			Molidustat + Calcet / molidustat	0.527	0.386	0.719

90%PIs are provided in 5.3.3.4.4 PH-38407/Section 14.
a N=12, b N=14
Calcet: calcium-acetate; Eryfer: iron-Ⅱ-sulfate
Source: 5.3.3.4.4 PH-38407/Tables 14.4/7, 14.4/8

薬力学の結果：モリデュスタット 150mg を単独投与、及び酢酸カルシウム 1,900mg 又は硫酸鉄（Ⅱ）304mg と併用投与したときの EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)の幾何平均比の点推定値及びその 90%CI を表 2.7.2.2-83 に示す。モリデュスタットの単独投与と酢酸カルシウムとの併用投与後の C_{max} の幾何平均比の点推定値は 1.07（90%CI：0.8827～1.2989）、ベースライン値からの差に基づく AUC(0-24)では 1.01（90%CI：0.8029～1.2722）であり、モリデュスタットの単独投与と酢酸カルシウムとの併用投与後の EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)に臨床的に意味のある差はみられなかった。

血清中 EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)をモリデュスタット単独投与と硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与で比べたところ、硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与では、モリデュスタット単独投与に比べて、EPO の C_{max} が 48%（90%CI：0.4253～0.6328）、EPO の AUC(0-24)が 44%（90%CI：0.4682～0.6587）低下した。同様の傾向は、ベースライン補正値についても認められ、EPO の AUC(0-24)は 58%

（90%CI：0.3276～0.5259）低下し、EPO の C_{max} のベースライン値に対する比は 52%（90%CI：0.3916～0.5779）低下した。

表 2.7.2.2-83 モリデュスタット 150mg を単独投与、及び酢酸カルシウム 1,900mg 又は硫酸鉄（Ⅱ）304mg と併用投与したときの血清中 EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)の幾何平均比の点推定値及びその 90%CI（PDS、N＝15）（試験 16922）

Parameter		Geom. CV%	Ratio of drug-drug interaction effects	Point estimate (LS-mean)	90%CI Lower limit	90%CI Upper limit
C_{max}	Absolute concentration (IU/L)	31.73	Molidustat + Eryfer / molidustat	0.5188	0.4253	0.6328
			Molidustat + Calcet / molidustat	1.0708	0.8827	1.2989
	Ratio-to-baseline	31.03	Molidustat + Eryfer / molidustat	0.4757	0.3916	0.5779
			Molidustat + Calcet / molidustat	1.0178	0.8424	1.2297
AUC(0-24)	Absolute concentration (IU/L·h)	27.08	Molidustat + Eryfer / molidustat	0.5554	0.4682	0.6587
			Molidustat + Calcet / molidustat	1.0327	0.8748	1.2191
	Difference-to-baseline (IU/L·h)	38.19	Molidustat + Eryfer / molidustat	0.4151	0.3276	0.5259
			Molidustat + Calcet / molidustat	1.0106	0.8029	1.2722

Calcet: calcium-acetate; Eryfer: iron-II-sulfate
Source: 5.3.3.4.4 PH-38407/Table 14.2.1/6, 14.2.1/7, 14.2.1/8, 14.2.1/9, 14.2.1/10

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）

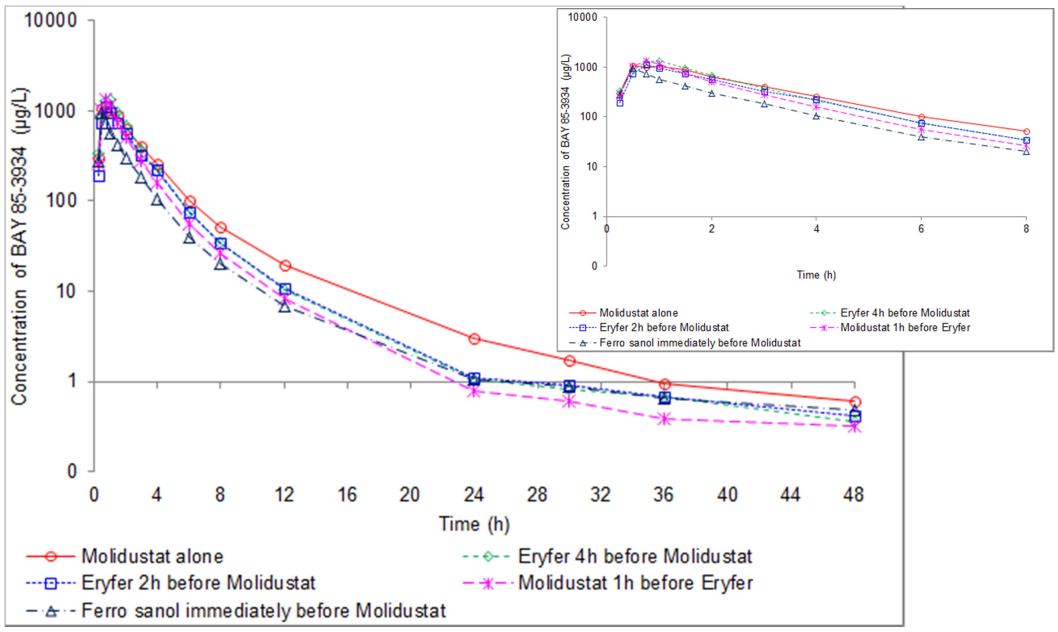
参照項目：2.7.6.23
5.3.3.4.5 PH-38909

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単施設、無作為化、非盲検、プラセボ非対照、5 群 5 期クロスオーバー薬物相互作用試験である。モリデュスタット 150mg を、単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）製剤投与の 4 又は 2 時間後、若しくは 1 時間前に併用投与、及び硫酸鉄（Ⅱ）グリシン（腸溶コーティング製剤）の投与直後にモリデュスタット 150mg を投与（以下、同時投与とする）したときに、モリデュスタットの薬物動態、安全性、忍容性及び薬力学に及ぼす影響を検討した。5 投与方法をクロスオーバーデザインにより、被験者 15 例に治験薬を絶食下経口投与した。14 例が計画のとおりに試験を完了し、PDS 及び PKS とした。

薬物動態の結果：健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 4 時間後、2 時間後又は 1 時間前に併用投与、若しくは硫酸鉄（Ⅱ）グリシンと同時投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.2.2-29 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-84 に示す。また、モリデュスタットの薬物動態パラメータの投与方法間の幾何平均比の点推定値及びその両側 90%CI を表 2.7.2.2-85 に示す。

モリデュスタットの曝露量は、モリデュスタットの単独投与（投与方法 A）で最も多く、モリデュスタットと硫酸鉄（Ⅱ）の投与間隔が短くなるにつれ、モリデュスタットの曝露量は減少した。AUC は、単独投与（投与方法 A）に比べ、モリデュスタットの硫酸鉄（Ⅱ）の 4 時間後投与（投与方法 B）、2 時間後投与（投与方法 C）及び 1 時間前投与（投与方法 D）で、それぞれ 9.40%、16.2%及び 25.8%減少した。モリデュスタットの硫酸鉄（Ⅱ）グリシンとの同時投与（投与方法 E）では、単独投与（投与方法 A）に比べ、モリデュスタットの AUC は 49.8%減少した。モリデュスタットの C_{max} は、モリデュスタットの単独投与（投与方法 A）に比べ、硫酸鉄（Ⅱ）の 4 時間後投与（投与方法 B）で 10.0%低下、2 時間後投与（投与方法 C）で 0.32%低下、1 時間前投与（投与方法 D）で 12.4%低下、硫酸鉄（Ⅱ）グリシンとの同時投与では、45.7%低

下した。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、モリデュスタットの単独投与（投与方法 A、12.3 時間）に比べ、硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与（投与方法 B～D、18.5～19.6 時間）で延長した。また、硫酸鉄（Ⅱ）グリシンとの同時投与（投与方法 E）では、21.8 時間であった。t_{max}（中央値）は、単独投与（投与方法 A）で 0.875 時間、モリデュスタットの硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与（投与方法 B～D）で 0.750 時間、硫酸鉄（Ⅱ）グリシンとの同時投与（投与方法 E）で 0.500 時間であった。



BAY 85-3934: molidustat; Eryfer: iron-II-sulfate; Ferro sanol: iron-II-glycine-sulfate
Source: 5.3.3.4.5 PH-38909/Figure 9-4

図 2.7.2.2-29　健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 2 時間後、4 時間後又は 1 時間前に併用投与、若しくは硫酸鉄（Ⅱ）グリシンと同時投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値、PKS、N＝14）（試験 18046）

表 2.7.2.2-84　健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 2 時間後、4 時間後又は 1 時間前に併用投与、若しくは硫酸鉄（Ⅱ）グリシンと同時投与したときの血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%、PKS）（試験 18046）

Parameter	Unit	Molidustat N=14	Eryfer 4h before molidustat N=14	Eryfer 2h before molidustat N=14	Molidustat 1h before Eryfer N=14	Ferro sanol immediately before molidustat N=14
AUC	µg·h/L	3740/25.1	3400/24.0	3130/31.8	2770/47.8	1810/40.6 [b]
C_{max}	µg/L	2080/40.4	1880/39.2	2060/47.7	1800/88.2	1110/81.8
$t_{1/2}$	h	12.3/87.5	19.1/43.5	18.5/64.2	19.6/139	21.8/85.3[b]
t_{max} [a]	h	0.875 (0.250-4.00)	0.750 (0.250-1.50)	0.750 (0.250-4.00)	0.750 (0.250-1.50)	0.500 (0.250-1.50)

a median and range; b N=13, because it was not possible to determine the half-life for one subject: consequently, some of the PK parameters for the subject remain missing.
Eryfer: iron-II-sulfate, Ferro sanol: iron-II-glycine-sulfate
Source: 5.3.3.4.5 PH-38909/Table 14.4/3, 14.4/4

表 2.7.2.2-85 投与方法間のモリデュスタットの薬物動態パラメータの点推定値とその両側 90%CI（ANOVA、PKS、N＝14）（試験 18046）

Parameter	Geom. CV%	Ratio of treatments	Point estimate (LS-mean)	90%CI	
				Lower limit	Upper limit
AUC	26.6	Eryfer 4h before molidustat / molidustat alone	0.9060	0.7674	1.0698
		Eryfer 2h before molidustat / molidustat alone	0.8385	0.7101	0.9900
		Molidustat 1h before Eryfer / molidustat alone	0.7417	0.6282	0.8757
		Ferro sanol immediately before molidustat / molidustat alone [a]	0.5018	0.4229	0.5954
C_{max}	56.9	Eryfer 4h before molidustat / molidustat alone	0.8998	0.6425	1.2602
		Eryfer 2h before molidustat / molidustat alone	0.9968	0.7118	1.3961
		Molidustat 1h before Eryfer / molidustat alone	0.8763	0.6257	1.2273
		Ferro sanol immediately before molidustat / molidustat alone	0.5432	0.3878	0.7607

a N=13; 95% PIs are provided in 5.3.3.4.5 PH-38909/Section 14.
Eryfer: iron-II-sulfate, Ferro sanol: iron-II-glycine-sulfate
Source: 5.3.3.4.5 PH-38909/Table 14.4/6, 14.4/8

薬力学の結果：健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 4 時間後、2 時間後又は 1 時間前に併用投与、若しくは硫酸鉄（Ⅱ）グリシンと同時投与したときの EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)の投与方法間比の点推定値とその両側 90%CI を表 2.7.2.2-86 に示す。

モリデュスタットの単独投与（投与方法 A）と比較して、硫酸鉄（Ⅱ）の 4 時間後投与（投与方法 B）では、C_{max} の点推定値は 0.9768、AUC(0-24)の点推定値は 0.9133 で、臨床的に意味のある差は認められなかった。硫酸鉄（Ⅱ）の 2 時間後投与（投与方法 C）では、C_{max} は 15%低く、AUC(0-24)は 17%低かった。また、モリデュスタットの硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間前投与（投与方法 D）では、C_{max} は 25%低く、AUC(0-24)も 25%低かった。更に、硫酸鉄（Ⅱ）グリシンとの同時投与（投与方法 E）では、C_{max} は 44%低く、AUC(0-24)は 41%低かった。

ベースライン値で補正した血清中 EPO の薬力学パラメータでも同様の傾向がみられた。

表 2.7.2.2-86 健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 4 時間後、2 時間後又は 1 時間前に併用投与、若しくは硫酸鉄（Ⅱ）グリシンと同時投与したときの血清中 EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)の投与方法間比の点推定値とその両側 90%CI（PDS、N＝14）（試験 18046）

Parameter		Geom. CV%	Ratio of drug-drug interaction effects	Point estimate (LS-mean)	90%CI	
					Lower limit	Upper limit
EPO C_{max}	Absolute concentration (IU/L)	21.11	Eryfer 4h before molidustat / molidustat alone	0.9768	0.8554	1.1155
			Eryfer 2h before molidustat / molidustat alone	0.8503	0.7446	0.9710
			Molidustat 1h before Eryfer / molidustat alone	0.7466	0.6538	0.8526
			Ferro sanol immediately before molidustat / molidustat alone	0.5587	0.4893	0.6380
	Ratio-to-baseline	24.94	Eryfer 4h before molidustat / molidustat alone	0.9777	0.8364	1.1429
			Eryfer 2h before molidustat / molidustat alone	0.7946	0.6797	0.9289
			Molidustat 1h before Eryfer / molidustat alone	0.7577	0.6482	0.8858
			Ferro sanol immediately before molidustat / molidustat alone	0.5558	0.4754	0.6497
EPO AUC(0-24)	Absolute concentration (IU/L·h)	17.94	Eryfer 4h before molidustat / molidustat alone	0.9133	0.8156	1.0227
			Eryfer 2h before molidustat / molidustat alone	0.8299	0.7411	0.9293
			Molidustat 1h before Eryfer / molidustat alone	0.7501	0.6699	0.8400
			Ferro sanol immediately before molidustat / molidustat alone	0.5862	0.5235	0.6565
	Difference-to-baseline (IU/L·h)	23.84	Eryfer 4h before molidustat / molidustat alone	0.8988	0.7741	1.0437
			Eryfer 2h before molidustat / molidustat alone	0.7953	0.6849	0.9235
			Molidustat 1h before Eryfer / molidustat alone	0.7135	0.6145	0.8284
			Ferro sanol immediately before molidustat / molidustat alone	0.4969	0.4279	0.5770

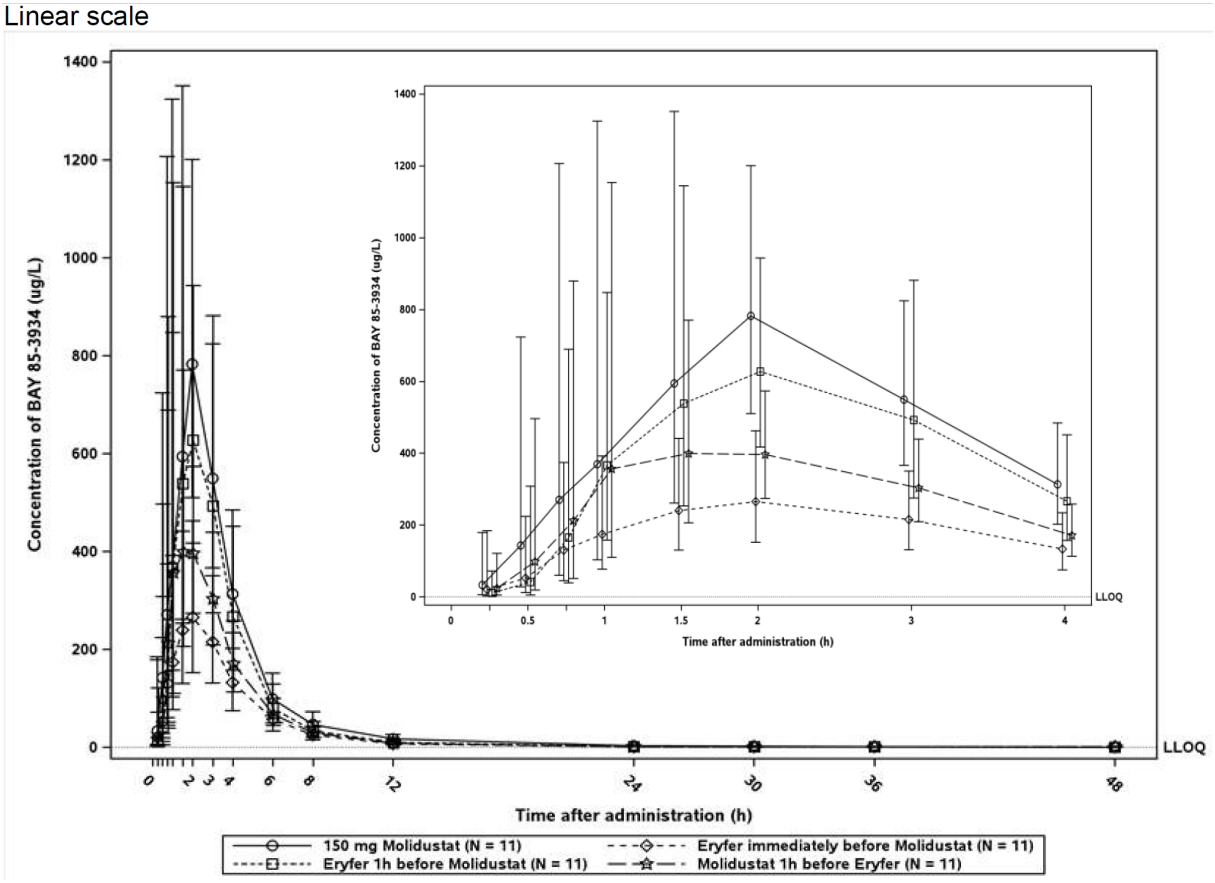
Eryfer: iron-II-sulfate; Ferro sanol: iron-II-glycine-sulfate
Source: 5.3.3.4.5 PH-38909/Table 14.2/8, 14.2/9, 14.2/10, 14.2/11

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）

参照項目：2.7.6.24
5.3.3.4.6 PH-39075

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 期クロスオーバー薬物相互作用試験である。硫酸鉄（Ⅱ）製剤を異なる時点で併用投与したときの、モリデュスタット 150mg の食後単回経口投与後の薬物動態、安全性、忍容性及び薬力学に及ぼす影響を検討した。被験者 12 例に、食後にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）304mg の投与直後にモリデュスタットを投与（同時投与）、硫酸鉄（Ⅱ）304mg 投与の 1 時間後又は 1 時間前にモリデュスタットを単回経口投与した。計画どおりに試験を完了した 11 例を PDS 及び PKS とした。

薬物動態の結果：健康被験者にモリデュスタット 150mg を食後に単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）と同時投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 1 時間後又は 1 時間前に経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.2.2-30 に示す。



BAY 85-3934: molidustat; Eryfer: iron-II-sulfate
Source: 5.3.3.4.6 PH-39075/Figure 9-4

図 2.7.2.2-30　健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）と同時投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 1 時間後又は 1 時間前に経口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 SD、PKS）（試験 18047）

健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）と同時投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 1 時間後又は 1 時間前に経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-87 に、投与方法間比の点推定値及びその両側 90%CI を表 2.7.2.2-88 に示す。

モリデュスタットの曝露量は、モリデュスタット単独投与（投与方法 A）の場合が最も多く、モリデュスタットと硫酸鉄（Ⅱ）併用の投与間隔に依存して曝露量は減少した。モリデュスタット単独投与（投与方法 A）に比べ、硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間後投与（投与方法 C）では、AUC は 19.5%低下、硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間前投与（投与方法 D）で 34.0%低下、硫酸鉄（Ⅱ）との同時投与（投与方法 B）で 51.1%低下であった。C_{max} については、モリデュスタット単独投与（投与方法 A）に比べ、硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間後投与（投与方法 C）で 20.3%低下、硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間前投与（投与方法 D）で 39.6%低下、硫酸鉄（Ⅱ）との同時投与（投与方法 B）で 61.5%低下であった。

モリデュスタットの単独投与（投与方法 A）後の $t_{1/2}$ は、12.0 時間であったが、硫酸鉄（Ⅱ）との併用により $t_{1/2}$ は、20.3～39.4 時間に延長した。t_{max}（中央値）は、すべての投与方法において 1.50～2.00 時間であった。

表 2.7.2.2-87 健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）と同時投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 1 時間後又は 1 時間前に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（幾何平均値／幾何 CV%、PKS）（試験 18047）

Parameter	Unit	Molidustat alone N=11	Eryfer immediately before molidustat N=11	Eryfer 1h before molidustat N=11	Molidustat 1h before Eryfer N=11
AUC	µg·h/L	3000/22.5	1430/25.7 [b]	2420/31.8	1970/38.7 [c]
C_{max}	µg/L	1110/28.3	414/50.2	880/51.7	665/71.0
$t_{1/2}$	h	12.0/54.9	20.3/85.0 [b]	24.8/68.6	39.4/103 [c]
t_{max} [a]	h	1.50 (0.500-3.00)	2.00 (0.250-3.00)	1.57 (1.00-3.00)	1.50 (0.500-3.00)

a median and range; b N=8; c N=9, because it was not possible to determine the half-life for some subjects: consequently, some of the PK parameters for the subjects remain missing.
Eryfer: iron-II-sulfate
Source: 5.3.3.4.6 PH-39075/Table 14.4/4, 14.4/5

表 2.7.2.2-88 モリデュスタットの薬物動態パラメータの投与方法間比の点推定値とその両側 90%CI（ANOVA、PKS、N＝11）（試験 18047）

Parameter	Geom. CV%	Ratio of treatments	Point estimate (LS-mean)	90%CI Lower limit	90%CI Upper limit
AUC	19.6	Eryfer immediately before molidustat / molidustat alone[a]	0.4889	0.4157	0.5750
		Eryfer 1h before molidustat / molidustat alone	0.8046	0.6976	0.9281
		Molidustat 1h before Eryfer / molidustat alone[b]	0.6602	0.5660	0.7701
C_{max}	40.6	Eryfer immediately before molidustat / molidustat alone	0.3850	0.2895	0.5119
		Eryfer 1h before molidustat / molidustat alone	0.7969	0.5994	1.0596
		Molidustat 1h before Eryfer / molidustat alone	0.6039	0.4542	0.8030

a N=8; b N=9
Eryfer: iron-II-sulfate
Source: 5.3.3.4.6 PH-39075/Table 14.4/6, 14.4/8

薬力学の結果：健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）と同時投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 1 時間後又は 1 時間前に経口投与したときの血清中 EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)の投与方法間比の点推定値及びその両側 90%CI を表 2.7.2.2-89 に示す。

血清中 EPO 濃度の絶対値に基づく AUC(0-24)及び C_{max} は、モリデュスタットの単独投与（投与方法 A）に比べて、硫酸鉄（Ⅱ）との同時投与（投与方法 B）では、それぞれ 31%及び 36%低下し、硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間前投与（投与方法 D）では、AUC(0-24)及び C_{max} はいずれも 26%低下した。モリデュスタットの硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間後投与（投与方法 C）を単独投与（投与方法 A）と比較すると AUC(0-24)では 13%低下、C_{max} では 9%低下であり、この両投与方法間に臨床的に意味のある違いはみられなかった。ベースライン値で補正した血清中 EPO の薬力学パラメータでも同様の傾向がみられた。

表 2.7.2.2-89 健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）と同時投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 1 時間後又は 1 時間前に経口投与したときの血清中 EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)の投与方法間比の点推定値及びその両側 90%CI（PDS、N＝11）（試験 18047）

Parameter		Geom. CV%	Ratio of drug-drug interaction effects	Point estimate (LS-mean)	90%CI	
					Lower limit	Upper limit
C_{max} of EPO	Absolute concentration (IU/L)	21.25	Eryfer immediately before molidustat / molidustat alone	0.6421	0.5508	0.7484
			Eryfer 1h before molidustat / molidustat alone	0.9077	0.7788	1.0580
			Molidustat 1h before Eryfer / molidustat alone	0.7384	0.6335	0.8607
	Ratio-to-baseline	22.21	Eryfer immediately before molidustat / molidustat alone	0.6392	0.5447	0.7502
			Eryfer 1h before molidustat / molidustat alone	0.9481	0.8079	1.1126
			Molidustat 1h before Eryfer / molidustat alone	0.7649	0.6518	0.8976
AUC(0-24) of EPO	Absolute concentration (IU/L·h)	17.55	Eryfer immediately before molidustat / molidustat alone	0.6858	0.6040	0.7786
			Eryfer 1h before molidustat / molidustat alone	0.8708	0.7669	0.9887
			Molidustat 1h before Eryfer / molidustat alone	0.7426	0.6540	0.8431
	Difference-to-baseline (IU/L·h)	23.57	Eryfer immediately before molidustat / molidustat alone	0.5791	0.4887	0.6861
			Eryfer 1h before molidustat / molidustat alone	0.8371	0.7066	0.9918
			Molidustat 1h before Eryfer / molidustat alone	0.6766	0.5710	0.8016

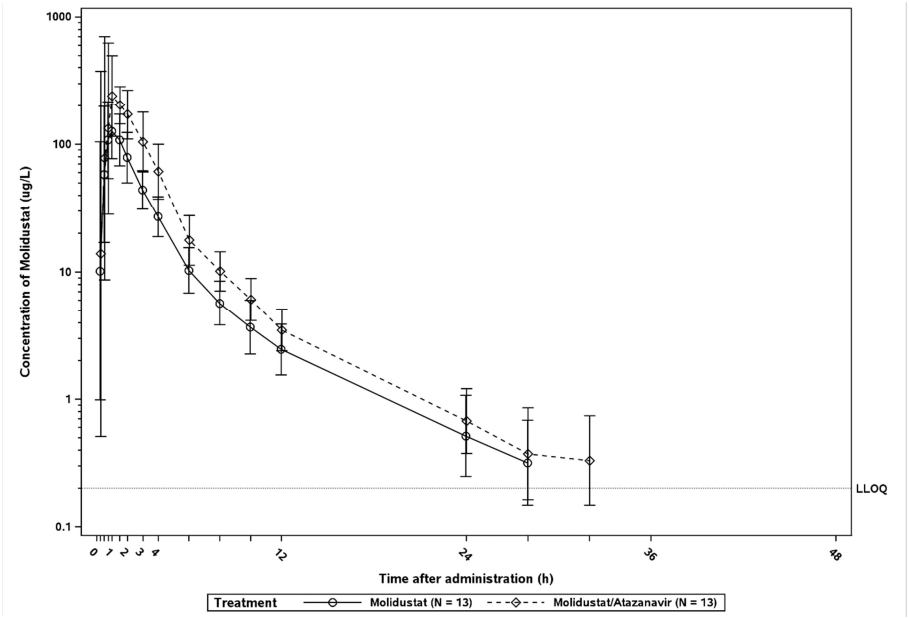
Eryfer: iron-II-sulfate
Source: 5.3.3.4.6 PH-39075/Table 14.2/8, 14.2/9, 14.2/10, 14.2/11

2.7.2.2.5.5 アタザナビルとの相互作用試験（試験 15748）

参照項目：2.7.6.20
5.3.3.4.2 PH-38988

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単施設、非盲検、非対照、投与順序固定、薬物相互作用試験である。モリデュスタット 25mg を単回単独投与したときと、アタザナビル 400mg を 1 日 1 回 4 日間の前投与後に、モリデュスタット 25mg をアタザナビル 400mg と単回併用投与したときのモリデュスタットの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を検討した。被験者 14 例に最初にモリデュスタット 25mg を食後経口投与し、その後アタザナビルとの併用投与を行った。治験実施計画書からの重大な逸脱による 1 例を除き、13 例を PKS 及び PDS とした。

薬物動態の結果：健康被験者にモリデュスタット 25mg を単独投与又はアタザナビル 400mg（4 日間の前投与後）と併用投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.2.2-31 に示す。



Source: 5.3.3.4.2 PH-38988/Figure 14.4/1

図 2.7.2.2-31 健康被験者にモリデュスタット 25mg を単独投与又はアタザナビル 400mg と併用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／幾何 SD、PKS）（試験 15748）

健康被験者にモリデュスタット 25mg を単独投与又はアタザナビル 400mg（4 日間の前投与後）と併用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 2.7.2.2-90 に、薬物動態パラメータの投与方法間比の点推定値とその両側 90%CI を表 2.7.2.2-91 に示す。

モリデュスタットの AUC 及び C_{max} 共に、モリデュスタット単独投与に比べアタザナビルとの併用投与で高く、AUC は 107%、C_{max} も 107%高かった。t_{max}（中央値）は、いずれの投与方法でも 0.750 時間であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、アタザナビルとの併用投与で 6.89 時間、モリデュスタット単独投与で 6.26 時間と、アタザナビルの併用による影響はみられなかった。

表 2.7.2.2-90 健康被験者にモリデュスタット 25mg を単独投与又はアタザナビル 400mg と併用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 15748）

Parameter	Unit	Molidustat N=13	Atazanavir + Molidustat N=13
AUC	µg·h/L	393 / 25.3	813 / 22.1
C_{max}	µg/L	215 / 38.2	444 / 38.1
$t_{1/2}$	h	6.26 / 46.1	6.89 / 54.7
t_{max}[a]	h	0.750 (0.250 - 2.00)	0.750 (0.250 - 3.00)
CL_R	L/h	1.54 / 91.8	0.862 / 94.9
$\%A_{E,ur}$[b]	%	3.19 / 2.02	3.54 / 2.28

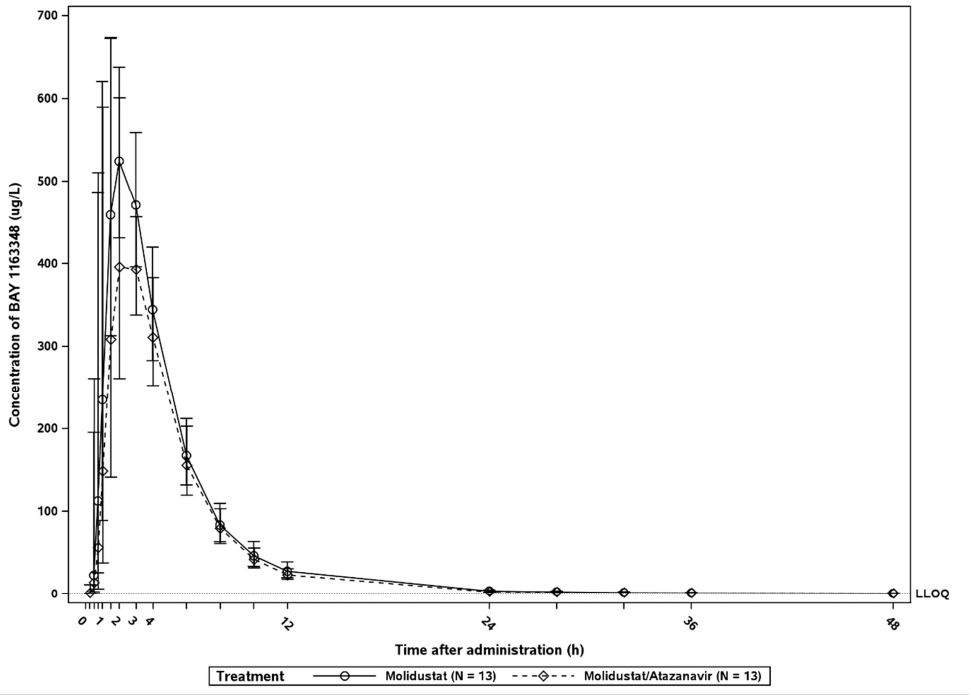
a median and range
b arithmetic mean and SD
Source: 5.3.3.4.2 PH-38988/Table 14.4/15, 14.4/16, 14.4/20

表 2.7.2.2-91 モリデュスタットの薬物動態パラメータの投与方法間比の点推定値とその両側 90%CI（PKS、N＝13）（試験 15748）

Parameter	Geom. CV%	Ratio of treatments	Point estimate (LS-mean)	90%CI[a]	
				Lower limit	Upper limit
AUC	14.6	molidustat + atazanavir / molidustat alone	2.0665	1.8674	2.2869
C_{max}	44.8	molidustat + atazanavir / molidustat alone	2.0689	1.5343	2.7898

a 90%CIs are exploratory for PK parameters of molidustat.
Source: 5.3.3.4.2 PH-38988/Table 14.4/22, 14.4/24, 14.4/26

健康被験者にモリデュスタット 25mg を単独投与又はアタザナビル 400mg（4 日間の前投与後）と併用投与したときの血漿中 M-1 濃度推移を図 2.7.2.2-32 に示す。血漿中 M-1 の C_{max} 及び各時点の濃度は、モリデュスタット単独投与に比べ、アタザナビルとの併用投与でわずかに低かったが、全体として血漿中濃度推移は同様であった。



BAY 1163348: M-1
Source: 5.3.3.4.2 PH-38988/Figure 14.4/2

図 2.7.2.2-32 健康被験者にモリデュスタット 25mg を単独投与又はアタザナビル 400mg と併用投与したときの血漿中 M-1 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、PKS）（試験 15748）

健康被験者にモリデュスタット 25mg を単独投与又はアタザナビル 400mg（4 日間の前投与後）と併用投与したときの M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-92 に、薬物動態パラメータの投与方法間比の点推定値とその両側 90%CI を表 2.7.2.2-93 に示す。血漿中 M-1 の曝露量は、モリデュスタット単独投与に比べ、アタザナビルとの併用投与では、わずかに減少したのみであった。M-1 の AUC 及び C_{max} 共に、モリデュスタット単独投与に比べアタザナビルとの併用投与で低く、AUC は 15.3%、C_{max} は 20.0%低かった。t_{max}（中央値）は、いずれの投与方法でも 2.00 時間

であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、いずれの投与方法でも同様であり、アタザナビルとの併用投与で 11.1 時間、モリデュスタット単独投与で 9.86 時間であった。

表 2.7.2.2-92 健康被験者にモリデュスタット 25mg を単独投与又はアタザナビル 400mg と併用投与したときの M-1 の薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%、PKS）（試験 15748）

Parameter	Unit	Molidustat N=13	Atazanavir + Molidustat N=13
AUC	μg·h/L	2650 / 13.1	2240 / 12.3
C_{max}	μg/L	576 / 21.4	461 / 12.1
$t_{1/2}$	h	9.86 / 53.9	11.1 / 37.2
t_{max}[a]	h	2.00 (1.00 - 3.00)	2.00 (1.50 - 4.00)
CL_R	L/h	7.83 / 21.9	9.34 / 16.0
$\%A_{E,UR}$[b]	%	53.6 / 9.08	53.7 / 5.36

a median and range
b arithmetic mean and SD
Source: 5.3.3.4.2 PH-38988/Table 14.4/17, 14.4/18, 14.4/21

表 2.7.2.2-93 M-1 の薬物動態パラメータの投与方法間比の点推定値とその両側 90%CI（PKS、N＝13）（試験 15748）

Parameter	Geom. CV%	Ratio of treatments	Point estimate (LS-mean)	90%CI[a]	
				Lower limit	Upper limit
AUC	5.13	molidustat + atazanavir / molidustat alone	0.8472	0.8173	0.8781
C_{max}	10.7	molidustat + atazanavir / molidustat alone	0.8002	0.7426	0.8623

a 90% CIs are exploratory for PK parameters of M-1.
Source: 5.3.3.4.2 PH-38988/Table 14.4/23, 14.4/25, 14.4/27

薬力学の結果：血清中 EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)の投与方法間比の点推定値とその 90%CI を表 2.7.2.2-94 に示す。モリデュスタット単独投与に比べアタザナビルとの併用投与では、EPO の C_{max} は 17%、AUC(0-24)は 16%増加した。また、ベースライン値に対する比の C_{max} は 14%、ベースライン値からの差に基づく AUC(0-24)は 34%増加した。

表 2.7.2.2-94 健康被験者にモリデュスタット 25mg を単独投与又はアタザナビル 400mg と併用投与したときの EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)の投与方法間比の点推定値とその 90%CI（PDS、N＝13）（試験 15748）

Parameter	Geom. CV%	Ratio of drug-drug interaction effects	Point estimate (LS-mean)	90%CI	
				Lower limit	Upper limit
C_{max}					
Absolute value	17.1	molidustat + atazanavir / molidustat	1.1662	1.0358	1.3130
Ratio-to-baseline	19.1	molidustat + atazanavir / molidustat	1.1369	0.9959	1.2978
AUC(0-24)					
Absolute value	13.1	molidustat + atazanavir / molidustat	1.1571	1.0559	1.2680
Difference-to-baseline	26.7	molidustat + atazanavir / molidustat	1.3393	1.1150	1.6088

Source: 5.3.3.4.2 PH-38988/Table 14.2.1/8 - 14.2.1/11

2.7.2.2.5.6　　ロスバスタチンとの相互作用試験（試験 16555）

参照項目：2.7.6.21
5.3.3.4.3 PH-37839

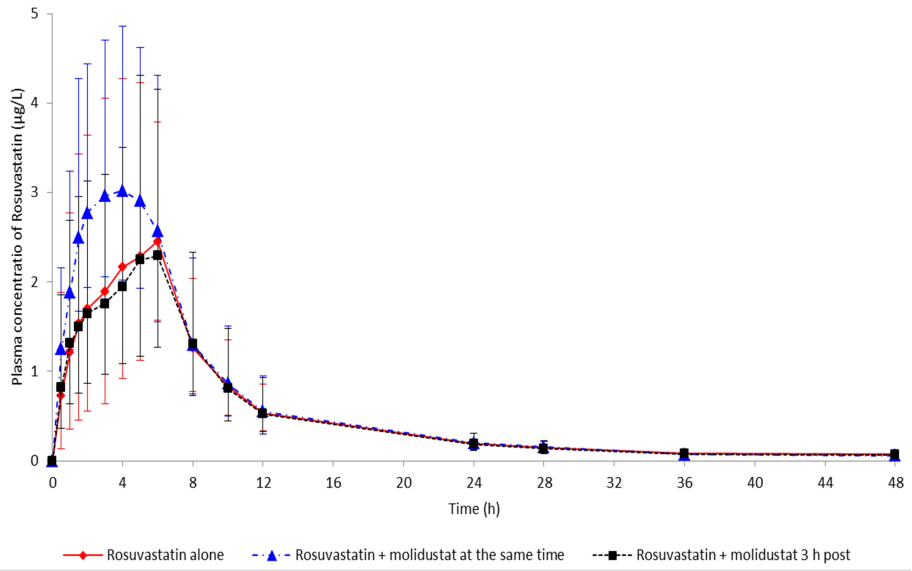
試験デザイン：本試験は、白人健康男性被験者 15 例を対象にした単施設、無作為化、非盲検、3 群 3 期クロスオーバー薬物相互作用試験である。モリデュスタット 150mg をロスバスタチン 5mg と同時に又は 3 時間後に単回併用経口投与したときのロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。被験者 15 例に 3 期クロスオーバーデザインにより、ロスバスタチン 5mg を単回経口投与、ロスバスタチン 5mg とモリデュスタット 150mg を同時に単回経口投与、モリデュスタット 150mg の単回経口投与の 3 時間前にロスバスタチン 5mg を単回経口投与した。15 例すべてが、試験計画のとおりに試験を完了し、PKS とした。

薬物動態の結果：

ロスバスタチン

ロスバスタチン 5mg を単独投与、モリデュスタット 150mg と同時併用投与又はモリデュスタット投与の 3 時間前に併用投与（以下、3 時間前併用投与）したときの血漿中ロスバスタチン濃度推移を図 2.7.2.2-33 に示す。

ロスバスタチンの血漿中濃度推移は、単独投与時と比べると、同時併用投与したときには t_{max} が短縮し C_{max} が上昇したが、3 時間前併用投与では単独投与と濃度推移が類似していた。



LLOQ = 0.05 µg/L
Source: 5.3.3.4.3 PH-37839/Figure 9-1

図 2.7.2.2-33　ロスバスタチン 5mg を単独投与、モリデュスタット 150mg と同時併用投与又は 3 時間前併用投与したときの血漿中ロスバスタチン濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝15）（試験 16555）

ロスバスタチン 5mg の単独投与後、モリデュスタット 150mg と同時併用投与又は 3 時間前併用投与したときのロスバスタチンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-95 に、C_{max} 及び AUC の幾何平均比の点推定値とその両側 90%CI を表 2.7.2.2-96 に示す。

ロスバスタチンの AUC 及び C_{max} の、ロスバスタチン単独投与に対するモリデュスタットとの併用投与（3 時間前併用投与）の幾何平均比の点推定値はほぼ 1 に近く、90%CI も生物学的同等性基準の 0.8～1.25 に含まれていた。従って、ロスバスタチン投与の 3 時間後にモリデュスタットを併用投与した場合、ロスバスタチンの AUC 及び C_{max} に影響しないことが示唆された。ロスバスタチンとモリデュスタットを同時併用投与したときは、ロスバスタチン単独投与に比べ、ロスバスタチンの AUC が 11%、C_{max} が 30%上昇した。ロスバスタチンの t_{max}（中央値）は、単独投与及びモリデュスタット投与の 3 時間前併用投与ではいずれも 5.00 時間であり、ロスバスタチンとモリデュスタットの同時併用投与時では 4.00 時間と、他の投与方法に比べやや早かった。

モリデュスタットを BCRP 基質であるロスバスタチンと同時併用投与したときに比べ、時間間隔をおいて併用投与したときのロスバスタチンの血漿中濃度に影響がみられなかったことから、全身循環血中のモリデュスタット濃度に比べて、消化管内でのモリデュスタット濃度が高く、モリデュスタットによる消化管壁での BCRP の阻害によって、ロスバスタチンの吸収速度は上昇し、吸収率が軽度に上昇したと考えられた。

表 2.7.2.2-95 ロスバスタチン 5mg を単独投与、モリデュスタット 150mg と同時併用投与又は 3 時間前併用投与したときのロスバスタチンの薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%、PKS）（試験 16555）

Parameter	Unit	N	Rosuvastatin 5 mg	Rosuvastatin 5 mg (at the same time like molidustat 150 mg)	Rosuvastatin 5 mg (3 hours before molidustat 150 mg)
AUC[a]	µg·h/L	14	28.5/49.8	31.4/45.4	26.7/57.6
C_{max}	µg/L	15	2.66/57.6	3.46/52.4	2.60/67.7
t_{max}[b]	h	15	5.00 (1.50-6.00)	4.00 (1.00-6.00)	5.00 (1.00-6.05)
$t_{1/2}$	h	15	19.4/36.3	13.5/41.5	17.7/51.6

a The AUC of subject RNR 14 were excluded from analysis because extrapolated AUC exceeded 20% for the treatment of rosuvastatin 5 mg alone.
b median and range
Source: 5.3.3.4.3 PH-37839/Table 14.4/8, 14.4/11

表 2.7.2.2-96 ロスバスタチン 5mg を単独投与、モリデュスタット 150mg と同時併用投与又は 3 時間前併用投与したときのロスバスタチンの C_{max} 及び AUC の幾何平均比の点推定値とその両側 90%CI（PKS）（試験 16555）

Ratio	Parameter	N	CV%	Estimated ratio	90% confidence interval
Rosuvastatin + molidustat at the same time / rosuvastatin alone	AUC[a]	14	22.8	1.11	[0.957 ; 1.28]
	C_{max}	15	25.5	1.30	[1.11 ; 1.52]
Rosuvastatin + molidustat 3 h post / rosuvastatin alone	AUC[a]	14	22.8	0.946	[0.817 ; 1.09]
	C_{max}	15	25.5	0.975	[0.834 ; 1.14]

a The AUC of subject RNR 14 were excluded from analysis because extrapolated AUC exceeded 20% for the treatment of rosuvastatin 5 mg alone.
Source: 5.3.3.4.3 PH-37839/Table 14.4/9, 14.4/10

モリデュスタット

モリデュスタット 150mg をロスバスタチン 5mg と同時併用投与又はロスバスタチン投与の 3 時間後に併用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 2.7.2.2-97 に示す。

モリデュスタットをロスバスタチンと同時併用投与したときの AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、ロスバスタチン投与の 3 時間後併用投与に比べ大きかった。しかし、3 時間後併用投与の場合は、採血回数が少なく、投与後最初の採血はわずか 1 時間後であり、投与方法間で採血スケジュールが異なっていた。したがって、AUC 及び C_{max} が高値を示したのは、ロスバスタチン併用のタイミングの影響よりもむしろ、採血スケジュールの違いによるものと考えられる。モリデュスタットの $t_{1/2}$（幾何平均値）は、ロスバスタチンの併用のタイミングにより変動しなかった。

表 2.7.2.2-97 モリデュスタット 150mg をロスバスタチン 5mg と同時併用投与又はロスバスタチン投与の 3 時間後に併用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 16555）

Parameter	Unit	Molidustat 150 mg (rosuvastatin 5 mg at the same time) N=15	Molidustat 150 mg (3 hours after rosuvastatin 5 mg) N=15
AUC	µg·h/L	3420/43.6	2970/36.4
C_{max}	µg/L	1980/59.5	1080/43.5
t_{max}[a]	h	0.500 (0.450-2.00)	1.00 (1.00-2.03)
$t_{1/2}$	h	12.6/74.3	15.2/56.0

a median and range
Source: 5.3.3.4.3 PH-37839/Table 14.4/7

2.7.2.2.6 その他の試験

2.7.2.2.6.1 QT/QTc 評価試験（試験 19408、解析 19731）

参照項目：2.7.6.25
5.3.4.1.1 PH-40297
5.3.3.5.2 R-12867

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回投与による用量漸増パート（パート 1）と QT/QTc 評価パート（パート 2）から構成される無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。パート 1 において、モリデュスタット 300 及び 400mg を絶食下経口投与したときの安全性と忍容性を確認した。パート 2 においてモリデュスタット 100 及び 300mg、プラセボ、並びに陽性対照（モキシフロキサシン）の絶食下経口投与の 4 群 4 期クロスオーバー試験を実施した。パート 1 では、被験者 18 例に治験薬を投与し、計画通りに試験を完了した。治験薬の投与を受けた 18 例を PDS とし、モリデュスタットの投与を受けた 12 例を PKS とした。パート 2 では被験者 1 群 15 例の 4 群、計 60 例に治験薬を投与した。58 例が計画通りに試験を完了し PDS とした。治験薬投与を受けた 60 例のうち 59 例が評価可能な薬物動態プロファイルを示し、PKS とした。

薬物動態の結果：

<u>パート 1</u>

健康男性被験者にモリデュスタットを単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット及び M-1 の薬物動態パラメータを、表 2.7.2.2-98 に示す。モリデュスタットは速やかに吸収され、両投与量とも t_{max}（中央値）は 0.642 時間であった。モリデュスタットの AUC と C_{max} は投与量に依存して上昇した。モリデュスタットの C_{max}/D と AUC/D は両投与量で同様であった。モリデュスタットは、投与後に速やかに M-1 へ代謝された。血漿中 M-1 の t_{max}（中央値）は、両投与量とも 3.02 時間であった。M-1 の AUC と C_{max} は投与量に依存して上昇した。M-1 の C_{max}/D 及び AUC/D も両投与量で同様であった。

表 2.7.2.2-98 健康男性被験者にモリデュスタットを単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット及び M-1 の薬物動態パラメータ：パート 1（幾何平均値／幾何 CV%、PKS）（試験 19408）

Parameter (Unit)	Treatment	N	Geom. Mean/Geom. CV% Molidustat	M-1
AUC (μg·h/L)	Molidustat 300 mg	6	16801/21.68	38924/20.22
	Molidustat 400 mg	6	21232/11.73	50482/12.40
AUC/D (h/L)	Molidustat 300 mg	6	0.0560/21.68	0.0831/20.22
	Molidustat 400 mg	6	0.0531/11.73	0.0809/12.40
C_{max} (μg/L)	Molidustat 300 mg	6	7771/52.14	5880/13.78
	Molidustat 400 mg	6	10946/30.07	7119/13.22
C_{max}/D (/L)	Molidustat 300 mg	6	0.0259/52.14	0.0126/13.78
	Molidustat 400 mg	6	0.0274/30.07	0.0114/13.22
$t_{1/2}$ (h)	Molidustat 300 mg	6	6.483/42.37	5.671/28.01
	Molidustat 400 mg	6	7.144/13.69	5.973/13.99
t_{max} (h)[a]	Molidustat 300 mg	6	0.642 (0.52-3.02)	3.017 (2.02-4.02)
	Molidustat 400 mg	6	0.642 (0.27-3.02)	3.017 (2.02-4.02)

a median and range
Source: 5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.4/6, 14.4/7, 14.4/11, 14.4/12

パート 2

健康男性被験者にモリデュスタットを単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット及び M-1 の薬物動態パラメータを、表 2.7.2.2-99 に示す。モリデュスタットは速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は 100mg で 1.02 時間、300mg で 0.767 時間であった。モリデュスタットの AUC と C_{max} は投与量に応じて上昇した。AUC/D は、0.0343 及び 0.0431h/L であり、300mg 投与時にわずかに高値を示した。C_{max}/D は両投与量で同様であった（0.0157 及び 0.0180/L）。モリデュスタットは速やかに M-1 へ代謝された。血漿中 M-1 の t_{max}（中央値）は両投与量で 3.02 時間であった。M-1 の AUC と C_{max} は投与量に依存して上昇した。C_{max}/D と AUC/D は両投与量で同様であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、100mg で 5.73 時間、300mg で 5.43 時間であった。

表 2.7.2.2-99 健康男性被験者にモリデュスタットを単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット及び 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 19408）

Parameter (Unit)	Treatment	N	Geom. Mean/Geom. CV% Molidustat	M-1
AUC (μg·h/L)	Molidustat 100 mg	59	3429/24.11	12919/16.12
	Molidustat 300 mg	59	12917/24.52	39952/14.77
AUC/D (h/L)	Molidustat 100 mg	59	0.0343/24.11	0.0828/16.12
	Molidustat 300 mg	59	0.0431/24.52	0.0853/14.77
C_{max} (μg/L)	Molidustat 100 mg	59	1572/58.19	2089/19.14
	Molidustat 300 mg	59	5401/57.38	5745/15.64
C_{max}/D (/L)	Molidustat 100 mg	59	0.0157/58.19	0.0134/19.14
	Molidustat 300 mg	59	0.0180/57.38	0.0123/15.64
$t_{1/2}$ (h)	Molidustat 100 mg	59	6.984/38.77	5.726/24.65
	Molidustat 300 mg	59	6.603/29.95	5.426/21.36
t_{max} (h)[a]	Molidustat 100 mg	59	1.017 (0.27-4.03)	3.017 (1.52-6.02)
	Molidustat 300 mg	59	0.767 (0.27-6.02)	3.017 (1.52-6.02)

a median and range
Source: 5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.4/8, 14.4/9, 14.4/13, 14.4/14

健康男性被験者にモキシフロキサシン 400mg を単回経口投与したときのモキシフロキサシンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-100 に示す。モキシフロキサシン投与時の AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 29,900 及び 2,250 μg/L であった。t_{max}（中央値）は 1.52 時間で $t_{1/2}$（幾何平均値）は 13.2 時間であった。

表 2.7.2.2-100 健康男性被験者にモキシフロキサシン 400mg を単回経口投与したときのモキシフロキサシン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 19408）

Parameter (Unit)	N	Geom. Mean / Geom. CV%
AUC (μg·h/L)	59	29943 / 14.93
C_{max} (μg/L)	59	2252 / 24.34
$t_{1/2}$ (h)	59	13.244 / 8.54
t_{max} (h)[a]	59	1.517 (0.52-8.02)

a median and range
Source: 5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.4/10, 14.4/15

薬力学の結果：QT/QTc 評価パート（パート 2）では、主要評価項目として、補正 QT 間隔（Fridericia 法）（QTcF）を評価した。測定時点を一致させたベースライン値からの QTcF の変化量のモリデュスタットとプラセボとの差（LS-mean）及び片側 95%CI を表 2.7.2.2-101 に示す。

表 2.7.2.2-101 モリデュスタット経口投与後の ANCOVA による QTcF のベースライン値からの変化量の両側 95%CI 及びプラセボとの差（点推定値）の片側 95%CI：パート 2（PDS、N＝58）（試験 19408）

Treatment	Time	LS-mean change from baseline	Two-sided 95%CI of change from baseline	LS-mean difference Active - Placebo	One-sided 95% CI of difference Active - Placebo	One-sided 95% upper CI <10 msec for Molidustat?
Molidustat 100 mg	0D 00H 15M	-0.01	[-0.85, 0.82]	0.12	[-Inf, 1.11]	Yes
	0D 00H 30M	-3.15	[-4.05, -2.25]	-0.01	[-Inf, 1.06]	Yes
	0D 00H 45M	-3.14	[-4.33, -1.96]	-0.30	[-Inf, 1.10]	Yes
	0D 01H 00M	-1.72	[-2.77, -0.68]	0.24	[-Inf, 1.48]	Yes
	0D 01H 30M	-0.79	[-1.85, 0.26]	0.18	[-Inf, 1.43]	Yes
	0D 02H 00M	-0.13	[-1.25, 0.98]	0.91	[-Inf, 2.23]	Yes
	0D 03H 00M	-0.43	[-1.54, 0.69]	1.52	[-Inf, 2.84]	Yes
	0D 04H 00M	0.18	[-0.88, 1.24]	0.50	[-Inf, 1.76]	Yes
	0D 06H 00M	-4.67	[-6.08, -3.26]	-1.30	[-Inf, 0.36]	Yes
	0D 08H 00M	-5.62	[-6.89, -4.35]	-2.58	[-Inf, -1.07]	Yes
	0D 10H 00M	-3.09	[-4.28, -1.90]	0.52	[-Inf, 1.92]	Yes
	0D 12H 00M	-0.85	[-1.84, 0.15]	-1.25	[-Inf, -0.08]	Yes
	1D 00H 00M	-1.96	[-2.84, -1.07]	1.06	[-Inf, 2.10]	Yes
Molidustat 300 mg	0D 00H 15M	-0.93	[-1.76, -0.09]	-0.79	[-Inf, 0.20]	Yes
	0D 00H 30M	-3.84	[-4.75, -2.94]	-0.70	[-Inf, 0.37]	Yes
	0D 00H 45M	-2.47	[-3.66, -1.29]	0.37	[-Inf, 1.78]	Yes
	0D 01H 00M	-1.51	[-2.56, -0.46]	0.46	[-Inf, 1.69]	Yes
	0D 01H 30M	-0.98	[-2.03, 0.08]	0.00	[-Inf, 1.25]	Yes
	0D 02H 00M	0.95	[-0.17, 2.06]	1.99	[-Inf, 3.31]	Yes
	0D 03H 00M	2.67	[1.56, 3.79]	4.62	[-Inf, 5.94]	Yes
	0D 04H 00M	4.33	[3.27, 5.40]	4.65	[-Inf, 5.91]	Yes
	0D 06H 00M	-5.21	[-6.62, -3.80	-1.85	[-Inf, -0.18]	Yes
	0D 08H 00M	-8.29	[-9.56, -7.02]	-5.24	[-Inf, -3.74]	Yes
	0D 10H 00M	-6.02	[-7.21, -4.83]	-2.41	[-Inf, -1.01]	Yes
	0D 12H 00M	-3.84	[-4.83, -2.84]	-4.24	[-Inf, -3.07]	Yes
	1D 00H 00M	-1.02	[-1.90, -0.13]	1.99	[-Inf, 3.04]	Yes

Source: 5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/1

プラセボに対するモリデュスタット 100 及び 300mg 投与時の差は、投与後 15 分～24 時間以内のどの測定時点でも 10msec の閾値を下回った。QTcF 変化量のプラセボとの差（LS-mean）の最大値は、100mg 投与では 3 時間後に 1.52msec（片側 95%CI の上限：2.84msec）、300mg 投与では 4 時間後に 4.65msec（片側 95%CI：5.91msec）であった。

治験薬投与後の各投与群での QTcF（絶対値）について、カテゴリー解析を行った結果、いずれの評価時点でも QTcF（絶対値）が 450msec を超える被験者はいなかった。QTcF のベースライン値からの差は、モリデュスタット投与及びプラセボ投与ではすべての被験者で 30msec 以下であった。

以上のことから、モリデュスタットに QTc 延長作用がないことが示された。

モキシフロキサシン 400mg 経口投与後の共分散分析（ANCOVA）による QTcF のベースライン値からの変化量のプラセボとの差（点推定値）の片側 95%CI を表 2.7.2.2-102 に示す。ANCOVA により、ベースライン値からの変化量のモキシフロキサシン投与とプラセボ投与の差が 5msec を上回らないという帰無仮説に対応した p 値を各時点について算出した。全体の有意水準を 5%に維持するため、Hochberg の方法により調整した第一種の過誤確率 α と p 値を比較した。各時点の p 値のうち、すべての p 値が Hochberg の方法により調整した α 以下であることから、本試験での分析感度が確立された。測定時点を一致させたベースライン値からの変化量のプラセボとの差は投与 4 時間後に最大値 13.56msec（片側 95%CI の下限：12.30msec）を示した。

表 2.7.2.2-102 モキシフロキサシン 400mg 経口投与後の ANCOVA による QTcF のベースライン値からの変化量の両側 95%CI 及びプラセボとの差（点推定値）の片側 95%CI：パート 2（PDS、N＝58）（試験 19408）

Time	LS-mean change from baseline	Two-sided 95%CI of change from baseline	LS-mean difference Active - Placebo	One-sided 95% CI of difference Active - Placebo	One-sided P-value	Adjusted alpha
0D 01H 00M	6.48	[5.43, 7.53]	8.45	[7.20, Inf]	0.000005 *	0.050000
0D 01H 30M	8.44	[7.38, 9.51]	9.42	[8.15, Inf]	<.000001 *	0.012500
0D 02H 00M	8.26	[7.14, 9.38]	9.30	[7.97, Inf]	<.000001 *	0.025000
0D 03H 00M	11.01	[9.89, 12.13]	12.96	[11.63, Inf]	<.000001 *	0.010000
0D 04H 00M	13.24	[12.17, 14.31]	13.56	[12.30, Inf]	<.000001 *	0.008333
0D 06H 00M	7.32	[5.90, 8.73]	10.68	[9.00, Inf]	<.000001 *	0.016667

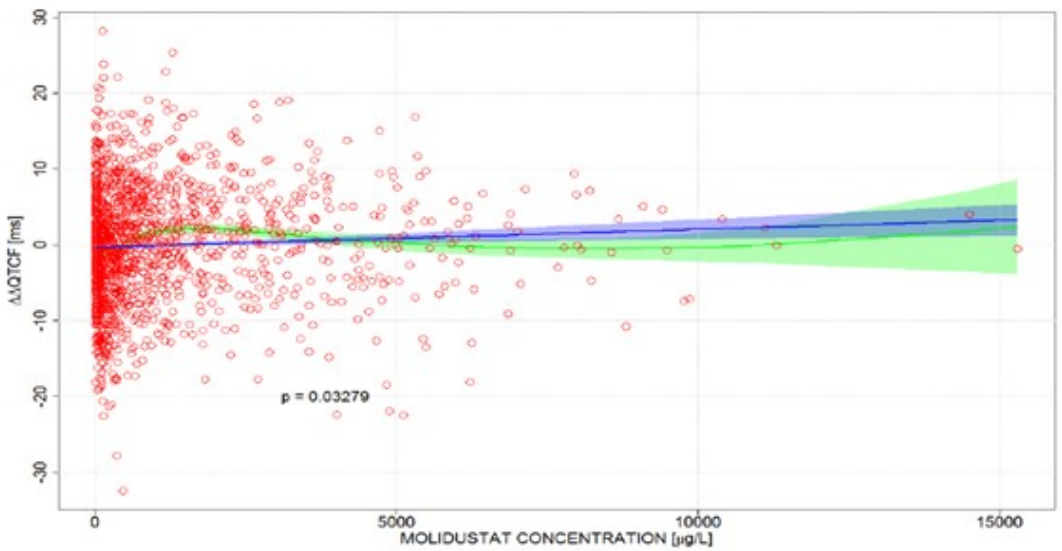
* P-value is less than or equal to adjusted alpha.
Alpha is adjusted in Hochberg's step-up method.
Source: 5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/1, 14.2/9

補正 QT 間隔（Bazett 法）（QTcB）、被験者ごとに補正した QT 間隔（QTcI）、QT について同様の解析を行った。QTcB について、時間を一致させたベースライン値からの変化量のプラセボとの差（LS-mean）が、モリデュスタット 300mg 投与時に 10msec の閾値を超え、最大値 20.72msec（片側 95%CI の上限：22.64msec）を示した。この QTcB の延長は、増加した心拍数による Bazett の補正式での過大な補正によるもので、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。QTcI について、時間を一致させたベースライン値からの変化量のプラセボとの差（LS-mean）は、モリデュスタット 100 及び 300mg 投与時で 10msec を超えることはなかった。モリデュスタット 100 及び 300mg 投与後の QTcI のベースライン値からの変化量のプラセボとの差（LS-mean）の最大値は、いずれも投与 24 時間後にみられ、それぞれ 0.71msec(片側 95%CI の上限:1.82msec)及び 1.30msec(片側 95%CI の上限:2.41msec)であった。QT について、時間を一致させたベースライン値からの変化量のプラセボとの差（LS-mean）は、モリデュスタット 100mg

投与時で、－15.00msec（片側 95%CI の上限：－12.34msec）から－0.71msec（片側 95%CI の上限：1.20msec）の範囲であった。300mg 投与時では、プラセボとの差（LS-mean）は－33.33msec（片側 95%CI の上限：－30.28msec）から－0.74msec（片側 95%CI の上限：1.15msec）の範囲であった。

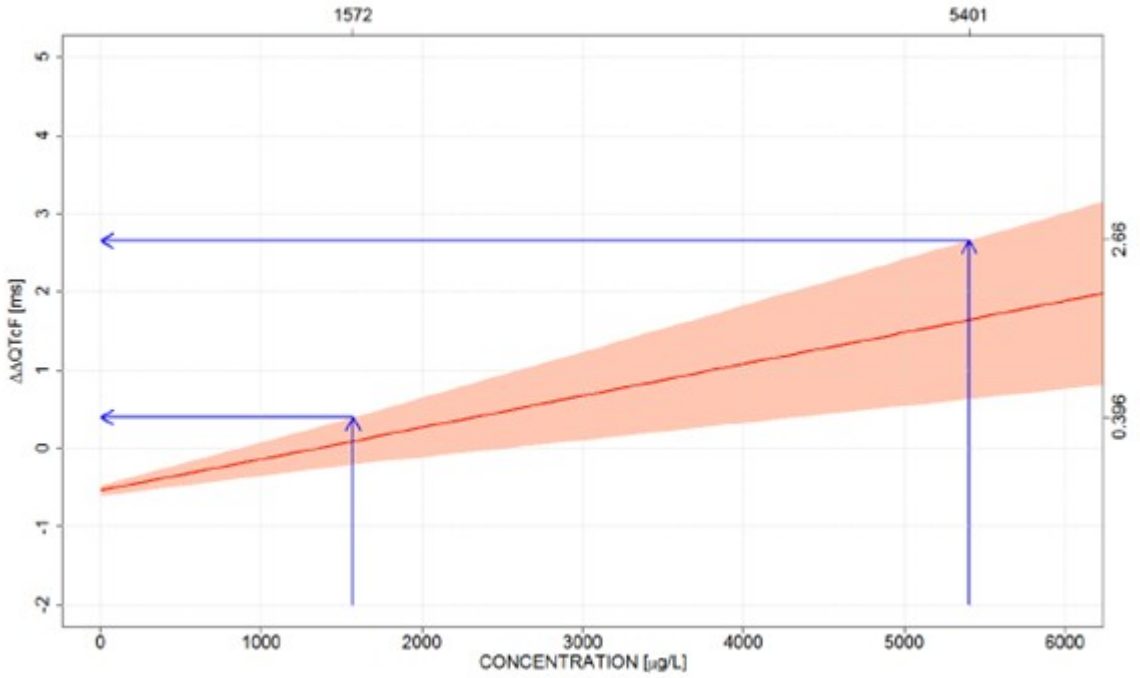
モリデュスタット（100、300mg）及びモキシフロキサシン投与後の QRS 時間及び PR 間隔の時間を一致させたベースライン値からの変化量のプラセボとの差（LS-mean）に、いずれの測定時点でも臨床的に意味のある延長はみられなかった。心拍数について、モリデュスタット 100mg を投与したときの、時間を一致させたベースライン値からの変化量のプラセボとの差（LS-mean）は、0.47bpm（片側 95%CI の上限：1.18bpm、投与 15 分後）から 7.46bpm（片側 95%CI の上限：8.67bpm、投与 3 時間後）の範囲であった。モリデュスタット 300mg 投与後の、時間を一致させたベースライン値からの心拍数の変化量のプラセボとの差（LS-mean）は、－0.02bpm（片側 95%CI の上限：0.79bpm、投与 30 分後）から 17.57bpm（片側 95%CI の上限：19.07bpm、投与 6 時間後）の範囲であった。

血漿中モリデュスタット濃度と QTc の解析結果：血漿中モリデュスタット濃度と QTc のベースライン及びプラセボとの差（ΔΔQTc）の関係を検討するため、モリデュスタット 100 及び 300mg 投与時の、同一時点でのモリデュスタット濃度とΔΔQTc の散布図を図 2.7.2.2-34 に示す。モリデュスタット濃度とΔΔQTc には正の相関がみられた。また、これらの関係に明らかなヒステリシスはみられなかったことから、事前に定義した線形混合効果モデルにより検討を行い、モリデュスタット 100 及び 300mg 投与時の C_{max} におけるΔΔQTc の予測を行った（図 2.7.2.2-35）。濃度-QT モデルは、ΔΔQTcF に対するモリデュスタット濃度の影響について正の傾きを示した。モリデュスタット 100 及び 300mg 投与後の C_{max} では、ΔΔQTcF の 90%予測上限値はそれぞれ 0.4 及び 2.7msec であった。陽性対照であるモキシフロキサシンを、同じ方法で解析した時、400mg 投与時の C_{max} でのΔΔQTcF に対する 90%予測上限は 15.4msec を示した。



Source: 5.3.3.5.2 R-12867/Figure 9-18
The pooled molidustat plasma concentration from both treatments paired with ΔΔQTcF (red circles) are plotted on the abscissa and ordinate, respectively. The blue line and blue shaded area correspond to the linear regression and its 90%CI, respectively. The green curve and shaded area show a LOESS smooth and its 90%CI, respectively. The p-value of the Pearson correlation is < 0.05.

図 2.7.2.2-34　血漿中モリデュスタット濃度と時間を一致させたΔΔQTcF の散布図（解析 19731）



Source: 5.3.3.5.2 R-12867/Figure 9-22

図 2.7.2.2-35　濃度-QT モデルによるモリデュスタット濃度からの ΔΔQTcF の予測（解析 19731）

2.7.2.2.7　母集団薬物動態－薬力学解析

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）

参照項目：5.3.3.5.1　PH-38701

PKPD 解析において、健康被験者（白人、中国人及び日本人）における薬物動態の変動要因の評価及びモリデュスタット曝露量と EPO 濃度の関係について解析した。主要目的は、健康被験者での単回及び反復投与後の薬物動態をモデルに基づいて記述し、PKPD 関係の探索的評価、薬物動態及び PKPD 解析での被験者内及び被験者間の変動要因並びに民族差について共変量解析を行い、その影響を定量化することとした。適格性が判断されたモデルを最終モデルとした。

解析対象の試験：

白人、日本人及び中国人健康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、薬物動態及び薬力学を評価した第 I 相試験の 8 試験（試験 14626、14631、15352、15408、15512、15558、16382 及び 14632）を解析対象とした。本解析に用いた各試験の概要を表 2.7.2.2-103 に示す。

表 2.7.2.2-103 母集団 PKPD 解析に用いた各試験の概要（解析 16966）

Clinical Study No.	Formulation	Ethnicity	Dose Administration	Subject/Group
14626	Oral solution	Caucasian	5, 12.5, 25, 37.5, 50mg SD	Active (N=9) Placebo (N=3)
14631	Oral tablet	Caucasian	20mg SD	Active (N=9) Placebo (N=3)
15352	Oral tablet	Chinese	5, 25, 50mg SD	Active (N=9) Placebo (N=3)
15408	Oral tablet	Japanese	5-150mg SD+MD q.d.; 50 mg SD+MD bid	Active (N=9) Placebo (N=3)
15512	Oral tablet	Caucasian	5, 10, 25, 50mg SD+MD q.d.	Active (N=9) Placebo (N=3)
15558	Oral tablet	Caucasian	50, 75, 100, 125, 180 mg SD	Active (N=9) Placebo (N=3)
16382	Oral tablet	Caucasian	100, 150, 200mg SD+MD q.d.; 25, 50, 75mg SD+MD bid	Active (N=12) Placebo (N=4)
14632	Oral tablet Oral solution	Caucasian	5mg tablet fasted, 20mg solution fasted, 20mg tablet fasted, 20mg tablet fed SD	Active (N=12)

Source: 5.3.3.5.1 PH-38701/Table 7-1

解析に使用したデータの内訳：

全体で 340 例（男性 322 例、女性 18 例）の健康被験者から得られた血漿中モリデュスタット濃度及び血清中 EPO 濃度データを用い解析を実施した。解析に使用した各試験での被験者数及びデータのサンプル数、人口統計学的特性及び背景データ、並びに民族及び性別をそれぞれ表 2.7.2.2-104、表 2.7.2.2-105 及び表 2.7.2.2-106 に示す。

表 2.7.2.2-104 薬物動態及び薬力学データのサンプル数（解析 16966）

Study No.	No. of PK samples	No. of EPO samples	Number of subjects	Average No. of PK samples per subject	Average No. of EPO samples per subject
14626	723	494	45	16	11
14631	579	351	36	16	10
14632	755	484	12	63	40
15352	373	242	27	14	9
15408	2680	1215	72	37	17
15512	874	684	36	24	19
15558	686	442	41	17	11
16382	2739	1144	71	39	16

Source: 5.3.3.5.1 PH-38701/Table 10-1

表 2.7.2.2-105 人口統計学的特性及び背景データ（中央値及び範囲）（解析 16966）

Study No.	N	Age (years)	Weight (kg)	BMI (kg/m^2)	LBM (kg)	BILI (mg/dL)	CL_{CR} (mL/min)
14626	45	32 (18-45)	81 (61-100)	24.5 (19.3-29.9)	63.7 (51.2-76.8)	0.5 (0.2-1.6)	109.2 (76.7-160)
14631	36	55 (21-75)	75.8 (51.3-106.6)	25.7 (18.4-32)	52.7 (40.9-73.6)	0.7 (0.4-1.1)	83.5 (49.4-158.8)
14632	12	33.5 (22-44)	80.5 (61-99)	25.8 (19.3-28.7)	61.5 (52.1-75.6)	0.3 (0.2-0.8)	125.8 (71.4-157.6)
15352	27	33 (22-45)	74.1 (55.3-98.1)	24.9 (19.4-29.8)	58.6 (47.1-70.7)	1 (0.5-1.5)	123.8 (93.6-185.5)
15408	72	24 (20-44)	61 (51-83.8)	21.4 (17.6-25.9)	50.5 (43.8-66)	0.8 (0.4-1.8)	122.8 (90.6-173.1)
15512	36	34 (22-45)	81 (59-98)	25 (18.6-29.6)	63.1 (50.8-73.9)	0.6 (0.2-1.2)	108.2 (78.7-151.9)
15558	41	37 (21-45)	84 (63-100)	25.2 (20.8-29.1)	65.1 (51.5-75.6)	0.5 (0.3-1.6)	111.7 (77.4-163.1)
16382	71	36 (19-45)	80 (62-103)	25.3 (19-29.7)	62.2 (50.8-74.5)	0.5 (0.2-2)	118.7 (79.6-200.1)
Total	340	32 (18-75)	76.5 (51-106.6)	24.4 (17.6-32)	60.1 (40.9-76.8)	0.6 (0.2-2)	114.8 (49.4-200.1)

Source: 5.3.3.5.1 PH-38701/Table 10-2

表 2.7.2.2-106 人口統計学的特性（性別及び民族）（例数及び%）（解析 16966）

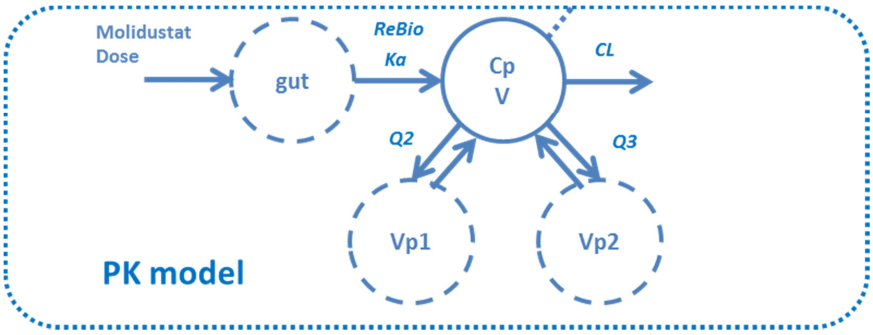
Study No.	N	Sex		Race		
		Male	Female	Caucasian	Chinese	Japanese
14626	45	45 (100%)	0 (0%)	45 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
14631	36	18 (50%)	18 (50%)*	36 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
14632	12	12 (100%)	0 (0%)	12 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
15352	27	27 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	27 (100%)	0 (0%)
15408	72	72 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	72 (100%)
15512	36	36 (100%)	0 (0%)	36 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
15558	41	41 (100%)	0 (0%)	41 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
16382	71	71 (100%)	0 (0%)	71 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	340	322 (94.7%)	18 (5.3%)	241 (70.9%)	27 (7.9%)	72 (21.2%)

* Female subjects in the study #14631 were all Caucasian.
Source: 5.3.3.5.1 PH-38701/Table 10-3

母集団薬物動態モデル：

基本薬物動態モデルとして、試験 14626 のデータ解析のために以前に構築した一次吸収過程を含む 3－コンパートメントモデルを用いた（図 2.7.2.2-36）。本モデルを更に最適化したモデルを用いて、民族及び共変量の影響を定量化する共変量解析を実施した。

共変量解析では、吸収速度定数（k_a）に対する食事の影響を、見かけのクリアランス（CL/F）に対する体重、除脂肪体重（LBM）、体格指数（BMI）、年齢、性別、民族、ビリルビン濃度、血清クレアチニン濃度、クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）の影響を検討した。また、体重、LBM、BMI、年齢、性別、民族は同様に、見かけの分布容積（V/F）への影響を検討した。更に、製剤の違いについて、相対的バイオアベイラビリティ（RelBio）への影響を検討した。また、RelBio 及び k_a に対する民族の影響は検討を予定していなかったが、追加で検討を行った。



Source: 5.3.3.5.1 PH-38701/Figure 8-1

図 2.7.2.2-36　母集団薬物動態解析の構造モデル（解析 16966）

母集団薬物動態パラメータ：

共変量解析

薬物動態モデルの共変量解析において、同定された共変量を以下に示す。

CL/F に対する共変量：

LBM は、他の体格に関連する共変量（BMI、体重）に比べ、CL/F のばらつき（又はその一部を）を統計学的に最も適切に記述する共変量であった。LBM と CL/F の関係を記述するために、アロメトリック係数として 0.667 を用いた。加えて、CL/F はビリルビン濃度（$BILI_{baseline}$）の上昇に伴い低下することが示されたが、これは UGT1A1 によるモリデュスタットの代謝を反映している可能性が考えられた。更に、CL/F は CL_{CR} のベースライン値の上昇に伴い上昇することが示された。白人、日本人及び中国人における LBM、CL_{CR} 及びビリルビン濃度の違いにより、CL/F が異なり、その結果としてモリデュスタットの AUC の違いに寄与した。

$$CL/F\ [L/h] = 54.2 \times \left(\frac{LBM}{55}\right)^{0.667} \times \left(\frac{CLCR_{baseline}}{114.75}\right)^{0.41} \times BILI_{baseline}{}^{-0.194}$$

V/F に対する共変量：

中心コンパートメントの見かけの分布容積（V/F）は、アロメトリック係数を 1 として、LBM の上昇に伴い増加することが示された。

$$V/F\ [L] = 104 \times \left(\frac{LBM}{55}\right)$$

吸収速度定数（k_a）に対する共変量：

民族（白人、日本人及び中国人）、製剤及び食事条件（食後又は絶食下）により、k_a に違いがみられた。

$$ka[1/h]=\begin{cases}8.93, & \text{Caucasian, oral solution, fasting}\\ 2.37, & \text{Caucasian, oral tablet, fasting}\\ 0.504, & \text{Caucasian, oral tablet, fed}\\ 2.97, & \text{\#15352 (Chinese), oral tablet, fasting}\\ 3.3, & \text{\#15408 (Japanese), oral tablet, fasting}\\ 0.983, & \text{\#15408 (Japanese), oral tablet, fed}\end{cases}$$

相対的バイオアベイラビリティ（RelBio）に対する共変量：

白人、日本人及び中国人被験者の間で、RelBio に有意な違いが認められた。白人に絶食下で錠剤を投与したときのバイオアベイラビリティを 1 としたとき、中国人に錠剤を投与したときの RelBio は 1.45、日本人に錠剤を投与したときの RelBio は 1.29 と推定された。白人に経口液剤を投与したときの RelBio は 1.18 と推定された。ただし、中国人及び日本人の結果はそれぞれ 1 試験から得られたものであるため、民族差と試験間差を区別できないことを考慮しなければならない。

$$RelBio=\begin{cases}1.18, & \text{for Caucasian with oral solution}\\ 1.45, & \text{for Chinese study(\#15352) with oral tablet}\\ 1.29, & \text{for Japanese study (\#15408) with oral tablet}\end{cases}$$

最終薬物動態モデルの母集団薬物動態パラメータの推定値を表 2.7.2.2-107 に示した。

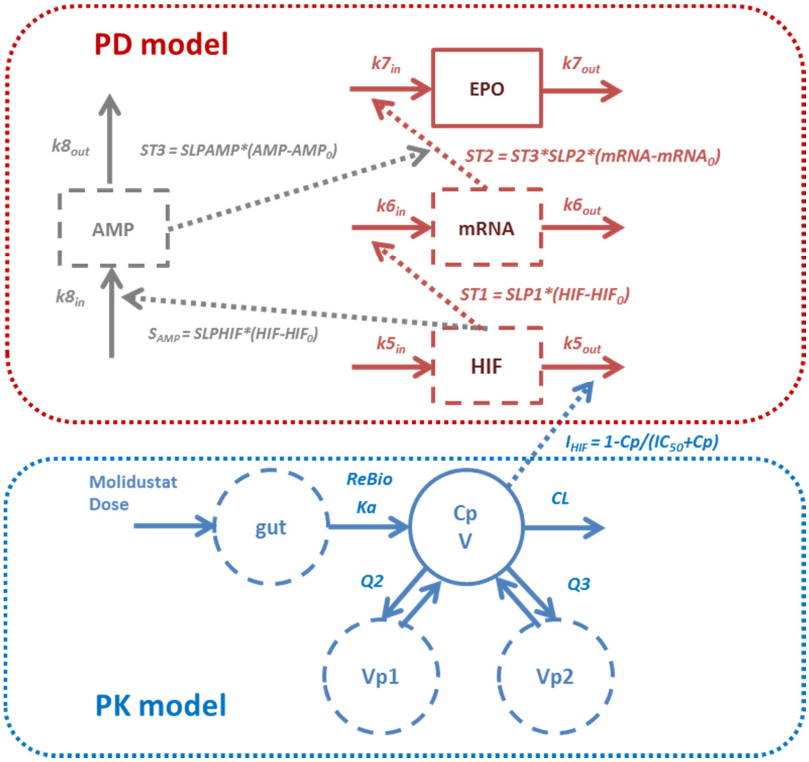
表 2.7.2.2-107 最終薬物動態モデルでの母集団薬物動態パラメータの推定値（03run010）（解析 16966）

Parameter	Estimate	RSE [%]	IIV [%]§	RSE [%]	Description
RelBioSol	1.18	3.8	-	-	$F_{solution,Caucasian}$ / $F_{tablet,Caucasian}$
RelBioCN	1.45	5.39	-	-	$F_{tablet,Chinese}$/ $F_{tablet,Caucasian}$
RelBioJP	1.29	3.24	-	-	$F_{tablet,Japanese}$ / $F_{tablet,Caucasian}$
$k_{a,sol,fast,CA}$ [1/h]	8.93	11.4	79%	11.4	1st order absorption rate of oral solution for Caucasian in fasted status
$k_{a,tab,fast,CA}$ [1/h]	2.37	7.26			1st order absorption rate of oral tablet for Caucasian in fasted status
$k_{a,tab,fed,CA}$ [1/h]	0.504	15.7			1st order absorption rate of oral tablet for Caucasian in fed status
$k_{a,tab,fast,CN}$ [1/h]	2.97	20.9			1st order absorption rate of oral tablet in Chinese study in fasted status
$k_{a,tab,fast,JP}$ [1/h]	3.3	15.4			1st order absorption rate of oral tablet for Japanese in fasted status
$k_{a,tab,fed,JP}$ [1/h]	0.983	6.37			1st order absorption rate of oral tablet for Japanese in fed status
TVCL/F [L/h]	54.2	2.79	19.2%	12.2	typical apparent clearance with LBM=55kg, CLCR=114.75, BILI=1
CL/F [L/h]	$= \mathrm{TVCL/F} \times (\mathrm{LBM}/55)^{\mathrm{PWR_{LBM-CL}}} \times (\mathrm{CLCR_{baseline}}/114.75)^{\mathrm{PWR_{CLCR-CL}}} \times (\mathrm{BILI_{baseline}}/1)^{\mathrm{PWR_{BILI-CL}}}$				
PWR_{LBM-CL}	0.667 FIX	-	-	-	the exponent of the power function of LBM for CL/F
$PWR_{CLCR-CL}$	0.41	5.78	-	-	the exponent of the power function of CLCR for CL/F
$PWR_{BILI-CL}$	-0.194	8.71	-	-	the exponent of the power function of bilirubin for CL/F
TVV/F [L]	104	4.19	32.1%	19.2	typical apparent volume of distribution in central compartment with LBM=55kg
V/F [L]	$= \mathrm{TVV/F} \times (\mathrm{LBM}/55)^{\mathrm{PWR_{LBM-V}}}$				
PWR_{LBM-V}	1 FIX	-	-	-	the exponent of the power function of LBM for V/F
Q2/F [L/h]	4.12	4.95	-	-	apparent inter-compartmental clearance between central compartment and the slow equilibrium peripheral compartment
Vp1/F [L]	63.8	4.15	40.9%	13.4	apparent volume of distribution in the slow equilibrium peripheral compartment
Q3/F [L/h]	8.13	5.04	-	-	apparent inter-compartmental clearance between central compartment and the fast equilibrium peripheral compartment
Vp2/F [L]	28.3	6.11	-	-	apparent volume of distribution in the fast equilibrium peripheral compartment
σ	0.27	5	-	-	residual error (additive, log-transformed data)

§ IIV[%]: Inter-individual variability in percentage; RSE: relative standard error
Source: 5.3.3.5.1 PH-38701/Table 10-5

母集団薬力学モデル：

母集団 PKPD モデルの基本モデルとして、薬物動態モデルと同様に、試験 14626 で以前に構築した投与量－曝露量－応答（DER）-EPO モデルを用いたが、得られたデータでは、反復投与後の血清中 EPO 最高濃度は、初回投与後に比べトラフ濃度が上昇しないにも関わらず反復投与後に上昇した。基本モデルでは、この上昇を適切に記述するため、仮想のコンパートメントである増幅（AMP）コンパートメントを加えることで、この上昇を記述した（図 2.7.2.2-37）。AMP コンパートメントの平衡半減期は、11.1 時間と推定され、この半減期により定常状態に到達するまでに必要な時間が推定可能である。定常状態に到達するのは、理論上半減期の 4～5 倍の時間を要するため、AMP コンパートメントは反復投与開始後、約 2 日で定常状態に達すると考えられた。



Source: 5.3.3.5.1 PH-38701/Figure 10-3

図 2.7.2.2-37　適用した投与量－曝露量－応答（DER）-EPO モデル（解析 16966）

母集団薬力学パラメータ：

<u>DER-EPO モデルの共変量解析</u>

民族（白人、日本人又は中国人）は、EPO の分解速度定数（$k7_{out}$）、血清中 EPO 濃度のベースライン値（EPO_0）及び mRNA に対する AMP 刺激作用の傾き（SLPAMP）に対する有意な共変量であった。しかしながら、これらの民族差を生理学的に説明することはできず、試験間差に基づく可能性も考えられた。

$$EPO_0[IU/L]=\begin{cases}10.4, & \text{Caucasian}\\ 12.7, & \text{Chinese study (\#15352)}\\ 7.13, & \text{Japanese study (\#15408)}\end{cases}$$

$$k7_{out}[1/h]=\begin{cases}0.188, & \text{Caucasian}\\ 0.176, & \text{Chinese study (\#15352)}\\ 0.399, & \text{Japanese study (\#15408)}\end{cases}$$

$$SLPAMP=\begin{cases}3.83, & \text{Caucasian}\\ 7.95, & \text{Japanese study (\#15408)}\end{cases}$$

同定された共変量の共変量解析の結果を含む最終 DER-EPO モデルでのパラメータの推定値を表 2.7.2.2-108 に示した。

表 2.7.2.2-108 最終 DER-EPO モデルでの母集団薬力学パラメータの推定値（05run037）（解析 16966）

Parameter	Estimate	RSE [%]	IIV CV [%]	RSE [%]	Description
HIF_0	1 FIX	-	-	-	baseline HIF
$k5_{out}$ [1/h]	0.522	10.9	-	-	degradation rate of HIF
$mRNA_0$	1 FIX	-	-	-	baseline EPO mRNA
$k6_{out}$ [1/h]	= $k5_{out}$	-	-	-	degradation rate of EPO mRNA
EPO_0 CA [IU/L]	10.4	5.45			baseline EPO in Caucasian
EPO_0 CN [IU/L]	12.7	6.5	38.6%	18.7	baseline EPO in the Chinese study
EPO_0 JP [IU/L]	7.13	5.33			baseline EPO in Japanese study
$k7_{out}$ CA [1/h]	0.188	3.22			degradation rate of EPO in Caucasian
$k7_{out}$ CN [1/h]	0.176	10.2	38.9%	15.6	degradation rate of EPO in Chinese study
$k7_{out}$ JP [1/h]	0.399	11.6			degradation rate of EPO in Japanese study
AMP_0	1 FIX	-	-	-	baseline AMP
$t_{1/2}$ of $k8_{out}$ [h]	11.1	26.1	-	-	degradation half-life of AMP
IC50 [µg/L]	293	29	48.5%	30	molidustat concentration to reach 50% HIF PH inhibition effect
SLP1	3.57	23.4	-	-	slope of the HIF stimulus effect on EPO mRNA production
SLP2	= SLP1	-	-	-	slope of the EPO mRNA stimulus effect on EPO production
SLPHIF	1 FIX	-	-	-	slope of the HIF stimulus effect on AMP production
SLPAMP CA	3.83	34.7	54.5% [a]	133	slope of the AMP stimulus effect on EPO mRNA potency Caucasian
SLPAMP JP	7.95	34.8			slope of the AMP stimulus effect on EPO mRNA potency Japanese
σ	0.0426	8.94	-	-	additive residual error

a Shrinkage value is > 30% (63.1%).
Source: 5.3.3.5.1 PH-38701/Table 10-9

結論：

- モリデュスタットの経口投与後の薬物動態は、一次吸収過程を含む3－コンパートメントモデルで適切に記述できた。
- LBM、ビリルビンのベースライン値、CL_{CR}のベースライン値がCL/Fに対する共変量、並びにLBMがV/Fに対する共変量と同定された。また、食後投与によりk_aが低下した。
- 共変量解析により、白人、日本人及び中国人で相対的バイオアベイラビリティが異なることが示された。しかし、この違いは民族差によるものか試験間差によるものか区別することはできなかった。
- 1日1回又は1日2回の反復投与後のEPOの上昇は、EPO産生の間接的な増幅作用によって経験的に記述できたが、この増幅作用の機序は不明である。
- EPOの分解速度定数（$k7_{out}$）、血清中EPO濃度のベースライン値（EPO_0）及びmRNAに対するAMP刺激作用の傾き（SLPAMP）は、白人と日本人で異なっていた。しかし、この共変量は、試験による違いと交絡している可能性が考えられた。

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）

参照項目：5.3.3.5.3 R-11264

本解析では、第Ⅱ相試験の3試験（試験15141、15261及び16208）で得られたデータを用いて、モリデュスタットの母集団薬物動態解析を探索的に実施した。本解析では、保存期及び血液透析CKD患者での母集団薬物動態モデルを構築し、被験者間のばらつきを説明し得る共変量を特定し、次に実施するPKPD解析（2.7.2.2.7.3）で用いる薬物動態パラメータを推定することを目的とした。

解析対象の試験：

本解析で用いた試験の概要を表 2.7.2.2-109に示す。

解析の対象となった被験者は、全体で296例（男性：166例、女性：130例）で、これには保存期CKD及び血液透析患者の両方が含まれる。試験15141では、モリデュスタットを1日1回（25、50及び75mg）、及び1日2回（25、50mg及びプラセボ）を固定用量で投与した。試験15261及び16208では、開始用量としてモリデュスタットを1日1回25、50、75及び150mg（150mgは試験16208のみ）を投与し、目標ヘモグロビン（Hb）値（保存期CKD患者で10～12g/dL、血液透析患者で10～11g/dL）を維持するように患者ごとに15、25、50、75、100、150及び200mg（200mgは試験16208のみ）の用量のいずれかに調節した。試験15141及び15261では保存期CKD患者を、試験16208では血液透析患者を対象とした。試験期間はいずれの試験も16週間であった。

表 2.7.2.2-109 解析対象試験の概要（解析 18710）

Study	15141	15261	16208	All
Number of patients included	N=89	N=85	N=122	N=296
Starting dose (mg)				
25	33 (37%)	28 (33%)	36 (30%)	97 (33%)
50	36 (40%)	28 (33%)	30 (25%)	94 (32%)
75	20 (22%)	29 (34%)	34 (28%)	83 (28%)
150	0 (0%)	0 (0%)	22 (18%)	22 (7%)
Regimen				
Once Daily	58 (65%)	85 (100%)	122 (100%)	265 (90%)
Twice daily	31 (35%)	0 (0%)	0 (0%)	31 (10%)
Number of Observations per subject				
Mean (SD)	12 (3.8)	12.2 (3.6)	11 (4.5)	11.6 (4.1)
Median (range)	13 (4 - 17)	14 (2 - 15)	13 (1 - 17)	13 (1 - 17)
Total number of observations	1065	1033	1341	3439
Number of BQL observations (%)	16 (1.5)	3 (0.3)	25 (1.9)	44 (1.3)

Starting dose are used for stratifications on dose.
BQL: concentration below the lower limit of quantification
Source: 5.3.3.5.1 R-11264/Table 1

解析に使用したデータの内訳：

本解析に用いた被験者の人口統計学的特性及び背景データを表 2.7.2.2-110 に示す。

表 2.7.2.2-110 解析対象被験者の人口統計学的特性及び背景データ（解析 18710）

Study		15141	15261	16208	All
		N=89	N=85	N=122	N=296
Gender					
	Female	38 (43%)	44 (52%)	48 (39%)	130 (44%)
	Male	51 (57%)	41 (48%)	74 (61%)	166 (56%)
Age (yr)					
	Mean (SD)	68.3 (12)	68.1 (10)	60.3 (13)	65 (13)
	Median (range)	70 (30 - 88)	69 (43 - 88)	62 (25 - 85)	66 (25 - 88)
Weight (kg)					
	Mean (SD)	69.6 (13)	75.1 (18)	76.5 (20)	74 (18)
	Median (range)	68 (50 - 120)	72.2 (44 - 120)	74 (44 - 130)	71.2 (44 - 130)
BMI (kg/m^2)					
	Mean (SD)	25.9 (4.3)	28.3 (5.6)	27.8 (7)	27.4 (5.9)
	Median (range)	24.7 (20 - 41)	28 (17 - 42)	26.1 (17 - 47)	26 (17 - 47)
Race					
	American Indian or Alaska Native	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)	2 (1%)
	Black	0 (0%)	1 (1%)	25 (20%)	26 (9%)
	Caucasian	52 (58%)	62 (73%)	67 (55%)	181 (61%)
	Japanese	37 (42%)	22 (26%)	26 (21%)	85 (29%)
	Non-Japanese Asian	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	1 (0%)
	Unknown	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	1 (0%)

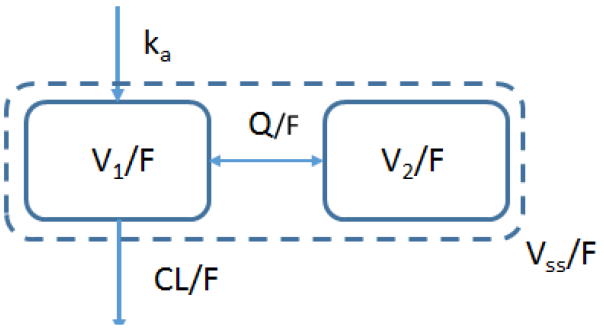
表 2.7.2.2-110　解析対象被験者の人口統計学的特性及び背景データ（解析 18710）（続き）

Study	15141	15261	16208	All
Dialysis patients				
No	89 (100%)	85 (100%)	0 (0%)	174 (59%)
Yes	0 (0%)	0 (0%)	122 (100%)	122 (41%)
Estimated GFR (mL/min/1.73m^2)				
Mean (SD)	23.4 (13)	21.1 (13)	n.c[a]	22 (12.7)
Median (range)	19.3 (4.6 - 54)	17.6 (5.8 - 70)	n.c[a]	18.5 (4.6 - 70)
Alanine aminotransferase (U/L)				
Mean (SD)	14.6 (7.2)	15.6 (11)	14.7 (9.2)	14.9 (9.2)
Median (range)	13 (6 - 44)	13 (5 - 98)	12 (4 - 56)	13 (4 - 98)
Aspartate aminotransferase (U/L)				
Mean (SD)	18.9 (7.3)	19.4 (17)	16.4 (7.7)	18 (11)
Median (range)	18 (6 - 46)	17 (6 - 160)	15 (4 - 46)	17 (4 - 160)
Total Bilirubin (mg/dL)				
Mean (SD)	0.602 (1.8)	0.773 (2.3)	0.34 (0.14)	0.543 (1.6)
Median (range)	0.292 (0.18 - 12)	0.3 (0.2 - 12)	0.3 (0.2 - 1)	0.3 (0.18 - 12)

a: cannot be calculated for HD patients
Source: 5.3.3.5.3 R-11264/Table 2

母集団薬物動態モデル：

解析に使用した構造モデルを図 2.7.2.2-38 に示す。基本モデルは、一次吸収過程を含む 2－コンパートメントモデルで記述された。被験者間変動は、k_a、定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}/F）及び CL/F に組み込んだ。



The parameters estimated were CL/F, V_{ss}/F, k_a, and the proportion of V_{ss}/F constituting V_1/F ($p_{V1/F}$). 1-$p_{V1/F}$ of V_{ss}/F would thus constitute V_2/F.
Source: 5.3.3.5.3 R-11264/Figure 6

図 2.7.2.2-38　母集団薬物動態解析の構造モデル（解析 18710）

母集団薬物動態パラメータ：

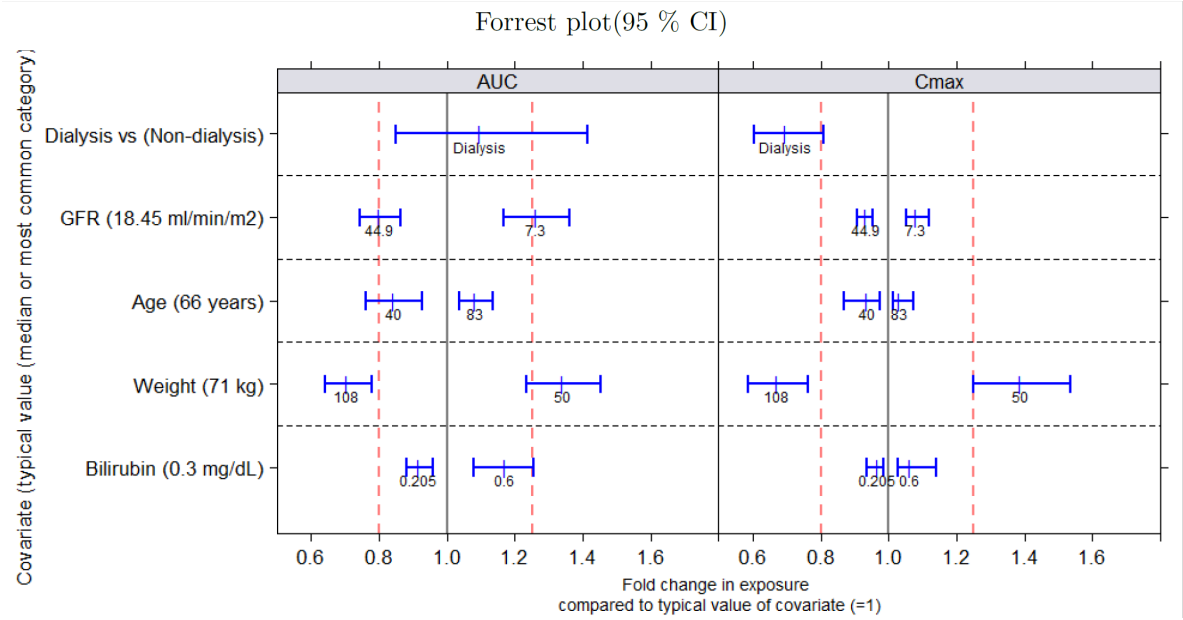
共変量解析

モリデュスタットの薬物動態に及ぼす患者特性の影響について評価した。その結果、体重、総ビリルビン、eGFR、年齢、対象患者（保存期 CKD 患者／血液透析患者）が共変量として同定された。体重は、CL/F 及び V_{ss}/F に、総ビリルビン、eGFR 及び年齢は CL/F に対する共変量であった。血液透析患者での V_{ss}/F は、保存期 CKD 患者に比べ高値を示した。しかし、透析患者では、モリ

デュスタットの薬物動態に透析施行による急激な変化はみられなかった。血液透析患者では、V_{ss}/F の増加に伴い、C_{max} の低下及び $t_{1/2}$ の延長が認められた。

性別、民族、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、直接ビリルビン、ヘマトクリット、UGT1A1 阻害薬、経口カチオン薬物の併用及び食事条件を共変量として、ステップワイズ法で評価した結果、いずれもモリデュスタットの薬物動態に統計学的に有意な影響はみられなかった。

曝露量に及ぼす共変量の影響を図 2.7.2.2-39 に示す。計量値については、共変量が中央値の場合に対する 5 及び 95 パーセンタイル値の場合の比を示した。同定された共変量の中で、血液透析が C_{max} に及ぼす影響、並びに体重が AUC 及び C_{max} に及ぼす影響が最も大きく、AUC 及び C_{max} が 20%を超えて上昇又は低下することが推定された。曝露量（AUC 及び C_{max}）に及ぼす eGFR 及び年齢の影響は中等度であり、総ビリルビンの影響は更に小さく、曝露量への影響はいずれも 20%未満であった。



95% confidence intervals were created from combining observed covariate distributions with parameter vectors from a 1000-sample non-parametric bootstrap and the observed covariate relationships are retained for all covariates except the one shown in each row. A typical exposure for an individual with the covariate values written in the graph (which are 5th and 95th percentiles of observed covariates) is compared to the exposure of the typical individual of the population. The uncertainty in this exposure is shown as a confidence interval (95%CI). The typical value (median) or category which corresponds to 1 in the plot are shown within brackets on the left axis. Bilirubin is Total Bilirubin.
Source: 5.3.3.5.3 R-11264/Figure 12

図 2.7.2.2-39　曝露量に及ぼす共変量の影響（解析 18710）

適格性が判断されたモデルを最終モデルとした。最終モデルでの母集団薬物動態パラメータの推定値を表 2.7.2.2-111 に示す。k_a の推定値は 1.52h^{-1}（95%CI：1.2～1.83h^{-1}）であり、被験者間変動は 92.4%（95%CI：67.3%～118%）であった。V_{ss}/F は、保存期 CKD 患者と血液透析患者で異なり、保存期 CKD 患者では 338L（95%CI：288～389L）、血液透析患者では 824L（95%CI：676～969L）であった。CL/F は、保存期 CKD 患者と血液透析患者で違いはみられず、35L/h

（95%CI：32.9～37.1L/h）であった。CL/F 及び V_{ss}/F の被験者間変動は、モデルに共変量を組み込むことにより、CL/F では 46.8%から 36.4%（95%CI：30.5%～41.5%）に、V_{ss}/F では 87.8%から 62.4%（95%CI：48.4%～73.9%）にそれぞれ低下した。

表 2.7.2.2-111 最終モデルのパラメータの推定値（解析 18710）

Parameter	Alias	Estimate	RelativeSE (%)	95%CI
θ_1	*CL/F* (L/h)	35.0	3.1	(32.9 - 37.1)
θ_2	V_{ss}/F (L)	338	7.6	(288 - 389)
θ_3	*Q/F* (L/h)	26.8	8	(22.6 - 31)
θ_4	Proportion V_1/F of V_{ss}/F	0.272	5.5	(0.242 - 0.301)
θ_5	k_a (h^{-1})	1.52	10.7	(1.2 - 1.83)
θ_6	Proportional Error	0.874	4.1	(0.804 - 0.944)
θ_7	Proportional Error 15141	0.584	7.2	(0.502 - 0.665)
θ_9	Additive Error (ng/mL)	3.77	19	(2.37 - 5.17)
θ_{10}	*CL*-age	−0.342	29.1	(−0.537 - −0.147)
θ_{11}	*CL*-eGFR	0.253	15.8	(0.175 - 0.331)
θ_{12}	*CL*-Total Bilirubin	−0.229	21.6	(−0.325 - −0.132)
θ_{13}	*CL*-Weight	0.834	14.2	(0.602 - 1.07)
θ_{14}	V_{ss}-Dialysis Patient	1.44	17.1	(0.954 - 1.92)
θ_{15}	V_{ss}-Weight	1.29	18.6	(0.819 - 1.76)
θ_8	IIV k_a (SD)	0.924	13.9	(0.673 - 1.18)
$\omega_{1.1}$	IIV *CL/F* (Variance)	0.133	15.2	(0.0933 - 0.172)
$\omega_{2.1}$	Covariance *CL*-V_{ss}	0.188	15	(0.133 - 0.244)
$\omega_{2.2}$	IIV V_{ss}/F (Variance)	0.390	20.4	(0.234 - 0.545)

Parameter values for the final PopPK model; K_a: absorption rate; CL/F: Apparent clearance; V_{ss}/F: Steady state volume of distribution; Q: Intercompartmental clearance; RSE: Relative standard error; Proportional errors are additive on log-transformed data.
Source: 5.3.3.5.3 R-11264/Table 10

結論：

- モリデュスタットの薬物動態は検討した用量範囲で線形で、2ーコンパートメントモデルで記述可能であった。
- 血液透析施行は、モリデュスタットの薬物動態に影響を及ぼさなかった。
- モリデュスタットの薬物動態の違いに最も強い影響を及ぼす共変量は、対象患者（保存期 CKD 患者又は透析患者）の違いであり、これは血液透析患者において保存期 CKD 患者より大きい V_{ss}/F に起因すると考えられる。
- 体重が CL/F 及び V_{ss}/F の、eGFR、年齢及び総ビリルビンが CL/F の影響因子であることが示された。
- 血液透析患者では、V_{ss}/F の増加により C_{max} の低下及び $t_{1/2}$ の延長がみられた。体重と CL/F 及び V_{ss}/F の関係から、体重の増加に伴い C_{max} 及び AUC が低下することが予測された。AUC は eGFR の増加に伴い減少し（保存期 CKD 患者のみ）、年齢及び総ビリルビンの増加に伴い増加した。腎性貧血を有する保存期及び血液透析 CKD 患者における eGFR、年齢及び総ビリルビンの影響は、中等度であった。

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）

参照項目：5.3.3.5.4 PH-39403

赤血球造血刺激因子製剤（ESA）未投与又は安定したESA治療中の腎性貧血を有するCKD患者で、保存期及び血液透析患者を対象に、有効性及び安全性を検討した第Ⅱ相試験での成績を用いて、母集団PKPD解析を実施した。本解析では、この解析に先立って構築された母集団薬物動態モデル（解析18710）に基づき、母集団PKPDモデルによりモリデュスタットのPKPD関係を定量的に評価し、第Ⅲ相試験での投与方法選択の一助とすることを目的とした。

解析対象の試験：

腎性貧血を有する保存期及び血液透析CKD患者を対象とした第Ⅱ相試験の3試験（試験15141、15261及び16208）を解析対象とした。対象とした試験の概要は、表 2.7.2.2-109に記載した。詳細は、2.7.2.2.7.2を参照。

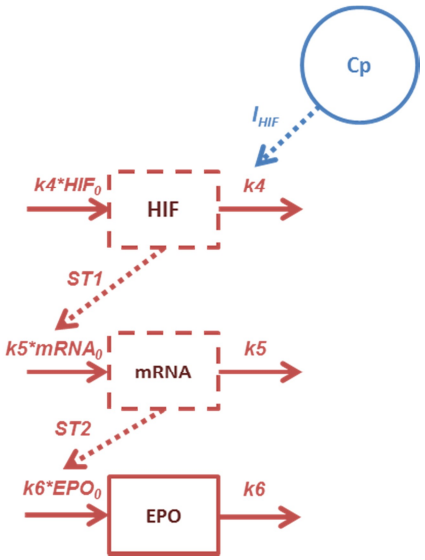
解析に使用したデータの内訳：母集団薬物動態解析（解析18710）により得られた各被験者の事後推定した血漿中濃度と、薬力学測定値をPKPDモデルに組み入れ、母集団PKPD解析を実施した。解析は、ESA未治療又はESA治療中の保存期CKD患者とESA治療中の血液透析CKD患者とでわけて実施した。薬力学測定値として解析に用いたサンプル数は、EPOについては296例から得られた2,141点、網状赤血球数については257例から得られた1,109点、Hb値については295例から得られた2,288点であった。

ESA未治療又はESA治療中の保存期CKD患者における解析

薬物動態－エリスロポエチン（PK-EPO）モデル

解析には低酸素誘導因子（HIF）、EPO mRNA及びEPOの3連続のコンパートメントにそれぞれ産生と分解のプロセスを組み入れたPK-EPOモデルを使用した。CKD患者を対象とした第I相試験成績の母集団薬物動態解析で構築したPK-EPO構造モデルを基に、腎性貧血を有する保存期CKD患者から得られたEPOデータを適用した。

PK-EPOモデルの概略は、血漿中モリデュスタットは、EPO mRNA及びEPO産生刺激のトリガーであるHIFの分解を阻害し、HIFによりEPO mRNA産生速度が促進され、EPO mRNAによりEPO産生速度が促進されるモデルとなっている。PK-EPO構造モデルを図 2.7.2.2-40に示す。



Cp: plasma concentration of molidustat; IHIF: molidustat effect on inhibiting HIF degradation; HIF0: baseline HIF; k4: turn-over rate of HIF; ST1: slope of HIF stimulus effect on EPO mRNA production; mRNA0: baseline mRNA of EPO; k5: turn-over rate of EPO mRNA; ST2: slope of EPO mRNA stimulus effect on EPO production; EPO0: baseline endogenous EPO; k6: turnover rate of endogenous EPO.
Source: 5.3.3.5.4 PH-39403/Figure 8-1

図 2.7.2.2-40　PK-EPO 構造モデル（解析 15940）

母集団薬力学パラメータ：

共変量解析

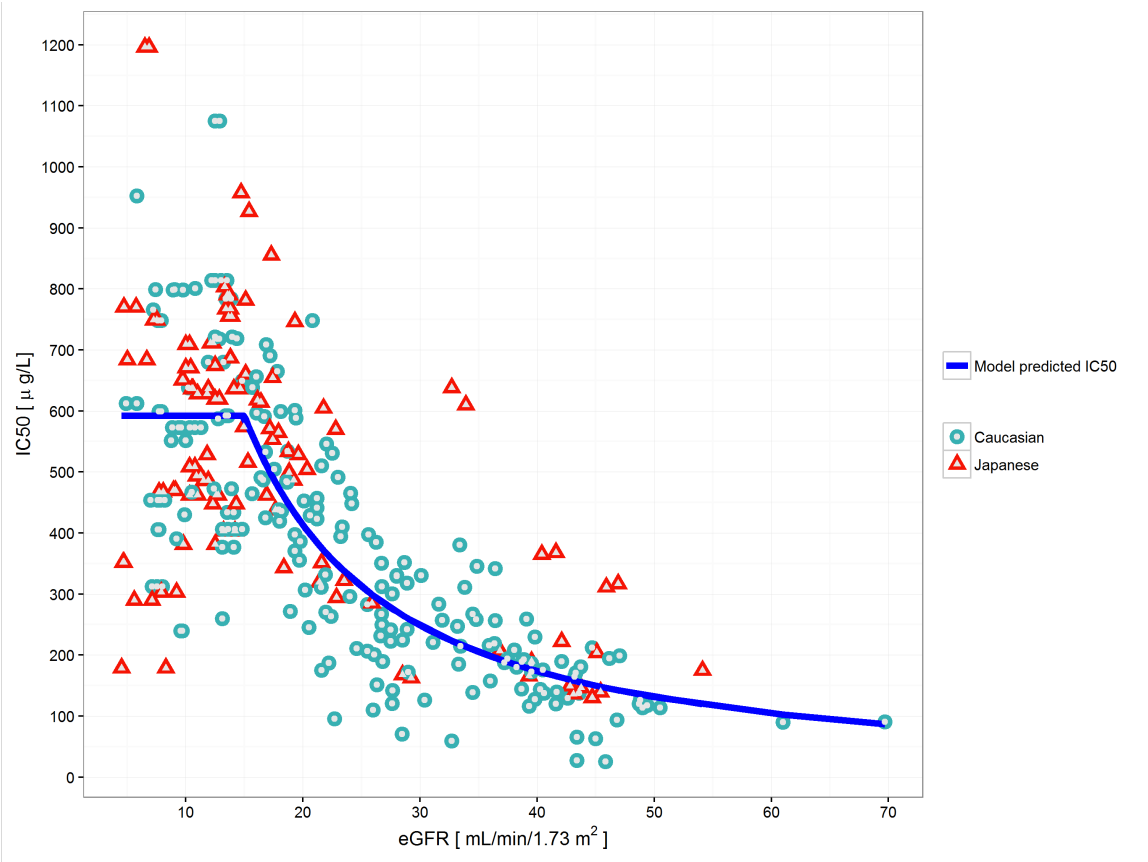
共変量解析の結果、保存期 CKD 患者では eGFR が IC_{50} と有意な相関性が示された。関係式を以下に示す。

$$IC_{50}(eGFR \geq 15\ mL/min/1.73m^2) = \frac{592}{\left(\frac{eGFR}{15}\right)^{1.25}}\ [\mu g/L]$$

$$IC_{50}(eGFR < 15\ mL/min/1.73m^2) = 592\ [\mu g/L]$$

試験 15141 及び 15261 で得られた保存期 CKD 患者における eGFR に対するモリデュスタット IC_{50} の事後推定値の散布図及びモデル予測値を図 2.7.2.2-41 に示す。eGFR が 15mL/min/1.73m^2 以上の保存期 CKD 患者では、eGFR の上昇に伴って IC_{50} が低下し、eGFR が 15mL/min/1.73m^2 未満の場合は、eGFR は IC_{50} に影響を及ぼさなかった。

IC_{50} の個別の事後推定値を見ると、日本人患者での事後推定値が白人患者に比べ高くなる傾向が認められたが、共変量モデルに eGFR を組み入れて解析したとき、IC_{50} に対する民族の要因は有意な共変量ではなかった。白人患者と日本人患者の間で認められた IC_{50} の差は、第Ⅱ相試験に組み入れられた日本人患者の eGFR ベースライン値が低かったためと考えられた。



Model of predicted IC_{50} was calculated based on:

$IC_{50}(eGFR \geq 15\ mL/min/1.73m^2) = 592/\left(\frac{eGFR}{15}\right)^{1.25}\ \mu g/L$ ； $IC_{50}(eGFR < 15\ mL/min/1.73m^2) = 592\ \mu g/L$

Source: 5.3.3.5.4 PH-39403/Figure 2-1

図 2.7.2.2-41　保存期 CKD 患者における eGFR に対するモリデュスタット IC_{50} の事後推定値の散布図及びモデル予測値（解析 15940：試験 15141 及び 15261）

適格性が判断されたモデルを最終モデルとした。最終 PK-EPO モデルのパラメータの推定値を表 2.7.2.2-112 に示す。保存期 CKD 患者におけるモリデュスタットの薬物動態と EPO の関係は、上述した PK-EPO モデルにより適切に記述された。薬剤の反応性を示すパラメータである HIF 分解を 50%抑制するモリデュスタット濃度（IC_{50}）の母集団推定値の平均値は、592 μg/L（総血漿中濃度）であった。

表 2.7.2.2-112 保存期 CKD 患者における最終 PK-EPO モデルのパラメータ推定値（023/run007）（解析 15940：試験 15141 及び 15261）

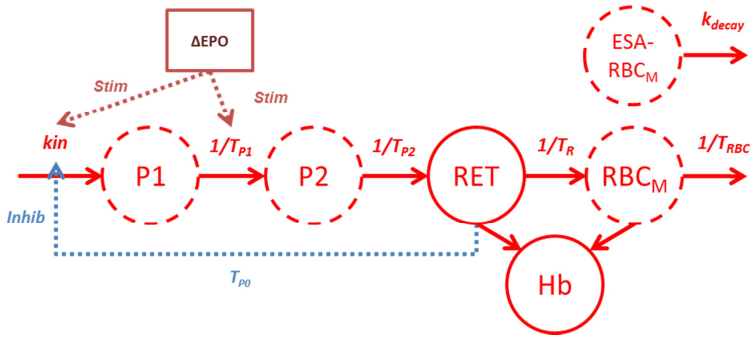
Parameter	Estimate	RSE[%][a]	LLCI[b]	ULCI[c]	Description
Fixed effect					
EPO0_miss [IU/L]	9.18	6.53	8.01	10.4	missing EPO baseline
K4 [1/hour]	0.32 FIX	-	-	-	Degradation rate of HIF
K5 [1/hour]	0.291 FIX	-	-	-	Degradation rate of EPO mRNA
K6 [1/hour]	0.291 FIX	-	-	-	Degradation rate of EPO
PWR_EGFR_IC$_{50}$	1.25	14.6	0.891	1.61	Exponent of the power function of eGFR for IC$_{50}$
TVIC50 [µg/L] (eGFR<15 mL/min/1.73m^2)	592	14.8	420	764	Typical molidustat concentration to reach 50% inhibition of HIF degradation for patients with eGFR<15 mL/min/1.73m^2
IC50 [µg/L] (eGFR≥15 mL/min/1.73m^2)	$=\frac{\mathrm{TVIC}_{50}}{\left(\frac{eGFR}{15}\right)^{\mathrm{PWR_EGFR_IC50}}}$				Molidustat concentration to reach 50% inhibition of HIF degradation for patients with eGFR≥15 mL/min/1.73m^2
SLP1 [e]	2.87 FIX	-	-	-	Slope of the HIF stimulus effect on EPO mRNA production
SLP2 [f]	2.87 FIX	-	-	-	Slope of the EPO mRNA stimulus effect on EPO production
Random effect [d]					
Inter-individual variability					
EPO0_miss (ω^2)	0.212	19.2	0.132	0.292	Inter-individual variability of EPO0_miss
EPO0_miss (CV%)	48.6		37.6	58.2	
IC$_{50}$ (ω^2)	0.486	40.1	0.104	0.868	Inter-individual variability of IC$_{50}$
IC$_{50}$ (CV%)	79.1		33.1	117.6	
η-shrinkage					
EPO0_miss (%)	16.6	-	-	-	η-shrinkage of ω^2 of EPO0_miss
IC$_{50}$ (%)	43.1	-	-	-	η-shrinkage of ω^2 of IC$_{50}$
Residual error [d]					
proportional error (σ^2)	0.156	7.76	0.132	0.18	Proportional residual error of EPO
proportional error (CV%)	41.1		37.6	44.4	

a RSE: relative standard error, expressed as percentage of estimate
b LLCI: lower limit of 95% confidence interval (estimate - 1.96x standard error)
c ULCI: upper limit of 95% confidence interval (estimate + 1.96x standard error)
d The coefficient of variation (CV%) is calculated by $\sqrt{e^{\omega^2}-1}\times 100$, or $\sqrt{e^{\sigma^2}-1}\times 100$; RSE refers to estimates of ω^2 and σ^2; the confidence intervals of CV represent the transformed confidence intervals of ω^2 and σ^2.
e Parameter SLP1 was coded in the NONMEM control stream as STIM1.
f Parameter SLP2 was coded in the NONMEM control stream as STIM2.
Source: 5.3.3.5.4 PH-39403/Table 11-3

EPO-Hb モデル

Hb の解析には、Ramakrishnan ら[1)] によって構築されたセミメカニズムベースの赤血球産生（EPO-Hb）モデルを用いた。赤血球産生過程を、赤血球前駆細胞 P1、赤血球前駆細胞 P2、網状赤血球 RET 及び成熟赤血球 RBC$_M$の 4 過程で表し、P1 の産生（k_{in}）及び P1 から P2 への増殖・分

化は内因性 EPO により刺激され、血液中の網状赤血球、赤血球及び Hb が増加するモデルとした（図 2.7.2.2-42）。それぞれの細胞の寿命を、T_{P1}、T_{P2}、T_R 及び T_{RBC} と定義し、T_{P0} 時間での遅れのある P1 への生成過程に対するフィードバック阻害も組み込んだ。さらに ESA 治療中の患者における、前投与された ESA による Hb に対する影響を考慮するため、ESA によって誘導される成熟赤血球（ESA-RBC_M）を新たなコンパートメントとして追加し、ESA からモリデュスタット投与に変更した時点で、一次反応速度（定数：k_{decay}）に従って消失すると仮定した（図 2.7.2.2-42）。



ΔEPO: change of endogenous EPO from baseline; P1: erythrocytic progenitors P1; P2 erythrocytic progenitors P2; RET: reticulocytes; RBC_M: matured red blood cells; Hb: Hemoglobin; ESA-RBC_M: ESA induced matured red blood cells; Stim: effect of ΔEPO on stimulating production rate of progenitor cells P1 and P2; kin: The production of P1; T_{P1}: lifespan of P1; T_{P2}: lifespan of P2; T_R: lifespan of RET; T_{RBC}: lifespan of matured red blood cells; Inhib: the feedback inhibition of early progenitor cells prior P1; T_{P0}: the delay of the feedback inhibition of early progenitor cells prior P1.
Source: 5.3.3.5.4 PH-39403/Figure 8-2

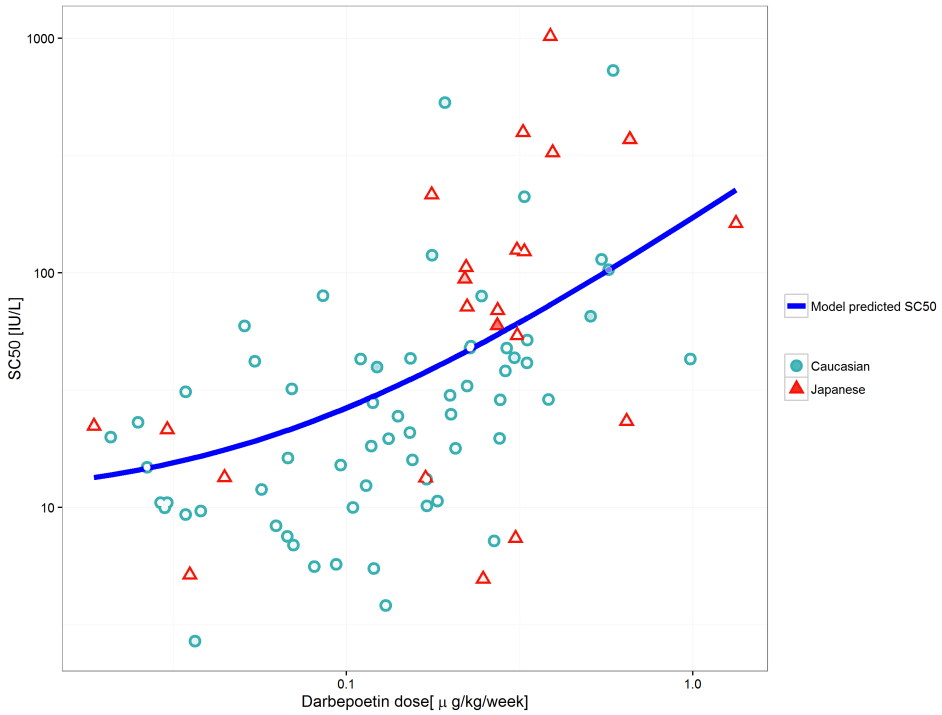
図 2.7.2.2-42　セミメカニズムベース EPO-Hb モデル（解析 15940）

母集団薬力学パラメータ：

<u>共変量解析</u>

共変量解析の結果、保存期 CKD 患者（試験 15261）での、試験前のダルベポエチン用量（μg/kg／週）が、増加した内因性 EPO が最大の赤血球産生刺激作用の 50%の作用を起こす濃度（SC_{50}）に対する有意な共変量であった。SC_{50} と試験前のダルベポエチン用量の関係は以下の式で表され、試験前に投与されたダルベポエチン用量が高い患者ほど、SC_{50} が高く、Hb を増加するためにより多くの EPO が必要なことが示された（図 2.7.2.2-43）。ダルベポエチン用量以外の因子（民族、年齢、性別等）は SC_{50} に対する有意な共変量ではなかった。

$$SC_{50}[IU/L] = 10.4 + 162 \times Darbepoetin\ dose\ (\mu g/kg/week)$$



Model predicted SC_{50} was calculated based on equation:
$SC_{50}[IU/L] = 10.4 + 162 \times Darbepoetin\ dose\ (\mu g/kg/week)$
Source: 5.3.3.5.4 PH-39403/Figure 2-2

図 2.7.2.2-43　保存期 CKD 患者での試験前のダルベポエチン用量と事後解析 SC50 の相関及びモデル推定値（解析 15940：試験 15261）

適格性が判断されたモデルを最終モデルとした。保存期 CKD 患者における最終 EPO-Hb モデルのパラメータの推定値を表 2.7.2.2-113 に示す。

表 2.7.2.2-113 保存期 CKD 患者における最終 EPO-Hb モデルのパラメータの推定値（024/run59）（解析 15940：試験 15141 及び 15261）

Parameter	Estimate	RSE [%][a]	LLCI[b]	ULCI[c]	Description
Fixed effect					
RET_0 [G/L]	57.7	3.02	54.3	61.1	Baseline reticulocyte
Hb_0 naïve 15141 [g/dL]	9.66	0.951	9.48	9.84	Naïve baseline hemoglobin of patients in #15141
Hb_0 naïve 15261 [g/dL]	9.7 FIX	-	-	-	Naïve baseline hemoglobin of patients in #15261
T_{P0} [hour]	138 FIX	-	-	-	Delay of feedback inhibition
T_{P1} [hour]	62	15.3	43.5	80.5	Lifespan of P1
T_{P2} [hour]	= T_{P1}	-	-	-	Lifespan of P2
T_R [hour]	44.2	9.8	35.7	52.7	Lifespan of reticulocyte
S_{max}	1.52	20.9	0.897	2.14	Maximum stimulatory effect of erythropoiesis
$TVSC_{50}$ [IU/L]	10.4	36.2	3.03	17.8	Typical ΔEPO to reach 50% of the maximum stimulatory effect in erythrocyte production for patients without prior darbepoetin
$SLP_EPOD_SC_{50}$	162	33.3	56.4	268	The slope of the linear function of EPOD for SC_{50}
SC_{50} [IU/L]	= $TVSC_{50}$ + $SLP_EPOD_SC_{50}$ × EPOD				ΔEPO to reach 50% of the maximum stimulatory effect in erythrocyte production
$IRET_{50}$ [G/L]	38.7 FIX	-	-	-	reticulocyte to reach 50% of the maximum inhibitory effect of erythropoiesis
DELHB [g/dL]	1.22	8.15	1.03	1.41	ESA-induced increase of hemoglobin from naïve baseline
$t_{1/2}$ of k_{decay} [hour]	1350	25.2	684	2020	The half-life of the first-order decay of ESA induced matured red blood cells in the maintenance study (15261)
Random effect[d]					
Inter-individual variability					
RET_0 (ω^2)	0.105		0.0756	0.134	Inter-individual variability of RET_0
RET_0 (CV%)	33.3	14.3	28	37.9	
Hb_0 naïve (ω^2)	0.00666		0.00266	0.0107	Inter-individual variability of Hb_0 naïve
Hb_0 naïve (CV%)	8.17	30.6	5.16	10.4	
SC_{50} (ω^2)	1.71		0.859	2.56	Inter-individual variability of SC_{50}
SC_{50} (CV%)	213	25.4	117	345	
DELHB (ω^2)	0.225		0.111	0.339	Inter-individual variability of DELHB
DELHB (CV%)	50.2	25.8	34.4	63.5	
$t_{1/2}$ of k_{decay} (ω^2)	3.29		1.56	5	Inter-individual variability of $t_{1/2}$ of k_{decay}
$t_{1/2}$ of k_{decay} (CV%)	508	26.6	194	1210	
η-shrinkage					
RET_0 (%)	16.7	-	-	-	η-shrinkage of ω^2 of RET_0
Hb_0 naïve (%)	30.6	-	-	-	η-shrinkage of ω^2 of Hb_0 naïve
SC_{50} (%)	25.4	-	-	-	η-shrinkage of ω^2 of SC_{50}
DELHB (%)	42.5	-	-	-	η-shrinkage of ω^2 of DELHB
$t_{1/2}$ of k_{decay} (%)	49.8	-	-	-	η-shrinkage of ω^2 of $t_{1/2}$ of k_{decay}

表 2.7.2.2-113 保存期 CKD 患者における最終 EPO-Hb モデルのパラメータの推定値（024/run59）（解析 15940：試験 15141 及び 15261）（続き）

Parameter	Estimate	RSE [%][a]	LLCI[b]	ULCI[c]	Description
Residual error[d]					
RET error (σ^2)	0.0432	9.93	0.0348	0.0516	Proportional residual error of reticulocyte
RET error (CV%)	21		18.8	23	
Hb error (σ^2)	0.28	7.46	0.239	0.321	Additive residual error of hemoglobin
Hb error (standard deviation) [g/dL]	0.529		0.489	0.566	

a RSE: relative standard error, expressed as percentage of estimate
b LLCI: lower limit of 95% confidence interval (estimate - 1.96x standard error)
c ULCI: upper limit of 95% confidence interval (estimate + 1.96x standard error)
d The coefficient of variation (CV%) is calculated by $\sqrt{e^{\omega^2}-1}\times 100$, or $\sqrt{e^{\sigma^2}-1}\times 100$; RSE refers to estimates of ω^2 and σ^2; the confidence intervals of CV represent the transformed confidence intervals of ω^2 and σ^2.
Source: 5.3.3.5.4 PH-39403/Table 11-7

ESA 治療中の血液透析 CKD 患者における解析

薬物動態－エリスロポエチン（PK-EPO）モデル

前述の ESA 未治療又は ESA 治療中の保存期 CKD 患者で使用した PK-EPO モデルと同じモデルを使用した。

母集団薬力学パラメータ：

共変量解析

保存期 CKD 患者と同じ PK-EPO 構造モデルを血液透析 CKD 患者にも適用し、モリデュスタットの薬物動態と EPO の関係及び被験者間変動を解析した。血液透析 CKD 患者における IC_{50} の母集団推定値は 809.3μg/L であった（表 2.7.2.2-114）。これは、保存期 CKD 患者（592μg/L）に比べ高値であった（表 2.7.2.2-112）。共変量解析の結果、年齢は血清中 EPO 濃度のベースライン値に対する統計学的に有意な共変量であることが示されたが、影響の程度も小さかったことから、年齢は Hb 反応に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。血液透析患者において、IC_{50} に対する共変量は特定されなかった。

表 2.7.2.2-114 ESA 治療中の血液透析 CKD 患者における PK-EPO モデルのパラメータの推定値（033/run020）（解析 15940：試験 16208）

Parameter	Estimate	RSE [%][a]	LLCI[b]	ULCI[c]	Description
Fixed effect					
TVEPO0 [IU/L]	8.48	6.62	7.38	9.58	Typical EPO baseline
K4 [1/hour]	0.32 FIX	-	-	-	Degradation rate of HIF
K5 [1/hour]	0.32 FIX	-	-	-	Degradation rate of EPO mRNA
K6 [1/hour]	0.291 FIX	-	-	-	Degradation rate of EPO
IC_{50} [μg/L]	809.3	15.5	563.4	1055	Molidustat concentration to reach 50% inhibition of HIF degradation
SLP1[e]	2.87 FIX	-	-	-	Slope of the HIF stimulus effect on EPO mRNA production
SLP2[f]	2.87 FIX	-	-	-	Slope of the EPO mRNA stimulus effect on EPO production
SLP_AGE_EPO0	0.0124	17.4	0.008	0.017	Slope of the linear function of AGE for EPO0_miss
EPO0 [IU/L]	= TVEPO0 ×(1+SLP_AGE_EPO0 ×(AGE-62))				missing EPO baseline
Random effect[d]					
Inter-individual variability					
EPO0 (ω^2)	0.225	16.8	0.151	0.298	Inter-individual variability of EPO0
EPO0 (CV%)	50.23	-	40.37	58.92	
IC_{50} (ω^2)	0.407	47.9	0.024	0.79	Inter-individual variability of IC_{50}
IC_{50} (CV%)	70.87	-	15.59	109.7	
η-shrinkage					
EPO0 (%)	15.52	-	-	-	η-shrinkage of ω^2 of EPO0
IC_{50} (%)	54.24	-	-	-	η-shrinkage of ω^2 of IC_{50}
Residual error[d]					
proportional error (σ^2)	0.406	12.5	0.306	0.506	Proportional residual error of EPO
proportional error (CV%)	70.77		59.83	81.16	

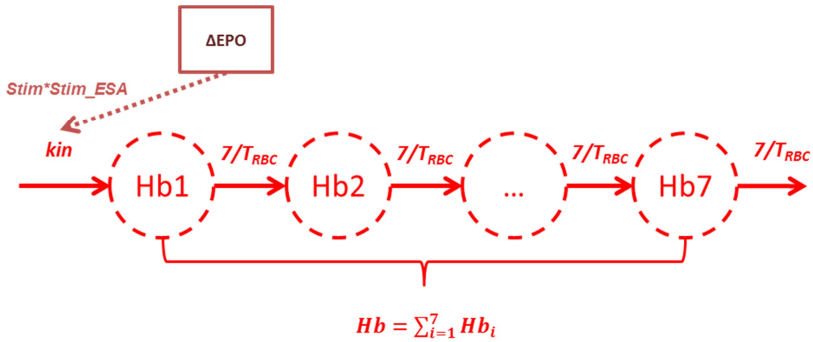
a RSE: relative standard error, expressed as percentage of estimate
b LLCI: lower limit of 95% confidence interval (estimate - 1.96 x standard error)
c ULCI: upper limit of 95% confidence interval (estimate + 1.96 x standard error)
d The coefficient of variation (CV%) is calculated by $\sqrt{e^{\omega^2}-1}\times 100$, or $\sqrt{e^{\sigma^2}-1}\times 100$; RSE refers to estimates of ω^2 and σ^2; the confidence intervals of CV represent the transformed confidence intervals of ω^2 and σ^2.
e Parameter SLP1 was coded in the NONMEM control stream as STIM1.
f Parameter SLP2 was coded in the NONMEM control stream as STIM2.
Source: 5.3.3.5.4 PH-39403/Table 11-5

EPO-Hb モデル

ESA 治療中の血液透析 CKD 患者（試験 16208）における解析では、ESA 未投与時の網状赤血球及び Hb のベースライン値のデータがないため、単純化した EPO-Hb モデルとして、網状赤血球の応答を組み込まない文献記載のモデル[2)] を構造モデルとして用いた（図 2.7.2.2-44）。

このモデルでは、Hb の成熟過程を 7 段階の Hb1 から Hb7 の移行コンパートメントで構成し、内因性 EPO は Hb 産生速度を促進すると仮定した。T_{RBC} を赤血球寿命とすると、各成熟ステージの寿命は $T_{RBC}/7$ となることから、各コンパートメントは共通の移行速度定数（$7/T_{RBC}$）で連結した。測定された血中 Hb 値は、異なる成熟ステージでのすべての Hb の合計値とした。

腎性貧血の血液透析 CKD 患者での前投与されていたエポエチンの Hb に対する持ち越し効果を説明するために、次の二つの前提条件を設けた。1）未治療時の Hb のベースライン値（Hb_0）を、8g/dL とした。2）エポエチンによる赤血球産生刺激は長期にわたっていたので、エポエチンの作用は定常状態にあると仮定した。この仮定により、モリデュスタット初回投与前の Hb の測定値は、エポエチンの Hb 産生刺激作用を定量化するパラメータ（StimESA）の推定に用いた。エポエチン投与を止めたとき、StimESA は 1 となり、ベースラインを超えた Hb 産生は、モリデュスタットにより誘導された EPO による促進作用のみとした。



ΔEPO: change of endogenous EPO from baseline; Hb1-Hb7: hemoglobin of 1st to 7th stage of maturation of red blood cells; Hb: total hemoglobin; kin: The production rate of red blood cell; T_{RBC}: lifespan of matured red blood cells; Stim: effect of ΔEPO stimulation on kin; Stim_ESA: effect of ESA stimulation on Hb production.
Source: 5.3.3.5.4 PH-39403/Figure 8-3

図 2.7.2.2-44　単純化した EPO-Hb モデル（解析 15940）

母集団薬力学パラメータ：

<u>共変量解析</u>

試験 16208 での CKD 患者は、モリデュスタットに変更される前は、継続してエポエチン治療下にあったことから、Hb に対する持ち越し効果は、モリデュスタット投与前のエポエチン用量（IU/kg／週）及び投与間隔から推定し、以下に示すモデル式においてパラメータを DELHB と表示した。

$EPOD \leq 30\ IU/kg/week$,　　$DELHB = EPOD \times (QW \times 0.033 + BIW \times 0.05 + TIW \times 0.044)$

$30 < EPOD \leq 60\ IU/kg/week$,　　$DELHB = EPOD \times (QW \times 0.026 + BIW \times 0.047 + TIW \times 0.039)$

$60 < EPOD \leq 90\ IU/kg/week$,　　$DELHB = EPOD \times (QW \times 0.022 + BIW \times 0.043 + TIW \times 0.035)$

$90 < EPOD \leq 120\ IU/kg/week$,　　$DELHB = EPOD \times (QW \times 0.019 + BIW \times 0.041 + TIW \times 0.032)$

$EPOD > 120\ IU/kg/week$,　　$DELHB = 5$

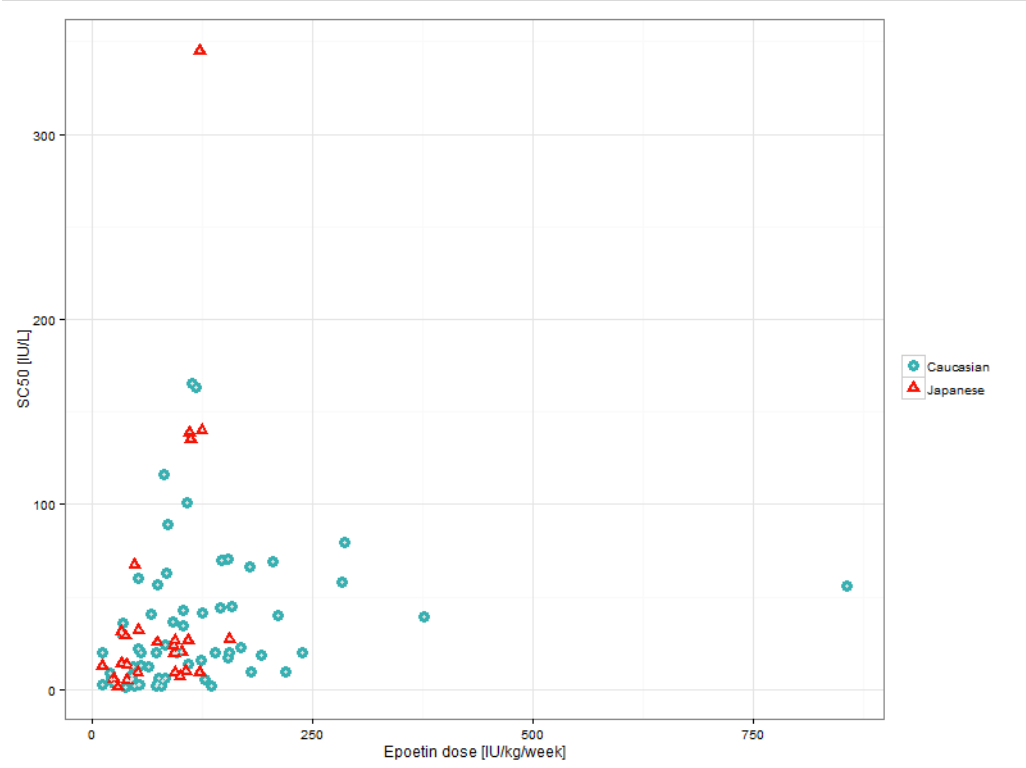
$$QW = \begin{cases} 1, once\ weekly\ dose \\ 0, otherwise \end{cases}$$

$$BIW = \begin{cases} 1, twice\ per\ week\ dose \\ 0, otherwise \end{cases}$$

$$TIW = \begin{cases} 1, three\ times\ per\ week\ dose \\ 0, otherwise \end{cases}$$

Source: 5.3.3.5.4 PH-39403/Equation 11-3

試験 16208 の血液透析 CKD 患者ではエポエチンの作用パラメータである SC_{50} と DELHB の間に統計学的に有意な関係が認められた。血液透析 CKD 患者でも保存期 CKD 患者と同様に、モリデュスタット投与前のエポエチン用量が高いほど、SC_{50} が高かった（図 2.7.2.2-45）。ESA 治療中の血液透析 CKD 患者においても、エポエチン用量以外の因子（民族、年齢、性別等）は、SC_{50} に対し有意な共変量はなかった。



Source: 5.3.3.5.4 PH-39403/Figure 2-3

図 2.7.2.2-45　ESA 治療中の血液透析 CKD 患者における事後解析 SC_{50} とエポエチン用量の相関（解析 15940：試験 16208）

適格性が判断されたモデルを最終モデルとした。ESA 治療中の血液透析 CKD 患者における最終 EPO-Hb モデルのパラメータの推定値を表 2.7.2.2-115 に示す。

表 2.7.2.2-115 ESA 治療中の血液透析 CKD 患者における単純化した EPO-Hb 最終モデルのパラメータの推定値（034/run119b）（解析 15940：試験 16208）

Parameter	Estimate	RSE [%][a]	LLCI[b]	ULCI[c]	Description
Fixed effect					
Hb_0 [g/dL]	8 FIX	-	-	-	Naïve baseline hemoglobin
T_{RBC} [hour]	1810	4.48	1651	1969	Life-span of red blood cell
S_{max}	0.875	9.57	0.71	1.04	Maximum stimulatory effect
$TVSC_{50}$ [IU/L]	20.8	25.29	10.94	31.12	Typical ΔEPO to reach 50% of the maximum stimulatory effect in Hb production
$Stim_{ESA}$	1.31	0.71	1.292	1.329	ESA-induced stimulation of hemoglobin production
SLP-SC_{50}	275.5	25.7	136.7	414.2	Slope of the linear function of DELHP for SC_{50}
SC_{50} [IU/L]	= $TVSC_{50}$ ×(1+SLP_SC_{50} ×(DELHB-3.16))				ΔEPO to reach 50% of the maximum stimulatory effect in Hb production
Inter-individual variability					
Hb_0 (ω^2)	0.0047	16.83	0.003	0.006	Inter-individual variability of Hb_0 naïve
Hb_0 (CV%) [d]	6.86		5.48	7.76	
SC_{50} (ω^2)	1.875	26.24	0.911	2.84	Inter-individual variability of SC_{50}
SC_{50} (CV%) [d]	234.96		121.94	401.44	
η-shrinkage					
Hb_0 (%)	9.52	-	-	-	η-shrinkage of ω^2 of Hb_0 naïve
SC_{50} (%)	21.58	-	-	-	η-shrinkage of ω^2 of SC_{50}
Residual error					
Hb error (σ^2)	0.3365	2.47	0.32	0.353	Additive residual error of hemoglobin
Hb error (standard deviation) [g/dL]	0.58		0.566	0.594	

a RSE: relative standard error, expressed as percentage of estimate
b LLCI: lower limit of 95% confidence interval (estimate - 1.96 x standard error)
c ULCI: upper limit of 95% confidence interval (estimate + 1.96 x standard error)
d The coefficient of variation (CV%) is calculated by $\sqrt{e^{\omega^2}-1}\times 100$, or $\sqrt{e^{\sigma^2}-1}\times 100$; RSE refers to estimates of $\omega 2$ and $\sigma 2$; the confidence intervals of CV represent the transformed confidence intervals of $\omega 2$ and $\sigma 2$.
Source: 5.3.3.5.4 PH-39403/Table 11-9

モデルに基づくシミュレーション

ESA 未治療の保存期 CKD 患者のシミュレーション

保存期 CKD 患者を対象としたシミュレーションの設定を表 2.7.2.2-116 に、用量調節基準を表 2.7.2.2-117 に示す。

表 2.7.2.2-116 ESA 未治療の保存期 CKD 患者を対象としたシミュレーションの設定（解析 15940）

Simulation settings	Details	
Study design	Option 1	Option 2
Starting dose	25 mg OD	12.5 mg OD; eGFR ≥30ml/min/1.73m^2 25 mg OD; eGFR <30 ml/min/1.73m^2
	50 mg OD	25 mg OD; eGFR ≥30ml/min/1.73m^2 50 mg OD; eGFR ≥30ml/min/1.73m^2
First Dose Adaptation Visit (FDAV):	4 weeks or 8 weeks	4 weeks or 8 weeks
Dose adaptation interval	every 4 weeks after FDAV	every 4 weeks after FDAV
Available dose titration levels [1]	5, 12.5, 25, 50, 75, 100, 150 or 200 mg	5, 12.5, 25, 50, 75, 100, 150 or 200 mg
Titration rule	Rule A or Rule A and B	Rule A or Rule A and B
Treatment duration	24 weeks or 36 weeks	24 weeks or 36 weeks
Baseline Hb range	8-9 g/dL or 9-10 g/dL	8-9 g/dL or 9-10 g/dL
Hb target range	11 – 13 g/dL	11 – 13 g/dL

[1] Available dose titration levels were all possible doses used for either up-titration or down-titration according to the dose adaptation rules.
Source: 5.3.3.5.4 PH-39403/Table 11-13

表 2.7.2.2-117 保存期 CKD 患者を対象としたシミュレーションの用量調節基準（解析 15940）

Titration rule	Sub rule	Details
Rule A		Down-titration: Hb ≥ 12.5 g/dL Up-titration: Hb < 11.0 g/dL
Rule B	Rule B1	Down-titration: Hb increase > 1 g/dL and Hb > 11 g/dL at week 4
	Rule B2	Down-titration: Hb increase > 2 g/dL at week 4
	Rule B3	Up-titration: Hb increase < 0.5 g/dL and Hb < 10.5 g/dL at week 4

Source: 5.3.3.5.4 PH-39403/Table 11-15

オプション 1 で Hb のベースライン値が 9～10g/dL である ESA 未治療の保存期 CKD 患者を対象に、開始用量を 25mg 1 日 1 回としてモリデュスタットの治療を開始し、ルール A 又はルール A 及び B に従って用量調節をしたときの 24 週及び 36 週における Hb 値を比較した（表 2.7.2.2-118）。その結果、ルール A のみによる用量調節よりも、ルール A 及び B で用量調節した方がやや Hb 値が高く、目標 Hb 範囲下限を下回る割合も低かった。

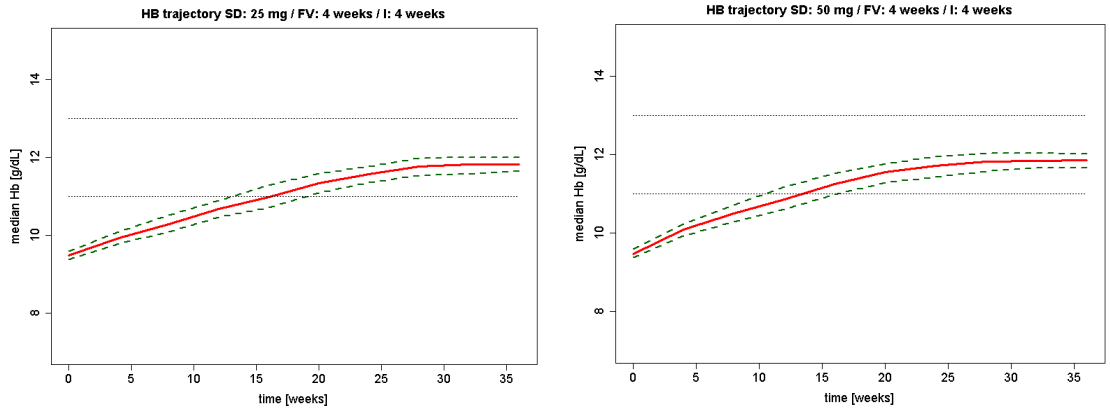
表 2.7.2.2-118　保存期 CKD 患者における評価期間の平均ヘモグロビン量、用量調節回数及び目標 Hb 範囲を外れる割合

	36 week study Option 1 25 mg OD		24 week study Option 1 25 mg OD	
	Rule A	Rule A & B	Rule A	Rule A & B
Average Hb at evaluation period [g/dL]	11.5	11.6	11.2	11.4
Mean number of dose titrations during study (up/down-titrations)	3.4 (2.9/0.4)	3.5 (2.9/0.6)	3.2 (2.9/0.3)	3.3 (2.9/0.4)
Average overshoot rate at evaluation period [%]	7.8	9.3	7.3	7.8
Average undershoot rate at evaluation period [%]	32.0	27.2	43.0	36.3

Source: 5.3.3.5.4 PH-39403/Table 11-16

オプション 1 で Hb のベースライン値が 9～10g/dL である ESA 未治療の保存期 CKD 患者を対象に、用量調節ルール A 及び B に従って開始用量を 25 及び 50mg 1 日 1 回としてシミュレーションしたときの Hb の推移を図 2.7.2.2-46 に示す。開始用量 25 及び 50mg では、目標 Hb 値に到達する期間（中央値）はそれぞれ 16.5 週間及び 14 週間、投与 8 週間後における Hb 値の上昇はそれぞれ 0.82 及び 1.13g/dL、投与後 20～24 週の Hb の平均値は 11.4 及び 11.6g/dL であった。目標 Hb 値に到達する期間は開始用量 25mg に比べ、50mg でわずかに早かったが、Hb が定常状態に達する期間は、開始用量 25 及び 50mg のいずれでも約 27 週間であった。

Starting dose: 25 mg OD (Left) , 50 mg OD (Right) (Rule A&B)



Red line: median Hb; dotted lines: 90%PI of median Hb
Source: 5.3.3.5.4 PH-39403/Figure 11-19

図 2.7.2.2-46　Hb のベースライン値が 9～10g/dL である ESA 未治療の保存期 CKD 患者を対象に、開始用量を 25 及び 50mg、用量調節基準を Rule A 及び B としてシミュレーションしたときの Hb 推移（解析 15940）

オプション 2 では、Hb のベースライン値が 9～10g/dL である ESA 未治療の保存期 CKD 患者を対象に eGFR の値で層別してシミュレーションを行った。eGFR が 30mL/min/1.73m^2 以上の患者に、開始用量 12.5 及び 25mg 1 日 1 回としてシミュレーションしたとき、開始用量 12.5mg では、25mg に比べて 16 週目までの目標 Hb 範囲を下回る割合が高かった。25 及び 50mg を比較したところ、目標 Hb 範囲に入っている患者の割合が 25mg の方が高く、目標上限値を上回る割合も低かった。また、eGFR が 30mL/min/1.73m^2 未満の患者に、25 及び 50mg 1 日 1 回としてシミュレーショ

ンしたとき、目標 Hb 範囲に入っている患者の割合が 50mg の方が高く、目標下限値を下回る割合も低かった。しかし、開始用量 25 及び 50mg 間でみられた目標 Hb 範囲に入っている患者の割合の違いはわずかであった。

Hb のベースライン値が 8～9g/dL である ESA 未治療の保存期 CKD 患者を対象に、開始用量を 25 及び 50mg 1 日 1 回としてシミュレーションしたとき、目標 Hb 値に到達する期間（中央値）はそれぞれ 27～28 週間及び約 25 週間、投与 8 週間後における Hb 値の上昇はそれぞれ 0.89 及び 1g/dL であった。

ESA 治療中の保存期 CKD 患者のシミュレーション

ESA 治療中の保存期 CKD 患者を対象としたシミュレーションの設定を表 2.7.2.2-119 に示す。

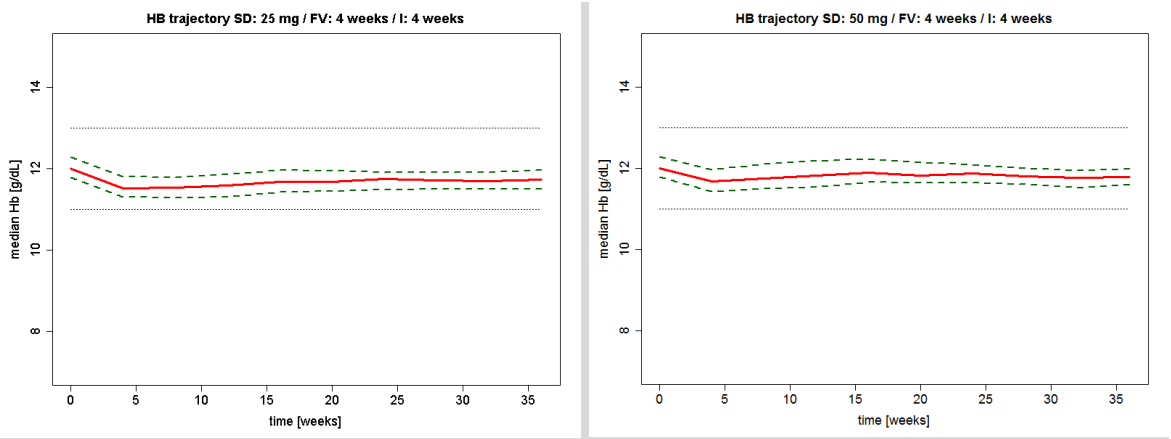
表 2.7.2.2-119 ESA 治療中の保存期 CKD 患者を対象としたシミュレーションの設定（解析 15940）

Simulation settings	Details	
Study design	Option 1	Option 2
Starting dose	25 mg OD	12.5 mg OD: prior darbepoetin dose ≤ 0.1 μg/kg/week 25 mg OD: prior darbepoetin dose 0.1 – 0.25 μg/kg/week 75 mg OD: prior darbepoetin dose ≥ 0.25 μg/kg/week
	50 mg OD	25 mg OD: prior darbepoetin dose ≤ 0.1 μg/kg/week 50 mg OD: prior darbepoetin dose 0.1 – 0.25 μg/kg/week 100 mg OD: prior darbepoetin dose ≥ 0.25 μg/kg/week
First Dose Adaptation Visit (FDAV):	4 weeks	4 weeks
Dose adaptation interval	every 4 weeks after FDAV	every 4 weeks after FDAV
Available dose titration levels [1]	5, 12.5, 25, 50, 75, 100, 150 or 200 mg	5, 12.5, 25, 50, 75, 100, 150 or 200 mg
Titration rule	Rule A	Rule A
Treatment duration	24 weeks or 36 weeks	24 weeks or 36 weeks
Hb target range	11 – 13 g/dL	11 – 13 g/dL

[1] Available dose titration levels were all possible doses used for either up-titration or down-titration according to the dose adaptation rules.
Source: 5.3.3.5.4 PH-39403/Table 11-14

オプション 1 で、ESA 治療中の保存期 CKD 患者を対象に、モリデュスタット 25 又は 50mg に切り替えた時の Hb の推移を図 2.7.2.2-47 に示す。25 及び 50mg に切り替えたときの、投与 24～36 週間後の Hb（平均値）はそれぞれ 11.8 及び 11.9g/dL、投与 4 週間後の Hb の低下（平均値）はそれぞれ 0.4 及び 0.2g/dL であった。いずれの用量でも目標 Hb 値 11～13g/dL を維持しており、投与 24～36 週間後の Hb の中央値は 50mg の方がわずかに高かった。

Option 1: 25 mg OD (Left) and 50 mg OD (Right)



Red line: median Hb; dotted lines: 90%PI of median Hb
Source: 5.3.3.5.4 PH-39403/Figure 11-24

図 2.7.2.2-47　ESA 治療中の保存期 CKD 患者を対象に、開始用量を 25 及び 50mg、用量調節基準を Rule A としてシミュレーションしたときの Hb 推移（解析 15940）

オプション 2 では、ESA 治療中の保存期 CKD 患者を対象に、切り替え前のダルベポエチン用量で層別してシミュレーションを行った。ダルベポエチン用量が 0.1μg/kg／週以下であった患者に、モリデュスタット 25 又は 50mg に切り替えて投与を開始した時の Hb 値をシミュレーションしたところ、50mg の方が目標 Hb 範囲の下限を下回る割合が低くなるが、上限を上回る割合が高くなる結果が得られた。目標 Hb 範囲に入っている割合は 25mg の方がやや高かった。ダルベポエチン用量が 0.1～0.25μg/kg／週であった患者に、モリデュスタット 25 又は 50mg に切り替えて投与を開始した時の Hb 値をシミュレーションしたところ、25 及び 50mg ではほぼ同様のシミュレーション結果が得られた。なお、50mg の方が目標 Hb 範囲の下限を下回る割合がわずかに低くなる傾向がみられた。ダルベポエチン用量が 0.25μg/kg／週以上であった患者に、モリデュスタット 25、50 又は 75mg に切り替えて投与を開始した時の Hb 値をシミュレーションしたところ、75mg では他の用量に比べて、目標 Hb 範囲の下限を下回る割合が低いものの、目標 Hb 範囲の上限を上回る割合が高かった。25mg と 50mg を比較すると、50mg の方が目標 Hb 範囲の下限を下回る割合が低かった。

ESA 未治療の血液透析 CKD 患者のシミュレーション

ESA 未治療の血液透析 CKD 患者を対象とした第Ⅱ相試験は実施していない。そこで、ESA 治療中の血液透析 CKD 患者から得られた SC_{50} データ及び赤血球寿命を用いることとした。その他のシミュレーションの設定を表 2.7.2.2-120 に示した。

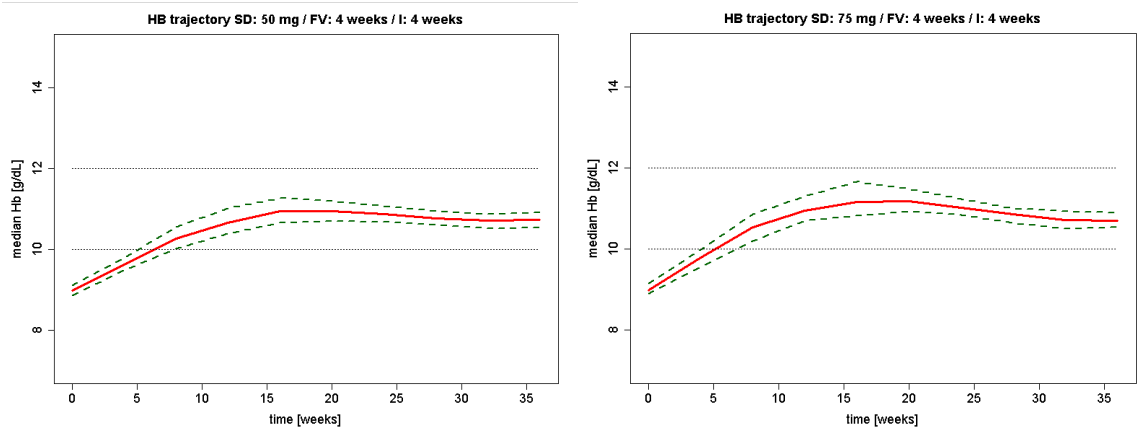
表 2.7.2.2-120 ESA 未治療の血液透析 CKD 患者を対象としたシミュレーションの設定（解析 15940）

Simulation ettings	Details
Study design	
Starting dose	Option 1: 50 mg OD Option 2: 75 mg OD Option 3: 150 mg OD
First Dose Adaptation Visit (FDAV):	4 weeks
Dose adaptation interval	every 4 weeks after FDAV
Available dose titration steps [1]	5, 12.5, 25, 50, 75, 100, 150 or 200 mg
Titration rule [2]	Rule A
Treatment duration	36 weeks
Hb naïve baseline	8.5 - 9.5 g/dL
Hb target range	10 – 12 g/dL

[1] Available dose titration levels were all possible doses used for either up-titration or down-titration according to the dose adaptation rules.
[2] Rule A: Down-titration: Hb ≥ 12 g/dL; Up-titration: Hb < 10 g/dL
Source: 5.3.3.5.4 PH-39403/Table 11-21

ESA 未治療の血液透析 CKD 患者を対象に、赤血球寿命を 75 日、開始用量を 50 及び 75mg 1 日 1 回としてシミュレーションしたときの Hb の推移を図 2.7.2.2-48 に示す。開始用量 50 及び 75mg では、目標 Hb 値に到達する期間（中央値）はそれぞれ 6.5 及び 5 週間、投与後 24～36 週の Hb の平均値はいずれも 10.8g/dL であった。ESA 未治療の保存期 CKD 患者に比べ、Hb の上昇が急であったが、これは試験 16208 より推定された 75 日間という短い赤血球寿命によるものと考えられた。血液透析 CKD 患者の赤血球寿命は一般的な値として、赤血球寿命を 90 日に設定し、再度シミュレーションを行った（図 2.7.2.2-49）。投与後 24～36 週の Hb 値に違いは見られなかったが、目標 Hb 範囲までに到達する期間は、開始用量 50 及び 75mg でそれぞれ 8.5 及び 6.5 週間であり、いずれの条件においても開始用量 50mg では 75mg と比較して、目標 Hb 範囲までに到達する期間が 1.5～2 週間延長すると予測された（Source: 5.3.3.5.4 PH-39403/Figure 11-30）。

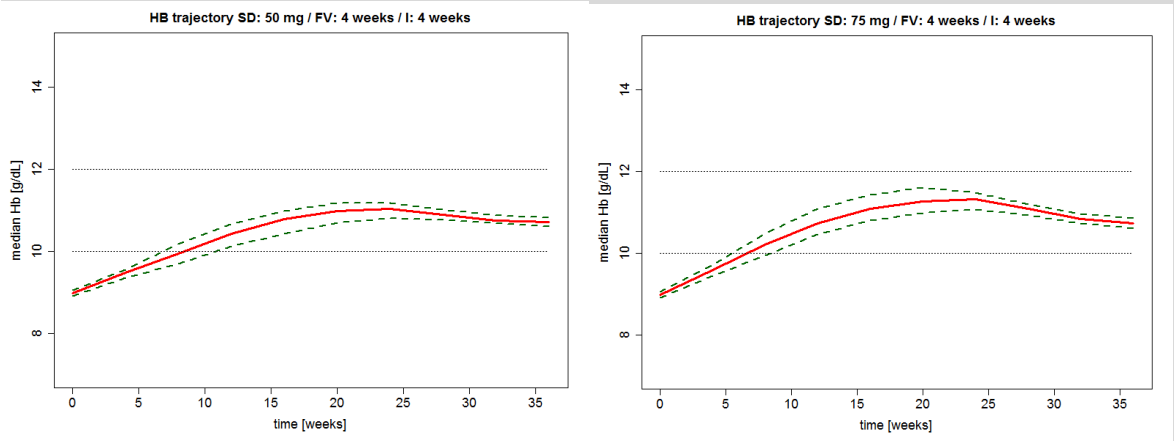
50 mg OD (Left) and 75 mg OD (Right) (Rule A)



Red line: median Hb; dotted lines: 90% PI of median Hb
Source: 5.3.3.5.4 PH-39403/Figure 11-29

図 2.7.2.2-48　ESA 未治療の血液透析 CKD 患者を対象に、赤血球寿命を 75 日、開始用量を 50 及び 75mg としてシミュレーションしたときの Hb 推移（解析 15940）

50 mg OD (Left) and 75 mg OD (Right) (Rule A)



Red line: median Hb; dotted lines: 95% PI of median Hb
Source: 5.3.3.5.4 PH-39403/Figure 11-30

図 2.7.2.2-49　ESA 未治療の血液 CKD 患者を対象に、赤血球寿命を 90 日、開始用量を 50 及び 75mg としてシミュレーションしたときの Hb 推移（解析 15940）

ESA 治療中の血液透析 CKD 患者のシミュレーション

ESA 治療中の血液透析 CKD 患者を対象としたシミュレーションの設定を表 2.7.2.2-121 に示した。

表 2.7.2.2-121 ESA 治療中の血液透析 CKD 患者を対象としたシミュレーションの設定（解析 15940）

Simulation Settings	Details		
Study design	Option 1	Option 2	Option 3
Starting dose	75 mg OD	50 mg OD: prior epoetin dose ≤ 50 IU/kg/week; 75 mg OD: prior epoetin dose 50-100 IU/kg/week; 100 mg OD: prior epoetin dose 100-150 IU/kg/week; 150 mg OD: prior epoetin dose ≥ 150 IU/kg/week	50 mg OD: prior epoetin dose ≤ 50 IU/kg/week; 75 mg OD: prior epoetin dose 50-150 IU/kg/week; 150 mg OD: prior epoetin dose ≥ 150 IU/kg/week
First Dose Adaptation Visit (FDAV):	4 weeks	4 weeks	4 weeks
Dose adaptation interval	every 4 weeks after FDAV	every 4 weeks after FDAV	every 4 weeks after FDAV
Available dose titration steps [1]	5, 12.5, 25, 50, 75, 100, 150 or 200 mg	5, 12.5, 25, 50, 75, 100, 150 or 200 mg	5, 12.5, 25, 50, 75, 100, 150 or 200 mg
Titration rule [2]	Rule A	Rule A	Rule A
Treatment duration	36 weeks	36 weeks	36 weeks
Hb target range	10 – 12 g/dL	10 – 12 g/dL	10 – 12 g/dL

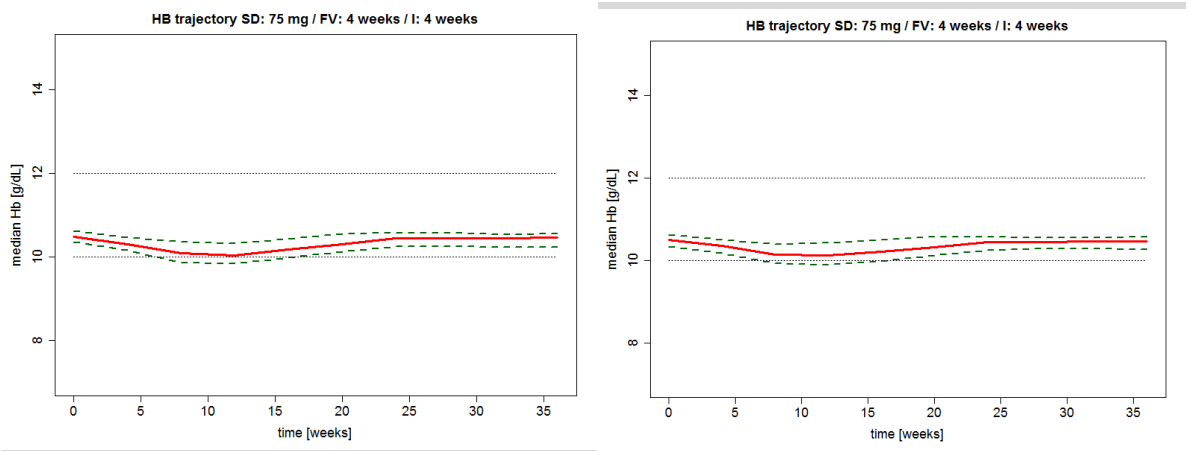
[1] Available dose titration levels were all possible doses used for either up-titration or down-titration according to the dose adaptation rules.

[2] Rule A: Down-titration: Hb ≥ 12 g/dL; Up-titration: Hb < 10 g/dL

Source: 5.3.3.5.4 PH-39403/Table 11-20

ESA 治療中の血液 CKD 患者を対象に、オプション 1 及び 3 でシミュレーションした時の Hb の推移を図 2.7.2.2-50 に示す。オプション 1 及び 3 では、Hb のベースライン値（中央値）はいずれも 10.5g/dL、投与後 24～36 週の Hb の平均値はいずれも 10.3g/dL であり、いずれのオプションでも投与後 24～36 週の Hb は目標 Hb 範囲を維持していた。オプション 1 に比べオプション 3 で、投与後 8～12 週の Hb の低下の程度が小さかった。

Option 1 (Left) and Option 3 (Right) (Rule A)



Red line: median Hb; dotted lines: 95% PI of median Hb
Source: 5.3.3.5.4 PH-39403/Figure 11-28

図 2.7.2.2-50　ESA 治療中の血液 CKD 患者を対象に、Study design を Option 1 及び 3、開始用量を 75mg としてシミュレーションしたときの Hb 推移（解析 15940）

ESA 治療中の血液透析 CKD 患者を対象に、オプション 1 及び 3 でシミュレーションしたときの評価期間 24 週（20～24 週間）及び 36 週（24～36 週間）における Hb 値を比較した（表 2.7.2.2-122）。その結果、オプション 3 では用量調節回数がやや低かったが、目標 Hb 範囲を外れる割合は同程度であった。

表 2.7.2.2-122　ESA 治療中の血液透析 CKD 患者における評価期間の平均ヘモグロビン量、用量調節回数及び目標 Hb 範囲を外れる割合（解析 15940）

	36-week study		24-week study	
	Option 1	Option 3	Option 1	Option 3
Average Hb Week at evaluation period [g/dL]	10.3	10.3	10.3	10.3
Mean number of dose titrations during study (up/downtitrations)	2.0 (1.5/0.4)	1.8 (1.3/0.5)	1.9 (1.5/0.4)	1.8 (1.3/0.5)
Average overshoot rate at evaluation period [%]	0.1	0.4	1.7	2.5
Average undershoot rate at evaluation period [%]	30.7	31.3	33.8	33.8

Source: 5.3.3.5.4 PH-39403/Table 11-22

結論：

- 腎性貧血を有する保存期 CKD 患者及び ESA 治療中の血液透析 CKD 患者におけるモリデュスタットの薬物動態と EPO の関係は、PK-EPO モデルにより記述可能であった。
- セミメカニズムベース EPO-Hb モデル及び単純化した EPO-Hb モデルによって、保存期 CKD 患者でのモリデュスタットの固定用量試験（試験 15141）又は Hb 目標濃度維持試験（保存期 CKD 患者での試験 15261 及び血液透析患者での試験 16208）での EPO と Hb の関係を記述できた。

- 腎性貧血を有する保存期 CKD 患者では、eGFR のベースライン値のみが、IC_{50} に対する有意な共変量であり、民族の影響はみられなかった。日本人患者と白人患者の間の IC_{50} の差は、eGFR のベースライン値が試験に組み入れられた日本人で高かったことに起因した。

- ESA 治療中の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者では、試験前のダルベポエチン用量（μg/kg／週）のみが、SC_{50} に対する有意な共変量であった。

- モリデュスタットの HIF 分解阻害による EPO 産生刺激作用は、血液透析患者に比べ保存期 CKD 患者でより顕著であった。

- 腎性貧血を有する血液透析 CKD 患者では、試験前に投与されたエポエチンによる Hb の持ち越し効果のみが、SC_{50} に対する有意な共変量であった。

- モデルによるシミュレーションの結果、日本人保存期 CKD 患者を対象とした 36 週間の試験では、目標 Hb 値を 11～13g/dL とする腎性貧血の改善には、モリデュスタットの開始用量として 25mg 1 日 1 回で十分であることが示された。ESA 療法中の日本人血液透析 CKD 患者を対象とした 24～36 週間の維持試験では、目標 Hb 値を 10～12g/dL とするためには、モリデュスタットの開始用量を 75mg 1 日 1 回とすることでおおむね十分であることが示唆された。

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）

参照項目：5.3.3.5.5 R-13052

第Ⅲ相試験の 5 試験（試験 19349、19350、19351、19352 及び 19353）で得られたデータを用いて、モリデュスタットの母集団薬物動態解析を実施した。本解析では、日本人保存期、血液透析及び腹膜透析 CKD 患者での母集団薬物動態モデルを構築し、被験者間のばらつきを説明し得る共変量を特定し、特定された共変量がモリデュスタットの薬物動態へ及ぼす影響の程度を検討すると共に、次に実施する PKPD 解析（2.7.2.2.7.5）で用いる薬物動態パラメータを推定することを目的とした。

解析に使用したデータの内訳：

本解析で用いた各試験のデータの内訳を表 2.7.2.2-123 に示す。合計 393 例の患者から得られた 1078 検体のデータを解析に用いた。対象患者の年齢中央値（範囲）は 68 歳（32～91 歳）、体重中央値（範囲）は 58.8kg（40.6～99.6kg）であった（表 2.7.2.2-124）。

表 2.7.2.2-123 解析に用いた各試験のモリデュスタット濃度データの概要（解析 20044）

Study	Patients	Observations used in model development	Observations excluded due to below quantitation limit
# 19349	82	208	5
# 19350	82	225	4
# 19351	25	83	5
# 19352	153	396	13
# 19353	51	166	4
All studies	393	1078	31

Source: 5.3.3.5.5 R-13052/Table 13-1

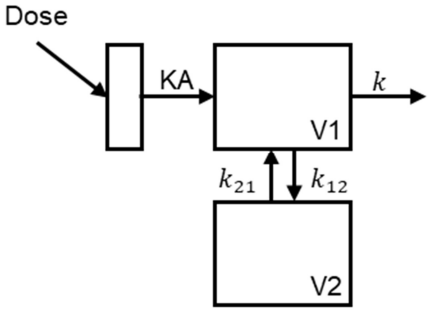
表 2.7.2.2-124 解析対象被験者の人口統計学的特性及び背景データ（解析 20044）

Covariate / unit	Category/ Statistic	Study					
		19349	19350	19351	19352	19353	All
	N	82	82	25	153	51	393
Gender n (%)	Male	50 (61)	45 (54.9)	15 (60)	91 (59.5)	32 (62.7)	233 (59.3)
	Female	32 (39)	37 (45.1)	10 (40)	62 (40.5)	19 (37.3)	160 (40.7)
Body Weight (kg)	Min	42.2	40.8	40.6	41.3	41.2	40.6
	Max	89.8	99.6	79.4	92.1	87.1	99.6
	Median	61.1	59.7	58.5	57.7	61	58.8
	Mean	61.1	60.7	59.3	58.5	62.4	60.1
	SD	10	11.3	11.6	10.2	11.5	10.7
BMI (kg/m^2)	Min	16.9	16.8	17.4	15.9	16.8	15.9
	Max	34.6	36.3	29.2	33.7	34	36.3
	Median	23.9	23.4	22.2	22	23.6	22.9
	Mean	24	23.8	22.6	22.6	24.1	23.3
	SD	3.5	3.7	3.3	3.3	3.7	3.5
Age (years)	Min	48	34	45	32	34	32
	Max	88	91	86	86	85	91
	Median	72	69.5	67	66	67	68
	Mean	72.1	69	65.9	66.2	63.3	67.6
	SD	9.3	10.3	10.3	10.3	11.3	10.6
estimated Glomerular Filtration Rate ($mL/min/1.73m^2$)	Min	6.9	5.5	2.9	2.5	2.6	2.5
	Max	47.4	55.9	6.6	8.4	10.5	55.9
	Median	16.9	14.8	4.2	4	4.2	5.5
	Mean	19	18.6	4.4	4.2	4.4	10.4
	SD	8.6	10.7	0.9	1.1	1.3	9.5
Cystatin C (μg /L)	Min	1410	1270	--	--	--	1270
	Max	4880	5270	--	--	--	5270
	Median	2905	3085	--	--	--	3030
	Mean	2967.4	3048.7	--	--	--	3008
	SD	876.8	930.3	--	--	--	902.1
Aspartate aminotransferase (U/L)	Min	7	10	6	4	6	4
	Max	51	49	23	31	32	51
	Median	18	19	12	13	14	15
	Mean	18.8	19.9	12.4	13.8	14.8	16.1
	SD	7.3	7.3	3.8	5.7	5.7	6.9
Alanine aminotransferase (U/L)	Min	6	5	6	4	6	4
	Max	46	64	23	36	36	64
	Median	12.5	12.5	11	10	12	11
	Mean	14.3	15.2	11.3	11.6	13.9	13.2
	SD	7.5	8.9	4.3	6	6.9	7.2
Total Bilirubin (mg/dL)	Min	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	Max	1.2	0.9	0.5	0.6	0.6	1.2
	Median	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3
	Mean	0.4	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3
	SD	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1

Source: 5.3.3.5.5 R-13052/Table B-3, B-4

母集団薬物動態モデル：

解析に使用した構造モデルを図 2.7.2.2-51 に示す。基本モデルは、一次吸収過程を含む 2－コンパートメントモデルで記述された。被験者間変動は、分布容積 V1 及びクリアランス CL に組み込んだ。



$k = {CL}/{V1},$
$k_{12} = {Q}/{V1},$
$k_{21} = {Q}/{V2},$

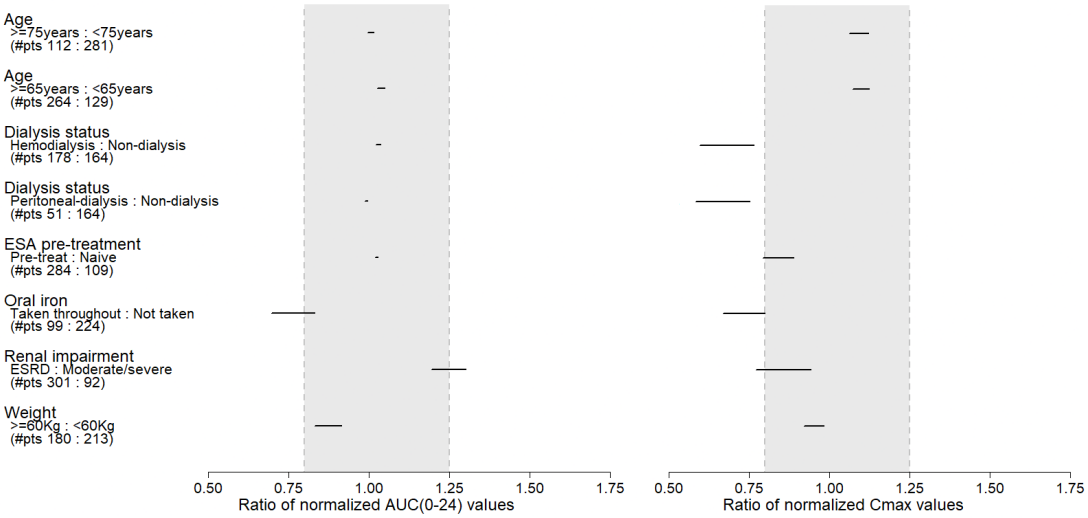
KA (K_a): absorption rate constant; V1 and V2 volume of distribution for central and peripheral compartments, respectively; knm: rate constants between central and peripheral compartments; k: elimination rate constant; CL: clearance; Q is the intercompartmental clearance.
Source: 5.3.3.5.5 R-13052/Figure 13-1

図 2.7.2.2-51 母集団薬物動態解析の構造モデル（解析 20044）

母集団薬物動態パラメータ：

共変量解析

カテゴリの頻度が 15%未満となる因子を除くすべての共変量は、分布容積 V1 と CL の被験者間変動への影響について検討された。選択された共変量モデルでは、V1 は、保存期 CKD 患者と比較して透析患者で約 4 倍高かった。体重及び血清シスタチン C が CL の共変量であることが特定され、体重が増えるほど CL は大きく、血清シスタチン C 値が増加するほど CL は減少することが明らかとなった。また、経口鉄剤を服用している場合には、相対的バイオアベイラビリティが約 26%低下することが示された。その一方で、モリデュスタットの投与タイミング（絶食下又は食後）は、吸収速度及び相対的バイオアベイラビリティのいずれにおいても、有意な共変量ではなかった。特定された共変量及び関心のある背景因子がモリデュスタットの曝露量に及ぼす影響を検討した結果を図 2.7.2.2-52 に示した。



The solid black bars indicate the model predicted 90%CI of the ratios of AUC(0-24)/D and C_{max}/D for a typical patient according to the specified category displayed on the left. The 90% CI was obtained from a simulation exercise where all IIV was set to zero, patient individual covariate values were used and parameter uncertainty were sampled from a bootstrap. The grey shaded region represents the equivalence range from 0.8 to 1.25.

Source: 5.3.3.5.5 R-13052/Figure 13-5, 13-6

図 2.7.2.2-52 曝露量に及ぼす背景因子の影響（解析 20044）

適格性が判断されたモデルを最終モデルとした。最終モデルでの母集団薬物動態パラメータの推定値を表 2.7.2.2-125 に示す。

表 2.7.2.2-125 最終モデルのパラメータの推定値（解析 20044）

Parameter	Unit	Estimate	RSE [%]	LLCI	ULCI	Description
Fixed effects (THETA)						
KA	h^{-1}	0.508	8.91	0.420	0.597	Absorption rate constant for typical patient
[1]CL_{pop}	L/h	28.861	4.30	26.431	31.291	Clearance for a typical patient
[1]$V1_{pop}$	L	53.243	14.65	37.955	68.531	Volume of distribution for the central compartment
[1]Q	L/h	13.065	11.17	10.204	15.927	Inter-compartment exchange between central and peripheral compartments.
[1]V2	L	360.672	9.57	293.052	428.292	Volume of distribution for the peripheral compartment
θ_{DIAL}	-	-0.740	7.21	-0.845	-0.636	Parameter describing the influence of categorization of dialysis/non-dialysis on volume of distribution of central compartment
θ_{WGHT}	kg^{-1}	0.578	17.30	0.382	0.774	Parameter describing the influence of weight on CL
θ_{CYST0}	$(\mu g/L)^{-1}$	-2.72E-04	11.56	-3.34E-04	-2.11E-04	Parameter describing the influence of baseline cystatin-C on CL
$\theta_{CMOCATI1}$	-	-0.262	14.48	-0.337	-0.188	Parameter describing the influence of oral iron prescription during treatment, on CL
Random effects: Inter-individual variability (OMEGA)						
V1 (ω^2)	-	1.455	20.82	0.861	2.049	Inter-individual variability on V_1
V1 (CV)[2]	%	181.27		116.90	260.03	
V1 (Sh)[3]	%	39.98				
CL (ω^2)	-	0.029	44.79	0.003	0.054	Inter-individual variability on CL
CL (CV)[2]	%	17.03		5.91	23.48	
CL (Sh)[3]	%	47.12				
Residual error (SIGMA)						
Err_{early} (σ^2)	-	0.969	11.97	0.742	1.196	Proportional residual error
Err_{early} (CV)[4]	%	98.438		86.119	109.379	for the Absorption phase
Err_{late} (σ^2)	-	0.329	13.26	0.243	0.414	Proportional residual error
Err_{late} (CV)[4]	%	57.338		49.326	64.360	for the distribution and elimination phase.

LLCI = lower limit of 95% confidence interval (estimate - 1.96·SE)
ULCI = upper limit of 95% confidence interval (estimate + 1.96·SE)
RSE = relative standard error (100·SE/estimate)
[1] Apparent PK parameter, equivalent to CLpop/F and V1pop/F
[2] The coefficient of variation (CV) is calculated as 100·SQRT(EXP [$OMEGA^2$]-1).
[3] Shrinkage (Sh) calculated as 100·(1-standard deviation of individual eta estimates/ω)
[4] The coefficient of variation (CV) for SIGMA is calculated as 100·SQRT ($SIGMA^2$).
Source: 5.3.3.5.5 R-13052/Table 13-7

結論：

- ESA 未治療及び ESA 治療中の保存期 CKD 患者、血液透析患者及び腹膜透析患者におけるモリデュスタットの薬物動態は、一次吸収及び一次消失過程を伴う 2－コンパートメントモデルで適切に記述可能であった。

- 共変量解析の結果、血清シスタチン C の増加で表される腎機能の低下は、保存期 CKD 患者の CL の低下と関連し、体重の増加に伴い、CL は増加することが示された。分布容積は、保存期 CKD 患者よりも血液透析/腹膜透析患者の方が約 4 倍高かった。投与タイミング（絶食下又は食後）の違いはバイオアベイラビリティとの関係が見られなかったのに対し、治療中に経口鉄剤を服用していた患者では、モリデュスタットのバイオアベイラビリティが約 26%減少した。

- 特定された共変量及び関心のある背景因子を持つ患者集団における薬物動態の差異を検討したところ、年齢、体重、透析有無（保存期 CKD 患者又は血液透析患者、腹膜透析患者）、ESA 前治療の有無、血清シスタチン C、経口鉄剤の服用有無のいずれも、AUC に及ぼす影響は大きくなかった。しかしながら、血液透析及び腹膜透析患者のモリデュスタットの C_{max} は、保存期 CKD 患者と比較した場合、0.8 を下回ると予想された。

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）

参照項目：5.3.3.5.6 R-13053

第Ⅲ相試験の 5 試験（試験 19349、19350、19351、19352 及び 19353）で得られたデータを用いて、母集団 PKPD 解析を実施した。本解析では、日本人保存期、血液透析及び腹膜透析 CKD 患者での母集団 PK-EPO モデル、EPO-Hb モデルを構築し、EPO 及び Hb 値の経時的変化及び EPO 及び Hb 値の反応のばらつきを説明し得る共変量の特定を探索すると共に、これらの患者における投与アルゴリズムの検討の一助とすることを目的とした。

解析に使用したデータの内訳：

本解析で用いた各試験のデータの内訳を表 2.7.2.2-126 及び表 2.7.2.2-127 に示す。合計 393 例の患者から得られた 769 検体の EPO データ、5239 検体の網状赤血球データ、6524 検体の Hb データを解析に用いた。

表 2.7.2.2-126 PK-EPO モデル解析に用いた各試験の血清中 EPO データの概要（解析 20047）

Study	Patients	Observations used in model development	Observations excluded[a]
# 19349	82	148	10
# 19350	82	158	8
# 19351	25	61	8
# 19352	153	275	31
# 19353	51	127	11
All studies	393	769	68

a All observations at greater than 48 hours after the preceding dose were excluded from the analysis.

Source: 5.3.3.5.6 R-13053/Table 13-1

表 2.7.2.2-127 EPO-Hb モデル解析に用いた各試験のデータの概要（解析 20047）

Study	Patients	Reticulocyte observations used in model development	Reticulocyte observations excluded[a]	Hb observations used in model development	Hb observations excluded[a]
# 19349	82	900	0	1135	0
# 19350	82	927	0	1152	0
# 19351	25	173	25	322	113
# 19352	153	2704	0	3131	0
# 19353	51	535	0	784	0
All studies	393	5239	25	6524	113

a Sample taken ouside the planned 7-12h window at 12.4h after dose.

Source: 5.3.3.5.6 R-13053/Table 13-3

薬物動態－エリスロポエチン（PK-EPO）モデル

PK-EPO モデルは、解析 15940 の試験 15141 及び 15261 で得られた保存期 CKD 患者を対象に構築したモデルを用いることとし、第Ⅲ相試験の 5 試験の全データを併合して解析を行った。

母集団薬力学パラメータ：

基本モデルとして適格性が判断された PK-EPO モデルのパラメータの推定値を表 2.7.2.2-128 に示す。

表 2.7.2.2-128 保存期 CKD 患者、血液透析及び腹膜透析患者における基本 PK-EPO モデルのパラメータ推定値（解析 20047）

Parameter	Unit	Estimate	RSE [%]	LLCI	ULCI	Description
Fixed effects (THETA)						
k_4	h^{-1}	0.32 FIX	-	-	-	Degradation rate of HIF
k_5	h^{-1}	0.32 FIX	-	-	-	Degradation rate of EPO mRNA
k_6	h^{-1}	0.291 FIX	-	-	-	Degradation rate of EPO
SLP_1	-	2.87 FIX	-	-	-	Slope of the HIF stimulus effect on EPO mRNA production
SLP_2	-	2.87 FIX	-	-	-	Slope of the EPO mRNA stimulus effect on EPO production
IC_{50}	µg/L	2950	13.36	2178	3722	Molidustat concentration to reach 50% inhibition of HIF degradation
$grad$	µg/h·L	-0.00124	13.87	-0.00145	-0.00126	Gradient of the EPO_0 reduction over time during treatment
Random effects: Inter-individual variability (OMEGA)						
IC_{50} (ω^2)	-	3.98	13.87	2.90	5.06	Inter-individual variability of IC_{50}
IC_{50} (CV)[2]	%	724.7		414.4	1251	
IC_{50} (Sh)[3]	%	42.48				
Residual error (SIGMA)						
Proportional error (σ^2)	-	0.21	7.62	0.179	0.241	Proportional residual error of EPO
Proportional error (CV)[4]	%	45.8		42.3	49.1	

LLCI = lower limit of 95% confidence interval (estimate - 1.96·SE)
ULCI = upper limit of 95% confidence interval (estimate + 1.96·SE)
RSE = relative standard error (100·SE/estimate)
[1] Apparent PK parameter, equivalent to CL_{pop}/F and V/F
[2] The coefficient of variation (CV) is calculated as 100·SQRT (EXP [$OMEGA^2$]-1)
[3] Shrinkage (Sh) calculated as 100·(1-standard deviation of individual eta estimates/ω)
[4] The coefficient of variation (CV) for SIGMA is calculated as 100·SQRT ($SIGMA^2$)
Source: 5.3.3.5.6 R-13053/Table 13-4

共変量解析：

HIF 分解を 50%抑制するモリデュスタット濃度（IC_{50}）に対する大きなシュリンケージが認められたことから、データとしては不十分であると考え、PK-EPO モデルにおける計画した共変量探索は実施しなかった。

構築した基本モデルで得られた個々の推定値をその後の EPO-Hb モデルに用いた。

EPO-Hb モデル

EPO-Hb モデルは、解析 15940 の試験 15141 及び 15261 で得られた保存期 CKD 患者を対象に構築したモデルを用い、保存期 CKD 患者（試験 19349 及び 19350）及び透析患者（試験 19351、19352 及び 19353）のそれぞれの対象患者ごとに解析を行った。

保存期 CKD 患者における解析

母集団薬力学パラメータ：

共変量解析

S_{EPO} で表される EPO による網状赤血球形成の刺激作用のパラメータについて共変量解析を行った（表 2.7.2.2-129）。

$$Stim = 1 + S_{EPO} \cdot \Delta EPO$$

共変量解析の結果、ベースラインの血清シスタチン C によって最もよく説明される腎機能が、EPO による網状赤血球形成の刺激作用と関連していることが示された。血清シスタチン C の増加に伴い、EPO による刺激作用は減少することが示唆された。それ以外の背景因子については、共変量として選択されなかった。

表 2.7.2.2-129 保存期 CKD 患者における最終 EPO-Hb モデルのパラメータ推定値（run1009）（解析 20047）

Parameter	Unit	Estimate	RSE [%]	LLCI	ULCI	Description
Fixed effects (THETA)						
RET_0	G/L	39.8	2.29	38.0	41.6	Baseline reticulocyte
Hb_0 naïve	g/dL	9.81	0.88	9.64	9.98	Naïve baseline hemoglobin of patients in study 19349
T_{P0}	hour	138 FIX	-	-	-	Delay of feedback inhibition
T_{P1}	hour	250.0	8.96	206.1	293.9	Lifespan of P1
T_{P2}	hour	= T_{P1}	-	-	-	Lifespan of P2
T_R	hour	30.7	12.3	23.3	38.1	Lifespan of reticulocyte
S_{EPO}	-	0.164	10.12	0.131	0.197	Effect of EPO on reticulocyte formation
$IRET_{50}$	g/L	38.7 FIX	-	-	-	Reticulocyte to reach 50% of the maximum inhibitory effect of erythropoiesis
DELHB	g/dL	1.28	6.04	1.13	1.43	ESA-induced increase of Hb from naïve baseline in study 19350
t_{half} of k_{decay}	hour	1370	13.3	1013	1727	Half-life of first order decay of ESA induced matured red blood cells in study 19350
θ_{CYST0}	-	-6.42E-04	18.07	-8.69E-04	-4.15E-04	Parameter describing the influence of cystatin C on S_{EPO}

表 2.7.2.2-129 保存期 CKD 患者における最終 EPO-Hb モデルのパラメータ推定値（run1009）（解析 20047）（続き）

Parameter	Unit	Estimate	RSE [%]	LLCI	ULCI	Description
Random effects: Inter-individual variability (OMEGA)						
RET_0 (ω^2)	-	0.0782	15.2	0.0549	0.102	Inter-individual variability of RET_0
RET_0 (CV)[a]	%	28.5		23.8	32.7	
RET_0 (Sh)[b]	%	3.31				
Hb_0 naïve (ω^2)	-	0.00496	15.2	0.00348	0.00644	Inter-individual variability of Hb_0 naïve
Hb_0 naïve (CV)[a]	%	7.05		5.91	8.04	
Hb_0 naïve (Sh)[b]	%	6.72				
S_{EPO} (ω^2)	-	1.35	14.59	0.964	1.74	Inter-individual variability of S_{EPO}
S_{EPO} (CV)[a]	%	169		127	216	
S_{EPO} (Sh)[b]	%	6.40				
DELHB (ω^2)	-	0.154	28.1	0.0691	0.239	Inter-individual variability of DELHB
DELHB (CV)[a]	%	40.8		26.8	51.9	
DELHB (Sh)[b]	%	19.3				
Residual error (SIGMA)						
RET error (σ^2)	-	0.0599	8.50	0.0499	0.0699	Proportional residual error of reticulocyte
RET error (CV)[c]	%	24.5		22.3	26.4	
Hb error (σ^2)	-	0.41	6.90	0.355	0.465	Additive residual error of Hb
Hb error (CV)[d]	%	6.40		5.95	6.82	

LLCI = lower limit of 95% confidence interval (estimate - 1.96·SE).

ULCI = upper limit of 95% confidence interval (estimate + 1.96·SE).

RSE = relative standard error (100·SE/estimate).

a The coefficient of variation (CV) is calculated as 100·SQRT(EXP [$OMEGA^2$]-1).

b Shrinkage (Sh) calculated as 100·(1-standard deviation of individual eta estimates/ω).

c The coefficient of variation (CV) for SIGMA (proportional) is calculated as 100·SQRT ($SIGMA^2$).

d The coefficient of variation (CV) for SIGMA (additive) is calculated as 100·SQRT (SIGMA/10). An Hb value of 10g/dL is chosen as a representative value for the CV.

Source: 5.3.3.5.6 R-13053/Table 13-6

<u>血液透析及び腹膜透析患者における解析</u>

母集団薬力学パラメータ：

EPO による網状赤血球形成の刺激作用のパラメータ（S_{EPO}）について、ESA 未治療患者の方が ESA 治療中よりも高いことが示唆されたが、ESA 未治療透析患者は 15%未満であったため、共変量解析では検討されないことから、ESA 未治療及び治療中患者の S_{EPO} の違いを S_{EPO}naive 及び S_{EPO}ESA として基本モデルに組み込むこととした（表 2.7.2.2-130）。

<u>共変量解析</u>

ESA 未治療透析患者は 15%未満であったため、これらの患者に対する共変量解析は実施せず、ESA 治療中の透析患者における EPO による網状赤血球形成の刺激作用のパラメータ（S_{EPO}ESA）について共変量解析を行った。その結果、前治療の ESA 用量（中央値以下／中央値超）が EPO による網状赤血球形成の刺激作用に影響を及ぼすことが示唆され、ESA 用量の高いグループの方が EPO による作用が低かった。それ以外の背景因子については、共変量として選択されなかった。

表 2.7.2.2-130 透析患者における最終 EPO-Hb モデルのパラメータ推定値（run3104）（解析 20047）

Parameter	Unit	Estimate	RSE [%]	LLCI	ULCI	Description
Fixed effects (THETA)						
RET_0	G/L	36.1	2.43	34.4	37.8	Baseline reticulocyte
Hb_0 naïve	g/dL	8.8	1.94	8.46	9.14	Baseline hemoglobin of ESA naïve patients
T_{P0}	hour	138 FIX	-	-	-	Delay of feedback inhibition
T_{P1}	hour	184	11.9	141.1	226.9	Lifespan of P1
T_{P2}	hour	= T_{P1}	-	-	-	Lifespan of P2
T_R	hour	46	23.5	24.8	67.2	Lifespan of reticulocyte
S_{EPO}naive	-	0.123	34.0	0.0411	0.205	Effect of EPO on reticulocyte formation for ESA naïve patients
S_{EPO}ESA	-	0.0669	19.7	0.0410	0.0928	Effect of EPO on reticulocyte formation for ESA pretreated patients
$IRET_{50}$	g/L	38.7 FIX	-	-	-	Reticulocyte to reach 50% of the maximum inhibitory effect of erythropoiesis
DELHB	g/dL	0.364	26.3	0.176	0.552	ESA-induced increase of Hb from naïve baseline in ESA pretreated patients
t_{half} of k_{decay}	hour	1358 FIX	-	-	-	Half-life of first order decay of ESA induced matured red blood cells in ESA pre-treated patients
$\theta_{ESADOSE}$	-	-0.804	8.71	-0.941	-0.667	Parameter describing the influence of prior ESA dose level on S_{EPO}ESA
Random effects: Inter-individual variability (OMEGA)						
RET_0 (ω^2)	-	0.0985	11.5	0.0764	0.121	Inter-individual variability of RET_0
RET_0 (CV)[a]	%	32.2		28.2	35.8	
RET_0 (Sh)[b]	%	3.54				
Hb_0 naïve (ω^2)	-	0.00803	29.8	0.00335	0.0127	Inter-individual variability of Hb_0 naïve
Hb_0 naïve (CV)[a]	%	8.98		5.79	11.3	
Hb_0 naïve (Sh)[b]	%	9.01				
S_{EPO}naive (ω^2)	-	1.53	23.9	0.813	2.25	Inter-individual variability of S_{EPO}naive
S_{EPO}naive (CV)[a]	%	190.2		112.0	290.9	
S_{EPO}naive (Sh)[b]	%	8.16				
S_{EPO}ESA (ω^2)	-	3.99	14.8	2.83	5.15	Inter-individual variability of S_{EPO}ESA
S_{EPO}ESA (CV)[a]	%	728.4		400.1	1307	
S_{EPO}ESA (Sh)[b]	%	16.1				
DELHB (ω^2)	-	1.88	24.4	0.982	2.78	Inter-individual variability of DELHB
DELHB (CV)[a]	%	235.7		129.3	388.4	
DELHB (Sh)[b]	%	24.2				
Residual error (SIGMA)						
RET error (σ^2)	-	0.0853	5.7	0.0758	0.0948	Proportional residual error of reticulocyte
RET error (CV)[c]	%	29.2		27.5	30.8	
Hb error (σ^2)	-	0.744	6.34	0.0758	0.0948	Additive residual error of Hb
Hb error (CV)[d]	%	29.2		27.5	30.8	

LLCI = lower limit of 95% confidence interval (estimate - 1.96·SE).

ULCI = upper limit of 95% confidence interval (estimate + 1.96·SE).

RSE = relative standard error (100·SE/estimate).

a The coefficient of variation (CV) is calculated as 100·SQRT(EXP [$OMEGA^2$]-1).

b Shrinkage (Sh) calculated as 100·(1-standard deviation of individual eta estimates/ω).

c The coefficient of variation (CV) for SIGMA (proportional) is calculated as 100·SQRT ($SIGMA^2$).

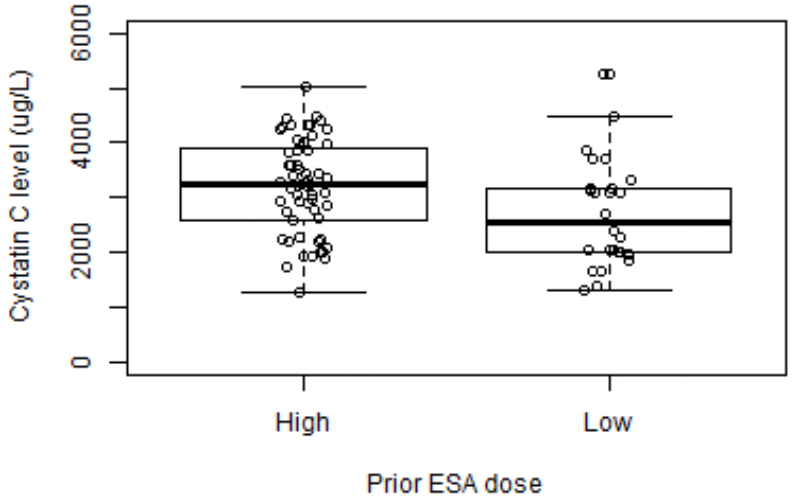
d The coefficient of variation (CV) for SIGMA (additive) is calculated as 100·SQRT(SIGMA/10). An Hb value of 10g/dL is chosen as a representative value for the CV.

Source: 5.3.3.5.6 R-13053/Table 13-8

モデルに基づくシミュレーション

ESA 治療中の保存期 CKD 患者のシミュレーション

保存期 CKD 患者において同定された共変量は血清シスタチン C である。一方で、ESA 治療中の保存期 CKD 患者（試験 19350）においては前治療の ESA 用量別にモリデュスタットの開始用量を選択していることから、前治療の ESA 用量と血清シスタチン C で表される腎機能との相関を検討した。図 2.7.2.2-53 に示すように、前治療の ESA 用量が高いグループほど、ベースラインの血清シスタチン C が高いことが示されたことから、これらのグループのそれぞれの血清シスタチン C の中央値を用いて、前治療の ESA 用量の高いグループ及び低いグループごとに、それぞれモリデュスタット 25 及び 50mg を投与した場合のシミュレーションを実施した。なお、投与量調整基準は試験 19350 の治験実施計画書の条件と同様とした。



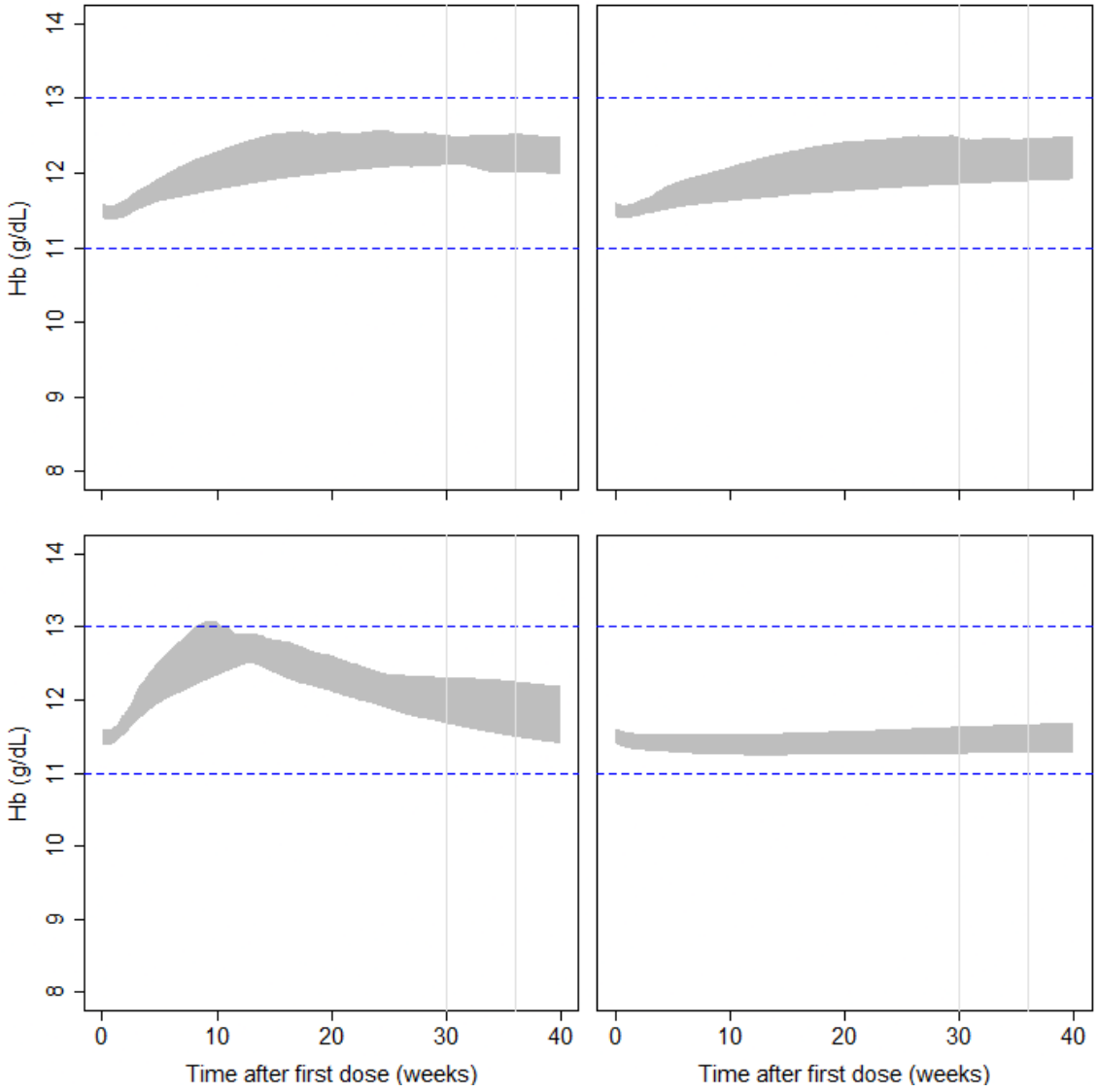
The x-axis represents the prior ESA dose level; the y-axis the cystatin C level at baseline. Where a box and whisker plot is shown, the lower and upper edges of the box represent the 25th and 75th percentile respectively; whereas, the whiskers show the maximum and minimum values or 1.5 times the interquartile range, whichever is smaller. The middle line of the box represents the median value. The small open circles represent individual patients' levels obtained in Study 19350.

Source: 5.3.3.5.6 R-13053/Figure 13-4

図 2.7.2.2-53　ESA 治療中の保存期 CKD 患者の前治療における ESA 用量別血清シスタチン C の箱ひげ図

ESA 治療中の保存期 CKD 患者に、前治療における ESA 用量別に、モリデュスタット 25 及び 50mg を投与した場合の Hb 値の経時的推移を図 2.7.2.2-54 に示す。

上段のグラフが示すように、前治療の ESA 用量の低いグループに 25mg、高いグループに 50mg の開始用量で投与を開始することで、Hb 値は目標 Hb 値の範囲内に推移することが示された。



The target range is shown by the two horizontal dashed lines. The evaluation period of 30 to 36 weeks is shown by the two vertical grey lines. The grey shaded region represents the model predicted 90%CI of a typical ND ESA pre-treated patient, who are given a starting dose indicated below and dose titrated according to the exact instructions in the protocol of Study 19350:
Top Left: 25mg starting dose, low prior ESA dose.
Top Right: 50mg starting dose, high prior ESA dose.
Bottom Left: 50mg starting dose, low prior ESA dose.
Bottom Right: 25mg starting dose, high prior ESA dose.

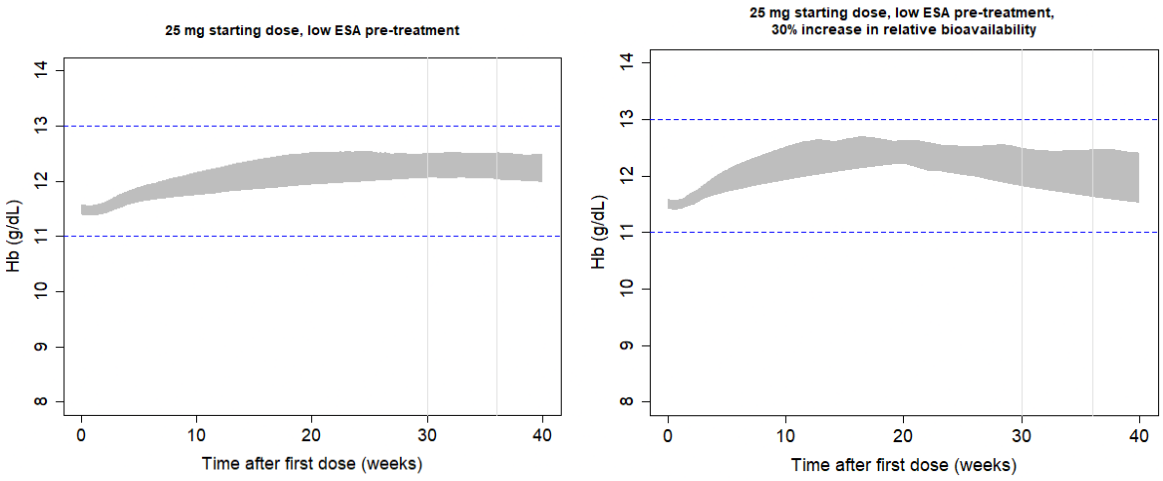
Source: 5.3.3.5.6 R-13053/Figure 13-5

図 2.7.2.2-54　ESA 治療中の保存期 CKD 患者における前治療の ESA 用量別にモリデュスタット 25 又は 50mg を投与した場合の Hb 値の推移

モリデュスタットのバイオアベイラビリティが変動した場合に Hb 値に及ぼす影響の探索的検討

第Ⅲ相試験を対象とした母集団薬物動態解析（解析 20044）において、投与タイミング（絶食下／食後投与）は、薬物動態に影響を及ぼす共変量として選択されなかったものの、健康成人を対象として最終製剤を用いて実施した食事の影響試験（試験 19405）において、AUC(0-t_{last})が食後投与で 23.3%減少するという結果が得られたことから、この変動が Hb 値に及ぼす影響について探索的に検討した。第Ⅲ相試験では、実施医療機関でモリデュスタットを服用する来院日以外は 1 日 1 回、朝食後に服用する規定としていたことから、絶食下投与では食後投与に比べてバイオアベイラビリティが 30%増加すると想定し、Hb 値のシミュレーションを実施した。投与量調整基準は試験 19350 の治験実施計画書の条件と同様とした。

低用量の ESA 治療中の保存期 CKD 患者にモリデュスタット 25mg を投与した際に、相対的バイオアベイラビリティが 1 の場合と 1.3 の場合を比較した Hb 値の経時的推移を図 2.7.2.2-55 に示す。図 2.7.2.2-55 に示すように、Hb 値は目標 Hb 値の範囲内を推移しており、バイオアベイラビリティの変動は Hb 値に大きな影響を及ぼさないことが示唆された。



The target range is shown by the two horizontal dashed lines. The evaluation period of 30 to 36 weeks is shown by the two vertical grey lines. The grey shaded region represents the model predicted 90%CI of a typical ND ESA pre-treated patient, who received a low prior ESA dose and a starting molidustat dose of 25 mg with relative bioavailability equal to 1 (left) and with relative bioavailability equal to 1.3 (30% increase, right). In both cases, the exact dose titrations of 19350 were followed according to the protocol of Study 19350.

Source: 5.3.3.5.6 R-13053/Figure 13-8

図 2.7.2.2-55　バイオアベイラビリティが 30%変動した場合に Hb 値に及ぼす影響の検討

結論：

- 第Ⅲ相試験の 5 試験における、ESA 未治療及び ESA 治療中の保存期 CKD 患者、血液透析患者及び腹膜透析患者のモリデュスタット投与に対する Hb 値の経時的推移とその変動は、EPO、網状赤血球及び Hb 値を用いた母集団 PKPD 解析により、PK-EPO モデル、EPO-Hb モデルによって記述することが可能であった。

- EPO-Hb モデルにおける共変量解析は、保存期 CKD 患者と透析患者のそれぞれで行った。保存期 CKD 患者では、血清シスタチン C の上昇として表される腎機能の低下により、EPO による網状赤血球形成の効果が低下した。透析患者では、前治療の ESA が中央値以下の患者と比較して中央値超の ESA で治療していた患者では、EPO による網状赤血球形成の効果が低かった。それ以外の人口統計学的特性、肝機能、病歴、及び併用薬について検討したが、いずれも有意な共変量ではなかった。

- ESA 未治療及び治療中の透析患者における EPO-Hb モデルでは、ESA 未治療患者の方が治療中の患者よりも、EPO による網状赤血球形成の効果が強いことが示唆された。

- ESA 治療中の保存期 CKD 患者（19350 試験）における、ESA の用量に応じたモリデュスタット開始用量 25 及び 50mg の選択は、EPO-Hb モデルに基づくシミュレーションからもその適切性が確認された。母集団及び個人の残差プロットが時間によって変動していたため、ESA 未治療保存期患者並びに、ESA 未治療及び治療中の透析患者に対する Hb 値の経時的推移のシミュレーションは行わなかった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 モリデュスタットの薬物動態

2.7.2.3.1.1 吸収

モリデュスタットは、経口液剤又は錠剤いずれの剤形で経口投与しても、速やかに吸収された。モリデュスタット 20mg を経口液剤及び錠剤として絶食下で経口投与したときの AUC は同様であり、モリデュスタットの吸収は剤形の影響を受けなかった。第Ⅰ相試験製剤 20mg 錠を用いた外国人健康被験者を対象とした検討では、C_{max} は食後投与で 50.0%低下したが、AUC は食事条件により影響を受けず、絶食下投与及び食後投与で同様であった（試験 14632）。日本人健康被験者に錠剤として経口投与したとき、C_{max}（幾何平均値）は、食後投与の 622～1,220μg/L と比較して、絶食下投与で 697～2,850μg/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（試験 15408）。日本人健康被験者を対象に市販予定製剤を用いた検討（試験 19405）では、高カロリー・高脂肪朝食摂取後の AUC 及び C_{max} は絶食下投与と比べてそれぞれ 23.3%、41.1%低下した（2.7.1.3.2）。

[^{14}C]マスバランス試験（試験 14635）での放射能の尿中排泄率の結果より、経口投与後のモリデュスタットの吸収はほぼ完全で、少なくとも 91%が消化管から吸収されることが示された（2.7.2.2.2.9）。また、50mg（25mg 錠 2 錠）を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 59.0%であった（2.7.2.2.2.8）。

高い吸収率（91%以上）に対して、絶対的バイオアベイラビリティが低値を示した理由は、肝での初回通過効果に起因することが考えられる。モリデュスタット 25mg の静脈内投与後の CL は、28.7L/h（幾何平均値）で、CL_R が 1.30L/h であった。両者の差は主に代謝によるクリアランスと考えられる（腎外クリアランス：27.4L/h）。吸収率（F_a）及び消化管における初回通過効果回避率（F_g）はほぼ 1 と推定されることから、初回通過代謝は、肝における M-1 への変換と考えられる。

胃酸分泌抑制薬であるオメプラゾールと併用投与（試験 14628）したとき、モリデュスタットの吸収速度（C_{max}）及び吸収率（AUC）は影響を受けなかったことから、胃内 pH は、モリデュスタットの吸収に影響を及ぼさないことが示唆された（2.7.2.2.5.1）。

2.7.2.3.1.2 分布

In vitro 試験におけるモリデュスタットのヒト血漿タンパク結合率は 79%（f_u＝21%）であった（2.7.2.2.1.1）。健康被験者を対象とした試験におけるタンパク非結合率（幾何平均値）は、21.1%～24.8%であり（試験 14634、15557 及び 17767）、*in vitro* 試験と同様の値が得られた。肝機能障害患者におけるタンパク非結合率（幾何平均値）は、20.9%～22.7%であり、モリデュスタットのタンパク結合は、血中アルブミン濃度又は肝機能の影響を受けなかった（試験 14634）。腎機能障害患者でのタンパク非結合率は 21.5%～26.9%と、腎機能障害の程度に関わらず健康被験者と同様のタンパク結合率を示した（試験 15557）。腹膜透析患者及び非透析日投与における透析患者では 28.3%～29.6%と、健康被験者よりもやや高い値を示したが、その差はわずかでありモリデュスタットの薬物動態へ及ぼす影響は低いと考えられた（試験 17767）。

モリデュスタットのヒト血漿中での主な結合タンパク質はアルブミンであった。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。血漿タンパク結合には pH 依存性は認められなかった（範囲：pH7.0～7.8）（2.6.4.4.1）。

モリデュスタットは、ヒト血液中では主に血漿中に分布し、*in vitro* の全血中濃度／血漿中濃度（C_b／C_p）は 0.62 であった。ヒトにおける[^{14}C]マスバランス試験（試験 14635）では、代謝物も含んだ値ではあるが、総放射能に基づき計算した C_b／C_p も同様の値（C_b／C_p＝0.513）が得られた（2.7.2.2.2.9）。

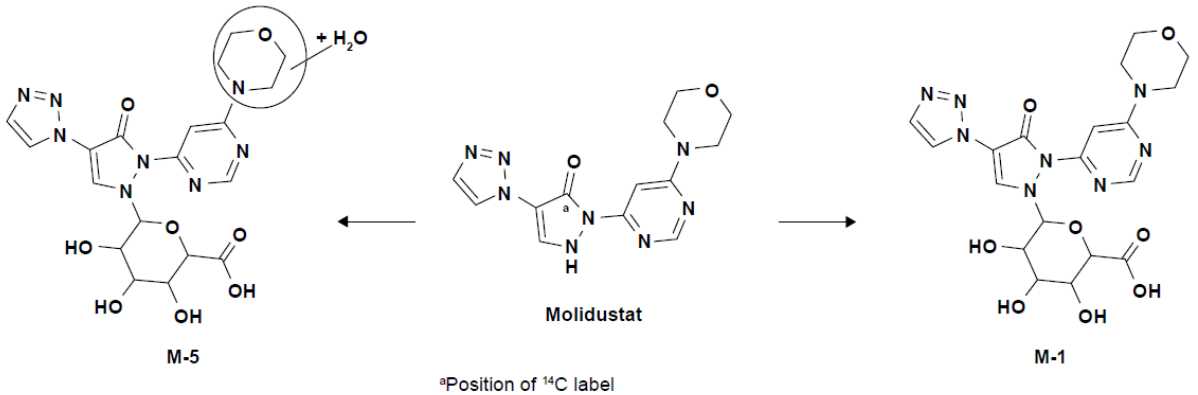
モリデュスタット単回経口投与（試験 15408 及び 15556）後の V_z/F（幾何平均値）は、358～707L であった（2.7.2.2.2.1 及び 2.7.2.2.2.8）。モリデュスタットの静脈内投与後の V_{ss}（幾何平均値）は 39.3～50.2L であり、体内総水分量（0.55～0.6L/kg）の範囲内であった。静脈内投与後のモリデュスタットの V_z（幾何平均値）は 56.1～199L であった（試験 15556）。静脈内投与では用量の増加と共に測定値が定量下限（LLOQ）を上回る期間がより長くなったため、終末相の見かけ上の延長（$t_{1/2}$ の延長）に伴い、V_z も用量と共に増加した（2.7.2.2.2.8）。

2.7.2.3.1.3　代謝

モリデュスタットの *in vitro* 及び *in vivo* における推定代謝経路を図 2.7.2.3-1 に示す。

In vitro 試験では、モリデュスタットは代謝によって、主に薬理学的に不活性な N-グルクロン酸抱合体（代謝物 M-1）に変換された。*In vitro* 代謝試験において、ヒト肝細胞では M-1 以外の代謝物は見つかっていない。遺伝子組換えヒト UGT 分子種を用いた *in vitro* での検討では UGT1A1 及び UGT1A9 により M-1 が生成され、UGT1A3、1A7 及び 1A8 によっても少量生成することが明らかとなった。ヒト肝ミクロソームを用いた UGT1A1 の典型基質との相関性及び特異的阻害剤による検討から、モリデュスタットのグルクロン酸抱合は主に UGT1A1 が関与することが示された（2.6.4.5.1.3）。

ヒトでは、M-1 への代謝は主に肝臓で行われる。健康被験者におけるモリデュスタットの静脈内投与（試験 15556）後の CL（幾何平均値）は 28.7～34.5L/h で、未変化体の腎排泄の寄与はわずかであり（CL_R：1.30L/h）、CL のほとんどが代謝クリアランス（腎外クリアランス：27.4L/h）であった（2.7.2.2.2.8）。代謝物プロファイルの結果では、ヒト血漿に検出されたのはモリデュスタットと M-1 であったが、尿中にはモリデュスタット及び M-1 に加えて、わずかに代謝物 M-5（一次酸化代謝に続く、グルクロン酸抱合により産生と想定される）が検出された。



Source: 5.3.3.1.5 PH-37534/16.1.10/BAR_KINC14635-ELB_Mod1/2-1, 2-2

図 2.7.2.3-1　モリデュスタットの *in vitro* 及び *in vivo* での推定代謝経路

日本人健康被験者にモリデュスタット 5～400mg を単回又は反復投与したときの M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-1 及び表 2.7.2.3-2 に示す。

表 2.7.2.3-1 日本人健康被験者に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%）（試験 15408、19405 及び 19408）

		Study 19405					
Parameter	Unit	12.5 mg x 2 N=50	5 mg x 5 N=52	50 mg under fasted N=12	50 mg under fed N=12	25 mg x 3 N=50	75 mg x 1 N=51
AUC	μg·h/L	3200/13.0	3200/11.3 [b]	5960/18.3	5070/17.4	9460/17.8	9450/17.1 [c]
AUC/D	h/L·10^{-3}	82/13.0	82/11.3 [b]	76/18.3	65/17.4	81/17.8	81/17.1 [c]
C_{max}	μg/L	612/15.9	625/14.6	1102/18.6	899/18.8	1711/20.0	1738/18.8
C_{max}/D	1/L·10^{-3}	16/15.9	16/14.6	14/18.6	12/18.8	15/20.0	15/18.8
t_{max}[a]	h	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.50-4.00)	2.00 (1.50-4.00)	3.00 (1.50-4.00)	2.00 (1.50-4.00)	3.00 (1.00-4.00)
$t_{1/2}$	h	6.38/45.8	6.72/43.9 [b]	7.94/36.5	7.56/46.7	7.64/54.0	6.81/46.4 [c]
		Study 15408			Study 19408		
Parameter	Unit	Molidustat 5 mg (fed state) N=9	Molidustat 150 mg (fed state) N=9	Molidustat 100 mg (fasted state) N=59	Molidustat 300 mg (fasted state) N=59	Molidustat 300 mg (fasted state) N=6	Molidustat 400 mg (fasted state) N=6
AUC	μg·h/L	661/14.3	17500/11.9	12900/16.1	40000/14.8	38900/20.2	50500/12.4
AUC/D	h/L·10^{-3}	84.7/14.3	74.8/11.9	82.8/16.1	85.3/14.8	83.1/20.2	80.9/12.4
C_{max}	μg/L	135/17.2	2950/15.9	2090/19.1	5750/15.6	5880/13.8	7120/13.2
C_{max}/D	1/L·10^{-3}	17.3/17.2	12.6/15.9	13.4/19.1	12.3/15.6	12.6/13.8	11.4/13.2
t_{max}[a]	h	2.00 (1.50-3.00)	3.00 (2.50-4.00)	3.02 (1.52-6.02)	3.02 (1.52-6.02)	3.02 (2.02-4.02)	3.02 (2.02-4.02)
$t_{1/2}$	h	4.43/19.6	6.81/24.4	5.73/24.7	5.43/21.4	5.67/28.0	5.97/14.0

a median (range); b N=51 ; c N=50

Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.4/5, 14.4/6; 5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.4/9, 14.4/14, 14.4/7, 14.4/12; 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

表 2.7.2.3-2 日本人健康被験者にモリデュスタットを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%）（試験 15408）

		Study 15408	
Parameter	Unit	Molidustat 5 mg od Multiple dosing for 5 days (fed state) N=9	Molidustat 150 mg od Multiple dosing for 5 days (fed state) N=9
$AUC_{\tau,md}$	μg·h/L	664 / 14.4	18000 / 10.5
$AUC_{\tau,md}$/D	h/L·10^{-3}	85.2 / 14.4	77.1 / 10.5
$C_{max,md}$	μg/L	136 / 16.2	2850 / 14.2
$C_{max,md}$/D	1/L·10^{-3}	17.5 / 16.2	12.2 / 14.2
$t_{max,md}$[a]	h	2.50 (1.00-3.00)	4.00 (3.00-4.00)
$t_{1/2,md}$	h	5.32 / 33.9	5.43 / 20.4
MR_{md}		3.56/ 17.7	2.87/ 14.9
R_AAUC	%	102 / 4.84	105 / 8.21
$R_A C_{max}$	%	101 / 13.7	96.5 / 19.1
R_{LIN}	%	101 / 5.04	103 / 8.40

a median (range)

Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.4/5, 14.4/6

日本人健康被験者に単回経口投与したときの血漿中 M-1 の t_{max}（中央値）は、約 2～3 時間で M-1 の生成は速やかであった。モリデュスタット 5～400mg を投与したときの C_{max}/D（幾何平均値）は 11.4～17.3/L×10^{-3}、AUC/D（幾何平均値）は 65～85.3h/L×10^{-3} とほぼ同様であり、C_{max} 及び AUC に用量比例性が示された。単回投与後、投与量の 83.9%（5mg）～102%（150mg）が M-1 として尿中に排泄され、M-1 への代謝がモリデュスタットの主な消失経路であることが確認された。M-1 の CL_R は、9.8L/h（5mg）～13.6L/h（150mg）で、糸球体ろ過量（GFR）の範囲内（0.107L/h/kg[3]）であった。AUC に基づく metabolic ratio は 2.87～3.77 であり、血漿中での曝露量はモリデュスタットよりも高かった。表 2.7.2.3-2 に示すように、モリデュスタット 1 日 1 回 5 日間投与後の M-1 の $C_{max,md}/D$ 及び $AUC_{\tau,md}/D$ は、単回投与（表 2.7.2.3-1）と同様であった。更に、M-1 の薬物動態は時間に対し線形であり、血漿中での蓄積性もみられなかった。

UGT1A1 には、遺伝的多型[4] の存在が知られているが、M-1 への代謝に民族差はみられなかった。モリデュスタット投与後の M-1 の曝露量（AUC/D 及び C_{max}/D）は、日本人、白人及び中国人で同様であったが、日本人では AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ はやや小さい傾向がみられた（表 2.7.2.3-3）。

表 2.7.2.3-3 モリデュスタットを単回経口投与したときの血漿中 M-1 の薬物動態パラメータの比較（幾何平均値／幾何 CV%）（試験 15512、15352、15408 及び 15558）

		Caucasian		Japanese	Chinese
		Study 15512 50 mg (fed state)	Study 15558 50 mg (fasted state)	Study 15408 150 mg (fed state)	Study 15352 50 mg (fasted state)
Parameter	Unit	N=9	N=7	N=9	N=9
AUC	µg·h/L	6680 / 18.4	6120 / 8.90	17500 / 11.9	5910 / 19.8
AUC_{norm}	kg·h/L	7.02 / 17.8	6.58 / 15.9	4.65 / 11.4	6.09 / 23.5
AUC/D	h/L·10^{-3}	85.7 / 18.4	78.4 / 8.90	74.8 / 11.9	75.7 / 19.8
C_{max}	µg/L	1100 / 19.9	1210 / 17.3	2950 / 15.9	1060 / 14.1
$C_{max,norm}$	kg/L	1.15 / 16.4	1.30 / 23.5	0.785 / 15.3	1.09 / 19.2
C_{max}/D	1/L·10^{-3}	14.1 / 19.9	15.5 / 17.3	12.6 / 15.9	13.6 / 14.1
t_{max}[a]	h	4.00 (2.00 – 6.00)	2.00 (1.50-4.00)	3.00 (2.50-4.00)	3.00 (1.50 - 4.00)
$t_{1/2}$	h	6.15 / 12.4	5.87 / 47.3	6.81 / 24.4	5.81 / 50.2
$A_{E,ur}$[b]	µg· 10^3	63.8±57.8	63.7±2.56	239±30.2	55.9±63.4
$\%A_{E,ur}$[b]	%	81.7±7.40	81.6±3.28	-	71.6±8.12
CL_R	L/h	9.53 / 21.5	10.4 / 10.8	13.6 / 18.5	9.42 / 13.2

a median (range), b arithmetic mean ± arithmetic standard deviation
Source: 5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.4/7, 14.4/8, 14.4/11; 5.3.3.1.2 PH-37401/Table 14.4/9, 14.4/11; 5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.4/5, 14.4/6; 5.3.3.1.7 A59513/Table 14.4/6, 14.4/8, 14.4/12, 14.4/16

2.7.2.3.1.4 排泄

図 2.7.2.3-2 に、モリデュスタットの吸収、分布、代謝及び排泄の概要を示す。

日本人健康男性被験者（試験 15408）に、モリデュスタット 5～150mg を単回経口投与したとき、モリデュスタットは血漿中から多相性の消失を示し、終末相での $t_{1/2}$ は 5.57 時間（5mg）～9.69 時間（75mg）であった。日本人健康被験者の尿中にはモリデュスタットが未変化体として、投与量の 3.4%～6.1%が排泄され、未変化体としての腎排泄はわずかであった。モリデュスタットの CL_R（幾何平均値）は 5mg 投与時で 1.24L/h、150mg 投与時で 2.17L/h であった（2.7.2.2.2.1）。

[^{14}C]マスバランス試験（試験 14635）の結果より、モリデュスタット及び M-1 は投与 12 時間後までにほとんどが尿中に排泄され（投与量の 83%以上）、投与後 12～24 時間に認められる終

末相に達する前に投与量の大部分が排泄された。モリデュスタット又は代謝物の糞中排泄率は投与量の約 6%であり、糞中への排泄はわずかであった（2.7.2.2.2.9）。

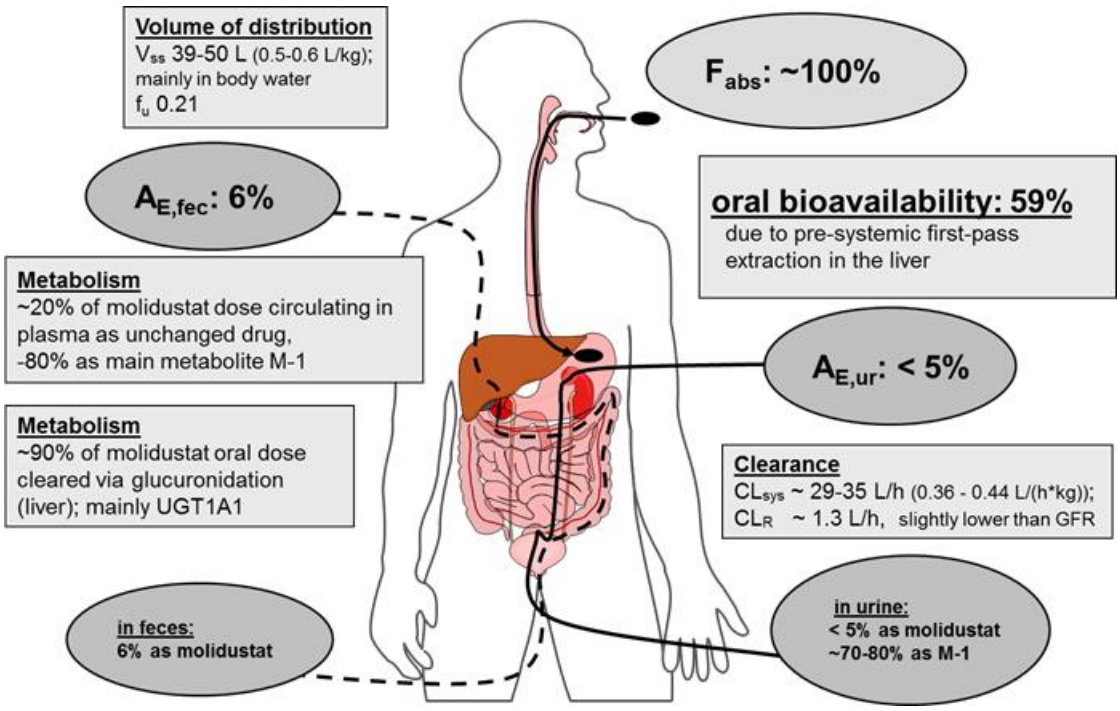


図 2.7.2.3-2　モリデュスタットの吸収、分布、代謝及び排泄の概要

2.7.2.3.1.5　　用量比例性及び時間依存性

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

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

表 2.7.2.3-4 モリデュスタットを日本人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、19408 及び 19405）

AUC/D h/L·10^{-3}	Study 15408 (Fed)		Study 19408 Part 1 (Fasted)		Study 19408 Part 2 (Fasted)		Study 19405 (Fasted)	
5 mg	N=9	22.4/11.6	-		-		-	
25 mg	N=9	24.6/19.4	-		-		N=50	33/26.6
50 mg	N=9	24.6/11.2	-		-		N=12	33/19.4
75 mg	N=9	22.9/23.0	-		-		N=50	34/26.2
100 mg	N=9	25.1/20.8	-		N=59	34.3/24.1	-	
125 mg	N=9	24.2/21.7	-		-		-	
150 mg	N=9	25.2/17.6	-		-		-	
300 mg	-		N=6	56.0/21.7	N=59	43.1/24.5	-	
400 mg	-		N=6	53.1/11.7	-		-	

C_{max}/D 1/L·10^{-3}	Study 15408 (Fed)		Study 19408 Part 1 (Fasted)		Study 19408 Part 2 (Fasted)		Study 19405 (Fasted)	
5 mg	N=9	11.6/28.5	-		-		-	
25 mg	N=9	9.05/28.0	-		-		N=50	15/37.6
50 mg	N=9	10.2/45.9	-		-		N=12	17/32.6
75 mg	N=9	8.53/32.5	-		-		N=50	16/47.3
100 mg	N=9	9.88/49.2	-		N=59	15.7/58.2	-	
125 mg	N=9	8.83/27.9	-		-		-	
150 mg	N=9	8.16/21.4	-		-		-	
300 mg	-		N=6	25.9/52.1	N=59	18.0/57.4	-	
400 mg	-		N=6	27.4/30.1	-		-	

Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.4/5; 5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.4/6, 14.4/8; 5.3.1.2.4 PH-40791/Table 14.4/7, 14.4/9, 14.4/11

2.7.2.3.2 薬物動態に及ぼす内因性因子の影響

2.7.2.3.2.1 年齢

高齢（65～85 歳）及び非高齢（18～45 歳）の健康男女被験者（試験 14631）に、モリデュスタット 20mg を単回経口投与したときのモリデュスタットの曝露量は、非高齢被験者に比べ高齢者で高く、幾何平均比（高齢者／非高齢者）は AUC が 1.33、C_{max} が 1.39 であった。M-1 の曝露量については、幾何平均比（高齢者／非高齢者）は AUC が 1.45、C_{max} が 1.23 で、モリデュスタットと同様の傾向がみられた（2.7.2.2.4.1）。国際共同第Ⅱ相試験における母集団薬物動態解析においては、年齢が CL/F の共変量として同定されたが、国内第Ⅲ相試験における母集団薬物動態解析では、年齢は共変量としては有意ではなかった（2.7.2.2.7.2、2.7.2.2.7.4）。

2.7.2.3.2.2 性別

高齢（65～85 歳）及び非高齢（18～45 歳）の健康男女被験者（試験 14631）に、モリデュスタット 20mg を単回経口投与したときのモリデュスタットの曝露量は、男性よりも女性の方が高く、幾何平均比（女性／男性）は AUC が 1.52、C_{max} が 1.52 であった（2.7.2.2.4.1）。 AUC_{norm} 及びそ $C_{max,norm}$ ではその差は縮小し、母集団薬物動態解析では体重がモリデュスタットの共変量であることを踏まえると、男女における曝露量の違いが生じた可能性の一つとして、体重の影響が示唆された（2.7.2.2.7.1）M-1 の曝露量については、幾何平均比（女性／男性）は AUC が 1.26、C_{max} が 1.11 で、意味のある差ではなかった。

2.7.2.3.2.3 腎機能

eGFR に基づき軽度から重度（透析患者を含む）の腎機能障害患者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したとき（試験 15557）、健康被験者と比較した AUC の幾何平均比は、軽度から重度（非透析）腎機能障害患者では腎機能の程度に関わらず、0.918～1.120 であったが、重度腎機能障害の透析患者では、AUC の点推定値は 1.43 であった。健康被験者と比較した C_{max} の幾何平均比は、軽度から重度腎機能障害（透析患者を含む）において 1.09～1.37 の範囲であり、腎機能との間に関連性はみられなかった（2.7.2.2.3.3）。また、血液透析、血液ろ過透析又は腹膜透析を施行中の重度腎機能障害患者に、モリデュスタット 75mg を経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態に及ぼす透析の影響について検討した（試験 17767）。血液透析患者の C_{max} は健康被験者に比べ 28.3%～48.6%低下したが、AUC は、4.98%～18.4%高値を示した。腹膜透析患者における AUC 及び C_{max} は、健康被験者に比べそれぞれ 53.2%～61.9%及び 15.4%～23.0%高値を示した。血液ろ過透析患者では、健康被験者に比べ、AUC は 30.6%～33.1%高く、C_{max} は健康被験者と同様であった。いずれの透析患者においても、健康被験者より高い曝露量を示したが、血液透析、腹膜透析及び血液ろ過透析の透析実施の有無（透析日投与又は非透析日投与）により、モリデュスタットの薬物動態に臨床的に意味のある影響は認められなかった（2.7.2.2.3.4）。また、国際共同第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験における母集団薬物動態解析においては、透析患者の方が分布容積が大きく、非透析患者よりも C_{max} は低値を示した。更に、保存期 CKD 患者内では、eGFR や血清シスタチン C で表される腎機能が CL/F の影響因子となっていたが、その変動が AUC に及ぼす影響はわずかであった（2.7.2.2.7.2、2.7.2.2.7.4）。

健康被験者における f_u は 22.8%～24.8%、軽度から重度（非透析）腎機能障害患者では 21.5%～25.0%、血液透析患者又は血液ろ過透析患者（透析日投与）では 23.4%～24.2%で、健康成人と同程度であった。血液透析患者又は血液ろ過透析患者での非透析日投与時の f_u はわずかに増大し、それぞれ 28.3%及び 29.6%となった。腹膜透析の場合は、投与のタイミング（透析時投与及び非透析時投与）とは関係なく、f_u は 29.6%～30.2%であった（2.7.2.2.3.3、2.7.2.2.3.4）。

M-1 の曝露量は、腎機能の低下に伴って上昇した。腎機能障害患者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したとき、健康被験者に対する AUC の幾何平均比は、腎機能の低下に応じて大きくなり、軽度腎機能障害患者の 1.28 から重度腎機能障害の透析患者の 19.4 まで増加した。M-1 の健康被験者に対する C_{max} の幾何平均比についても、軽度腎機能障害患者の 1.20 から重度腎機能障害の透析患者では 3.33 まで、腎機能の低下に応じて増加した。透析施行患者にモリデュスタット 75mg を単回投与したとき、血液透析又は血液ろ過透析患者では透析日投与に比べ非透析日投与で高値を示した。健康被験者に対する AUC の幾何平均比は、それぞれ透析日投与で 12.5 及び 14.7、非透析日投与で 18.6 及び 26.0 と、透析日投与に比べ非透析日投与のほうが大きくなったが、腹膜透析では 16.5 及び 16.7 と同様であった。健康被験者に対する C_{max} の幾何平均比も同様の傾向があり、血液透析又は血液ろ過透析患者では透析日投与時では 1.39 及び 1.60、非透析日投与時では 2.87 及び 3.48、腹膜透析ではいずれも 2.6 であった。これらは、腎機能の低下に伴って M-1 の腎排泄速度が低下したためと考えられ、腎機能障害患者においても、モリデュスタットの主要な消失経路は代謝による M-1 生成であり、M-1 の主要消失経路は透析又は尿中排泄であると考えられる。

2.7.2.3.2.4 肝機能

肝機能障害患者（試験 14634）にモリデュスタット 25mg を経口投与したとき、モリデュスタットの曝露量は、健康被験者と比較して肝機能障害患者で高く、肝機能障害の重症度に応じて増加した。モリデュスタット AUC 及び C_{max} の幾何平均比（Child-Pugh A 患者／健康被験者）の点推定値は、それぞれ 1.26 及び 1.66 であり、C_{max} は健康被験者に比べ Child-Pugh A 患者で高かった。

「Child-Pugh B 患者／健康被験者」比の点推定値は、AUC が 1.58、C_{max} が 2.31 であり、Child-Pugh B 患者では、モリデュスタットの AUC 及び C_{max} は、健康被験者に比べ増加した。母集団薬物動態解析において、総ビリルビン値が CL/F の共変量として同定されており（2.7.2.2.7.1、2.7.2.2.7.2）、モリデュスタットの消失は主に UGT1A1 による M-1 への代謝であることと整合していた。

肝機能障害患者でのモリデュスタットの f_u（幾何平均値）は 20.9%～22.7%で、健康被験者（21.1%）と同様であり、健康被験者に対する肝機能障害患者の非結合型濃度の AUC_u 及び $C_{max,u}$ の幾何平均比は、総濃度と同様であった（2.7.2.2.4.2）。

Child-Pugh A 患者での M-1 の AUC 及び C_{max} の幾何平均比（Child-Pugh A 患者／健康被験者）の点推定値は、それぞれ 1.22 及び 1.17、Child-Pugh B 患者の幾何平均比（Child-Pugh B 患者／健康被験者）の点推定値は、それぞれ 1.46 及び 1.11 で、健康被験者と比較したとき、Child-Pugh A 患者及び Child-Pugh B 患者で、M-1 曝露量に意味のある差はみられなかった。モリデュスタットは、ほとんどが肝におけるグルクロン酸抱合による代謝で消失するため、肝機能障害患者では、障害の程度に伴って UGT1A1 活性が低下し、結果として肝初回通過代謝の低下に繋がり、モリデュスタットの AUC 及び C_{max} が増加したと考えられる。また、肝機能障害患者での尿中 M-1 の排泄率（Child-Pugh A：67.7%、Child-Pugh B：59.7%）は健康被験者（60.1%）とほぼ同様であった。

2.7.2.3.2.5 民族

モリデュスタットの薬物動態の民族差を検討するため、白人（試験 14632、15558、15512 及び 16382）、日本人（試験 15408）及び中国人（試験 15352）被験者を対象として、同一製剤を用いて実施した第 I 相試験から得られたモリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-5 で比較した。ただし、試験により投与条件（絶食又は食後投与）が同じではなく、早期第 I 相試験での錠剤を用いた検討では AUC は食事の有無に影響されず、C_{max} は食後投与により約 50%低下したことを考慮する必要がある（2.7.1）。白人、日本人及び中国人被験者にモリデュスタットを単回経口投与したときの AUC/D は、白人に比べ日本人及び中国人でわずかに高い傾向が認められたが、AUC_{norm} ではその差は縮小した。食後投与の C_{max}/D も、白人被験者に比べ日本人被験者で高値を示したが、$C_{max,norm}$ ではその差は縮小した。白人に比べ日本人及び中国人でわずかに高く、体重で補正したパラメータではその差が縮小する傾向は、母集団薬物動態解析では体重がモリデュスタットの共変量であることと整合していた（2.7.2.2.7.1）。

M-1 に関する民族差については、2.7.2.3.1.3 に記載した。

表 2.7.2.3-5 白人、日本人及び中国人被験者にモリデュスタットを単回経口投与したときの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 14632、15352、15408、15512、15558 及び 16382）

		Caucasian				Japanese	Chinese
Parameter (Unit)	Dose (mg)	Study 14632 (fasted state) N=11	Study 15512 (fed state) N=9	Study 15558 (fasted state) N=9	Study 16382 (fasted state) N=11	Study 15408 (fed state) N=9	Study 15352 (fasted state) N=9
AUC	5	65.98 / 33.97	67.71 / 28.88	-	-	112 /11.6	140.0 / 27.68
(μg·h/L)	25	-	300.1 / 16.43	-	438 / 25.3	614 / 19.4	592.5 / 23.29
	50	-	862.0 / 34.41	847 / 35.3	968 / 26.8	1230 /11.2	1257 / 32.24
	75	-	-	1430 / 29.3	1170 / 31.0	1710 / 23.0	-
	100	-	-	1450 / 16.4[a]	2400 / 26.3	2510 / 20.8	-
	150	-	-	-	3440 / 21.1	3780 / 17.6	-
AUC_{norm}	5	1.024 / 32.23	1.033 / 23.64	-	-	1.43 / 12.8	1.936 / 24.29
(kg·h/L)	25	-	0.9801 / 11.81	-	1.42 / 21.5	1.55 / 18.7	1.698 / 20.37
	50	-	1.413 / 33.15	1.42 / 41.5	1.55 / 22.7	1.47 / 9.73	2.023 / 31.08
	75	-	-	1.62 / 29.6	1.29 / 32.8	1.44 / 18.9	-
	100	-	-	1.24 / 15.8[a]	1.83 / 26.4	1.60 / 19.6	-
	150	-	-	-	1.78 / 18.7	1.57 / 18.2	-
AUC/D	5	13.20 / 33.97	13.54 / 28.88	-	-	22.4 / 11.6	28.00 / 27.68
($h/L \cdot 10^{-3}$)	25	-	12.00 / 16.43	-	17.5 / 25.3	24.6 / 19.4	23.70 / 23.29
	50	-	17.24 / 34.41	16.9 / 35.3	19.4 / 26.8	24.6 / 11.2	25.14 / 32.24
	75	-	-	19.1 / 29.3	15.6 / 31.0	22.9 / 23.0	-
	100	-	-	14.5 / 16.4[a]	24.0 / 26.3	25.1 / 20.8	-
	150	-	-	-	22.9 / 21.1	25.2 / 17.6	-
C_{max}	5	52.73 / 30.43	18.33 / 32.70	-	-	57.7 / 28.5	85.79 / 50.68
(μg/L)	25	-	89.81 / 36.38	-	227 / 48.1	226 / 28.0	385.5 / 52.17
	50	-	328.9 / 60.85	478 / 49.3	654 / 36.6	511 / 45.9	558.6 / 47.93
	75	-	-	921 / 66.8	705 / 55.3	640 / 32.5	-
	100	-	-	840 / 29.9[a]	1140 / 60.3	988 / 49.2	-
	150	-	-	-	2130 / 45.2	1220 / 21.4	-
$C_{max,norm}$	5	0.8183 / 32.20	0.2796 / 35.56	-	-	0.736 / 28.8	1.187 / 53.06
(kg/L)	25	-	0.2934 / 35.60	-	0.735 / 42.3	0.570 / 32.3	1.105 / 50.81
	50	-	0.5393 / 60.89	0.802 / 53.9	1.04 / 35.9	0.610 / 48.4	0.8991 / 51.73
	75	-	-	1.04 / 64.5	0.777 / 55.5	0.538 / 38.1	-
	100	-	-	0.719 / 27.6[a]	0.867 / 68.7	0.628 / 49.6	-
	150	-	-	-	1.10 / 41.6	0.508 / 20.4	-
C_{max}/D	5	10.55 / 30.43	3.665 / 32.70	-	-	11.6 / 28.5	17.16 / 50.68
($1/L \cdot 10^{-3}$)	25	-	3.593 / 36.38	-	9.10 / 48.1	9.05 / 28.0	15.42 / 52.17
	50	-	6.579 / 60.85	9.55 / 49.3	13.1 / 36.6	10.2 / 45.9	11.17 / 47.93
	75	-	-	12.3 / 66.8	9.40 / 55.3	8.53 / 32.5	-
	100	-	-	8.40 / 29.9[a]	11.4 / 60.3	9.88 / 49.2	-
	150	-	-	-	14.2 / 45.2	8.16 / 21.4	-

a N=7

Source: 5.3.1.2.1 PH-36657/Table 14.4/2; 5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.4/5; 5.3.3.1.2 PH-37401/Table 14.4/12; 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.4/11; 5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.4/5; 5.3.3.1.7 A59513/Table 14.4/5

2.7.2.3.3 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

2.7.2.3.3.1 薬物間相互作用

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

In vitro での検討の結果、モリデュスタットは P-gp、OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではなかったが、BCRP の基質であることが示されている（2.7.2.2.1.8）。しかしながら、ヒトマスバランス試験（試験 14635）において、投与されたモリデュスタットの 90%以上が吸収され、放射能

の胆汁排泄及び／又は消化管内への分泌（糞中排泄）は 6.27%以下であった（2.7.2.2.2.9）ことから、モリデュスタットの吸収及び排泄に BCRP の関与は小さいと考えられる。したがって、BCRP 阻害薬を併用投与したときにモリデュスタット曝露量が変化する可能性は低い。

表 2.7.2.3-6 に、他剤がモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響を検討した薬物相互作用試験とその結果の一覧を示す。

モリデュスタットは、主に UGT1A1 により代謝されるため、強力な UGT1A1 阻害薬であるアタザナビルがモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響を検討した（試験 15748）。アタザナビル 400mg とモリデュスタット 25mg を併用投与したとき、モリデュスタットの AUC 及び C_{max} 共に、モリデュスタット単独投与に比べ 107%上昇したが、t_{max}（中央値）及び $t_{1/2}$（幾何平均値）はアタザナビルの併用による影響はみられなかった（2.7.2.2.5.5）。

制酸剤がモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響を検討するため、モリデュスタット 50mg とオメプラゾール 40mg を併用投与したときの薬物相互作用を検討した（試験 14628）。オメプラゾールとの併用投与は、モリデュスタットの吸収速度（C_{max}）及び吸収率（AUC）に影響を与えなかったことから、胃内 pH の変化はモリデュスタットの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた（2.7.2.2.5.1）。

酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムとの併用によりモリデュスタットの C_{max} は 63.6%、AUC は 32.8%低下した。（2.7.2.2.5.1）。また、モリデュスタットの吸収に及ぼす酢酸カルシウム及び硫酸鉄（Ⅱ）の影響を検討した試験（試験 16922）では、モリデュスタット 150mg と酢酸カルシウム 1,900mg を併用投与したときのモリデュスタット C_{max} は 47.3%、AUC は 15%低下した。モリデュスタット 150mg を硫酸鉄（Ⅱ）304mg と併用投与したときは、C_{max} は 83.8%、AUC は 74.7%低下した（2.7.2.2.5.2）。

モリデュスタットの吸収に及ぼす硫酸鉄（Ⅱ）の影響を更に検討するため、健康被験者にモリデュスタット 150mg の絶食下投与の 4 時間前、2 時間前又は 1 時間後に硫酸鉄（Ⅱ）を併用投与、若しくは腸溶コーティング製剤である硫酸鉄（Ⅱ）グリシンと同時投与したときの血漿中モリデュスタットの薬物動態を検討した（試験 18046）。モリデュスタットの硫酸鉄（Ⅱ）グリシンとの同時投与では、モリデュスタットの AUC は 49.8%、C_{max} は 45.7%低下したが、モリデュスタットと硫酸鉄（Ⅱ）の投与間隔が長くなるに従い、モリデュスタット曝露量の減少の程度は小さくなった（2.7.2.2.5.3）。

また、モリデュスタット 150mg の食後単回経口投与後の薬物動態に及ぼす硫酸鉄（Ⅱ）併用投与の影響を検討した（試験 18047）。モリデュスタット絶食下投与（試験 18046）と同様に、硫酸鉄（Ⅱ）との同時投与では、モリデュスタットの AUC は 51.1%、C_{max} は 61.5%低下したが、モリデュスタット投与の 1 時間前及び 1 時間後に硫酸鉄（Ⅱ）を併用投与した際には、モリデュスタットの AUC の低下はそれぞれ 19.5%及び 34.0%、C_{max} の低下はそれぞれ 20.3%及び 39.6%であった（2.7.2.2.5.4）。

以上の薬物相互作用の試験結果及びモリデュスタットの溶解度は多価陽イオンの存在により低下する物理化学的性質から、多価陽イオン（アルミニウム、マグネシウム、カルシウム、鉄）の存在により、モリデュスタットの吸収に影響があるものの、影響の程度は陽イオンによって異なり、硫酸鉄（Ⅱ）との併用が最も顕著であった。硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与には 1 時間以上投与間隔を空ける必要があることが示唆された。

表 2.7.2.3-6 モリデュスタットの薬物動態パラメータに及ぼす併用薬の影響：幾何平均比（併用投与／単独投与）の点推定値と 90%CI（試験 14628、15748、16922、18046 及び 18047）

Reference	Test	Parameter	N	Estimate (90%CI)
Molidustat 25 mg	Molidustat + Atazanavir 400mg	AUC	13	2.0665 (1.8674 ; 2.2869)
		C_{max}	13	2.0689 (1.5343 ; 2.7898)
Molidustat 50 mg	Molidustat + omeprazole 40 mg	AUC	12	0.954 (0.851 ; 1.069)
		C_{max}	12	0.955 (0.678 ; 1.345)
Molidustat 50 mg	Molidustat + Maalox	AUC	12	0.672 (0.600 ; 0.753)
		C_{max}	12	0.364 (0.259 ; 0.513)
Molidustat 150 mg	Molidustat + Calcet	AUC	15	0.850 (0.665 ; 1.09)
		C_{max}	15	0.527 (0.386 ; 0.719)
Molidustat 150 mg	Molidustat + Eryfer	AUC	12	0.253 (0.193 ; 0.331)
		C_{max}	14	0.162 (0.117 ; 0.223)
Molidustat 150 mg (Fast)	Eryfer 4h before molidustat (Fast)	AUC	14	0.9060 (0.7674 ; 1.0698)
		C_{max}	14	0.8998 (0.6425 ; 1.2602)
Molidustat 150 mg (Fast)	Eryfer 2h before molidustat (Fasted)	AUC	14	0.8385 (0.7101 ; 0.9900)
		C_{max}	14	0.9968 (0.7118 ; 1.3961)
Molidustat 150 mg (Fast)	Eryfer 1h after molidustat (Fasted)	AUC	14	0.7417 (0.6282 ; 0.8757)
		C_{max}	14	0.8763 (0.6257 ; 1.2273)
Molidustat 150 mg (Fast)	Ferro sanol immediately before molidustat (Fasted)	AUC	13	0.5018 (0.4229 ; 0.5954)
		C_{max}	14	0.5432 (0.3878 ; 0.7607)
Molidustat 150 mg (Fed)	Eryfer immediately before molidustat (Fed)	AUC	8	0.4889 (0.4157 ; 0.5750)
		C_{max}	11	0.3850 (0.2895 ; 0.5119)
Molidustat 150 mg (Fed)	Eryfer 1h before molidustat (Fed)	AUC	11	0.8046 (0.6976 ; 0.9281)
		C_{max}	11	0.7969 (0.5994 ; 1.0596)
Molidustat 150 mg (Fed)	Eryfer 1h after molidustat (Fed)	AUC	9	0.6602 (0.5660 ; 0.7701)
		C_{max}	11	0.6039 (0.4542 ; 0.8030)

Calcet: calcium-acetate, Eryfer: iron-Ⅱ-sulfate, Ferro sanol: iron-II-glycine-sulfate,
Maalox: aluminum oxide/magnesium hydroxide
Source: 5.3.3.4.1 A56808/Table 14.4/7, 14.4/8; 5.3.3.4.2 PH-38988/Table 14.4/22, 14.4/26;
5.3.3.4.4 PH-38407/Table 14.4/7, 14.4/8; 5.3.3.4.5 PH-38909/Table 14.4/6, 14.4/8;
5.3.3.4.6 PH-39075/Table 14.4/6, 14.4/8

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

モリデュスタットは、*in vitro* において BCRP に対する阻害作用を有することが示されている（2.7.2.2.1.9）。モリデュスタットの BCRP に対する IC_{50} 値が 6.39μM であることから、BCRP 基質として知られているロスバスタチンとモリデュスタットを併用投与して、ロスバスタチンの薬物動態に及ぼすモリデュスタットの影響を検討した（試験 16555）。

表 2.7.2.3-7 に、ロスバスタチン 5mg を単独投与、モリデュスタット 150mg と同時併用投与又はモリデュスタット投与 3 時間前に併用投与したときの血漿中ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC の幾何平均比の点推定値と 90%CI を示す。モリデュスタット 150mg とロスバスタチン 5mg を同時に併用経口投与したとき、ロスバスタチン単独投与に比べ、ロスバスタチンの AUC が 11%増加、C_{max} が 30%上昇した。この結果から、モリデュスタットによる消化管での BCRP の阻害が示唆されたが、その程度はわずかであった。ロスバスタチン投与から 3 時間の間隔を空けてモリデュスタット 150mg を投与した場合は、モリデュスタットはロスバスタチンの薬物動態に影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.5.6）。

表 2.7.2.3-7 ロスバスタチン 5mg を単独投与、モリデュスタット 150mg と同時併用投与又は 3 時間前併用投与したときの血漿中ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC の幾何平均比の点推定値と 90%CI（試験 16555）

Ratio	Parameter	N	CV%	Estimated ratio	90% confidence interval
Rosuvastatin + molidustat at the same time / rosuvastatin alone	AUC[a]	14	22.8	1.11	[0.957 ; 1.28]
	C_{max}	15	25.5	1.30	[1.11 ; 1.52]
Rosuvastatin + molidustat 3 h post / rosuvastatin alone	AUC[a]	14	22.8	0.946	[0.817 ; 1.09]
	C_{max}	15	25.5	0.975	[0.834 ; 1.14]

a The AUC and AUC_{norm} of subject RNR 14 were excluded from the analysis because extrapolated AUC exceeded 20% for the treatment of rosuvastatin 5 mg alone.

Source: 5.3.3.4.3 PH-37839/Table 14.4/9, 14.4/10

2.7.2.3.3.2 食事

モリデュスタットの薬物動態に及ぼす食事の影響に関する詳細は 2.7.1.3.2 に記載した。

モリデュスタットを高カロリー・高脂肪食摂取後に投与したとき（試験 14632）、食事の影響により C_{max} 及び t_{max} で示される吸収速度は低下し、t_{max} 遅延が見られた。早期第 I 相試験での製剤を用いた検討では AUC で示される吸収量には変化がなかったが、市販予定製剤を用いた検討（試験 19405）では、高カロリー・高脂肪食後の投与により AUC は 23.3%低下した。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を対象とした母集団薬物動態解析においては、投与条件（絶食下又は食後）は薬物動態に影響を及ぼす共変量ではなかった。

第Ⅲ相試験データを用いた母集団 PKPD 解析において、バイオアベイラビリティの変動と Hb 値の経時的推移を検討したところ、Hb 値に大きな影響を及ぼさないと推定されたことから、試験 19405 で認められた曝露量の減少は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

2.7.2.3.4 薬力学

2.7.2.3.4.1 健康被験者

日本人及び白人健康被験者にモリデュスタットを単回投与並びに 1 日 1 回反復投与（試験 15408、15512 及び 16382）したときの血清中 EPO の薬力学パラメータを、表 2.7.2.3-8 及び表 2.7.2.3-9 に示す。

日本人及び白人健康被験者にモリデュスタットを単回投与したときの血清中 EPO の絶対値及びベースライン値に対する比に基づく C_{max} は、概して投与量に依存して上昇した。絶対値及びベースライン値からの差の AUC(0-24)も投与量に依存して増加した。血清中 EPO C_{max} 及び AUC(0-24)は、日本人及び白人のいずれの民族においてもばらつきは大きいものの、プラセボ群におけるこれらのパラメータはおおむね類似しており、投与量間においても多少の違いはあるものの、概して類似していた。

日本人及び白人健康被験者にモリデュスタットを 1 日 1 回反復投与したときのベースライン値に対する比に基づく C_{max} 及びベースライン値からの差の AUC(0-24)も投与量に依存して増加した。

更に、反復投与後のこれらのパラメータは単回投与時と比べて増加しており、その差の程度も投与量に依存して大きくなった。

表 2.7.2.3-8 日本人及び白人健康被験者にモリデュスタットを単回投与したときの絶対値に基づく血清中 EPO の薬力学パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%）（試験 15408、15512 及び 16382）

Study (Ethnicity)	Molidustat	N	15408 (Japanese)	N	15512 (Caucasian)	N	16382 (Caucasian)
C_{max} Absolute concentration (IU/L)							
	Placebo od	24	12.89 / 21.16	12	13.74 / 20.65	12	16.19 / 47.0
	5 mg od	9	15.79 / 38.90	9	18.35 / 17.33		-
	25 mg od	9	21.25 / 50.61	9	25.95 / 22.95	11	22.45 / 36.7
	50 mg od	9	38.41 / 31.61	9	42.12 / 32.09	15	34.86 / 37.0
	75 mg od	9	63.36 / 29.61		-	11	52.04 / 50.7
	100 mg od	9	90.26 /32.57		-	11	59.70 / 30.9
	150 mg od	9	122.67 / 24.49		-	11	77.65 / 51.8
AUC(0-24) Absolute value (IU/L·h)							
	Placebo od	24	270.4 / 21.84	12	274.5/22.73	12	325.81 / 32.8
	5 mg od	9	299.6 / 36.58	9	363.7/15.32		-
	25 mg od	9	342.7 / 53.93	9	446.4/21.77	11	432.87 / 33.7
	50 mg od	9	539.3 / 25.39	9	652.5/24.03	15	629.67 / 31.5
	75 mg od	9	918.1 / 27.45		-	11	827.83 / 48.8
	100 mg od	9	1159 / 39.12		-	11	974.18 / 29.3
	150 mg od	9	1450 / 22.76		-	11	1289.78 / 48.6
C_{max} Ratio to baseline							
	Placebo od	24	1.25 / 20.46	12	1.367/19.80	12	1.21 / 45.3
	5 mg od	9	1.73 / 17.96	9	1.546/11.11		-
	25 mg od	9	2.93 / 46.67	9	2.424/26.37	11	2.11 / 23.9
	50 mg od	9	5.79 / 48.00	9	3.859/44.96	15	3.13 / 34.5
	75 mg od	9	5.62 / 59.55		-	11	4.31 / 46.3
	100 mg od	9	7.68 / 37.74		-	11	4.48 / 34.6
	150 mg od	9	9.27 / 50.56		-	11	5.43 / 41.8
AUC(0-24) Absolute changes from baseline (IU/L·h)							
	Placebo od	24	12.13 / 935.4	12	24.19/189.1	12	24.99 ± 48.14 [a]
	5 mg od	9	75.21 / 65.06	9	80.74/33.52		-
	25 mg od	9	148.7 / 70.41	9	183.8/32.92	11	191.13 ± 130.38 [a]
	50 mg od	9	357.6 / 45.04	9	370.9/43.27	15	379.99 ± 190.51 [a]
	75 mg od	9	612.6 / 41.68		-	11	577.99 ± 285.19 [a]
	100 mg od	9	855.6 / 49.90		-	11	676.23 ± 233.33 [a]
	150 mg od	9	1102 / 33.13		-	11	1037.76 ± 469.75 [a]

a Arithmetic mean ± SD

Source: 5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.2/13, 14.2/14, 14.2/17, 14.2/21; 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.2.1/17 - 14.2.1/19; 5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.2/4

表 2.7.2.3-9 日本人及び白人健康被験者にモリデュスタットを1日1回反復投与したときの絶対値に基づく血清中 EPO の薬力学パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%）（試験 15408、15512 及び 16382）

Study Regimen (Ethnicity)	Molidustat	N	15408 OD 5 days (Japanese)	N	15512 OD 5 days (Caucasian)	N	16382 OD 7 days (Caucasian)
C_{max} Ratio to baseline							
	Placebo od	24	1.42 / 29.78	12	1.301/23.66	10	1.12 / 68.3
	5 mg od	9	1.89 / 26.81	9	1.434/19.68		-
	25 mg od	9	3.52 / 41.26	9	2.554/27.05		-
	50 mg od	9	7.34 / 46.90	9	5.287/49.39		-
	75 mg od	9	8.92 / 61.91		-		-
	100 mg od	9	12.57 / 49.22		-	11	6.37 / 42.6
	150 mg od	9	20.55 / 60.18		-	11	9.81 / 60.7
AUC(0-24) Absolute changes from baseline (IU/L·h)							
	Placebo od	24	40.62 / 212.9	12	28.03/204.0	10	35.19 ± 57.61[a]
	5 mg od	9	78.83 / 143.2	9	64.84/54.92		-
	25 mg od	9	183.0 / 65.73	9	171.3/42.35		-
	50 mg od	9	430.7 / 40.92	9	543.9/48.43		-
	75 mg od	9	930.4 / 42.80		-		-
	100 mg od	9	1387 / 52.41		-	11	1009.87 ± 417.02[a]
	150 mg od	9	2565 / 41.80		-	11	2098.14 ± 1327.53[a]

a Arithmetic mean ± SD
Source: 5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.2/19, 14.2/22; 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.2.1/18, 14.2.1/19; 5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.2/4

2.7.2.3.4.2 肝機能障害患者

肝機能障害患者（Child-Pugh A 又は B）にモリデュスタット 25mg を単回投与したときの血清中 EPO 濃度を測定した（試験 14634）。血清中 EPO 濃度のベースライン値（幾何平均値）は、Child-Pugh A 患者（11.4IU/L）及び健康被験者（9.68IU/L）に比べ、Child-Pugh B 患者（19.5IU/L）で高かった。血清中 EPO 濃度のベースライン値に対する比の C_{max} 及びベースライン値からの差に基づき算出した AUC(0-24)の幾何平均比（Child-Pugh A 患者／健康被験者）及び（Child-Pugh B 患者／健康被験者）の点推定値と 90%CI から、モリデュスタット単回投与後の肝機能障害患者では、健康被験者と比べて意味のある差は認められなかった（2.7.2.2.4.2）。

2.7.2.3.4.3 腎機能障害患者

白人腎機能障害患者にモリデュスタットを単回及び反復投与したときの血清中 EPO の薬力学パラメータをそれぞれ表 2.7.2.3-10 及び表 2.7.2.3-11 に示す。

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

試験 16370 では、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以下である保存期 CKD 患者にモリデュスタット 40、80、120 及び 160mg を単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度を測定した。モリデュスタット 40、

80、120 及び 160mg 投与時の EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)（幾何平均値）は、プラセボ投与時のよりも高く、投与量に依存して上昇した。

試験 17767 では、血液透析、腹膜透析及び血液ろ過透析施行中の腎機能障害患者に対して、透析実施の前後（透析日及び非透析日）にモリデュスタット 75mg を単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度を測定した。血清中 EPO 濃度の上昇は、投与群により異なり、血液透析患者での EPO C_{max} 及び AUC(0-24)が最小で、次いで血液ろ過透析患者、腹膜透析患者の順であったが、いずれの投与群でも被験者間のばらつきが大きかった。血液透析、血液ろ過透析及び腹膜透析患者の透析日（時）投与と非透析日（時）投与を比較したが、EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)に臨床的に意味のある差はなかった（2.7.2.2.3.4）。

これらの結果から、同一投与量では透析患者よりも、非透析の腎機能障害患者の方がモリデュスタットによる EPO 産生効果が大きく、また eGFR 値が高いほどその程度も大きいことが示唆された。腎性貧血を有する CKD 患者を対象とした母集団 PKPD 解析の結果では、薬剤の反応性を示すパラメータである HIF 分解を 50%抑制するモリデュスタット濃度（IC_{50}）が血液透析 CKD 患者に比べて、保存期 CKD 患者では低いこと、保存期 CKD 患者で IC_{50} に対する共変量が eGFR のベースライン値であることと整合する結果であった（2.7.2.2.7.3）。

表 2.7.2.3-10 腎機能障害患者にモリデュスタットを単回投与したときの血清中 EPO の薬力学パラメータ（試験 15557、16370 及び 17767）

Study	Subject	eGFR[a] (mL/min/1.73m²)	Molidustat	N	C_{max} Geom. mean (IU/L) (CV / %)	AUC(0-24)[b] Geom. mean (IU/L·h) (CV / %)
15557	Mild	(60 – 89)	20 mg	8	36.29 / 60.33	-
	Moderate	(30 – 59)	20 mg	8	32.42 / 82.00	-
	Severe impairment not on dialysis	(<30)	20 mg	8	26.97 / 108.99	-
	Severe impairment on hemodialysis	(<30)	20 mg	8	18.78 / 92.82	-
	Severe impairment not on dialysis	(<30)	40 mg	8	36.89 / 113.21	-
	Severe impairment on hemodialysis	(<30)	40 mg	8	15.64 / 166.45	-
16370	not on dialysis	43.38 (16.3 – 59.3)	Placebo	12	18.70 / 38.4	52.8 / 86.9
	not on dialysis	47.13 (32.4 – 57.6)	Placebo	12	14.96 / 37.1	13.7 / 344.3
	not on dialysis	45.32 (20.8 – 59.4)	Placebo	12	20.28 / 38.4	49.7 / 119.3
	not on dialysis	39.68 (13.2 – 59.4)	Placebo	12	19.11 / 39.8	39.6 / 112.3
	not on dialysis	43.38 (16.3 – 59.3)	40 mg	12	35.94 / 30.5	298.5 / 47.0
	not on dialysis	47.13 (32.4 – 57.6)	80 mg	12	50.39 / 51.2	538.5 / 61.0
	not on dialysis	45.32 (20.8 – 59.4)	120 mg	12	60.82 / 53.5	684.4 / 69.0
	not on dialysis	39.68 (13.2 – 59.4)	160 mg	12	76.06 / 78.0	883.4 / 101.4
17767	on hemodialysis	9.09 (5.83 – 12.1)	75 mg (A)	8	16.5 / 112	266 / 119
			75 mg (B)	8	14.9 / 127	248 / 130
	on peritoneal dialysis	6.83 (3.72 – 14.1)	75 mg (C)	8	28.8 / 80.2	565 / 78.6
			75 mg (D)	7	30.3 / 77.4	579 / 71.0
	on hemodiafiltration	6.76 (4.34 – 10.9)	75 mg (F)	8	32.5 / 130	519 / 103
			75 mg (G)	7	23.4 / 70.2	433 / 69.5

a eGFR based on MDRD formula (mean and/or range); b based on absolute concentrations
A: molidustat at start of hemodialysis, B: molidustat on a hemodialysis-free day, C: molidustat after start of peritoneal dialysis, D: molidustat after start of peritoneal dialysis-free period, F: molidustat at start of hemodiafiltration, G: molidustat on a hemodiafiltration free day
Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.2.2/1, 14.2.2/5, 14.2.2/9, 14.2.2/13, Table 7-1;
5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.1/12, 14.2.1/32, 14.2.1/33, 14.2.1/34, 14.2.1/35, 14.2.1/36;
5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.2/4, 14.2/5, 14.2/6, 14.2/7, 14.3.4/51

試験 14627 では、保存期 CKD（ステージ 3 及び 4）腎性貧血患者を対象として、モリデュスタット 5、10、25、50 及び 75mg を単回経口投与、並びに 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの血清中 EPO 濃度を測定した（表 2.7.2.3-11）。健康被験者にモリデュスタットを反復投与したときと同様に、C_{max} 及びベースライン値からの差の AUC(0-24)も、おおむね投与量に依存して増加した。また、反復投与後のこれらのパラメータは単回投与時と比べて増加する傾向が見られた。

表 2.7.2.3-11 腎性貧血 CKD 患者におけるモリデュスタット単回及び反復経口投与時の血清中 EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)（試験 14627）

Study 14627	CKD patient (Stage 3 / 4) eGFR[a] (mL/min/1.73m²)	Molidustat	N	C_{max}[b] Geom. mean (IU/L) / CV (%)	AUC(0-24)[c] Geom. mean (IU/L·h) / CV (%)
Day 1	28.10 (13.2-49.0)	Placebo	10	15.58 / 33.47	n.c.
	26.53 (17.9-49.4)	5 mg	5	18.59 / 38.89	28.43 / 70.44
	32.57 (14.7-55.0)	10 mg	5	21.29 / 58.29	29.74 / 236.52
	26.29 (13.2-55.7)	25 mg	9	19.51 / 45.48	33.85 / 89.08
	28.62 (18.5-57.3)	50 mg	9	33.64 / 101.46	115.11 / 129.24
	26.90 (15.3-42.4)	75 mg	6	24.88 / 32.30	107.14 / 44.68
Day 14	28.10 (13.2-49.0)	Placebo	10	17.73 / 41.50	n.c.
	26.53 (17.9-49.4)	5 mg	5	20.97 / 28.55	52.83 / 96.27
	32.57 (14.7-55.0)	10 mg	5	27.95 / 44.85	97.99 / 92.28
	26.29 (13.2-55.7)	25 mg	9	18.85 / 39.18	54.00 / 83.38
	28.62 (18.5-57.3)	50 mg	9	37.50 / 94.41	164.92 / 104.91
	26.90 (15.2-42.4)	75 mg	6	36.17 / 65.71	210.28 / 70.48

a eGFR based on MDRD formula (mean and/or range); b based on absolute concentrations; c based on difference-to-baseline adjusted data
n.c.: not calculated
Source: 5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.1/11, 14.2.1.1/4, 14.2.1.1/6

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2.5 付録

該当なし

参考文献一覧

1) Ramakrishnan R et al., J Clin Pharmacol. 2004:44(9):991-1002

2) Budha NR et al., AAPS J. 2011:13(4):650-661

3) Davies B et al., Pharm Res. 1993:10(7):1093-1095

4) Stingl JC et al., Clin Pharmacol Ther. 2014:141(1):92-116