2.7.3 臨床的有効性の目次

略語一覧 5
2.7.3.1 背景及び概観 8
2.7.3.1.1 有効性の評価対象試験 8
2.7.3.1.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 8
2.7.3.1.1.2 個々の試験計画の概要 10
2.7.3.1.2 対象患者 15
2.7.3.1.2.1 選択基準 15
2.7.3.1.2.2 除外基準 18
2.7.3.1.3 有効性評価項目 21
2.7.3.1.4 用法・用量 29
2.7.3.1.4.1 開始用量 29
2.7.3.1.4.2 用量調節 29
2.7.3.1.4.2.1 国際共同第Ⅱ相試験 30
2.7.3.1.4.2.2 国内第Ⅲ相試験の用法・用量の設定根拠 30
2.7.3.1.4.2.3 国内第Ⅲ相試験 37
2.7.3.1.4.3 投与期間中の Hb 値の過剰上昇に関する特別な注意事項 38
2.7.3.1.5 併用できる治療法 39
2.7.3.1.6 試験期間中の緊急治療 39
2.7.3.1.7 解析方法 40
2.7.3.1.7.1 国際共同第Ⅱ相試験 40
2.7.3.1.7.2 国内第Ⅲ相試験 41
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 43
2.7.3.2.1 国際共同第Ⅱ相試験 43
2.7.3.2.1.1 試験 15141（ND 患者、貧血改善試験） 43
2.7.3.2.1.2 試験 15261（ND 患者、切替え維持試験） 44
2.7.3.2.1.3 試験 16208（HD 患者、切替え維持試験） 45
2.7.3.2.1.4 試験 15653（ND 患者、長期継続投与試験） 46
2.7.3.2.1.5 試験 16209（HD 患者、長期継続投与試験） 48
2.7.3.2.2 国内第Ⅲ相試験 48
2.7.3.2.2.1 試験 19349（ND 患者、貧血改善・改善維持試験） 48
2.7.3.2.2.2 試験 19350（ND 患者、切替え維持試験） 50
2.7.3.2.2.3 試験 19351（HD 患者、貧血改善試験） 51
2.7.3.2.2.4 試験 19352（HD 患者、切替え維持試験） 55
2.7.3.2.2.5 試験 19353（PD 患者、貧血改善・切替え維持試験） 57

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析..... 57
2.7.3.3.1 試験対象集団..... 57
2.7.3.3.1.1 人口統計学的及びベースラインの特性..... 57
2.7.3.3.1.1.1 ND 患者を対象とした試験..... 57
2.7.3.3.1.1.2 HD 患者を対象とした試験..... 60
2.7.3.3.1.1.3 PD 患者を対象とした試験..... 63
2.7.3.3.1.2 併用薬..... 64
2.7.3.3.1.2.1 ND 患者を対象とした試験..... 64
2.7.3.3.1.2.2 HD 患者を対象とした試験..... 65
2.7.3.3.1.2.3 PD 患者を対象とした試験..... 66
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討..... 66
2.7.3.3.2.1 ND 患者を対象とした試験..... 66
2.7.3.3.2.1.1 評価期間中の平均 Hb 値及び平均 Hb 値のベースラインからの変化量（ND 患者）..... 67
2.7.3.3.2.1.2 各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量（ND 患者）..... 70
2.7.3.3.2.1.3 レスポンダー割合（ND 患者）..... 75
2.7.3.3.2.1.4 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（ND 患者）..... 78
2.7.3.3.2.1.5 投与初期における Hb 値の上昇速度（ND-c 患者）..... 85
2.7.3.3.2.1.6 切替え初期における Hb 値の上昇速度（ND-m：試験 19350）..... 87
2.7.3.3.2.1.7 緊急治療により中止した被験者..... 87
2.7.3.3.2.2 HD 患者を対象とした試験..... 92
2.7.3.3.2.2.1 評価期間中の平均 Hb 値及びベースラインからの変化量（HD 患者）..... 92
2.7.3.3.2.2.2 各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量（HD 患者）..... 95
2.7.3.3.2.2.3 レスポンダー割合（HD 患者）.....100
2.7.3.3.2.2.4 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（HD 患者）.....102
2.7.3.3.2.2.5 投与初期における Hb 値の上昇速度（HD-c 患者：試験 19351）.....109
2.7.3.3.2.2.6 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値の下限以上を少なくとも 1 回達成した被験者の累積割合（HD 患者：試験 19351）.....109
2.7.3.3.2.2.7 切替え初期における Hb 値の上昇速度（HD-m 患者：試験 19352）.....110
2.7.3.3.2.2.8 緊急治療により中止した被験者.....110
2.7.3.3.2.3 PD 患者を対象とした試験.....128

2.7.3.3.2.3.1 評価期間中の平均 Hb 値及び平均 Hb 値のベースラインからの変化量（PD 患者）.....128
2.7.3.3.2.3.2 各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量（PD 患者）.....130
2.7.3.3.2.3.3 レスポンダー割合（PD 患者）.....132
2.7.3.3.2.3.4 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（PD 患者）.....133
2.7.3.3.2.3.5 投与初期における Hb 値の上昇速度（PD 患者）.....136
2.7.3.3.2.3.6 緊急治療により中止した被験者.....136
2.7.3.3.2.4 腎機能及び鉄代謝に対する探索的評価.....139
2.7.3.3.2.4.1 腎機能に対する評価.....139
2.7.3.3.2.4.2 鉄代謝及び鉄剤投与.....141
2.7.3.3.2.5 QoL における評価.....144
2.7.3.3.2.5.1 EQ-5D-5L.....145
2.7.3.3.2.5.2 TSQM.....147
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較.....148
2.7.3.3.3.1 評価期間中の平均 Hb 値及びベースラインからの変化量.....149
2.7.3.3.3.2 レスポンダー割合.....152
2.7.3.3.3.3 第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度、及び第 4 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度.....153
2.7.3.3.4 有効性評価結果のまとめ.....153
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....154
2.7.3.4.1 ND 患者.....156
2.7.3.4.1.1 ESA で未治療の場合の用量.....156
2.7.3.4.1.1.1 第Ⅲ相試験の結果を踏まえた、用法及び用量（案）の設定根拠.....156
2.7.3.4.1.2 ESA から切り替える場合の用量.....162
2.7.3.4.1.2.1 第Ⅲ相試験の結果を踏まえた、用法及び用量（案）の設定根拠.....162
2.7.3.4.2 HD 患者.....166
2.7.3.4.2.1 ESA で未治療の場合の用量.....166
2.7.3.4.2.1.1 第Ⅲ相試験の結果を踏まえた、用法及び用量（案）の設定根拠.....166
2.7.3.4.2.2.1 第Ⅲ相試験の結果を踏まえた、用法及び用量（案）の設定根拠.....170
2.7.3.4.3 PD 患者.....179
2.7.3.4.3.1 ESA で未治療の場合の用量.....180
2.7.3.4.3.1.1 第Ⅲ相試験の結果を踏まえた、用法及び用量（案）の設定根拠.....180

2.7.3.4.3.2　ESA から切り替える場合の用量.....180
2.7.3.4.3.2.1　第Ⅲ相試験の結果を踏まえた、用法及び用量（案）の設定根拠.....180
2.7.3.4.4　目標 Hb 値を超えた被験者（ND、HD、PD 患者共通）.....185
2.7.3.4.5　最終投与時点で目標 Hb 値を下回った被験者（ND、HD、PD 患者共通）.....189
2.7.3.4.6　前治療として使用した ESA の種類・ESA 別の投与量の影響.....199
2.7.3.4.6.1　ND 患者（試験 19350）.....199
2.7.3.4.6.2　HD 患者（試験 19352）.....200
2.7.3.4.6.3　PD 患者（試験 19353）.....202
2.7.3.4.7　投与タイミングに関する規定（ND、HD、PD 患者共通）.....203
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性.....204
参考文献一覧.....207

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of co-variance	共分散分析
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
BID	twice daily	1日2回
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
C_{max}	maximum concentration	最高血漿中濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EOF	end of follow-up	追跡調査終了
EOT	end of treatment	治験薬投与終了
EPO	Erythropoietin	エリスロポエチン
EQ-5D-5L	EuroQoL Five Dimension five-level response	EuroQol 5項目法5段階尺度
EQ-5D-VAS	EuroQoL Five Dimension visual analog scale	EuroQoL 5項目法視覚的尺度
ESA	erythropoiesis-stimulating agent	赤血球造血刺激因子製剤
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体ろ過量
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HbS	Hb stabilization	Hb値安定化
HbSS	Hb stabilization safety analysis set	HbS安全性解析対象集団
HD	hemodialysis	血液透析
HIF	hypoxia-inducible factor	低酸素誘導因子
HIF-PH	hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase	低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米EU医薬品規制調和国際会議
IU	International unit	国際単位

略語	英語名称	日本語名称
iv	intravenous	静脈内投与
IxRS	Interactive voice/web response system	音声／Web 応答システム
KDQOL-SF	Kidney Disease Quality of Life Short Form	腎疾患の患者さんを対象にした簡易 QOL 尺度
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events	主要心血管イベント
Max	maximum	最大値
Min	minimum	最小値
mITT	modified intention-to-treat analysis	Modified intent-to-treat 解析対象集団
ND	non-dialysis	保存期慢性腎臓病
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OD	once daily	1 日 1 回
PD	peritoneal dialysis	腹膜透析
PD	pharmacodynamics	薬力学
PDS	Pharmacodynamics analysis set	薬力学解析対象集団
PDV	premature discontinuation visit	投与中止時来院
PGIC	Patient Global Impression of Change	―
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PKS	pharmacokinetic analysis set	PK 解析対象集団
po	per os,oral administration	経口投与
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
QoL	Quality of Life	生活の質
QT	QT interval	QT 時間
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
sc	subcutaneous	皮下投与
SC_{50}	ΔEPO to reach 50% of the maximum stimulatory effect in erythrocyte/hemoglobin production	増加した内因性 EPO が赤血球産生刺激作用最高値の 50%の作用を起こす濃度
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	Standard MedDRA query	MedDRA 標準検索式

略語	英語名称	日本語名称
sST2	soluble suppression of tumorigenicity 2	可溶性 ST2
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TIBC	total iron binding capacity	総鉄結合能
t_{max}	maximum drug concentration time	最高血中濃度到達時間
TSAT	transferrin saturation	トランスフェリン飽和度
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	治療満足度アンケート
UACR	urine albumin/creatinine ratio	尿中アルブミン／クレアチニン比
UGT1A1	uridine-diphosphate-glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1	UDP グルクロン酸転移酵素 1A1
UIBC	unsaturated iron binding capacity	不飽和鉄結合能
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性の評価対象試験

2.7.3.1.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

腎性貧血におけるモリデュスタットの臨床的有効性は、国際共同第Ⅱ相試験 5 試験（試験 15141、15261、15653、16208 及び 16209）及び国内第Ⅲ相試験 5 試験（試験 19349、19350、19351、19352 及び 19353）の計 10 試験の成績に基づいて評価した。

国際共同第Ⅱ相試験は、保存期慢性腎臓病（ND）患者を対象にモリデュスタットの貧血改善効果を評価した試験 15141 及び赤血球造血刺激因子製剤（ESA）からの切替え維持効果を検討した試験 15261、血液透析（HD）患者を対象に ESA からの切替え維持効果を検討した試験 16208、並びに、これらの試験からの長期継続投与試験で ND 患者を対象とした試験 15653 及び HD 患者を対象とした試験 16209 の 5 試験であった。これらの国際共同第Ⅱ相試験では、5 試験すべてで日本人患者が組入れられた。腎性貧血におけるモリデュスタットの臨床的有効性は、後述のとおり日本人集団と全体集団で一貫していると考えられたため（2.7.3.2.1）、本 2.7.3 項には主として全体集団の成績を示した。なお、各試験の日本人集団の結果の要約はそれぞれの 2.7.6 に示した。

国内第Ⅲ相試験は、日本人 ND 患者を対象にモリデュスタットの貧血改善・改善維持効果を検討した試験 19349 及び ESA からの切替え維持効果を検討した試験 19350、日本人 HD 患者を対象に貧血改善効果を検討した試験 19351 及び ESA からの切替え維持効果を検討した試験 19352、並びに、日本人腹膜透析（PD）患者を対象に貧血改善・切替え維持効果を検討した試験 19353 の 5 試験であった。

国内第Ⅲ相試験のうち、試験 19349、試験 19350 及び試験 19352 については評価期間終了後までの 36 週までの成績を用いて製造販売承認申請し、52 週までの有効性の成績は審査期間中に提出した。本 2.7.3 項では、評価期間までの成績は 36 週までの解析結果、52 週まで継続した評価項目については 52 週投与終了後の最終解析の結果を示した。

有効性評価に用いた試験を表 2.7.3.1-1 に示す。

本申請のデータパッケージを構成する試験は、すべて International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice（ICH-GCP）、ヘルシンキ宣言、及び試験実施時点で適用を受ける当該国の法規制に従って実施した。治験実施計画書及びその改訂版は、独立倫理委員会又は治験審査委員会の審査を受けて承認された。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた試験

相	試験番号 ／報告書番号 ／参照項目	資料区分	対象 ／試験目的	試験デザイン	治験薬	用法、用量 ／投与期間	解析対象例数 ／うち、国際共同第Ⅱ相試験の日本人例数
国際共同Ⅱ相	15141 ／PH-38680 ／5.3.5.1.1	評価	保存期 CKD ／有効性（貧血改善）及び安全性	無作為化 プラセボ対照 二重盲検	M	25mg OD、50mg OD、75mg OD、25mg BID、50mg BID；po	101 例（各用量群 19、21、22、19、20 例） ／22 例
					P	BID；po	20 例／1 例
						／16 週間	
	15261 ／PH-38998 ／5.3.5.1.3	評価	保存期 CKD ／有効性（切替え維持）及び安全性	無作為化 非盲検 実薬対照	M	開始用量：25、50、75mg OD；po 用量調節：15～150mg OD；po	92 例（各開始用量群 30、30、32 例）／17 例
					D	各国の添付文書に従い iv 又は sc	32 例／6 例
						／16 週間	
	15653 ／PH-39317 ／5.3.5.1.5	参考	保存期 CKD ／長期継続投与の有効性及び安全性	非盲検 実薬対照	M	15～150mg OD；po	103 例／27 例
					D	各国の添付文書に従い iv 又は sc	41 例／5 例
						／6 ヵ月～最長 36 ヵ月	
	16208 ／PH-39007 ／5.3.5.1.2	評価	血液透析 ／有効性（切替え維持）及び安全性	無作為化 非盲検 実薬対照	M	開始用量：25、50、75、150mg OD；po 用量調節：15～200mg OD；po	157 例（各開始用量群 44、40、44、29 例） ／26 例
					E	各国の添付文書に従い iv 又は sc	42 例／6 例
						／16 週間	
	16209 ／PH-39318 ／5.3.5.1.4	参考	血液透析 ／長期継続投与の有効性及び安全性	非盲検 実薬対照	M	15～200mg OD；po	56 例／9 例
					E	各国の添付文書に従い iv 又は sc	30 例／5 例
						／6 ヵ月～最長 36 ヵ月	
国内Ⅲ相	19349 ／PH-40448 PH-41089 ／5.3.5.1.6 5.3.5.1.9	評価	保存期 CKD ／有効性（貧血改善・改善維持）及び安全性	無作為化 非盲検 実薬対照 非劣性検証	M	開始用量：25mg OD；po 用量調節：5～200mg OD；po	82 例
					D	開始用量：2 週に 1 回 30μg；sc 用量調節：2 週に 1 回又は 4 週に 1 回 15～180μg；sc	80 例
						／52 週間	
	19350 ／PH-40449 PH-41298 ／5.3.5.1.7 5.3.5.1.10	評価	保存期 CKD ／有効性（切替え維持）及び安全性	無作為化 非盲検 実薬対照 非劣性検証	M	開始用量[a]：25 又は 50mg OD；po 用量調節：5～200mg OD；po	82 例
					D	開始用量[a]：2 週に 1 回又は 4 週に 1 回 15～180μg；sc 用量調節：同上	82 例
						／52 週間	
	19351 ／PH-40447 ／5.3.5.2.1	評価	血液透析 ／有効性（貧血改善）及び安全性	非盲検 単群	M	開始用量：75mg OD；po 用量調節：5～200mg OD；po	25 例
						／24 週間	
	19352 ／PH-40450 PH-41299 ／5.3.5.1.8 5.3.5.1.11	評価	血液透析 ／有効性（切替え維持）及び安全性	無作為化 二重盲検 実薬対照 非劣性検証	M	開始用量：75mg OD；po 用量調節：5～200mg OD；po	153 例
					D	開始用量[a]：週 1 回又は 2 週に 1 回 10～180μg；iv 用量調節：同上	76 例
						／52 週間	
	19353 ／PH-40451 ／5.3.5.2.2	評価	腹膜透析 ／有効性（貧血改善・切替え維持）及び安全性	非盲検 単群	M	開始用量：75mg OD；po 用量調節：5～200mg OD；po	51 例
						／36 週間	

BID：1 日 2 回、CKD：慢性腎臓病、D：ダルベポエチン アルファ、E:エポエチン アルファ又はベータ、ESA：赤血球造血刺激因子製剤、iv：静脈内投与、M：モリデュスタット、OD：1 日 1 回、P：モリデュスタットプラセボ、po：経口投与、sc：皮下投与

（用法・用量）各試験における用量調節及び ESA から切替え時の開始用量の基準の詳細は、各試験の 2.7.6 参照。

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

a　切替え前の ESA 投与量分類に基づく。

2.7.3.1.1.2　個々の試験計画の概要

試験計画の概要を、試験ごとに以下に示す。なお、本 2.7.3 項では、特記しない限り、治験薬初回投与日（第 1 日）をベースライン来院（第 0 週、来院 1）とした。

国際共同第Ⅱ相試験

試験 15141

試験 15141 は、ESA 治療を受けていない ND 患者を対象として、モリデュスタットの有効性（貧血改善効果）及び安全性を検討した、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、国際共同、第Ⅱ相試験であった。欧州及びアジア太平洋地域（日本を含む）で実施した。

慢性腎臓病（CKD）に関連する貧血が認められ、ESA 治療を受けていない ND 患者〔ヘモグロビン（Hb）値 10.5g/dL 以下〕に、固定用量のモリデュスタット又はプラセボを経口投与した。

被験者をモリデュスタットの 1 日 1 回 25mg 投与（25mg OD）群、50mg OD 群、75mg OD 群、1 日 2 回 25mg 投与（25mg BID）群、50mg BID 群又はプラセボ群のいずれかに無作為割付けした。無作為割付けの層別因子は、脳卒中、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、深部静脈血栓症などの血栓塞栓事象（ただし、血液透析血管アクセスの事象、すなわち動静脈シャント及び動静脈グラフト事象を除く）の既往の有無とした。

治験薬投与期間は 16 週間で、最後の 4 週間を有効性の評価期間として有効性評価のため Hb 値を毎週測定した。有効性の主要評価項目は、評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量とした。Hb 値に関して、Hb 値が低値（8.0g/dL 未満）若しくは高値（13.0g/dL 以上）、又は 2 週間で 1g/dL を超える Hb 値の上昇に該当した被験者は試験を中止することとした。中止基準に該当し、試験を中止した被験者についても長期継続投与試験への参加が可能であった。

試験 15261

試験 15261 は、ダルベポエチン治療を受けている ND 患者を対象として、モリデュスタットを用量漸増減で投与したときの有効性（貧血改善維持効果）と安全性を、ダルベポエチン アルファと比較検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較、国際共同、第Ⅱ相試験であった。欧州及びアジア太平洋地域（日本を含む）で実施した。

腎性貧血が認められ、ダルベポエチンによる ESA 治療を受けている ND 患者（Hb 値 9.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）に、Hb 値を目標範囲内（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）に改善し維持するようモリデュスタット又はダルベポエチン アルファの用量を調節し投与した。

被験者をモリデュスタットの開始用量 25mg 群、50mg 群、75mg 群又はダルベポエチン群に無作為割付けした。無作為割付けの層別因子は、脳卒中、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、深部静脈血栓症などの血栓塞栓事象（ただし、血液透析血管アクセスの事象、すなわち動静脈シャント及び動静脈グラフト事象を除く）の既往の有無、及びダルベポエチンへの低反応性（前治療での総投与量 1.8μg/kg/週以上）の有無とした。

治験薬投与期間は 16 週間で、最後の 4 週間を有効性の評価期間として、有効性評価のため Hb 値を毎週測定した。有効性の主要評価項目は、評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量とした。

モリデュスタットは、用量調節範囲 15、25、50、75、100 又は 150mg で 1 日 1 回経口投与した。ダルベポエチン アルファは、治験薬投与開始時までに投与中であった用法・用量に従って投与を開始し、各国の添付文書に従って静脈内投与又は皮下投与した。

試験 15653

試験 15653 は、ND 患者を対象とした試験 15141 及び試験 15261 からの長期継続投与試験であった。本試験は、モリデュスタットの有効性及び安全性をダルベポエチン アルファと比較検討する多施設共同、非盲検、実薬対照、並行群間比較、長期継続投与、国際共同、第Ⅱ相試験であった。

本試験では、Main Phase（最長 36 ヵ月間）と、Main Phase の前に Hb Stabilization（HbS）Phase（最長 16 週間）を設定した。試験 15653 では、主試験（試験 15141 及び試験 15261）又は HbS Phase と同じ投与群に被験者を割付け、試験 15141 でプラセボ群であった被験者はダルベポエチン群に割付けた。

有効性の主要評価項目は、Main Phase の各来院時における Hb 値のベースラインからの変化量とした。

Main Phase では、Hb 値を目標範囲内（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）に改善し維持するようモリデュスタット又はダルベポエチン アルファの用量を調節し投与した。モリデュスタットは用量調節範囲 15、25、50、75、100 又は 150mg で 1 日 1 回経口投与した。ダルベポエチン アルファは各国の添付文書に従って静脈内投与又は皮下投与した。

試験 16208

試験 16208 は、血液透析治療及び ESA 治療を受けている CKD に伴う貧血を有する患者を対象として、モリデュスタットの有効性及び安全性をエポエチン アルファ又はベータ（以下、エポエチン）と比較検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較、国際共同、第Ⅱ相試験であった。米国及び日本で実施した。

CKD に関連する貧血が認められ、エポエチンによる ESA 治療を受けている HD 患者（Hb 値 9.0g/dL 以上 11.5g/dL 以下）に、Hb 値を目標範囲内（10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下）に改善し維持するようモリデュスタット又はエポエチンの用量を調節し投与した。

被験者を試験開始当初はモリデュスタットの開始用量 25mg 群、50mg 群、75mg 群又はエポエチン群に無作為割付けし、その後、開始用量 150mg 群を追加した。無作為割付けの層別因子は、脳卒中、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、深部静脈血栓症などの血栓塞栓事象（ただし、血液透析血管アクセスの事象、すなわち動静脈シャント及び動静脈グラフト事象を除く）の既往の有無、及びエポエチンへの低反応性（前治療での総投与量 260IU/kg/週以上）の有無とした。

治験薬投与期間は 16 週間で、最後の 4 週間を有効性の評価期間とした。有効性の主要評価項目は、評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量とした。

モリデュスタットの用量調節範囲は、開始用量 25mg 群では 15、25、50、75 又は 100mg で、50mg 群及び 75mg 群では 15、25、50、75、100 又は 150mg で、150mg 群では 50、75、100、150 又は 200mg で 1 日 1 回経口投与した。エポエチンは、治験薬投与開始時までに投与中であった用法・用量に従って投与を開始し、各国の添付文書に従って静脈内投与又は皮下投与した。

試験 16209

試験 16209 は、HD 患者を対象とした試験 16208 からの長期継続投与試験であった。本試験は、モリデュスタットの有効性及び安全性をエポエチン アルファ又はベータ（以下、エポエチン）と比較検討する多施設共同、非盲検、実薬対照、並行群間比較、長期継続投与、国際共同、第Ⅱ相試験であった。

試験 16209 では、主試験（試験 16208）の治験薬投与終了（EOT）来院を完了し、試験 16208 の評価期間中の平均 Hb 値が 9.0g/dL 以上 11.5g/dL 以下であった被験者を組入れ、試験 16208 と同じ投与群に被験者を割付けた。

治験薬投与期間は最長 36 ヵ月間とした。有効性の主要評価項目は、治験薬投与期間中の各来院時における Hb 値のベースラインからの変化量とした。

Hb 値を目標範囲内（10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下）に改善し維持するようモリデュスタット又はエポエチンの用量を調節し投与した。モリデュスタットは用量調節範囲 15、25、50、75、100、150 又は 200mg で 1 日 1 回経口投与した。エポエチンは各国の添付文書に従って静脈内投与又は皮下投与した。

国内第Ⅲ相試験

試験 19349

試験 19349 は、腎性貧血を合併した ESA 治療を受けていない ND 患者を対象とし、モリデュスタットの有効性（貧血改善・改善維持効果）及び安全性をダルベポエチン アルファと比較検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較、非劣性検証、第Ⅲ相試験であった。

腎性貧血と診断され現在 ESA 治療を受けていない ND 患者（Hb 値 8.0g/dL 以上 11.0g/dL 未満）に、Hb 値を目標範囲内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）に改善し維持するようモリデュスタット又はダルベポエチン アルファの用量を調節し投与した。

本試験では、被験者を 1：1 の比でモリデュスタット群又はダルベポエチン群のいずれかに無作為割付けした。無作為割付けの層別因子は、スクリーニング期間中の最後の 2 回の Hb 値の平均値（9g/dL 未満、9g/dL 以上）及び血栓塞栓症（心筋梗塞、肺血栓塞栓症、出血性脳卒中を除く脳卒中、及び急性下肢虚血）の既往の有無とした。

治験薬投与期間は 52 週間とし、有効性の評価期間は投与 30 週目開始日〔第 30 週（来院 10）までの 1 週間の開始日〕から投与 36 週目最終日〔第 36 週（来院 13）〕までとした。評価期間中の規定来院日を、第 30、32、34 及び 36 週（来院 10、11、12 及び 13）とした。モリデュスタットの開始用量は 1 日 1 回 25mg 経口投与とし、用量調節範囲は 5、12.5、25、50、75、100、150 又は 200mg とした。ダルベポエチン アルファの開始用量は 2 週に 1 回 30μg 皮下投与〔初回投与（第 0 週）から第 2 週までは開始用量を維持〕とし、用量調節範囲は 2 週又は 4 週に 1 回 15、30、60、90、120、又は 180μg とした。

両群とも、第 4 週では、治験薬投与開始後の急激な Hb 値の変動を抑えるための用量調節を行った。モリデュスタット群の第 8 週後から 4 週ごとの用量調節来院、及びダルベポエチン群の第 6 週以降の 2 週又は 4 週ごとの用量調節来院では、治験実施計画書に規定した用量調節のアルゴリズムに従って、各被験者の Hb 値に基づいてモリデュスタット又はダルベポエチン アルファの用量が決定され、音声／Web 応答システム（IxRS）を介して治験責任（分担）医師に指示され

た。ダルベポエチン アルファの投与間隔は、要件を満たした場合、規定された用量調節来院で変更可能とした。

有効性の主要評価項目は、評価期間中の平均 Hb 値、及び評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量とした。

試験 19350

試験 19350 は、腎性貧血を合併した ESA 治療を受けている ND 患者を対象とし、モリデュスタットの有効性（切替え維持効果）及び安全性をダルベポエチン アルファと比較検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較、非劣性検証、第Ⅲ相試験であった。

腎性貧血と診断され現在 ESA 治療を受けている ND 患者（Hb 値 10.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）に、Hb 値を目標範囲内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）に維持するようモリデュスタット又はダルベポエチン アルファの用量を調節し投与した。前治療としての ESA の種類は問わなかった。

本試験では、被験者を 1：1 の比でモリデュスタット群又はダルベポエチン群のいずれかに無作為割付けした。無作為割付けの層別因子は、切替え前の ESA の投与量分類（低、高）及び血栓塞栓症の既往の有無とした。

治験薬投与期間は 52 週間とし、有効性の評価期間は投与 30 週目開始日〔第 30 週（来院 10）までの 1 週間の開始日〕から投与 36 週目最終日〔第 36 週（来院 13）〕までとした。評価期間中の規定来院日を、第 30、32、34 及び 36 週（来院 10、11、12 及び 13）とした。モリデュスタットの開始用量は、切替え前の ESA 投与量分類に従って 1 日 1 回 25 又は 50mg 経口投与とし、用量調節範囲は 5、12.5、25、50、75、100、150 又は 200mg とした。ダルベポエチン アルファの開始用量及び投与間隔は、切替え前の ESA 投与量分類に従って 2 週又は 4 週に 1 回 15、30、60、90、120、又は 180μg 皮下投与とし、用量調節範囲も同様とした。

モリデュスタット群の第 4 週から 4 週ごとの用量調節来院、及びダルベポエチン群の第 2 週から 2 週又は 4 週ごとの用量調節来院では、治験実施計画書に規定した用量調節のアルゴリズムに従って、各被験者の Hb 値に基づいてモリデュスタット又はダルベポエチン アルファの用量が決定され、IxRS を介して治験責任（分担）医師に指示された。ダルベポエチン アルファの投与間隔は、要件を満たした場合、規定された用量調節来院で変更可能とした。

有効性の主要評価項目は、評価期間中の平均 Hb 値、及び評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量とした。

試験 19351

試験 19351 は、腎性貧血を合併した ESA 治療を受けていない HD 患者（腹膜透析を除く血液ろ過透析、血液透析又は他の機器による透析を受けている患者）を対象とし、モリデュスタットの有効性（貧血改善効果）及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、単群、第Ⅲ相試験であった。

腎性貧血と診断され現在 ESA 治療を受けていない HD 患者（Hb 値 8.0g/dL 以上 10.0g/dL 未満）に、Hb 値を目標範囲内（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）に改善し維持するようモリデュスタットの用量を調節し投与した。

治験薬投与期間は 24 週間とし、有効性の評価期間は投与 21 週目開始日〔第 20 週（来院 10）の翌日〕から投与 24 週目最終日〔第 24 週（EOT 来院）〕までとした。評価期間中の規定来院日を、第 21、22、23 及び 24 週（来院 11、12、13 及び EOT 来院）とした。モリデュスタットの開

始用量は 1 日 1 回 75mg 経口投与とし、用量調節範囲は 5、12.5、25、50、75、100、150 又は 200mg とした。

本試験の第 4 週では、治験薬投与開始後の急激な Hb 値の変動を抑えるための用量調節を行った。第 8 週から 4 週ごとの用量調節来院では、治験実施計画書に規定した用量調節のアルゴリズムに従って、各被験者の Hb 値に基づいてモリデュスタットの用量が決定され、IxRS を介して治験責任（分担）医師に指示された。

有効性の主要評価項目は、治験薬投与開始 8 週後までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度（g/dL/週）、及び評価期間におけるレスポンダー割合とした。

試験 19352

試験 19352 は、腎性貧血を合併した ESA 治療を受けている HD 患者（腹膜透析を除く血液ろ過透析、血液透析又は他の機器による透析を受けている患者）を対象とし、モリデュスタットの有効性（切替え維持効果）及び安全性をダルベポエチン アルファと比較検討する多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較、非劣性検証、第Ⅲ相試験であった。

腎性貧血と診断され現在 ESA 治療を受けている HD 患者（Hb 値 9.5g/dL 以上 12.0g/dL 未満）に、Hb 値を目標範囲内（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）に維持するようモリデュスタット又はダルベポエチン アルファの用量を調節し投与した。前治療としての ESA の種類は問わなかった。

本試験では、被験者を 2：1 の比でモリデュスタット群又はダルベポエチン群のいずれかに無作為割付けした。無作為割付けの層別因子は、切替え前の ESA の投与量分類及び血栓塞栓症の既往の有無とした。

治験薬投与期間は 52 週間とし、有効性の評価期間は投与 33 週目開始日〔第 32 週（来院 17）の翌日〕から投与 36 週目最終日〔第 36 週（来院 21）〕までとした。評価期間中の規定来院日を、第 33、34、35 及び 36 週（来院 18、19、20 及び 21）とした。モリデュスタットの開始用量は 1 日 1 回 75mg 経口投与とし、用量調節範囲は 5、12.5、25、50、75、100、150 又は 200mg とした。ダルベポエチン アルファの開始用量及び投与間隔は、切替え前の ESA 投与量分類に従って週 1 回又は 2 週に 1 回 10、15、20、30、40、50、60、80、100、120、140、160 又は 180μg 静脈内投与とし、用量調節範囲も同様とした。

本試験はダブルダミー法で実施するため、すべての被験者は 2 週ごとに来院した。ダルベポエチン アルファ（又はそのプラセボ）の投与間隔が週に 1 回の被験者の場合は、更に、ダルベポエチン アルファ投与のみのための来院（ダルベポエチン アルファ投与来院）を必要とした。第 4 週から 4 週ごとのモリデュスタットの用量調節来院、及び第 2 週から 2 週ごとのダルベポエチン アルファの用量調節来院では、治験実施計画書に規定した用量調節のアルゴリズムに従って、各被験者の Hb 値に基づいてモリデュスタット及びダルベポエチン アルファの用量が決定され、IxRS を介して治験責任（分担）医師に指示された。ダルベポエチン アルファの投与間隔は、試験期間中、変更しないこととした。

有効性の主要評価項目は、評価期間中の平均 Hb 値、及び評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量とした。

試験 19353

試験 19353 は、腎性貧血を合併した PD 患者を対象とし、モリデュスタットの有効性（貧血改善・切替え維持効果）及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、単群、第Ⅲ相試験であった。

腎性貧血と診断され現在 ESA 治療を受けていない PD 患者（Hb 値 8.0g/dL 以上 11.0g/dL 未満）又は現在 ESA 治療を受けている PD 患者（Hb 値 10.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）に、Hb 値を目標範囲内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）に改善し維持するようモリデュスタットの用量を調節し投与した。前治療としての ESA の種類は問わなかった。

治験薬投与期間は 36 週間とし、有効性の評価期間は投与 30 週目開始日〔第 30 週（来院 11）までの 1 週間の開始日〕から投与 36 週目最終日〔第 36 週（EOT 来院）〕までとした。評価期間中の規定来院日を、第 30、32、34 及び 36 週（来院 11、12、13 及び EOT 来院）とした。モリデュスタットの開始用量は 1 日 1 回 75mg 経口投与とし、用量調節範囲は 5、12.5、25、50、75、100、150 又は 200mg とした。

治験薬割当て時に ESA 治療を受けていない被験者の第 4 週では、治験薬投与開始後の急激な Hb 値の変動を抑えるための用量調節を行った。同被験者の第 8 週から 4 週ごと、及び ESA 治療を受けている被験者の第 4 週から 4 週ごとの用量調節来院では、治験実施計画書に規定した用量調節のアルゴリズムに従って、各被験者の Hb 値に基づいてモリデュスタットの用量が決定され、IxRS を介して治験責任（分担）医師に指示された。

有効性の主要評価項目は、評価期間におけるレスポンダー割合とした。

2.7.3.1.2　対象患者

2.7.3.1.2.1　選択基準

ND 患者を対象とした臨床試験の主な選択基準を表 2.7.3.1-2 に、HD 患者又は PD 患者を対象とした臨床試験の主な選択基準を表 2.7.3.1-3 に示す。これらの表には、長期継続投与試験である試験 15653（ND）及び試験 16209（HD）の主試験からの移行における主な選択基準は含めていない（主試験からの移行基準はそれぞれ 2.7.6.30 及び 2.7.6.29 参照）。

表 2.7.3.1-2　ND 患者を対象とした臨床試験の主な選択基準

主な選択基準		相：	国際共同 第Ⅱ相		国内 第Ⅲ相	
		試験番号：	15141	15261	19349	19350
		(C:貧血改善、M：切替え維持)	C	M	C	M
eGFR		60mL/min/1.73m^{2}未満	○	○	○	○
透析		保存期、かつ、試験期間中に透析が開始されないと予測される	○	○	○	○
腎臓		少なくとも 1 つの腎臓を有する		○		
体重		Scr 時に 40kg 超、160kg 以下			○	○
		Scr 時に 45kg 以上、125kg 以下	○	○		
年齢		Scr 時に 20 歳以上			○	○
		Scr 時に 18 歳以上	○	○		
前治療	現在受けていない	Rnd 前 8 週間以内に ESA 治療を受けていない	○		○	
		Rnd 前 8 週間以内に HIF-PH 阻害薬の投与を受けていない			○	
	現在受けている	同じ ESA 製剤を Scr 期間まで少なくとも 8 週間投与されている				○
		以下のいずれかの投与を受けており、Rnd 前 8 週間以内に 1 回を超える用量変更が行われていない				
		・ ダルベポエチン アルファの 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回投与				○
		・ ダルベポエチンの週 1 回、2 週に 1 回又は 1 ヵ月に 1 回投与		○[b]		
		・ エポエチン ベータ ペゴルの 4 週に 1 回投与				○
		・ エポエチン アルファ又はベータの週 1 回若しくは 2 週に 1 回投与				○
Hb 値[a]		Scr 時の最後の 2 回（2 日以上間隔をあけて測定）の平均 Hb 値				
		・ 8.0g/dL 以上 11.0g/dL 未満			○	
		Scr 時（2 日以上間隔をあけて少なくとも 2 回測定）の平均 Hb 値				
		・ 10.5g/dL 以下	○[c]			
		・ 9.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下		○[d]		
		・ 10.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満				○
		かつ、9.0g/dL 未満の測定値がない		○		
		かつ、最後の 2 回の測定値の差が 1.2g/dL 未満			○	○
		かつ、最小値と最大値の差が 1.2g/dL 以下	○	○		
		かつ、Scr 時の最後の Hb 測定が Rnd 前 14 日以内			○	○
		かつ、Scr 時の最後の Hb 測定が Rnd 前 10 日以内	○			
鉄代謝パラメータ		Scr 時のフェリチン値：				
		・ 50ng/mL 以上			○	
		・ 100ng/mL（100μg/L）以上	○	○		○
		・ 1000ng/mL（1000μg/L）未満	○	○		
		又は、Scr 時の TSAT が 20%以上	○	○		○
葉酸、V_{B12}		Scr 時の血清葉酸値及び血清 V_{B12} が基準値下限を超える	○	○	○	○

CKD：慢性腎臓病、eGFR：推算糸球体ろ過量、ESA：赤血球造血刺激因子製剤、HIF-PH：低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素、Rnd：無作為割付け、Scr：スクリーニング、TSAT：トランスフェリン飽和度、VB12：ビタミン B12

a　国際共同第Ⅱ相試験では治験実施医療機関測定値を、国内第Ⅲ相試験では中央検査機関測定値を判断基準に用いた。

b　試験 19350 では前治療としての ESA の種類は問わなかったのに対し、試験 15261 では、無作為割付け前 8 週間以内にダルベポエチン以外の ESA の治療を受けたものを除外した。

c　試験 15141 の組入れ時の基準は、治験実施計画書改訂 1 にて「10.0g/dL 未満」から「10.5g/dL 以下」に変更した。

d　試験 15261 の組入れ時の基準は、治験実施計画書改訂 1 にて「10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下」から「9.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下」に変更した。

表 2.7.3.1-3　HD 患者又は PD 患者を対象とした臨床試験の主な選択基準

主な選択基準		相：	国際共同 第Ⅱ相	国内 第Ⅲ相			
		試験番号：	16208	19351	19352	19353	
		(C:貧血改善、M：切替え維持)	M	C	M	C	M
透析		以下の期間、週 1 回以上の透析（腹膜透析を除く血液ろ過透析、血液透析又は他の機器による）を受けている末期腎不全					
		・ Asn 前 2 週間以上		○			
		・ Rnd 前 12 週間以上			○		
		Rnd 前 3 ヵ月以上、同じ透析方法で定期的に長期に血液透析（動静脈シャント、人工血管、長期カテーテル、又は長期トンネル型カテーテルを透析用血管とする）を受けている	○				
		以下の期間、腹膜透析を受けている末期腎不全					
		・ Asn 前 2 週間以上				○	
		・ Asn 前 12 週間以上					○
		試験期間中に腹膜透析以外の維持透析（血液透析、血液ろ過透析など）が開始されないと予測される				○	○
腎臓		少なくとも 1 つの腎臓を有する	○	○	○	○	○
体重[a]		Scr 時に 40kg 超、160kg 以下		○	○	○	○
		Scr 時に 45kg 以上、125kg 以下	○				
年齢		Scr 時に 20 歳以上		○	○	○	○
		Scr 時に 18 歳以上	○				
前治療	現在受けていない	Asn 前 8 週間以内に ESA 治療を受けていない		○		○	
		又は、ESA 治療を休薬している患者で、Hb 値の平均（2 日以上間隔をあけて 2 回測定）が最後の ESA 投与後の Hb 値から 0.5g/dL 以上低下し、かつ、最後の ESA 投予日から Asn までの期間が以下のいずれかに該当する ・ エポエチン アルファ又はベータで 1 週間又は 2 週間を超える ・ ダルベポエチン アルファで 2 週間又は 4 週間を超える ・ エポエチン ベータ ペゴルで 4 週間を超える		○		○	
		Asn 前 8 週間以内に HIF-PH 阻害薬の投与を受けていない		○		○	○
	現在受けている	同じ ESA 製剤を Scr 期間まで少なくとも 8 週間投与されている			○		
		Asn 前 8 週間以内に IV 又は SC の ESA 治療を受けている					○
		以下のいずれかの投与を受けており、Rnd／Asn 前 8 週間以内に 1 回を超える用量変更が行われていない					
		・ ダルベポエチン アルファの週 1 回又は 2 週に 1 回投与			○		
		・ ダルベポエチン アルファの 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回投与					○
		・ エポエチン ベータ ペゴルの 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回投与			○		
		・ エポエチン ベータ ペゴルの 4 週に 1 回投与					○
		・ エポエチン アルファ又はベータの週 1 回、週 2 回、週 3 回若しくは 2 週に 1 回投与			○		○
		エポエチン アルファ又はベータの投与を受けていて、投与量が安定している（Rnd 前 8 週間以内の週当たりの最大処方量からの変化が 50%未満かつ投与頻度に変更がない）	○[c,d]				

表 2.7.3.1-3 HD 患者又は PD 患者を対象とした臨床試験の主な選択基準（続き）

主な選択基準		相：	国際共同 第Ⅱ相	国内 第Ⅲ相			
		試験番号：	16208	19351	19352	19353	
		(C:貧血改善、M：切替え維持)	M	C	M	C	M
Hb 値[b]	Scr 時の最後の 2 回（2 日以上間隔をあけて測定）の平均 Hb 値						
	・ 8.0g/dL 以上 10.0g/dL 未満			○			
	・ 8.0g/dL 以上 11.0g/dL 未満					○	
	・ 10.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満						○
	Scr 時（2 日以上間隔をあけて少なくとも 2 回測定）の平均 Hb 値						
	・ 9.5g/dL 以上 12.0g/dL 未満				○		
	・ 9.0g/dL 以上 11.5g/dL 以下		○[e]				
	かつ、9.0g/dL 未満及び 12.0g/dL 超の測定値がない		○				
	かつ、最後の 2 回の測定値の差が 1.2g/dL 未満			○		○	○
	かつ、最小値と最大値の差が 1.2g/dL 未満				○		
	かつ、最小値と最大値の差が 1.2g/dL 以下		○				
	かつ、Scr 時の最後の Hb 測定が Asn 又は Rnd 前 14 日以内			○	○	○	○
鉄代謝パラメータ	Scr 時のフェリチン値：						
	・ 50ng/mL 以上			○		○	
	・ 100ng/mL（100μg/L）以上		○		○		○
	又は、Scr 時の TSAT が 20%以上		○		○		○
葉酸、V_{B12}	Scr 時の血清葉酸値及び血清 V_{B12} が基準値下限を超える		○	○	○	○	○

Asn：治験薬割付け、ESA：赤血球造血刺激因子製剤、HIF-PH：低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素、IV：静脈内（投与）、Rnd：無作為割付け、SC：皮下（投与）、Scr：スクリーニング、TSAT：トランスフェリン飽和度、V_{B12}：ビタミン B12

a 血液透析患者を対象とした試験 16208 ではドライウェイト、試験 19351 及び試験 19352 では透析後の体重により判断した。

b 国際共同第Ⅱ相試験では治験実施医療機関測定値を、国内第Ⅲ相試験では中央検査機関測定値により判断した。血液透析患者を対象とした試験 16208、試験 19351 及び試験 19352 では、透析前の Hb 値により判断した。

c 試験 19352 及び試験 19353 では前治療としての ESA の種類は問わなかったのに対し、試験 16208 では、無作為割付け前 8 週間以内にエポエチン アルファ又はベータ以外の ESA 治療を受けたものを除外した。

d 試験 16208 の組入れ時の基準は、治験実施計画書改訂 2 にて「25%以下から 50%未満」に変更した。

e 試験 16208 の組入れ時の基準は、治験実施計画書改訂 2 にて「10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下」から「9.0g/dL 以上 11.5g/dL 以下」に変更した。

2.7.3.1.2.2 除外基準

有効性評価に用いた臨床試験の主な除外基準を表 2.7.3.1-4 に示す。この表には、長期継続投与試験である試験 15653（ND）及び試験 16209（HD）の主試験からの移行における主な除外基準は含めていない。

表 2.7.3.1-4 主な除外基準

		主な除外基準	国際共同 第Ⅱ相			国内 第Ⅲ相				
		試験番号：	15141	15261	16208	19349	19350	19351	19352	19353
		(C:貧血改善、M：切替え維持)	C	M	M	C	M	C	M	C、M
病歴及び手術歴	1	腹膜透析カテーテル抜去の適応となるような既往又は現病歴がある（例えば、再燃性腹膜炎、難治性トンネル感染など）								○
	2	腹膜透析以外の維持透析（血液透析、血液ろ過透析など）を腹膜透析と併用している								○
	3	重大な活動性出血に至る疾患を有する				○	○	○	○	○
		重大な急性出血又は慢性出血（例：顕性消化管出血）を有する	○	○	○					
	4	活動性の溶血が認められる、又は溶血症候群と診断された	○	○	○	○	○	○	○	○
	5	骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫、骨髄線維症又は赤芽球癆の既往又は現病歴がある				○	○	○	○	○
		骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫、骨髄線維症又は赤芽球癆の既往歴がある	○	○	○					
	6	ヘモジデローシス、又はヘモクロマトーシスの既往又は現病歴がある				○	○	○	○	○
		ヘモジデローシス、又はヘモクロマトーシスの既往歴がある	○	○	○					
	7	遺伝性異常ヘモグロビン症（鎌状赤血球症、β-サラセミア、重症型サラセミアなど）の既往又は現病歴がある				○	○	○	○	○
		貧血の主な原因となり得る遺伝性異常ヘモグロビン症（鎌状赤血球症、β-サラセミア、重症型サラセミアなど）を有する	○	○	○					
	8	新生血管加齢黄斑変性症、又は糖尿病性増殖性網膜症など、侵襲性の治療（眼内注射又はレーザー光凝固術）を必要とする増殖性の脈絡膜、又は網膜疾患を有する	○	○	○	○	○	○	○	○
	9	関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患などの慢性炎症性疾患が貧血の主な原因と判断される				○	○	○	○	○
		赤血球形成に影響を及ぼす可能性がある慢性炎症性疾患（例：全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、セリアック病）を有する	○	○	○					
	10	癌の既往又は現病歴がある、ただし子宮頸部上皮内癌、治療後の基底細胞癌、表在性膀胱腫瘍（Ta、Tis 及び T1）、及び Rnd／Asn 前 3 年超経過した治癒的癌を除く	○	○	○	○	○	○	○	○
	11	臓器移植を受けた、又は臓器移植を予定している（待機リストに載っているが、具体的な予定がない場合は除外の対象とはならない）				○	○	○	○	○
		同種移植（同種腎移植を含む）を受けて免疫抑制療法剤治療を受けている、又は次の 16 週間以内に腎移植を予定している（待機リストに載っていても除外の対象とならない）	○	○	○					

表 2.7.3.1-4 主な除外基準（続き）

主な除外基準			相：	国際共同 第Ⅱ相			国内 第Ⅲ相				
			試験番号：	15141	15261	16208	19349	19350	19351	19352	19353
			(C:貧血改善、M：切替え維持)	C	M	M	C	M	C	M	C、M
禁止及び制限療法	12	Rnd／Asn 前 8 週間以内に貧血に対する赤血球輸血を受けた					○	○	○	○	○
		Rnd 前 8 週間以内に貧血に対する赤血球を含む輸血を受けた	○	○	○						
	13	Rnd／Asn 前 7 日以内に強力な UGT1A1 阻害薬の投与を受けた					○	○	○	○	○
		Rnd 前 7 日以内に UGT1A1 阻害薬の投与を受けた	○	○	○						
	14	Rnd／Asn 前 8 週間以内に免疫抑制療法又は骨髄抑制療法を受けた	○		○	○	○	○	○	○	○
	15	Rnd／Asn 前 8 週間以内にタンパク同化ホルモン、テストステロンエナント酸エステル又はメピチオスタンの投与を受けた				○	○	○	○	○	○
心血管疾患	16	Rnd／Asn 前 6 ヵ月以内に心（脳）血管イベント（例：不安定狭心症、心筋梗塞、脳卒中、肺血栓塞栓症、急性下肢虚血）の既往歴がある				○	○	○	○	○	○
		初回 Scr 来院前 6 ヵ月以内に心（脳）血管イベント（例：不安定狭心症、心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血性発作、深部静脈血栓症、肺塞栓症）の既往歴がある	○	○	○						
	17	Rnd／Asn 時に持続性でコントロール不良の高血圧（SBP 180mmHg 以上又は DBP 110mmHg 以上）、又は低血圧（SBP 90mmHg 未満）				○	○	○	○	○	○
		Scr 時に持続性でコントロール不良の高血圧又は低血圧〔（平均）血圧 180/110mmHg 以上又は SBP 95mmHg 未満〕	○	○	○						
	18	NYHA 心機能分類クラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全を有する	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	19	重度の調律異常又は伝導障害（例：心拍数 50bpm 未満又は 110bpm 超、心房粗動、500msec 超の QT 延長、ペースメーカーによる治療がなければ第 3 度房室ブロックを起こす）	○	○	○						
臨床検査	20	Scr 時に重度の肝障害（ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超、総ビリルビン値が 2mg/dL 超、又は Child-Pugh 分類 B 又は C）				○	○	○	○	○	○
		重度の肝機能不全（ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超、総ビリルビン値が 2mg/dL 超、又は Child-Pugh 分類 B 又は C）、又は治験責任（分担）医師が活動性の肝炎を有すると判断した	○	○	○						
その他	21	過去にモリデュスタットの投与を受けたことがある	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	22	妊娠中又は授乳中の女性				○	○	○	○	○	○
		生殖能のある女性、妊娠中又は授乳中の女性	○	○	○						

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、Asn：治験薬割付け、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、DBP：拡張期血圧、NYHA：ニューヨーク心臓協会、Rnd：無作為割付け、SBP：収縮期血圧、Scr：スクリーニング、UGT1A1：UDP グルクロン酸転移酵素 1A1

2.7.3.1.3 有効性評価項目

国際共同第Ⅱ相試験

国際共同第Ⅱ相試験で設定した有効性の評価項目を表 2.7.3.1-5 に示す。

国際共同第Ⅱ相試験のうち、試験 15141（ND）、試験 15261（ND）及び試験 16208（HD）では「評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量」を有効性の主要評価項目とした。試験 15653（ND）及び試験 16209（HD）は長期継続投与試験であり、長期にわたる治験薬投与期間中の「各来院時における Hb 値のベースラインからの変化量」を有効性の主要評価項目とした。試験 15261 及び試験 16208 では評価期間中を対象とした「レスポンダー割合」を、試験 15653 及び試験 16209 では長期にわたる治験薬投与期間中を対象とした「レスポンダー割合」を副次評価項目に含めた。

有効性の評価項目とは別に、探索的評価項目として、鉄代謝に関するパラメータ、腎機能及び腎機能低下に関するバイオマーカー〔soluble suppression of tumorigenesis-2（sST2）、プロレニンなど〕、及び患者報告アウトカムを評価した。患者報告アウトカムの調査には、EuroQoL Five Dimension five-level response（EQ-5D-5L）及び EuroQoL Five Dimension visual analog scale（EQ-5D-VAS）を使用し、試験 15141、試験 15653 及び試験 16209 では Kidney Disease Quality of Life Short Form（KDQOL-SF）、試験 15261 及び試験 16208 では Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication（TSQM）、試験 15141 では Patient Global Impression of Change（PGIC）scale も使用した。更に、ND 患者を対象とした 3 試験（試験 15141、試験 15261 及び試験 15653）では、末期腎不全への移行及び腎機能に関するパラメータの評価、並びに血漿中血管内皮増殖因子（VEGF）の定量も行った。

表 2.7.3.1-5　国際共同第Ⅱ相試験における有効性の評価項目

試験番号：	15141	15261	15653	16208	16209
対象：		ND		HD	
評価項目　(C：貧血改善、M：切替え維持、L：長期継続投与)	C	M	L	M	L
有効性の評価期間：	13、14、15、16W	13、14、15、16W	Main Phaseの各来院時	13、14、15、16W	各来院時
目標 Hb 値（g/dL）	—[b]	10.0≦, ≦12.0		10.0≦, ≦11.0 9.5≦, ≦11.5[c]	
投与初期を対象とした評価項目					
治験薬投与期間の最初の 12 週間における Hb 値のベースラインからの変化量	○				
評価期間を対象に設定した評価項目					
評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量	◎	◎		◎	
レスポンダー[a]割合		○		○	
評価期間中に以下に該当した被験者数及びその割合 ・ 50%以上の Hb 値が目標 Hb 値下限未満 ・ 平均 Hb 値が目標 Hb 値下限未満 ・ 50%以上の Hb 値が目標 Hb 値上限超 ・ 平均 Hb 値が目標 Hb 値上限超		○		○	
治験薬投与期間を対象に設定した評価項目					
Main Phase（試験 15653）又は治験薬投与期間中（試験 16209）の各来院時における Hb 値のベースラインからの変化量			◎	○	◎
レスポンダー割合			○		○
Main Phase（試験 15653）又は試験期間中（試験 16209）に以下に該当した被験者数及びその割合 ・ 50%以上の Hb 値が目標 Hb 値下限未満 ・ 平均 Hb 値が目標 Hb 値下限未満 ・ 50%以上の Hb 値が目標 Hb 値上限超 ・ 平均 Hb 値が目標 Hb 値上限超			○		△
治験薬投与期間中に Hb 値が目標 Hb 値内であった日数及びその割合〔目標 Hb 値内であった日数／治験薬投与日数×100（%）により算出〕		○	○	○	○
Hb 値のカテゴリー別（各来院日の Hb 値が目標 Hb 値内、下限未満又は上限超）の被験者数及びその割合		○	△		△
治験薬の投与期間	○	○	○	○	○
用量調節を必要とした（又は行わなかった）被験者数及びその割合		○	○	○	○
4 週間ごとの Hb 値の上昇速度（g/dL/日）	○				
Hb 値が 13.0g/dL 超、又は過剰上昇（治験薬投与期間中の上昇速度が任意の 2 週間で 1g/dL 超、又は 4 週間で 2g/dL 超）が認められた被験者数及びその割合		○	△	○	△
すべての時点における測定値及びベースラインからの変化量 ・ 網状赤血球数；赤血球数及び Ht；Hb 値（中央検査機関測定）			○		○
治験実施計画書に規定した Hb に関する中止基準に該当した被験者数及び割合	○				

◎主要評価項目、○副次評価項目、△その他の評価項目

Hb：ヘモグロビン、HD：血液透析、Ht：ヘマトクリット、ND：保存期慢性腎臓病

Hb 値のベースライン値（実施医療機関測定）：試験 15141、試験 15261 及び試験 16208 では、治験薬初回投与前に得られたすべての値の平均値；試験 15653 では、Main Phase への組入れ判断に用いた平均 Hb 値〔主試験（試験 15141 及び試験 15261）から Main Phase へ直接組入れられた被験者の場合は、主試験の評価期間中の平均 Hb 値；主試験から Hb Stabilization（HbS）Phase を経て Main Phase へ組入れられた被験者の場合は、HbS Phase での規定来院の最後の 2 回の平均値〕；試験 16209 では、主試験（試験 16208）の評価期間中の平均 Hb 値

レスポンダー：評価期間中（試験 15261 及び試験 16208）、Main Phase（試験 15653）又は試験期間中（試験 16209）に、以下の 3 つの基準をすべて満たす被験者
- 当該期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内である
- 当該期間中の 50%以上の Hb 値が目標 Hb 値内にある
- 治験薬投与期間中に赤血球輸血を受けていない

a　前提条件として、評価期間中の 4 回の測定のうち 2 つ以上の測定値が得られていることとした。

b　試験 15141 は固定用量であり、用量調節の目標 Hb 値は設定しなかった。Hb 値 8.0g/dL 未満又は 13.0g/dL 以上を試験中止基準にした。

c　試験 16208 及び試験 16209 では、用量調節の目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下）を有効性評価の目標 Hb 値の基準 1 として用いたのに加え、9.5g/dL 以上 11.5g/dL 以下を基準 2 として用いた。

国内第Ⅲ相試験

国内第Ⅲ相試験で設定した有効性の評価項目を表 2.7.3.1-6 に示す。

国内第Ⅲ相試験のうち、実薬対照の非劣性検証試験である試験 19349、試験 19350 及び試験 19352 では、有効性の主要評価項目を「評価期間中の平均 Hb 値」及び「評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量」とした。

単群試験として実施した試験 19351 及び試験 19353 では、有効性の主要評価項目を「レスポンダー割合」とした。更に、試験 19351 は HD 患者を対象として貧血改善効果を検討するため、「第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度（g/dL/週）」も有効性の主要評価項目とし、「第 4 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度（g/dL/週）」を副次評価項目に含めた。また、試験 19353 は PD 患者を対象とした貧血改善・切替え維持試験であり、治験薬割当て時に ESA 治療を受けていない被験者を対象として貧血改善効果を検討するため、「第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度（g/dL/週）」及び「第 4 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度（g/dL/週）」を副次評価項目に含めた。

有効性の評価項目とは別に、探索的評価項目として、鉄代謝に関するパラメータ〔総鉄結合能（TIBC）、不飽和鉄結合能（UIBC）、トランスフェリン飽和度、ヘプシジン、鉄、フェリチン〕、及び患者報告アウトカムを評価した。患者報告アウトカムの調査には、5 試験すべてで EQ-5D-5L を使用し、試験 19349 及び試験 19350 では TSQM も使用した。更に、ND 患者を対象とした 2 試験では、末期腎不全への移行〔eGFR（推算糸球体ろ過量）＜15mL/min/1.73m^2 又は維持透析開始による試験中止〕、及び腎機能に関するパラメータ〔シスタチン C、血清クレアチニン、eGFR 及び尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）〕も評価した。また、国内第Ⅲ相試験の 5 試験すべてで、低酸素誘導因子（HIF）安定化作用の影響を探索的に評価する目的で、HIF による制御を受ける遺伝子産物である VEGF の血清中濃度を定量した。

表 2.7.3.1-6　国内第Ⅲ相試験における有効性の評価項目

試験番号： 対象： 評価項目　（C：貧血改善、M：切替え維持）	19349	19350	19351	19352	19353
	ND		HD		PD
	C[c]	M	C	M	C、M
有効性の評価期間：	30、32、34、36W	30、32、34、36W	21、22、23、24W	33、34、35、36W	30、32、34、36W
目標 Hb 値（g/dL）	11≦，＜13		10≦，＜12		11≦，＜13
投与初期を対象とした評価項目					
8W までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度（g/dL/週）	○		◎[b]		○
4W までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度（g/dL/週）	○		○[b]		○
ベースラインから 8W の Hb 値の上昇速度（g/dL/週）	△		△[b]		
評価期間を対象に設定した評価項目					
評価期間中の平均 Hb 値	◎	◎	○	◎	○
評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量	◎	◎	○	◎	○
レスポンダー[a]割合	○	○	◎	○	◎
レスポンダーの各基準を満たす被験者[a]の割合	○	○	○	○	○
評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者[a]の割合	○	○	○	○	○
治験薬投与期間を対象に設定した評価項目					
各来院時の Hb 値及びそのベースラインからの変化量	○	○	○[b]	○	○
各来院時の Hb 値が目標 Hb 値の下限以上を少なくとも 1 回達成した被験者の累積割合	○		○		
各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合	○	○	○	○	○
各来院間隔の Hb 値の上昇速度が、少なくとも 1 つの来院間隔で 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合〔2 つの測定間の変化量（g/dL）／2 つの来院間隔（週）により算出〕	○	○	○[b]	○	○
各来院間隔の Hb 値の上昇速度（g/dL/週）	△	△	△	△	○
評価期間及び治験薬投与期間の各期間中に、Hb 値が目標 Hb 値内であった日数の割合〔目標 Hb 値内であった日数／期間の日数×100（%）により算出〕	△	△	△	△	○
評価期間及び治験薬投与期間の各期間中に、目標 Hb 値内であった Hb 値のデータ数の割合〔目標 Hb 値内であったデータ数／期間中のデータ総数×100（%）により算出〕	△	△	△	△	○
各来院時の Hb 値が 13.0g/dL 以上又は 8.0g/dL 未満に該当する被験者の割合	△	△	△	△	○
赤血球輸血、ESA 投与、又は HIF-PH 阻害薬投与（主たる処方理由を問わない）を少なくとも 1 回受けた被験者の割合	△	△	△	△	○

◎主要評価項目、○副次評価項目、△その他の評価項目

ESA：赤血球造血刺激因子製剤、Hb：ヘモグロビン、HD：血液透析、HIF-PH：低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素、ND：保存期慢性腎臓病、PD：腹膜透析、xxW：第 xx 週（治験薬投与開始を第 0 週とする）

Hb 値のベースライン値（中央検査機関測定）：
- 試験 19349、試験 19351 及び試験 19353：スクリーニング期間の最後の 2 回、及びベースライン来院（第 0 週）の値の平均値
- 試験 19350 及び試験 19352：スクリーニング期間中のすべての来院及びベースライン来院（第 0 週）の値の平均値

レスポンダー：以下の 3 つの基準をすべて満たす被験者
- 評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内である
- 評価期間中の 50%以上の Hb 値が目標 Hb 値内にある
- 評価期間の終了までに緊急治療を受けていない

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

a　前提条件として、評価期間中の 4 回の測定のうち 2 つ以上の測定値が得られていることとした。

b　試験 19351 では、ベースライン値に替えて、第 0 週の Hb 値のみを用いた場合の Hb 値の変化量又は上昇速度についても、有効性のその他の評価項目として評価した。

c　貧血改善効果に加え、貧血改善維持効果も検討した。

有効性評価項目のうち、国内第Ⅲ相試験と国際共同第Ⅱ相試験で定義が異なる項目などの定義及び補足説明を表 2.7.3.1-7 に示す。

表 2.7.3.1-7　有効性評価項目の定義及び補足説明事項

有効性評価項目	定義及び補足説明事項
評価期間中の平均 Hb 値	国際共同第Ⅱ相試験［試験 15141、試験 15261、試験 15653、試験 16208 及び試験 16209］： 評価期間中の規定来院日（4 回）における治験実施医療機関測定の Hb 値を用いて平均値を算出する。 国内第Ⅲ相試験［試験 19349、試験 19350、試験 19351、試験 19352 及び試験 19353］： 評価期間中の規定来院日（4 回）における中央検査機関測定の Hb 値を用いて平均値を算出する。
有効性評価項目	定義及び補足説明事項
評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量	評価期間中の平均 Hb 値－ベースラインの Hb 値により算出する。 国際共同第Ⅱ相試験［試験 15141、試験 15261、試験 15653、試験 16208 及び試験 16209］： ベースラインの Hb 値（治験実施医療機関測定）は、以下のとおり定義する。 • 試験 15141、試験 15261 及び試験 16208 では、治験薬初回投与前に得られたすべての値の平均値 • 試験 15653 では、Main Phase への組入れ判断に用いた平均 Hb 値〔主試験（試験 15141 及び試験 15261）から Main Phase へ直接組入れられた被験者の場合は、主試験の評価期間中の平均 Hb 値。主試験から Hb Stabilization（HbS） Phase を経て Main Phase へ組入れられた被験者の場合は、HbS Phase での規定来院の最後の 2 回の平均値〕 • 試験 16209 では、主試験（試験 16208）の評価期間中の平均 Hb 値 国内第Ⅲ相試験［試験 19349、試験 19350、試験 19351、試験 19352 及び試験 19353］： ベースラインの Hb 値（中央検査機関測定）は、以下のとおり定義する。 • 試験 19349、試験 19351 及び試験 19353 では、スクリーニング期間の最後の 2 回、及びベースライン来院（第 0 週）の値の平均値 • 試験 19350 及び試験 19352 では、スクリーニング期間中のすべての来院及びベースライン来院（第 0 週）の値の平均値
レスポンダー割合	国際共同第Ⅱ相試験［試験 15261、試験 15653、試験 16208 及び試験 16209］： 評価期間中（試験 15261 及び試験 16208）、Main Phase（試験 15653）又は試験期間中（試験 16209）に、以下の 3 つの基準をすべて満たす被験者をレスポンダーと定義する。 （ⅰ）当該期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内である （ただし、試験 15261 及び試験 16208 では、評価期間中の 4 回の測定のうち 2 つ以上の測定値が得られていること） （ⅱ）当該期間中の 50%以上の Hb 値が目標 Hb 値内にある （ⅲ）治験薬投与期間中に赤血球輸血を受けていない
	国内第Ⅲ相試験［試験 19349、試験 19350、試験 19351、試験 19352 及び試験 19353］： 以下の 3 つの基準をすべて満たす被験者をレスポンダーと定義する。 （ⅰ）評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内である （ただし、評価期間中の 4 回の測定のうち 2 つ以上の測定値が得られていること） （ⅱ）評価期間中の 50%以上の Hb 値が目標 Hb 値内にある （ただし、評価期間中の 4 回の測定のうち 2 つ以上の測定値が得られていること） （ⅲ）評価期間の終了までに緊急治療を受けていない（緊急治療の定義は 2.7.3.1.6 参照）

表 2.7.3.1-7　有効性評価項目の定義及び補足説明事項（続き）

有効性評価項目	定義及び補足説明事項
第 8 週（又は第 4 週）までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度（g/dL/週）	国内第Ⅲ相試験［試験 19349、試験 19351 及び試験 19353］： Hb 値の上昇速度は、第 8 週（又は第 4 週）までの最初の用量変更時における「Hb 値のベースラインからの変化量（g/dL）／開始用量の投与期間（週）」により算出する。開始用量の投与期間は、「〔第 8 週までの最初の用量変更日－ベースライン来院（第 0 週）の来院日〕／7」とする。第 8 週までに用量変更がなかった場合は、第 8 週の Hb 値のベースラインからの変化量及び第 8 週までの投与期間を使用する。 最初の用量変更時に評価可能な Hb 値（規定来院日の中央検査機関測定値）が得られなかった場合は、利用可能な Hb 値が得られるまで次の順で治験薬投与開始後の Hb 値を用いてデータを補完する。 （1）当該来院日（すなわち最初の用量変更時又は第 8 週）の治験実施医療機関測定値 （2）当該来院日以前に測定された直近の中央検査機関測定値 （3）当該来院日以前に測定された直近の治験実施医療機関測定値 上記の適用後も利用可能なデータがない場合は、最悪値補完の考え方により、起こり得る最悪値である 8.0g/dL を使用する。

各試験の目標 Hb 値を、組入れ時の平均 Hb 値（選択基準）とともに図 2.7.3.1-1 に示した。

国内第Ⅲ相試験と国際共同第Ⅱ相試験では目標 Hb 値の設定に違いがある。目標 Hb 値の変遷について以下に述べる。

日本透析医学会による 2008 年版「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」[1] によると、治療目標 Hb 値は、HD 患者では 10g/dL 以上 11g/dL 未満を推奨し、Hb 値 12g/dL を超える場合には ESA を減量・休薬する意見を示していた。一方、PD 患者及び ND 患者においては、国外と同様に目標 Hb 値が 11g/dL 以上を推奨し、目標 Hb 値の上限は設定せずに減量・休薬の基準として 13g/dL が示された。また、日本腎臓学会による「CKD 診療ガイド 2012」[2] では、CKD 患者には原則的に Hb 値 10g/dL 以下で ESA 投与開始を考慮することとされていた。治療目標 Hb 値は 10g/dL 以上 12g/dL 未満とし、ESA に対する反応から 12g/dL を超えると予想されたら減量し、12g/dL を超えないよう配慮することが推奨されていた。

HD 患者目標 Hb 値（日本透析医学会）：10g/dL 以上 11g/dL 未満
PD 患者及び ND 患者目標 Hb 値（日本透析医学会）：11g/dL 以上
CKD 患者目標 Hb 値（日本腎臓学会）：10g/dL 以上 12g/dL 未満

一方、欧州では 2007 年の欧州安全性レビューに従って、臨床ガイドラインや ESA 製品添付文書では、HD 患者及び ND 患者のいずれも目標 Hb 値は 10g/dL 以上 12g/dL 未満とされていた。

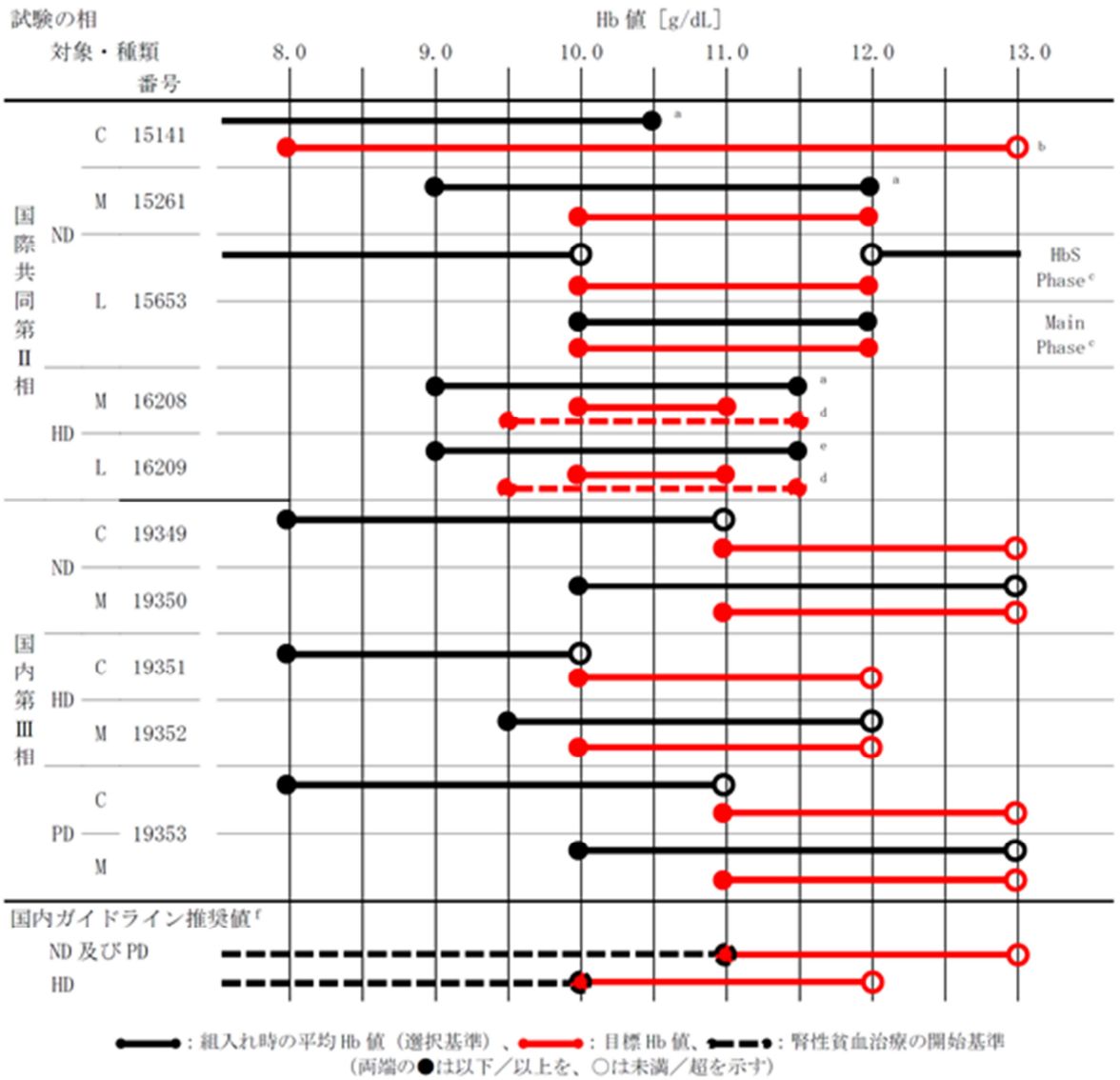
HD 患者及び ND 患者目標 Hb 値（欧州）：10g/dL 以上 12g/dL 未満

米国においては欧州同様、ガイドライン[3] では HD 患者、PD 患者、ND 患者の目標 Hb 値を同一に設定していた。しかし 2007 年以降に、大規模試験である TREAT 試験[4] の結果に基づいた検証が行われた。米国食品医薬品局（FDA）は 2011 年 6 月に、ESA の使用を低い目標 Hb 値及び保守的な投与スケジュールに制限するよう指導し、米国の ESA の添付文書が変更された。更に、HD 患者と ND 患者に対して異なる治療目標の設定が指導された（欧州の規制当局は、ESA 使用に同様の制限を設けていないことから、米国と欧州で目標 Hb 値が異なることとなった）。HD 患者においては Hb 濃度が 10g/dL 未満で ESA 治療を開始し、Hb 値が 11g/dL を超えれば減量あるいは中

断とした。また、ND 患者においては、輸血関連リスクを減らすのが治療目的であり、Hb 値が 10g/dL 未満であれば ESA 治療を考慮するにとどめ、Hb 値が 10g/dL を超えれば減量あるいは中断とした。

HD 患者目標 Hb 値（米国）：10g/dL 以上 11g/dL 未満
ND 患者目標 Hb 値（米国）：10g/dL 以上

こうした差異を考慮し、モリデュスタットの国際共同後期第Ⅱ相試験の実施地域の選択を行った。これにより、ND 患者を対象とした試験（試験 15141 と試験 15261）は欧州及び日本を含むアジアで実施し、HD 患者を対象とする試験（試験 16208）は米国及び日本で実施することとして、国内外被験者の目標 Hb 値を統一して、民族差の有無を評価した。



C：貧血改善試験、Hb：ヘモグロビン、HD：血液透析、L：長期継続投与試験、M:切替え維持試験、ND:保存期慢性腎臓病、PD：腹膜透析

a　治験実施計画書改訂により変更された後の最終的な選択基準を示した。

b　試験 15141 は固定用量であり、用量調節の目標 Hb 値は設定しなかった。本表では、試験中止基準（Hb 値 8.0g/dL 未満又は 13.0g/dL 以上）の範囲外を目安として示した〔試験 15653 への移行時の組入れ基準（脚注 c 参照）とは異なる〕。

c　試験 15653 では、試験 15141 で Hb 値に関する中止基準に該当した被験者（ただし、安全性上の理由又は緊急治療のために試験を中止した被験者を除く）、試験 15141 又は試験 15261 を完了したが目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）から外れた被験者、又は試験 15141 でプラセボ群に割付けられ投与完了した被験者を、Main Phase の前に Hb Stabilization（HbS） phase（最長 16 週間）に組入れた。試験 15141 又は試験 15261 で治験薬投与終了時（EOT）来院を完了し、試験 15141 又は試験 15261 の評価期間中に目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）を達成した被験者、及び HbS Phase を完了した被験者を、Main Phase に組入れた。

d　試験 16208 及び試験 16209 では、用量調節の目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下）を有効性評価の目標 Hb 値の基準 1 として用いたのに加え、9.5g/dL 以上 11.5g/dL 以下を基準 2 として用いた。

e　試験 16209 では、試験 16208 の EOT 来院を完了し、試験 16208 の評価期間中の平均 Hb 値が 9.0g/dL 以上 11.5g/dL 以下であった被験者を組入れた。

f　日本透析医学会による 2015 年版「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」[5] に基づく。

図 2.7.3.1-1　組入れ時の平均 Hb 値（選択基準）及び目標 Hb 値のまとめ

2.7.3.1.4 用法・用量

2.7.3.1.4.1 開始用量

国際共同第Ⅱ相試験

ND 患者を対象とした試験 15141（貧血改善試験）では、プラセボを対照として、モリデュスタットを固定用量で投与した。モリデュスタットの用量は、25、50 若しくは 75mg の 1 日 1 回（朝）経口投与、又は 25 若しくは 50mg の 1 日 2 回（朝夕）経口投与であった。

ND 患者を対象とした試験 15261（切替え維持試験）におけるモリデュスタットの開始用量は 25、50 又は 75mg の 1 日 1 回経口投与であり、HD 患者を対象とした試験 16208（切替え維持試験）では 25、50、75 又は 150mg の 1 日 1 回経口投与であった。対照薬として用いた、試験 15261 のダルベポエチン アルファ（静脈内又は皮下投与）及び試験 16208 のエポエチン アルファ又はベータ（静脈内又は皮下投与）の用法・用量は、各国の添付文書に従った。

国内第Ⅲ相試験

モリデュスタットの開始用量は、ND 患者を対象とした試験 19349（貧血改善・改善維持試験）では 25mg の 1 日 1 回経口投与であり、試験 19350（切替え維持試験）では、切替え前の ESA 投与量に基づき 25 又は 50mg の 1 日 1 回経口投与であった（表 2.7.3.1-8）。HD 患者を対象とした試験 19351（貧血改善試験）及び試験 19352（切替え維持試験）並びに PD 患者を対象とした試験 19353（貧血改善・切替え維持試験）では 75mg の 1 日 1 回経口投与であった。

ダルベポエチン アルファの開始用量は、ND 患者を対象とした試験 19349（貧血改善・改善維持試験）では 2 週に 1 回 30μg 皮下投与、試験 19350（切替え維持試験）では切替え前の ESA 投与量に基づき 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回 15～180μg 皮下投与、HD 患者を対象とした試験 19352（切替え維持試験）では切替え前の ESA 投与量に基づき週 1 回又は 2 週に 1 回 10～180μg 静脈内投与であった（2.7.6.32、2.7.6.33）。

表 2.7.3.1-8 切替え前の ESA 投与量に従ったモリデュスタットの開始用量（試験 19350）

開始用量	ダルベポエチン アルファ		エポエチン ベータ ペゴル	エポエチン アルファ又はベータ	
	2 週に 1 回	4 週に 1 回	4 週に 1 回	週 1 回	2 週に 1 回
25mg	≦15μg	≦30μg	25μg	≦1500IU	≦3000IU
50mg	＞15μg	＞30μg	＞25μg	＞1500IU	＞3000IU

ESA：赤血球造血刺激因子製剤

2.7.3.1.4.2 用量調節

有効性評価に用いた 10 試験のうち、固定用量で実施した試験 15141 を除く 9 試験では、原則として 4 週ごとの用量調節来院で、治験実施計画書に規定した用量調節のアルゴリズムに従い、治験実施医療機関で測定された各被験者の Hb 値に基づいてモリデュスタットの用量が決定され、IxRS を介して治験責任（分担）医師に指示された。実薬対照試験における対照薬の用量は、国際共同第Ⅱ相試験では IxRS を介して、各国の添付文書に従い漸増減され、国内第Ⅲ相試験では IxRS を介して、モリデュスタットと同様に治験実施計画書に規定した用量調節のアルゴリズムに従って調節された。

2.7.3.1.4.2.1 国際共同第Ⅱ相試験

国際共同第Ⅱ相試験におけるモリデュスタットの用量調節基準を表 2.7.3.1-9 に示す。

表 2.7.3.1-9 国際共同第Ⅱ相試験における用量調節来院でのモリデュスタットの用量調節基準（試験 15261、試験 15653、試験 16208 及び試験 16209）

Hb 値又は Hb 値上昇速度	
Hb 値が目標範囲の下限閾値未満 下限閾値：10.2g/dL（試験 15261 及び試験 15653） 下限閾値： 9.7g/dL（試験 16208 及び試験 16209）	1 段階増量する [a、b、c]
Hb 値が目標範囲内、かつ、Hb 値の過剰上昇が認められない場合 目標範囲：10.2g/dL 以上 11.7g/dL 以下（試験 15261 及び試験 15653） 目標範囲： 9.7g/dL 以上 11.2g/dL 以下（試験 16208 及び試験 16209）	同じ用量を維持する
Hb 値が目標範囲の上限閾値超 上限閾値：11.7g/dL（試験 15261 及び試験 15653） 上限閾値：11.2g/dL（試験 16208 及び試験 16209）	1 段階減量する
Hb 値の過剰上昇（2 週間で 1.0g/dL 超の上昇速度、又は 4 週間で 2.0g/dL 超の上昇速度）が認められる場合 （試験 15261、試験 15653、試験 16208 及び試験 16209）	1 段階減量又は 投与を中断する
Hb 値が 13.0g/dL 超 （試験 15261、試験 15653、試験 16208 及び試験 16209）	投与を中断する

Hb：ヘモグロビン

a 被験者が初めてモリデュスタット 75mg 以上に増量した場合（試験 15261、試験 15653、試験 16208 及び試験 16209）及び初めてモリデュスタット 200mg に増量した場合（試験 16209）には、安全性の確認のため、心拍数及び血圧（試験 15261 は血圧のみ）を測定した。

b 試験 16208 では、開始用量 150mg 群のみが最高用量である 200mg に増量できることとした。

c 試験 15261 及び試験 15653 では、増量後に症候性の血圧低下が認められた場合は、直前の用量に戻すこととした。

2.7.3.1.4.2.2 国内第Ⅲ相試験の用法・用量の設定根拠

2.7.3.1.4.2.2.1 試験 19349 の用量の設定根拠

ESA で未治療の ND 患者を対象とした開始用量は、被験者の eGFR によらず、急激な Hb 上昇が起こりにくいと想定される低用量の 25mg とし、以後 5～200mg の範囲で用量調整することとした。以下に、その設定根拠を示す。

第Ⅱ相では、現在 ESA 治療を受けていない ND 患者を対象とし、試験 15141 を実施した。本試験では固定用量でモリデュスタットを 1 日 1 回 25、50、75mg、1 日 2 回 25、50mg 又はプラセボを 16 週間投与した。

その結果、試験期間を通してすべてのモリデュスタット群で用量の増加に伴い、Hb 値の上昇がみられ、プラセボ群ではほとんど変化がみられなかった。モリデュスタット群の 4 週間ごとの Hb 値の上昇速度の平均値は、ベースラインから第 8 週間後まで、いずれのモリデュスタット群も 0.5g/dL/週（約 0.07g/dL/日）未満であった（図 2.7.3.3-7）。第 8 週間後までに、Hb 値に関する中止基準である、2 週間で 1g/dL を超える Hb 値の上昇に該当した被験者は、モリデュスタット 1 日 1 回 25mg 群ではみられなかった。1 日 1 回 50mg 群では 21 例中のべ 7 例、1 日 1 回

75mg 群で 22 例中のべ 6 例、1 日 2 回 25mg 群で 19 例中のべ 4 例、1 日 2 回 50mg 群で 20 例中のべ 7 例であった。

日本人集団において、Hb 値の推移は少人数のため、ばらつきが大きいものの、ほぼ同様の傾向を示した（2.7.6.26）。4 週間ごとの Hb 値の上昇速度の平均値は、ベースラインから第 8 週間後まで、いずれのモリデュスタット群でも 0.5g/dL/週（約 0.07g/dL/日）未満であった。試験中止時期及び中止理由は、第 8 週間後までに、Hb 値に関する中止基準である、2 週間で 1g/dL を超える Hb 値の上昇に該当した被験者は、モリデュスタット 1 日 1 回 25mg 群、1 日 1 回 75mg 群、1 日 2 回 25mg 群ではみられなかった。1 日 1 回 50mg 群では 8 例中 3 例、1 日 2 回 50mg 群では 6 例中 1 例であった。

試験 15141 において 2 週間で 1g/dL を超える Hb 値の上昇に該当した被験者がおらず、投与開始時に急激な Hb 上昇を伴わず Hb 値が上昇する開始用量である、モリデュスタットの 1 日 25mg に加え、より高用量である 1 日 50mg も検討した。第Ⅱ相試験のデータを用いた ND 患者における薬物動態（PK）-エリスロポエチン（EPO）モデル解析の結果より、EPO 反応に影響を及ぼす共変量は eGFR であったことから、eGFR 別（30mL/min/1.73m^2 以上、30mL/min/1.73m^2 未満）の開始用量も検討した。用法は、有効性及び安全性に 1 日 1 回と 1 日 2 回の違いによる大きな差がないことから、より簡便な服用方法である 1 日 1 回とした。

開始用量以後の用量は、試験 15141 では固定用量の試験であったことから、腎機能の観点（ベースラインの平均 eGFR）で患者背景が類似する、用量調整を行った試験 15261 及び試験 15653 の結果から検討した。

試験 15261 は、現在 ESA 治療を受けている ND 患者を対象とし、モリデュスタット群は 1 日 1 回 25、50、又は 75mg で投与開始後、15、25、50、75、100 及び 150mg の範囲で用量調整し、16 週間投与した。試験 15653 は、試験 15141 及び試験 15261 の被験者を組入れた、長期継続試験であり、モリデュスタット群は 1 日 1 回 15、25、50、75、100 及び 150mg の範囲で用量調整し、最長 36 ヵ月間投与した。いずれの試験も、対照群としてダルベポエチン群を設定した。

試験 15261 で、Hb 値は投与期間中、目標範囲内で推移した。日本人集団ではモリデュスタット開始用量 25mg 群で投与開始 7～9 週（投与開始 43～57 日目）で軽度に低下したものの、ほぼ安定して推移した（2.7.6.28）。試験 15653 でも Main Phase において、Hb 値は安定して推移した。日本人集団は例数が限られるものの、同様に推移した（2.7.6.30）。全体集団及び日本人集団いずれも、試験 15261 及び試験 15653 の試験期間を通して、モリデュスタットのいずれの用量も投与されていた（図 2.7.3.6-2～図 2.7.3.6-5）。

試験 15261 で、モリデュスタット 100mg 及び 150mg が投与された被験者は少数例であったが、最高用量別の treatment-emergent adverse event（TEAE）の重症度及び投与中止に至った TEAE において明らかに頻度が高い傾向はなく、死亡に至った SAE も報告されなかった。試験 15653 でも、最高用量別の TEAE に明らかな用量依存性はみられなかった（表 2.7.3.6-1、表 2.7.3.6-2）。また、第Ⅱ相試験でのモリデュスタットの最高用量は、ND 患者を対象とした試験では 1 日 1 回 150mg であったが、HD 患者を対象とした試験 16208 及び試験 16209 では、1 日 1 回 200mg であった。ND 患者を対象とした試験での最高用量別の TEAE の検討結果から、用量依存性のある安全性の懸念はみられておらず、200mg を含めた用量範囲で試験を実施することは可能と考え、200mg を最高用量とした。投与期間が 16 週間と短いものの、試験 15261 で最終投与が 150mg であった被験者のうち評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値下限未満の被験者がいたことからも（50.0%、2／4 例）、より高用量を投与する必要がある被験者が存在する可能性が考えられた。また、試験 15653 の Main Phase をモリデュスタット 15mg で開始した被験者のうち 15 又は 0mg で投与継続していた被験者もいたことから、より低用量でも Hb 値を維持することが可能な被験者が存在

すると考え、より低用量の 5 及び 12.5mg を用量調整に含めることとし、モリデュスタット 5、12.5、25、50、75、100、150 又は 200mg で用量調整することでシミュレーションを行った。

シミュレーションの詳細は 2.7.2.2.7 に示す。シミュレーション結果より、モリデュスタット開始用量 25mg では、Hb 値の中央値が目標範囲へ到達するために要する時間及び Hb 値が目標範囲内に入る割合に、50mg での結果と明確な差がなく、eGFR 別のいずれの患者集団においても類似した結果であった。

2.7.3.1.4.2.2.2　試験 19350 の用量の設定根拠

ND 患者を対象として ESA から切り替える場合、Hb 値の変動が少なく、目標 Hb 値の範囲内で推移し、また内因性 EPO の網状赤血球及び赤血球産生刺激効力の共変量である、切替え前の ESA の投与量を考慮した開始用量が適切と考え、切替え前の ESA 投与量が低用量の場合は 25mg、高用量の場合は 50mg とし、以後 5～200mg の範囲で用量調整することとした。以下に、その設定根拠を示す。

第Ⅱ相では、現在 ESA 治療を受けている ND 患者を対象とし、試験 15261 を実施した。その結果、評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量（平均値）は、モリデュスタット開始用量 25mg 群及び 50mg 群において、ダルベポエチン群と同程度の結果が得られた。日本人集団においても、評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量（平均値）は、モリデュスタット開始用量 25mg 群で低下がみられたものの、ほぼダルベポエチン群と同程度であった（2.7.6.28）。モリデュスタットのいずれの開始用量群においても、Hb 値の平均値は試験期間を通して目標 Hb 値であったものの、モリデュスタット開始用量 75mg 群では Hb 変化量がダルベポエチン群と比較し大きかった。そのため、モリデュスタット 25 又は 50mg を開始用量とすることが妥当と考えた。

また、第Ⅱ相試験のデータを用いた ND 患者における EPO-Hb モデル解析の結果より、ダルベポエチンが前投与されていた試験 15261 の被験者では、ダルベポエチンの投与量（μg/kg/週）が、内因性 EPO の網状赤血球及び赤血球産生刺激効力の共変量であり、ダルベポエチンを多く投与されている被験者では、Hb 値を増加するためにより多くの EPO が必要であることが示唆された。また、臨床現場においても、切替え前の ESA の投与量はモリデュスタット開始用量を決定するにあたり容易に使用できることも踏まえ、以下のとおり、切替え前のダルベポエチンの投与量別の影響を検討した結果、切替え前の ESA 投与量が低用量の場合は 25 mgを、高用量の場合は 50 mgを開始用量とすることとした。

モリデュスタット 25 及び 50mg を開始用量とした場合並びに切替え前のダルベポエチンの投与量別（0.1μg/kg/週以下、0.1～0.25μg/kg/週、0.25μg/kg/週以上）の開始用量を設定した場合の 2 つのシナリオで、母集団 PKPD モデルを用いたシミュレーションを行った。シミュレーションの詳細は 2.7.2.2.7 に示す。切替え前のダルベポエチンの投与量別のモリデュスタットの用量は、25 及び 50mg を中心に、0.1μg/kg/週以下では 12.5、25 又は 50mg を、0.1～0.25μg/kg/週では 25 又は 50mg を開始用量に、0.25μg/kg/週以上では 25、50 又は 75mg を開始用量に設定した。

開始用量以後の用量は、2.7.3.1.4.2.2.1 に示したとおり、ESA 未治療の患者と同じく、モリデュスタット 5、12.5、25、50、75、100、150 又は 200mg で用量調整することとした。

シミュレーション結果より、切替え前の ESA の投与量を考慮せず、モリデュスタット 25 又は 50mg を開始用量とした場合、切替え後の Hb 値の低下は 50mg が 25mg より小さい傾向がみられ、

目標 Hb 値内に該当する被験者の割合は、第 20～24 週及び第 24～36 週のいずれの期間でも同程度であった。一方、目標 Hb 値内の上限値からの逸脱割合は、50mg では 25mg より高かった。

切替え前の各 ESA の投与量別に開始用量を設定したシミュレーションでは、切替え前のダルベポエチンの用量が 0.1μg/kg/週以下の ND 患者にモリデュスタット 12.5、25 又は 50mg を開始用量としたときの Hb 値を推定したところ、50mg は 12.5 又は 25mg と比較し、目標範囲の下限値からの逸脱割合は低くなるが、上限値からの逸脱割合は高くなった。また、Hb 値が目標範囲内に入る患者の割合は 25mg が最も高かった。切替え前のダルベポエチンの用量が 0.1～0.25μg/kg/週の ND 患者にモリデュスタット 25 又は 50mg を開始用量としたときの Hb 値を推定したところ、開始用量にかかわらず、ほぼ同様であったが、50mg が目標範囲の下限値からの逸脱割合はわずかに低くなった。切替え前のダルベポエチンの用量が 0.25μg/kg/週以上の ND 患者にモリデュスタット 25、50 又は 75mg を開始用量としたときの Hb 値を推定したところ、25mg は 50mg と比較し目標範囲の下限値からの逸脱割合が高くなり、75mg は 50mg と比較して上限値からの逸脱割合が高く、Hb 値が目標範囲内に入る患者の割合は、50mg が最も高かった。シミュレーションの結果から、切替え前のダルベポエチンの用量 0.1μg/kg/週以下では 25mg、0.1～0.25μg/kg/週及び 0.25μg/kg/週以上では 50mg が適切であると示唆された。

また、試験 15261 の部分集団解析の結果、前治療のダルベポエチンが 0.1μg/kg/週以下の部分集団では、モリデュスタット開始用量 25mg 群が、試験期間を通して、目標 Hb 値（10g/dL 以上 12g/dL 以下）到達割合が高い傾向であった。一方、前治療のダルベポエチンが 0.1μg/kg/週超の部分集団では、モリデュスタット開始用量 50mg 群が、試験期間を通して、目標 Hb 値到達割合が高い傾向であった。

一方、国内における既承認の ESA は体重を考慮しない用量を用いており、臨床現場での利便性を考慮し、モリデュスタット切替え用量の低用量（25mg）と高用量（50mg）を分ける閾値である 0.1μg/kg/週を、体重で換算しない閾値（μg/週）に換算することとした。試験 15261 の成績を用いた母集団 PKPD 解析から得られた Hb 産生刺激に関する内因性 EPO 効果（SC_{50}）と前治療の ESA 投与量を図 2.7.3.6-6 に示す。

次に、同試験の成績を用い、開始用量を判断する閾値（0.1μg/kg/週以下あるいは超）を再現できる体重換算しない値を検討するため、体重換算しない投与量の閾値を変動させた際の感度・特異度を指標に、最適な閾値を検討した。その結果、体重換算しないダルベポエチン投与量の閾値を 9.33μg/週とし、9.33μg/週以下の被験者ではモリデュスタット 25mg、9.33μg/週超の被験者ではモリデュスタット 50mg を開始用量とすることで、用量設定のためのシミュレーションにより定めた体重換算した投与量（0.1μg/kg/週以下、超）による開始用量判断との相違（誤分類）を最小化し（85 例中 3 例：3.5%）、感度（92.3%）、特異度（98.3%）とも良好となることが示された（表 2.7.3.1-10）。しかし、9.33μg/週は臨床現場に馴染みのない値であることから、日本で承認されているダルベポエチンの規格及び 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回投与される用法をもとに、臨床現場で投与可能な用量に置き換えた。9.33μg/週付近で、臨床現場で投与可能な用量は、2 週に 1 回では 15μg/2 週（7.5μg/週）又は 20μg/2 週（10μg/週）、4 週に 1 回では 30μg/4 週（7.5μg/週）又は 40μg/4 週（10μg/週）である。閾値を 7μg/週及び 10μg/週に変動させた際に誤分類される被験者数は、閾値を 9.33μg/週から 7μg/週まで下げた場合で、誤分類の増加は 1 例のみであり、10μg/週まで上げた場合と比べ少なかったことから、臨床現場投与可能である値として 7.5μg/週が 10μg/週より適切であると考えた。

表 2.7.3.1-10　体重換算していないダルベポエチン前投与量の閾値を変更した場合の分類結果（ND、試験 15261）

体重換算しないダルベポエチン前投与量のカットオフ値：5μg/week		体重換算したダルベポエチン前投与量	
		≦0.1μg/kg/week	＞0.1μg/kg/week
体重換算しないダルベポエチン前投与量から判断される本薬の開始用量	低用量（25mg）	21 例（80.8%）	0 例
	高用量（50mg）	5 例	59 例（100%）

体重換算しないダルベポエチン前投与量のカットオフ値：7μg/week		体重換算したダルベポエチン前投与量	
		≦0.1μg/kg/week	＞0.1μg/kg/week
体重換算しないダルベポエチン前投与量から判断される本薬の開始用量	低用量（25mg）	23 例（88.5%）	1 例
	高用量（50mg）	3 例	58 例（98.3%）

体重換算しないダルベポエチン前投与量のカットオフ値：9.33μg/week		体重換算したダルベポエチン前投与量	
		≦0.1μg/kg/week	＞0.1μg/kg/week
体重換算しないダルベポエチン前投与量から判断される本薬の開始用	低用量（25mg）	24 例（92.3%）	1 例
	高用量（50mg）	2 例	58 例（98.3%）

体重換算しないダルベポエチン前投与量のカットオフ値：10μg/week		体重換算したダルベポエチン前投与量	
		≦0.1μg/kg/week	＞0.1μg/kg/week
体重換算しないダルベポエチン前投与量から判断される本薬の開始用量	低用量（25mg）	24 例（92.3%）	10 例
	高用量（50mg）	2 例	49 例（83.1%）

感度及び特異度は以下のように定義する
感　度：体重換算したダルベポエチン前投与量が≦0.1μg/kg/week のうち、体重換算しない前投与量から本薬開始用量が低用量と判断された被験者の割合
特異度：体重換算したダルベポエチン前投与量が＞0.1μg/kg/week のうち、体重換算しない前投与量から本薬開始用量が高用量と判断された被験者の割合

Source: 5.3.3.5.4 PH-39403/ Table 12.1

第Ⅲ相試験では、切替え前の ESA がダルベポエチン以外の患者も対象とすることから、それらの製剤での切替え前の用量の閾値を検討した。エポエチン アルファ又はベータからの切替え前の用量は、ダルベポエチンの添付文書の記載に従い、1500IU/週を閾値とした。エポエチン ベータ ペゴルからの切替え前の用量では、ダルベポエチンの添付文書に切替え時の用量が記載されていないため、日本人を対象にダルベポエチンからエポエチン ベータ ペゴルへの適切な切替え比を検討した臨床試験[6,7]を参考に、ダルベポエチンとエポエチン ベータ ペゴルの比 1.0μg：1.2μg を用いた。切替え比より、ダルベポエチン 7.5μg/週に対応するエポエチン ベータ ペゴルは 9.0μg/週であった。エポエチン ベータ ペゴルは 4 週に 1 回投与されることから、36.0μg/4 週を閾値とし、切替え前のエポエチン ベータ ペゴルの用量が 36.0μg/4 週以下ではモリデュスタット開始用量を 25mg、36.0μg/4 週超では 50mg とすることが適切と考えた。試験計画立案時に日本で既承認のエポエチン ベータ ペゴルの製剤の規格に基づいた投与可能な用量のうち、最小用量であった 25.0μg/4 週のみが 36.0μg/4 週以下であることから、臨床現場で投与できない 36.0μg/4 週ではなく、25.0μg/4 週のみを開始用量が 25mg となる場合として記載した。

2.7.3.1.4.2.2.3　試験 19351 の用量の設定根拠

現在 ESA 治療を受けていない HD 患者において、適切に Hb 値が上昇し、目標 Hb 値内に到達し、かつ過剰な Hb 上昇を伴わず、安全に開始できる用量として、開始用量は 75mg が適切であると考え、以後 5～200mg の範囲で用量調整することとした。以下に、その設定根拠を示す。

現在 ESA 治療を受けていない HD 患者を対象とした第Ⅱ相試験を実施していないことから、患者背景が類似すると考えた現在 ESA 治療を受けている HD 患者を対象とした試験 16208 の結果を基に用法・用量を設定した。本試験ではモリデュスタット群は 1 日 1 回 25、50、75、150mg で投与開始後、15、25、50、75、100、150、200mg の範囲で用量調整し、16 週間投与した。対照群としてエポエチンアルファ／ベータ群を設定した。

その結果、モリデュスタット開始用量 25mg 群の平均 Hb 値は、投与開始後 4 週以降、目標 Hb 値（10.0g/dL～11.0g/dL）を下回って推移した。モリデュスタット開始用量 50mg 群では、投与開始後 4 週以降に目標 Hb 値以下に Hb 値は低下し、以降、投与開始後 16 週まで、目標 Hb 値を下回って推移した。モリデュスタット開始用量 75mg 群及び 150mg 群では目標 Hb 値の範囲内を推移した。日本人集団においても、少人数のため、ばらつきがあるものの、Hb 値の推移は全体集団と同様の傾向が示された。また、Hb 値が 13.0g/dL を超える被験者割合や過剰な上昇が認められた被験者割合は、モリデュスタット開始用量 75mg 群と比べ 150mg 群でやや高い傾向であった（Hb 値が 13.0g/dL を超えた被験者割合：モリデュスタット開始用量 75m 群 11.4%、150mg 群 13.8%、2 週間で 1.0g/dL を超える Hb 値の上昇が認められた被験者割合：25.0%、27.6%、4 週間で 2.0g/dL を超える Hb 値の上昇が認められた被験者割合：6.8%、13.8%）。日本人集団は例数が限られるものの、全体集団と大きく異なる傾向ではなかった。このため、過剰な Hb 上昇を伴わず、より安全に開始できる用量として、ESA 治療を受けていない HD 患者に対する開始用量は 75mg が適切であることが示唆された。

開始用量以後の用量は、試験 16208 に加え、試験 16209 の結果からも検討した。試験 16209 は、試験 16208 の被験者を組入れた長期継続試験であり、モリデュスタット群は 1 日 1 回 15、25、50、75、100、150 及び 200mg の範囲で用量調整し、最長 36 ヵ月間投与した。対照群としてエポエチン アルファ／ベータ群を設定した。試験 16209 では、52 週まで Hb 値は安定して推移した。また、日本人集団では例数が限られるものの、全体集団と同様に、52 週まで安定した推移を示した（2.7.6.29）。全体集団及び日本人集団のいずれも、試験 16208 及び試験 16209 でのモリデュスタットの用量の分布割合は、試験期間を通して、いずれの用量も投与されていた（図 2.7.3.6-9～図 2.7.3.6-12）。試験 16209 のモリデュスタット 15mg で投与開始した被験者のうち 15mg 又は 0mg で投与継続していた被験者もいたことから、より低用量でも Hb 値を維持することが可能な被験者が存在すると考え、ND 患者と同様により低用量の 5 及び 12.5mg を含め、モリデュスタット 5、12.5、25、50、75、100、150 又は 200mg で用量調整することとした。

目標 Hb 値の範囲内を推移した、モリデュスタット開始用量 75 及び 150mg に加え、より低用量の 50mg も含め、シミュレーションを行った。シミュレーションの詳細は 2.7.2.2.7 に示す。現在 ESA 治療を受けていない HD 患者のデータは第Ⅱ相試験で得られていないため、当該 HD 患者における Hb 値のシミュレーションには、エポエチン治療を受けている、HD 患者から得られた SC_{50} データを用いた。

シミュレーション結果より、目標範囲からの逸脱割合は、150mg を開始用量とした場合は、50mg 及び 75mg を開始用量とした場合と比較して高い値であったため、ESA 治療を受けていない HD 患者に対する開始用量は、50 又は 75mg が適切であると考えた。このシミュレーション結果では比較的急な Hb 増加がみられたが、これは現在 ESA 治療を受けている HD 患者よりも、現在 ESA 治療を受けていない HD 患者で、赤血球の寿命がより短いことが影響した可能性が考えられた。

そのため、50 又は 75mg で投与を開始した時の Hb 値を、赤血球の寿命が 75 日と 90 日の 2 通りの条件でシミュレーションした。いずれの場合も投与開始後 24～36 週の平均 Hb 値、用量調整回数及び目標 Hb 値範囲からの逸脱割合はほぼ同様で、目標 Hb 値範囲に到達するまでの期間に関しても大きな差はなかった。モリデュスタット開始用量として 50 又は 75mg が適切であると示唆された。一方、現在 ESA 治療を受けている、HD 患者を対象とした試験 16208 では、モリデュスタット開始用量 50mg は、投与開始後 4 週以降、投与開始後 16 週目まで目標 Hb 値の 10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下をほぼ下回って推移したことから、HD 患者では目標 Hb 値内で推移させるには不十分な用量であると考えた。

2.7.3.1.4.2.2.4 試験 19352 の用量の設定根拠

HD 患者を対象として ESA から切り替える場合、開始用量は目標 Hb 値の範囲内で推移した用量のうち、より低用量である 75mg とし、以後 5～200mg の範囲で用量調整することとした。以下に、その設定根拠を示す。

現在 ESA 治療を受けている HD 患者を対象とした試験 16208 の結果、モリデュスタット開始用量 75 及び 150mg が目標 Hb 値の範囲内を推移した。

目標 Hb 値の範囲内を推移した、モリデュスタット開始用量 75 及び 150mg に加え、より低用量の 50mg や、75mg と 150mg の間に 100mg も含め、開始用量について、検討した。また、第Ⅱ相試験のデータを用いた ND 患者における EPO-Hb モデル解析の結果より、ND 患者の場合と同様に、HD 患者でもエポエチンの投与量（μg/kg/週）が、SC_{50} に対する共変量であったことから、用量設定のためのシミュレーションにおいても切替え前のエポエチンの投与量別の影響を検討することとした。開始用量を 75mg のみとした場合（Option 1）、切替え前のエポエチンの用量に応じて開始用量を調整する 2 つの Option（Option 2 及び Option 3）の計 3 通りのシミュレーションを行った。シミュレーションの詳細は 2.7.2.2.7 に示す。Option 1、Option 2 及び Option 3 の開始用量を表 2.7.3.1-11 に示す。

開始用量以後の用量は、2.7.3.1.4.2.2.3 に示したとおり、ESA 未治療の患者と同じく、モリデュスタット 5、12.5、25、50、75、100、150 又は 200mg で用量調整することとした。

表 2.7.3.1-11 各シミュレーションの開始用量

	Option 1	Option 2		Option 3	
開始用量	75mg	エポエチン (IU/kg/週)	モリデュスタット (mg)	エポエチン (IU/kg/週)	モリデュスタット (mg)
		£ 50	50	£ 50	50
		50-100	75	50-150	75
		100-150	100	≥ 150	150
		≥ 150	150		

シミュレーションの結果、いずれの Option でも投与開始後 24～36 週の平均 Hb 値、用量調整回数及び目標 Hb 値範囲からの逸脱割合、目標 Hb 値範囲に到達するまでの期間に大きな差がみられなかった。切替え前のエポエチンの用量別にシミュレーションした Hb 値を比較した。切替え前のエポエチンの用量が 50IU/kg/週以下であった HD 患者に 75mg で投与を開始した場合(Option 1)には 50mg の場合（Option 2 及び 3）と比較し、2～16 週目の投与初期では目標範囲の上限値からの逸脱割合は高く、下限値からの逸脱割合は低かった。切替え前のエポエチンの用量が 100～150IU/kg/週であった HD 患者に 100mg で投与を開始した場合（Option 2）、75mg の場合

（Option 1 及び 3）と比較し、24 週目以降では Hb 値が目標範囲内に入る患者の割合はほぼ等しかったが、目標範囲の上限値からの逸脱割合は開始用量が 100mg としたときにやや高くなった。切替え前のエポエチンの用量が 150IU/kg/週以上であった HD 患者に 75mg で投与を開始した場合（Option 1）、150mg の場合（Option 2 及び 3）と比較し、2～16 週目の投与初期の目標範囲の下限値からの逸脱割合が高く、Hb 値が目標範囲内に入る割合も少なかった。しかしながら、その差は大きなものではなかった。切替え前のエポエチンの用量が 150IU/kg/週以下の HD 患者にモリデュスタット 75mg を開始用量とし、150IU/kg/週以上の HD 患者には、75 又は 150mg のいずれかを開始用量とすることが適切であると示唆された。

一方、試験 16208 の開始用量 150mg 群では、目標 Hb 濃度の範囲を超えた被験者割合の経時的推移は、全体集団及び日本人集団ともに、他の用量群と比較して高く、全体集団では、用量調整期以降、増量よりも減量する割合が多く、日本人集団では、増量は無く減量又は用量維持のみであった。また、モリデュスタット開始用量を 150mg と設定した場合、1 段階の増量によって、第Ⅲ相試験で予定されている最高用量である 200mg に達することも踏まえ、より低い用量である 75mg から開始し、必要に応じて段階的に 200mg まで調整することが望ましいと考えた。

以上より、現在 ESA 治療を受けている HD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 19352）でのモリデュスタットの開始用量は、治験薬割当て前の ESA 投与量にかかわらず 75mg と設定し、5、12.5、25、50、75、100、150 又は 200mg で用量調整することとした。

2.7.3.1.4.2.2.5 試験 19353 の用量の設定根拠

PD 患者を対象とした第Ⅱ相試験は実施していないため、腎機能及び薬物動態の観点で HD 患者と類似していると考え、ESA で未治療又は切り替える場合ともに、開始用量は HD 患者の第Ⅲ相試験（試験 19351 及び試験 19352）と同じ 75mg とし、以後 5～200mg の範囲で用量調整することとした。類似していると考えた理由を以下に示す。

腹膜透析ガイドライン 2009 では、腹膜透析の導入時期は糸球体ろ過量（GFR）が 15.0mL/min/1.73m^2 未満であり、治療抵抗性の腎不全が出現した場合、そして症状がない患者においても GFR が 6.0mL/min/1.73m^2 未満の場合は透析導入を推奨するとされている[8)]。2007 年度の我が国の慢性透析の現状では、透析導入時の eGFR は HD 患者で 5.44mL/min/1.73m^2、PD 患者で 5.19mL/min/1.73m^2 と、類似していることが報告されている[9)]。以上より、腎機能の観点から、PD 患者は ND 患者より、HD 患者に類似していると考えた。また、透析方法が異なる患者（血液透析、腹膜透析又は血液ろ過透析）を対象に薬物動態を検討した試験 17767 の結果からも、PD 患者は HD 患者と類似していることが示された（2.7.6.18）。

2.7.3.1.4.2.3 国内第Ⅲ相試験

貧血改善効果を検討した試験 19349 及び試験 19351、並びに試験 19353 の治験薬割当て時に ESA 治療を受けていない被験者では、治験薬投与開始後の急激な Hb 値の変動を抑えるために、表 2.7.3.1-12 に示す用量調節を第 4 週の規定来院時に行った。

表 2.7.3.1-12　第 4 週の用量調節基準

	Hb 値		
投与開始から 4 週間あたりの Hb 値の上昇	ND/PD	HD	
0.5g/dL 未満	10.5g/dL 未満	9.5g/dL 未満	1 段階増量する
	10.5g/dL 以上	9.5g/dL 以上	同じ用量を維持する
0.5g/dL 以上 1.0g/dL 未満	すべての値	すべての値	
1.0g/dL 以上 2.0g/dL 以下	11.0g/dL 以下	10.0g/dL 以下	
	11.0g/dL 超	10.0g/dL 超	1 段階減量する
2.0g/dL 超	すべての値	すべての値	

試験 19349、試験 19351、試験 19353（全被験者）の 8 週以降、並びに試験 19350、試験 19352 の 4 週以降において、表 2.7.3.1-13 に示す用量調節を行った。

表 2.7.3.1-13　用量調節来院における用量調節基準

用量調節		1 段階増量	同じ用量を維持	1 段階減量	休薬
Hb 値	ND/PD	11.0g/dL 未満	11.0g/dL 以上 12.5g/dL 未満	12.5g/dL 以上 13.0g/dL 未満	13.0g/dL 以上
	HD	10.0g/dL 未満	10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満	12.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満	

ダルベポエチン アルファの用量調節来院は、ダルベポエチン アルファの投与間隔に応じて、2 週又は 4 週ごとであった。ただし、貧血改善効果を検討した試験 19349 のダルベポエチン群では、第 2 週までは開始用量を維持し、第 4 週での用量調節は、モリデュスタット群と同様に治験薬投与開始後の急激な Hb 値の変動を抑えるための用量調節として行った。ダルベポエチン アルファの投与間隔は、試験 19352 では変更不可（投与期間を通して週 1 回投与又は 2 週に 1 回投与のいずれか）で、試験 19349 及び試験 19350 では要件を満たした場合、規定された用量調節来院で変更可（2 週に 1 回投与又は 4 週に 1 回投与）とした。

試験 19349、試験 19350 及び試験 19353 では、血栓塞栓症（心筋梗塞、肺血栓塞栓症、出血性脳卒中を除く脳卒中、及び急性下肢虚血）の既往のある患者で、Hb 値が 12g/dL を超えた場合、投与量を 1 段階減量することができることとした。休薬後は、Hb 値が ND 患者及び PD 患者で 12.5g/dL 未満、HD 患者で 12.0g/dL 未満になった時点から 1 段階減量した用量から、再開することとした。有害事象のために治験薬の投与を中断した場合には、中断前に投与していた用量で治験薬の投与を再開することとした。

国内第Ⅲ相試験の用量調節の詳細は、各試験の 2.7.6 に示した。

2.7.3.1.4.3　投与期間中の Hb 値の過剰上昇に関する特別な注意事項

国内第Ⅲ相試験では 5 試験すべてに共通して、治験薬投与期間中の Hb 値の過剰上昇に関する特別な注意事項を設定した。

表 2.7.3.1-14 に示す Hb 値の過剰上昇が認められた場合、IxRS の指示に基づき治験薬の用量を 1 段階減量することとした。治験薬の用量が最低用量であった場合には、治験薬の投与を中断することとした。この中断をした場合、次回以降の規定来院日で Hb を測定し、治験実施医療機

関で測定した Hb 値が低下し始めれば、治験責任（分担）医師の判断に従って、中断前に投与していた用量（最低用量）で、治験薬の投与を再開することとした。

表 2.7.3.1-14 治験薬投与期間中の Hb 値の過剰上昇に関する特別な注意事項（国内第Ⅲ相試験）

治験薬投与期間中の Hb 値の過剰上昇	
2 週間で 1.0g/dL 超の上昇速度 又は 4 週間で 2.0g/dL 超の上昇速度	1 段階減量する

2.7.3.1.5 併用できる治療法

国際共同第Ⅱ相試験

国際共同第Ⅱ相試験でも国内第Ⅲ相試験と同様に、血清鉄、葉酸又はビタミン B12 が欠乏している患者には、試験への組入れ前又は試験期間中に、各治験実施医療機関の手順に従って治験責任（分担）医師の判断で補充療法を行うよう規定した。経口鉄剤を併用する場合、モリデュスタットの投与前 4 時間又は投与後 1 時間以内には服用しないこととした。

国内第Ⅲ相試験

国内第Ⅲ相試験では 5 試験すべてに共通して、治験薬投与期間中に併用できる治療法について、以下のとおり規定した。

- 鉄剤、ビタミン B12 及び葉酸の補給
  - 血清鉄、葉酸又はビタミン B12 が欠乏している患者には、試験への組入れ前又は試験期間中に治療を行うこと。治験責任（分担）医師の判断で現行のガイドラインで推奨される治療を考慮し、試験期間中適正な値を維持するよう補充療法を行うこと。
  - 治験薬投与期間における鉄剤投与は、試験 19349、試験 19350 及び試験 19353 は経口投与、試験 19351 及び試験 19352 は静脈内投与とし、血清フェリチン 100ng/mL 以上又はトランスフェリン飽和度 20%以上を目安として鉄の補充を行うこと。
  - 経口鉄剤投与によりモリデュスタットの曝露が低下することが認められていることから、経口鉄剤を併用する場合、モリデュスタットの投与前後 1 時間以上あけて服用させること。

2.7.3.1.6 試験期間中の緊急治療

国際共同第Ⅱ相試験

国際共同第Ⅱ相試験では、治験薬投与期間中の緊急治療を、以下のとおり定義した。

- Hb 低値に対する赤血球輸血
- Hb 低値に対する ESA 投与
- Hb 高値（14.0g/dL 超）に対する瀉血

緊急治療を必要とする被験者は治験薬投与を中止することとした。可能であれば、緊急治療の開始前に、EOT 来院で規定された手順を実施することとした。

国内第Ⅲ相試験

国内第Ⅲ相試験では 5 試験すべてに共通して、治験薬投与期間中の緊急治療を、以下のとおり定義した。

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

なお、治験薬の用量調節及び EOT 来院以降に使用した市販の ESA 治療は緊急治療とはみなさなかった。

原則として、試験期間中に Hb が低値を示した場合は、治験責任（分担）医師の判断でいつでも緊急治療を施行できることとしたが、Hb 値が 8.0g/dL 以上の被験者には緊急治療を実施することを勧めなかった。

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

2.7.3.1.7 解析方法

2.7.3.1.7.1 国際共同第Ⅱ相試験

国際共同第Ⅱ相試験で有効性の解析対象集団として用いたのは、長期継続投与試験（試験 15653 及び試験 16209）では Modified intent-to-treat 解析対象集団（mITT）であり、それらの主試験（試験 15141、試験 15261 及び試験 16208）では mITT 及び治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）であった。各解析対象集団は以下のとおり定義した。

- Modified intent-to-treat 解析対象集団（mITT）：
  試験 15141、試験 15261 及び試験 16208：
  無作為割付けされ、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け、ベースライン後の有効性評価結果が少なくとも 1 つあるすべての被験者

  試験 15653：
  Main Phase で少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け、Main Phase でベースライン後の Hb 値が少なくとも 1 つあるすべての被験者

  試験 16209：
  組入れ後、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け、ベースライン後の Hb 値が少なくとも 1 つあるすべての被験者

- 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：
  試験 15141、試験 15261 及び試験 16208：
  mITT のうち、評価期間に少なくとも 2 つの Hb 値があり、かつ治験実施計画書からの重要な逸脱なく、予定どおりに試験を完了したすべての被験者

国際共同第Ⅱ相試験のいずれの試験でも、解析は記述的であり、検証的な解析は行わなかった。

また、国際共同第Ⅱ相試験のいずれの試験でも、Hb 値の要約には、治験実施医療機関測定値を主要評価として使用した。中央検査機関測定の Hb 値は補足的に要約した。ベースラインの Hb 値は以下のとおり定義した。

- ベースラインの Hb 値：

  試験 15141、試験 15261 及び試験 16208：
  治験薬投与前のすべての Hb 値の平均値

  試験 15653：
  Main Phase に直接組入れられた被験者の場合、主試験の評価期間（第 13 週から第 16 週）中の平均 Hb 値；
  HbS Phase から Main Phase に移行した被験者の場合、Main Phase の組入れ基準に用いた HbS Phase における Hb 値（IxRS に登録された最後の 2 回の来院時の測定値）の平均値

  試験 16209：
  主試験（試験 16208）の評価期間（第 13 週から第 16 週）中の平均 Hb 値

試験 15141、試験 15261 及び試験 16208 では、有効性の主要評価項目を「評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量」とした。ベースラインからの変化量について、記述統計量を用いて要約し、両側 95%信頼区間（CI）を算出した。CI の算出には 1 変量の t 統計量を用いた。

長期継続投与試験の有効性の主要評価項目は、試験 15653 では「Main Phase の各来院時における Hb 値のベースラインからの変化量」とし、試験 16209 では「（治験薬投与期間中の）各来院時における Hb 値のベースラインからの変化量」とした。ベースラインからの変化量について、記述統計量を用いて要約し、両側 95%CI を算出した。CI の算出には 1 変量の t 統計量を用いた。更に、試験 15653 ではモリデュスタット群とダルベポエチン群との群間差、試験 16209 ではモリデュスタット群とエポエチン群との群間差を算出し、その両側 95%CI を算出した。

2.7.3.1.7.2 国内第Ⅲ相試験

国内第Ⅲ相試験では、有効性の主たる解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）とし、PPS を感度解析に用いた。実薬対照試験では、FAS は割付けられた治験薬に基づいて解析し、PPS は実際に投与された治験薬に基づいて解析した。各解析対象集団は以下のとおり定義した。

- 最大の解析対象集団（FAS）：
  治験薬を割当て又は無作為割付けされ、少なくとも 1 つのベースラインの Hb 値がある（すなわち、治験薬の初回投与前の Hb 値が少なくとも 1 つある）すべての被験者

- 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：
  FAS のうち、有効性の評価期間の規定来院日[a]において少なくとも 2 つの Hb 値（中央検査機関測定値）があり、かつ有効性に影響を与える可能性のある重要な逸脱[b]のないすべての被験者

  a 各試験の有効性の評価期間の規定来院日は以下のとおりであった。
  試験 19349：第 30、32、34 及び 36 週（来院 10、11、12 及び 13）
  試験 19350：第 30、32、34 及び 36 週（来院 10、11、12 及び 13）
  試験 19351：第 21、22、23 及び 24 週（来院 11、12、13 及び EOT 来院）
  試験 19352：第 33、34、35 及び 36 週（来院 18、19、20 及び 21）
  試験 19353：第 30、32、34 及び 36 週（来院 11、12、13 及び EOT 来院）

b　試験 19349、試験 19350 及び試験 19352 では、有効性の評価期間の後、治験薬の投与は第 52 週（EOT 来院）まで続いたが、有効性の評価期間（～第 36 週）より後の逸脱は PPS の採否に考慮しなかった。

有効性評価における Hb 値

原則として、有効性の解析に使用する Hb 値は中央検査機関測定値とし、治験実施医療機関測定値は安全性解析に使用した。有効性解析において中央検査機関測定値が欠測のため治験実施医療機関測定値で補完する場合については事前に規定した。ベースラインの Hb 値は、スクリーニング期間の最後の 2 回（試験 19349、試験 19351 及び試験 19353）又はスクリーニング期間中のすべての来院（試験 19350 及び試験 19352）、及びベースライン来院（第 0 週）の Hb 値の平均値とし（すべて中央検査機関測定）、中央検査機関測定値がない場合は治験薬初回投与前の治験実施医療機関測定値を用いることとした。ほかの変数のベースライン値は、原則として治験薬の投与開始前の最後の値とした。

有効性の解析では、緊急治療後の Hb 値を使用しないこととした（感度解析として、緊急治療後の Hb 値も評価に含んだ解析も実施した）。また、有効性の解析では、PDV は、直前の来院の次の規定来院とみなした。EOT 来院又は PDV がなかった被験者では、治験薬の最終投与日を、EOT 来院又は PDV として代用した。

主要評価項目

①実薬対照試験

試験 19349、試験 19350 及び試験 19352 は、有効性の主要評価項目を「評価期間中の平均 Hb 値」及び「評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量」とし、モリデュスタットを 36 週間投与した際の評価期間における平均 Hb 値が目標 Hb 値内に含まれていること、及び評価期間の平均 Hb 値のベースラインからの変化量におけるダルベポエチン アルファに対する非劣性を検証した。これらの 3 試験では、有効性の主要解析として、以下の 2 つの仮説の検証を逐次的に行った。いずれも検証された場合に本試験の主要目的が達成されたものとすることとした。

(1)　モリデュスタット群の評価期間における平均 Hb 値は目標 Hb 値内に含まれている

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

この (1) が検証された場合に、次に示す (2) の解析を実施することとした。

(2)　モリデュスタットはダルベポエチン アルファに対して非劣性である

評価期間の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）及びその両側 95%CI を、ベースライン Hb 値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて推定した。無作為割付けの層別因子を考慮し、モデルには、固定効果として、貧血改善試験である試験 19349 では、投与群及び血栓塞栓症（心筋梗塞、肺血栓塞栓症、出血性脳卒中を除く脳卒中、及び急性下肢虚血）の既往の有無を含め、切替え維持試験である試験 19350 及び試験 19352 では、投与群、切替え前の ESA 投与量分類（低、高）及び血栓塞栓症（心筋梗塞、肺血栓塞栓症、出血性脳卒中を除く脳卒中、及び急性下肢虚血）の既往の有無を含めた。いずれの試験でも、非劣性マージン

を 1.0g/dL とし、群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の両側 95%CI の下限が－1.0g/dL を超える場合、モリデュスタットのダルベポエチン アルファに対する非劣性が検証されたと判断することとした。

解析は逐次的に実施されるため、検定の多重性による第 1 種の過誤の調整は不要であった。

非劣性マージンは以下の理由から 1.0g/dL とした。

- 日本透析医学会による 2015 年版「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」[5] に記載されているように、臨床的に Hb の 1.0g/dL 程度の変動は日常診療の変動範囲と考えられている。
- ダルベポエチンの臨床試験において、同等性マージンとして 1.0g/dL が用いられていた[10]。

②単群試験

試験 19351 では「第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度（g/dL/週）」及び「レスポンダー割合」とし、試験 19353 では「レスポンダー割合」を有効性の主要評価項目とした。解析結果は記述統計量を用いて要約し、両側 95%CI を算出した。CI の算出には、Hb 値の上昇速度の平均値に関しては 1 変量の t 統計量、レスポンダー割合に関しては Clopper-Pearson の方法を用いた。

レスポンダー割合

実薬対照試験である試験 19349、試験 19350 及び試験 19352 では、副次評価項目としてレスポンダー割合の評価を行い、点推定値及びその両側 95%CI を Clopper-Pearson の方法により算出した。また、レスポンダー割合の群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の点推定値及びその両側 95%CI を記述的目的で算出した。群間差の両側 95%CI は、貧血改善試験である試験 19349 では、血栓塞栓症（心筋梗塞、肺血栓塞栓症、出血性脳卒中を除く脳卒中、及び急性下肢虚血）の既往の有無、及びベースライン Hb 値分類（9g/dL 未満、9g/dL 以上）で層別化した Mantel-Haenszel 型の重みを用いて推定し、切替え維持試験である試験 19350 及び試験 19352 では、切替え前の ESA 投与量分類（低、高）、及び血栓塞栓症（心筋梗塞、肺血栓塞栓症、出血性脳卒中を除く脳卒中、及び急性下肢虚血）の既往の有無で層別化した Mantel-Haenszel 型の重みを用いて推定した。

副次評価項目及びその他の評価項目のすべての変数について、記述統計量を用いて要約した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国際共同第Ⅱ相試験

2.7.3.2.1.1 試験 15141（ND 患者、貧血改善試験）

試験 15141 では、ESA 前治療なしの腎性貧血を合併した ND 患者を対象に、モリデュスタットを固定用量で 16 週間投与した際の有効性及び安全性を、プラセボと比較し評価した。有効性の主要評価項目は、評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量とした。

組入れられた 210 例のうち、121 例が無作為割付けされ、その全例が治験薬の投与を受けた〔全モリデュスタット群 101 例（25mg OD 群 19 例、50mg OD 群 21 例、75mg OD 群 22 例、25mg

BID 群 19 例、50mg BID 群 20 例〕。治験薬投与期間（16 週間）を完了した被験者は、全モリデュスタット群 41 例（40.6%）及びプラセボ群 18 例（90.0%）であった。治験薬の投与を中止した被験者は、モリデュスタット 25mg OD 群 9 例（47.4%）、50mg OD 群 10 例（47.6%）、75mg OD 群 18 例（81.8%）、25mg BID 群 8 例（42.1%）、50mg BID 群 15 例（75.0%）、プラセボ群 2 例（10.0%）であった。最も多い投与中止理由は、治験実施計画書で規定した Hb に関する中止基準への該当であり、モリデュスタット 25mg OD 群 4 例（21.1%）、50mg OD 群 8 例（38.1%）、75mg OD 群 13 例（59.1%）、25mg BID 群 5 例（26.3%）、50mg BID 群 14 例（70.0%）、プラセボ群 1 例（5.0%）であった。

無作為割付けされた 121 例全例が安全性解析対象集団（SAF）及び mITT に採用された。

mITT における人口統計学的特性は、いずれの投与群でも概ね同様であった。被験者全体の平均年齢は 68.4 歳、男性の割合は 53.7%であった。人種別の割合は、白人 64.5%、アジア人 35.5%であり、日本人は被験者全体の 19.0%〔23 例（全モリデュスタット群 22 例、プラセボ群 1 例）〕であった。ベースラインにおける eGFR の平均値は 23.345mL/min/1.73m^2、Hb 値の平均値は 9.490g/dL であり、いずれの値も投与群間で同程度であった。

SAF において、治験薬の投与期間の平均値は、全モリデュスタット群 74.7 日（25mg OD 群 88.7 日、50mg OD 群 73.8 日、75mg OD 群 60.5 日、25mg BID 群 84.9 日、50mg BID 群 68.5 日）、プラセボ群 108.9 日であった。モリデュスタットの総投与量の平均値は、25mg OD 群 2217.1mg、50mg OD 群 3690.5mg、75mg OD 群 4534.1mg、25mg BID 群 4244.7mg、50mg BID 群 6850.0mg であった。

評価期間中における平均 Hb 値のベースラインからの変化量の平均値は、モリデュスタット 25mg OD 群 1.43g/dL、50mg OD 群 1.42g/dL、75mg OD 群 1.82g/dL、25mg BID 群 1.66g/dL、50mg BID 群 1.84g/dL、プラセボ群 0.17g/dL であり、モリデュスタットのすべての用量群で Hb 値の上昇が認められ、プラセボ群ではほとんど変化はみられなかった。投与回数の違い（1 日 1 回投与又は 1 日 2 回投与）による Hb 値の変化量の差異は認められなかった。

TEAE の発現割合は、全モリデュスタット群 66.3%（67／101 例）、プラセボ群 80.0%（16／20 例）であり、重篤な TEAE は、全モリデュスタット群 13.9%（14 例）及びプラセボ群 25.0%（5 例）に認められた。2 例以上に認められた重篤な TEAE は、全モリデュスタット群では不安定狭心症及び慢性腎臓病（各 2 例、2.0%）であり、プラセボ群で 2 例以上に認められた重篤な TEAE はなかった。

日本人集団における有効性及び安全性の結果は、全体集団と同様の傾向がみられた。日本人集団における結果の詳細は 2.7.6.26 に示した。

2.7.3.2.1.2　試験 15261（ND 患者、切替え維持試験）

試験 15261 では、ダルベポエチンによる ESA 前治療ありの腎性貧血を合併した ND 患者を対象に、モリデュスタットを用量漸増減で 16 週間投与した際の有効性及び安全性を、ダルベポエチン アルファと比較し評価した。有効性の主要評価項目は、評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量とした。

組入れられた 196 例のうち、124 例が無作為割付けされ、その全例が治験薬の投与を受けた〔全モリデュスタット群 92 例（開始用量 25mg 群 30 例、50mg 群 30 例、75mg 群 32 例）、ダルベポエチン群 32 例〕。治験薬投与期間（16 週間）を完了した被験者は、全モリデュスタット群 72 例（78.3%）及びダルベポエチン群 27 例（84.4%）であった。治験薬の投与を中止した被験者の割合は、全モリデュスタット群（21.7%）ではダルベポエチン群（15.6%）より高く、モリ

デュスタットの開始用量群別では、25mg 群 30.0%、50mg 群 16.7%、75mg 群 18.8%であった。全体で最も多い中止理由は、有害事象（全モリデュスタット群 8.7%、ダルベポエチン群 3.1%）であった。

無作為割付けされた 124 例全例が SAF 及び mITT に採用された。

mITT における人口統計学的特性は、いずれの投与群でも概ね同様であった。被験者全体の平均年齢は 67.9 歳、男性の割合は 50.8%であった。人種別の割合は、白人 75.8%、アジア人 22.6%、黒人 1.6%であり、日本人は被験者全体の 18.5%〔23 例（全モリデュスタット群 17 例、ダルベポエチン群 6 例）〕であった。ベースラインにおける eGFR の平均値は 20.753mL/min/1.73m^2、Hb 値の平均値は 10.77g/dL であり、いずれの値も投与群間で同程度であった。

SAF において、治験薬の投与期間の平均値は、全モリデュスタット群 105.0 日（開始用量 25mg 群 102.6 日、50mg 群 104.6 日、75mg 群 107.7 日）、ダルベポエチン群 103.2 日であった。モリデュスタットの総投与量の平均値は、全モリデュスタット群 4811.3mg（開始用量 25mg 群 2679.2mg、50mg 群 4700.0mg、75mg 群 6914.4mg）であった。ダルベポエチンの総投与量の平均値は、3.48μg/kg であった。

評価期間中における平均 Hb 値のベースラインからの変化量の平均値は、全モリデュスタット群 0.46g/dL であり、開始用量 25mg 群 0.09g/dL、50mg 群 0.39g/dL、75mg 群 0.87g/dL であり、ダルベポエチン群 0.18g/dL であった。

TEAE の発現割合は、全モリデュスタット群 69.6%（64／92 例）、ダルベポエチン群 53.1%（17／32 例）であり、重篤な TEAE は、全モリデュスタット群 20.7%（19 例）、ダルベポエチン群 18.8%（6 例）に認められた。2 例以上に認められた重篤な TEAE は、全モリデュスタット群では慢性腎臓病（7.6%、7 例）、胸水及び肺炎（各 2.2%、2 例）であり、ダルベポエチン群では肺炎（6.3%、2 例）であった。

日本人集団における有効性及び安全性の結果は、全体集団と同様の傾向がみられた。日本人集団における結果の詳細は 2.7.6.28 に示した。

2.7.3.2.1.3　試験 16208（HD 患者、切替え維持試験）

試験 16208 では、エポエチンによる ESA 前治療ありの腎性貧血を合併した HD 患者を対象に、モリデュスタットを用量漸増減で 16 週間投与した際の有効性及び安全性を、エポエチン アルファ又はベータと比較し評価した。有効性の主要評価項目は、評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量とした。

組入れられた 347 例のうち、199 例が無作為割付けされ、その全例が治験薬の投与を受けた〔全モリデュスタット群 157 例（開始用量 25mg 群 44 例、50mg 群 40 例、75mg 群 44 例、150mg 群 29 例）、エポエチン群 42 例〕。治験薬投与期間（16 週間）を完了した被験者は、全モリデュスタット群 104 例（66.2%）及びエポエチン群 39 例（92.9%）であった。治験薬の投与を中止した被験者の割合は、全モリデュスタット群 33.8%、エポエチン群 7.1%であった。最も多い中止理由は、有害事象（全モリデュスタット群 19.1%、エポエチン群 4.8%）であった。

無作為割付けされた 199 例全例が SAF 及び mITT に採用された。

mITT における被験者全体の平均年齢は 59.3 歳であり、いずれの投与群でも同程度であった。男性の割合は 60.3%であり男性の割合が高かったが、男女比はいずれの投与群でも同程度で

あった。人種別の割合は、白人が 51.3%と最も高く、次いで黒人 28.6%、アジア人 18.1%であり、日本人は被験者全体の 16.1%〔32 例（全モリデュスタット群 26 例、エポエチン群 6 例）〕であった。黒人の割合に、投与群間でやや不均衡がみられた（全モリデュスタット群 25.5%に対し、エポエチン群 40.5%）。ベースラインにおける Hb 値の平均値は 10.49g/dL であり、投与群間で同程度であった。

SAF において、治験薬の投与期間の平均値は、全モリデュスタット群 94.8 日（開始用量 25mg 群 95.3 日、50mg 群 91.8 日、75mg 群 97.5 日、150mg 群 94.3 日）、エポエチン群 111.7 日であった。モリデュスタットの総投与量の平均値は、全モリデュスタット群 6589.6mg（開始用量 25mg 群 3716.4mg、50mg 群 5595.6mg、75mg 群 7153.0mg、150mg 群 11465.5mg）であった。エポエチンの総投与量の平均値は、1443.25IU/kg であった。

評価期間中における平均 Hb 値のベースラインからの変化量の平均値は、モリデュスタットの各開始用量群では－0.78～0.05g/dL の範囲にあり、エポエチン群では－0.19g/dL であった。

TEAE の発現割合は、全モリデュスタット群 80.3%（126／157 例）、エポエチン群 76.2%（32／42 例）であり、重篤な TEAE の発現割合は、全モリデュスタット群 21.7%、エポエチン群 16.7%であった。2 例以上に認められた重篤な TEAE は、全モリデュスタット群ではうっ血性心不全及び肺炎（各 3 例、1.9%）並びに急性心不全、水分過負荷及び急性呼吸不全（各 2 例、1.3%）であった。エポエチン群で 2 例以上に認められた重篤な TEAE はなかった。

日本人集団における有効性及び安全性の結果は、全体集団と同様の傾向がみられた。日本人集団における結果の詳細は 2.7.6.27 に示した。

2.7.3.2.1.4 試験 15653（ND 患者、長期継続投与試験）

試験 15653 では、試験 15141 及び試験 15261 から移行した ND 患者を対象に、本試験の Main Phase において最長 36 ヵ月間投与した際のモリデュスタットの有効性及び安全性を、ダルベポエチンと比較し評価した。有効性の主要評価項目は、Main Phase の各来院時における Hb 値のベースラインからの変化量とした。

主試験（試験 15141 及び試験 15261）から本試験へ組入れられた被験者は合計 164 例であり、主試験から本試験の 2 つの Phase のいずれへ移行するか適格性が判断された。被験者は主試験と同じ投与群に組入れられた。なお、試験 15141 でプラセボ群であった被験者は、本試験ではダルベポエチン群に組入れられた。

本試験に組入れられた 164 例のうち、Main Phase（最長 36 ヵ月間）へ直接移行した被験者は 97 例（59.1%）であり、残りの 67 例（40.9%）は、目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）を達成するための用量調節を目的とする HbS Phase（最長 16 週間）に移行した。本試験の HbS Phase に移行した 67 例のうち、63 例（94.0%；モリデュスタット群 46 例、ダルベポエチン群 17 例）が治験薬の投与を受け、47 例（70.1%；31 例、16 例）が HbS Phase から Main Phase に移行した。したがって、主試験から本試験へ組入れられた被験者 164 例のうち、Main Phase へ移行した被験者は合計 144 例（87.8%）であり、その全例が Main Phase で治験薬の投与を受けた（103 例、41 例）。Main Phase へ移行した 144 例全例が、Main Phase を中止した。その主な中止理由は、治験依頼者による試験中止の決定が 87 例（60.4%；62 例、25 例）、有害事象が 21 例（14.6%；18 例、3 例）、治験実施計画書で規定した中止イベント（6 週間以上の治験薬の投与中断）が 19 例（13.2%；12 例、7 例）であった。全試験期間（HbS Phase 及び Main Phase）において治験薬の投与を受けた 160 例（118 例、42 例）のうち、追跡調査期間を完了した被験者は、モリデュスタット群 97 例（82.2%）及びダルベポエチン群 31 例（73.8%）であった。

Main Phase で治験薬の投与を受けた 144 例全例が、mITT 及び SAF に採用された。また、全試験期間（HbS Phase 及び Main Phase）において治験薬の投与を受けた 160 例が、全試験期間を対象とした解析対象集団である「mITT 及び HbS 安全性解析対象集団（HbSS）の併合集団」及び「HbSS 及び SAF の併合集団」に採用された。mITT 及び HbSS の併合集団は全試験期間における人口統計学的及びベースラインの特性の解析に用い、HbSS 及び SAF の併合集団は全試験期間の安全性の解析に用いた。

mITT 及び HbSS の併合集団における人口統計学的特性は、両投与群で概ね同様であった。被験者全体の平均年齢（主試験のベースライン時）は 69.3 歳、男性の割合は 49.4%であった。人種別の割合は、白人 65.6%、アジア人 33.8%、黒人 0.6%（ダルベポエチン群の 1 例のみ）であり、日本人は被験者全体の 23.1%〔37 例（モリデュスタット群 32 例、ダルベポエチン群 5 例）〕であった。全試験期間のベースライン（本試験での治験薬の初回投与前）における eGFR の平均値は 23.03mL/min/1.73m^2 であり、投与群間で同程度であった。全試験期間のベースラインにおける Hb 値の平均値は 10.996g/dL であり、モリデュスタット群（11.180g/dL）とダルベポエチン群（10.480g/dL）でわずかに違いがみられた。Hb 値 10.0g/dL 未満の被験者の割合は、被験者全体の 15.6%（25 例）であったが、モリデュスタット群で 9.3%（11 例）と低く、ダルベポエチン群で 33.3%（14 例）と高かった。また、Hb 値 12.0g/dL 超の被験者の割合は、被験者全体の 15.0%（24 例）であったが、モリデュスタット群で 18.6%（22 例）と高く、ダルベポエチン群で 4.8%（2 例）と低かった。本試験のモリデュスタット群には試験 15141 で固定用量を投与された被験者が含まれ、その多くは Hb 高値（13g/dL 以上）又は Hb 値の急激な上昇により試験 15141 を中止となった被験者であったことから、全試験期間のベースラインにおける Hb 値に違いがみられたと考えられる。

SAF 及び HbSS の併合集団における、全試験期間を通した治験薬の投与期間〔最後の 0（mg、μg）でない用量での治験薬投与日－本試験の最初の治験薬投与日＋1〕の平均値（中央値）は、モリデュスタット群 375.0 日（401.0 日）、ダルベポエチン群 430.5 日（421.5 日）であった。最長の投与期間は、モリデュスタット群 760 日、ダルベポエチン群 840 日であった。モリデュスタットの総投与量の平均値は 14409.5mg であり、総投与量を投与期間で除した 1 日あたりの平均投与量の平均値は 40.19mg/日であった。ダルベポエチンの総投与量の平均値は、959.9μg であった。

mITT のモリデュスタット群及びダルベポエチン群のいずれでも、Main Phase の各来院時における Hb 値のベースラインからの変化量の平均値は、大部分の来院において±0.5g/dL 未満であった。治験薬投与期間中の Hb 値（平均値）は、モリデュスタット群で 11.10g/dL、ダルベポエチン群 10.98g/dL であった。Hb 値の平均値は、両群とも第 108 週を除くすべての来院で目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）を維持していた。

SAF 及び HbSS の併合集団において、全試験期間（HbS Phase 及び Main Phase）を通した TEAE の発現割合は、モリデュスタット群 85.6%（101／118 例）、ダルベポエチン群 85.7%（36／42 例）であり、重篤な TEAE の発現割合は、モリデュスタット群 47.5%（56 例）、ダルベポエチン群 52.4%（22 例）であった。2 例以上に認められた重篤な TEAE は、モリデュスタット群では慢性腎臓病（16 例、13.6%）、肺炎（6 例、5.1%）、心不全及び末期腎疾患（各 4 例、3.4%）並びに狭心症、心房細動、貧血、急性腎盂腎炎、一過性脳虚血発作、腎機能障害、腎不全及び高血圧（各 2 例、1.7%）であった。ダルベポエチン群では慢性腎臓病（6 例、14.3%）、末期腎疾患（3 例、7.1%）並びに腎機能障害及び急性心不全（各 2 例、4.8%）であった。

日本人集団における有効性及び安全性の結果は、全体集団と同様の傾向がみられた。日本人集団における結果の詳細は 2.7.6.30 に示した。

2.7.3.2.1.5　試験 16209（HD 患者、長期継続投与試験）

試験 16209 では、試験 16208 から移行した HD 患者を対象に、本試験において最長 36 ヵ月間投与した際のモリデュスタットの有効性及び安全性を、エポエチン アルファ又はベータと比較し評価した。有効性の主要評価項目は、治験薬投与期間中の各来院時における Hb 値のベースラインからの変化量とした。

主試験（試験 16208）から本試験へ組入れられた被験者は 88 例であり、このうち、87 例が適格性ありと判断され、主試験と同じ治験薬の投与を受けた（モリデュスタット群 57 例、エポエチン群 30 例）。治験薬を投与された 87 例全例が、治験薬投与期を中止した。その主な中止理由は、治験依頼者による試験中止の決定が 30 例（34.5%；モリデュスタット群 14 例、エポエチン群 16 例）、治験実施計画書で規定した中止イベント（緊急治療の実施、腎移植、12 週間以上連続した治験薬の投与中断）が 17 例（19.5%；モリデュスタット群 10 例、エポエチン群 7 例）、有害事象が 15 例（17.2%；モリデュスタット群 13 例、エポエチン群 2 例）であった。

治験薬を投与された 87 例全例が、SAF に採用された。また、治験薬を投与された 87 例のうち、ベースライン及びベースライン後の Hb 値が存在しなかった 1 例を除く 86 例（モリデュスタット群 56 例、エポエチン群 30 例）が、mITT に採用された。

SAF における治験薬の投与期間〔最後の 0（mg、IU）でない用量での治験薬投与日－本試験の最初の治験薬投与日＋1〕の平均値（中央値）は、モリデュスタット群 358.7 日（359.0 日）、エポエチン群 473.0 日（509.5 日）であった。最長の投与期間は、モリデュスタット群 728 日、エポエチン群 783 日であった。モリデュスタットの総投与量の平均値は 22730.9mg であり、総投与量を投与期間で除した 1 日あたりの平均投与量の平均値は 69.69mg/日であった。エポエチンの総投与量の平均値は、515837.1IU であった。

モリデュスタット群及びエポエチン群のいずれでも、各来院時における Hb 値のベースラインからの変化量の平均値は、大部分の来院において 0.5g/dL 未満であった。ベースラインから EOT 来院までの Hb 値（平均値）は、モリデュスタット群 10.37g/dL、エポエチン群 10.52g/dL で、いずれの投与群でも目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下）の範囲内であった。

TEAE の発現割合〔モリデュスタット群 91.2%（52／57 例）、エポエチン群 93.3%（28／30 例）〕は投与群間で同程度であった。重篤な TEAE の発現割合は、モリデュスタット群 50.9%（29 例）、エポエチン群 36.7%（11 例）であった。2 例以上に認められた重篤な TEAE は、モリデュスタット群では心停止、蜂巣炎及び肺炎（各 3 例、5.3%）並びに腸管虚血、代謝性脳症、高カリウム血症及び肺塞栓症（各 2 例、3.5%）であり、エポエチン群では敗血症、壊疽、狭心症及び脳梗塞（各 2 例、6.7%）であった。

日本人集団における有効性及び安全性の結果は、全体集団と同様の傾向がみられた。日本人集団における結果の詳細は 2.7.6.29 に示した。

2.7.3.2.2　国内第Ⅲ相試験

2.7.3.2.2.1　試験 19349（ND 患者、貧血改善・改善維持試験）

試験 19349 では、ESA 前治療なしの腎性貧血を合併した ND 患者を対象に、モリデュスタットを 52 週間投与した際の有効性及び安全性を、ダルベポエチン アルファと比較し評価した。有効性の主要評価項目は、評価期間（第 30、32、34 及び 36 週）中の平均 Hb 値及び評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量とした。モリデュスタットが投与された被験者の評価期間における平均 Hb 値が目標 Hb 値（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）に含まれていること、及び評価

期間の平均 Hb 値のベースラインからの変化量がダルベポエチン アルファに対して非劣性であることを検証した。

組入れられた日本人被験者 213 例のうち 162 例がモリデュスタット群（82 例）又はダルベポエチン群（80 例）に無作為割付けされ、ダルベポエチン群の 1 例（1.3%）を除く 161 例（モリデュスタット群 82 例及びダルベポエチン群 79 例）が割付けられた治験薬の投与を受けた。無作為割付けされた被験者のうち、第 36 週（評価期間の終了時来院）までの治験薬投与を完了した被験者は、モリデュスタット群 63 例（76.8%）及びダルベポエチン群 72 例（90.0%）であった。治験薬を投与されたが第 36 週までの治験薬投与を完了しなかった被験者は、モリデュスタット群 19 例（23.2%）及びダルベポエチン群 7 例（8.8%）であり、その主な中止理由（各群 2 例以上）は、モリデュスタット群では有害事象 9 例（11.0%）、疾患進行（維持透析）5 例（6.1%）及び被験者の同意撤回 3 例（3.7%）、ダルベポエチン群では疾患進行（維持透析）3 例（3.8%）及び被験者の同意撤回 2 例（2.5%）であった。36 週解析のデータカットオフ時点で、追跡調査を中止したモリデュスタット群の 1 例（1.2%）の中止理由は死亡であった。また、無作為割付けされた被験者のうち、第 52 週（EOT 来院）までの治験薬投与を完了した被験者は、モリデュスタット群 53 例（64.6%）及びダルベポエチン群 65 例（81.3%）であった。治験薬を投与されたが第 52 週までの治験薬投与を完了しなかった被験者は、モリデュスタット群 29 例（35.4%）及びダルベポエチン群 15 例（18.8%）であり、その主な中止理由（各群 2 例以上）は、モリデュスタット群では有害事象 14 例（17.1%）、疾患進行（維持透析）10 例（12.2%）及び被験者の同意撤回 3 例（3.7%）、ダルベポエチン群では疾患進行（維持透析）7 例(8.8%）、有害事象 3 例（3.8%）及び被験者の同意撤回 2 例（2.5%）であった。試験を完了した被験者は、モリデュスタット群 53 例（64.6%）及びダルベポエチン群 65 例（81.3%）であった。追跡調査を中止した被験者は、モリデュスタット群 3 例（3.7%）及びダルベポエチン群 1 例（1.3%）であり、その中止理由は、モリデュスタット群では被験者の同意撤回 2 例（2.4%）及び死亡 1 例（1.2%）、ダルベポエチン群では治験実施計画書からの逸脱 1 例（1.3%）であった。緊急治療を実施した 2 例の詳細は 2.7.3.3.2.1.8 参照。

本試験に組入れられ、治験薬を無作為割付けされた 162 例（モリデュスタット群 82 例、ダルベポエチン群 80 例）の全例が FAS に採用され、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた 161 例（モリデュスタット群 82 例、ダルベポエチン群 79 例）が SAF に採用された。

FAS において、平均年齢はモリデュスタット群 72.1 歳及びダルベポエチン群 71.2 歳、男性の割合はモリデュスタット群 61.0%及びダルベポエチン群 62.5%であった。162 例全例がアジア人（日本人）であった。ベースラインにおける Hb 値の平均値は、モリデュスタット群 9.84g/dL 及びダルベポエチン群 10.00g/dL であった。ベースラインの eGFR の平均値は、モリデュスタット群 19.0mL/min/1.73m^2 及びダルベポエチン群 22.1mL/min/1.73m^2 であった。

SAF において、治験薬の投与期間の平均値（中央値）は、モリデュスタット群 291.3 日（363.0 日）、ダルベポエチン群 335.4 日（364.0 日）であった。最初及び最後の治験薬投与日の投与量が 0（mg、μg）であった場合を含めた投与期間の平均値（中央値）はモリデュスタット群 300.9 日（364.0 日）、ダルベポエチン群 340.2 日（364.0 日）であった。モリデュスタットの総投与量の平均値は 13626.3mg であり、総投与量を投与期間（最初及び最後の治験薬投与日の投与量が 0mg であった場合を含む）で除した 1 日あたりの平均投与量の平均値は 46.30mg/日であった。ダルベポエチン アルファの総投与量の平均値は 891.3μg であり、総投与量を投与期間（最初及び最後の治験薬投与日の投与量が 0μg であった場合を含む）で除して 7 を乗じた 1 週あたりの平均投与量の平均値は 18.32μg/週であった。

モリデュスタット群の評価期間中の平均 Hb 値の平均値は 11.28g/dL（両側 95%CI：11.07～11.50）であり、両側 95%CI の下限が目標 Hb 値の下限（11.0g/dL）以上、かつ両側 95%CI の上

限が目標 Hb 値の上限（13.0g/dL）未満であった。したがって、本試験の主要解析における 1 つ目の仮説「モリデュスタット群の評価期間における平均 Hb 値は目標 Hb 値内に含まれている」が検証された。ダルベポエチン群の評価期間中の平均 Hb 値の平均値は 11.70g/dL（両側 95%CI：11.50～11.90）であった。評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の平均値は、モリデュスタット群 1.45g/dL（両側 95%CI：1.21～1.68）、ダルベポエチン群 1.70g/dL（両側 95%CI：1.47～1.92）であった。その群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の点推定値は－0.38g/dL（両側 95%CI：－0.67～－0.08）であり、両側 95%CI の下限は－1.0g/dL を超えた。したがって、本試験の主要解析における 2 つ目の仮説「評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量においてモリデュスタットはダルベポエチン アルファに対して非劣性である」が検証された。

TEAE はモリデュスタット群 93.9%（77／82 例）及びダルベポエチン群 93.7%（74／79 例）に発現した。重篤な TEAE はモリデュスタット群 35.4%（29 例）及びダルベポエチン群 34.2%（27 例）に発現した。2 例以上に認められた重篤な TEAE は、モリデュスタット群では慢性腎臓病（13 例、15.9%）、動静脈瘻手術（3 例、3.7%）並びに肺炎、シャント閉塞及び間質性肺疾患（各 2 例、2.4%）であり、ダルベポエチン群では慢性腎臓病（8 例、10.1%）、動静脈瘻手術（5 例、6.3%）並びに鼡径ヘルニア、肺炎、白内障手術及び携行式腹膜カテーテル挿入（各 2 例、2.5%）であった。

2.7.3.2.2.2　試験 19350（ND 患者、切替え維持試験）

試験 19350 では、ESA 前治療ありの腎性貧血を合併した ND 患者を対象に、モリデュスタットを 52 週間投与した際の有効性及び安全性を、ダルベポエチン アルファと比較し評価した。有効性の主要評価項目は、評価期間（第 30、32、34 及び 36 週）中の平均 Hb 値及び評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量とした。モリデュスタットが投与された被験者の評価期間における平均 Hb 値が目標 Hb 値（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）に含まれていること、及び評価期間の平均 Hb 値のベースラインからの変化量がダルベポエチン アルファに対して非劣性であることを検証した。

組入れられた日本人被験者 254 例のうち 164 例がモリデュスタット群（82 例）又はダルベポエチン群（82 例）に無作為割付けされ、その全例が割付けられた治験薬の投与を受けた。無作為割付けされた被験者のうち、第 36 週（評価期間の終了時来院）までの治験薬投与を完了した被験者は、モリデュスタット群 65 例（79.3%）及びダルベポエチン群 68 例（82.9%）であった。治験薬を投与されたが第 36 週までの治験薬投与を完了しなかった被験者は、モリデュスタット群 17 例（20.7%）及びダルベポエチン群 14 例（17.1%）であり、その主な中止理由（各群 2 例以上）は、モリデュスタット群では疾患進行（維持透析）7 例（8.5%）、有害事象 6 例（7.3%）及び被験者の同意撤回 2 例（2.4%）、ダルベポエチン群では疾患進行（維持透析）6 例（7.3%）及び有害事象 5 例（6.1%）であった。36 週解析のデータカットオフ時点で、モリデュスタット群 1 例（1.2%）は被験者の同意撤回により追跡調査期間を完了しなかった。また、無作為割付けされた被験者のうち、第 52 週（EOT 来院）までの治験薬投与を完了した被験者は、モリデュスタット群 57 例（69.5%）及びダルベポエチン群 63 例（76.8%）であった。治験薬を投与されたが第 52 週までの治験薬投与を完了しなかった被験者は、モリデュスタット群 25 例（30.5%）及びダルベポエチン群 19 例（23.2%）であり、その主な中止理由（各群 2 例以上）は、モリデュスタット群では疾患進行（維持透析）12 例（14.6%）、有害事象 8 例（9.8%）並びに死亡及び被験者の同意撤回、各 2 例（2.4%）、ダルベポエチン群では疾患進行（維持透析）9 例（11.0%）、有害事象 6 例（7.3%）及び被験者の同意撤回 2 例（2.4%）であった。試験を完了した被験者は、モリデュスタット群 57 例（69.5%）及びダルベポエチン群 62 例（75.6%）であった。追跡調査を中止した被験者は、モリデュスタット群 3 例（3.7%）及びダルベポエチン群 1 例（1.2%）であり、その中止理由は、モリデュスタット群では被験者の同意撤回 2 例

（2.4%）及び死亡 1 例（1.2%）、ダルベポエチン群では治験責任（分担）医師の判断（腎移植）1 例（1.2%）であった。緊急治療を実施した 1 例の詳細は 2.7.3.3.2.1.8 に示す。

本試験に組入れられ、治験薬を無作為割付けされ、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた 164 例（モリデュスタット群 82 例、ダルベポエチン群 82 例）の全例が FAS 及び SAF に採用された。

FAS において、平均年齢はモリデュスタット群 69.0 歳及びダルベポエチン群 72.4 歳、男性の割合はモリデュスタット群 54.9%及びダルベポエチン群 65.9%であった。164 例全例がアジア人（日本人）であった。ベースラインにおける Hb 値の平均値はモリデュスタット群 11.31g/dL 及びダルベポエチン群 11.27g/dL であった。ベースラインの eGFR の平均値はモリデュスタット群 18.7mL/min/1.73m^2 及びダルベポエチン群 17.5mL/min/1.73m^2 であった。開始用量を決める切替え前の ESA 投与量分類が低であった集団はモリデュスタット群 31.7%（26／82 例）及びダルベポエチン群 29.3%（24／82 例）であった。

SAF において、治験薬の投与期間の平均値（中央値）は、モリデュスタット群 307.8 日（362.5 日）、ダルベポエチン群 317.7 日（364.0 日）であった。最初及び最後の治験薬投与日の投与量が 0（mg、μg）であった場合を含めた投与期間の平均値（中央値）はモリデュスタット群 313.5 日（364.0 日）、ダルベポエチン群 321.9 日（364.0 日）であった。モリデュスタットの総投与量の平均値は 14848.0mg であり、総投与量を投与期間（最初及び最後の治験薬投与日の投与量が 0mg であった場合を含む）で除した 1 日あたりの平均投与量の平均値は 51.21mg/日であった。ダルベポエチン アルファの総投与量の平均値は 1006.5μg であり、総投与量を投与期間（最初及び最後の治験薬投与日の投与量が 0μg であった場合を含む）で除して 7 を乗じた 1 週あたりの平均投与量の平均値は 22.01μg/週であった。

モリデュスタット群の評価期間中の平均 Hb 値の平均値は 11.67g/dL（両側 95%CI：11.48～11.85）であり、両側 95%CI の下限が目標 Hb 値の下限（11.0g/dL）以上、かつ両側 95%CI の上限が目標 Hb 値の上限（13.0g/dL）未満であった。したがって、本試験の主要解析における 1 つ目の仮説「モリデュスタット群の評価期間における平均 Hb 値は目標 Hb 値内に含まれている」が検証された。ダルベポエチン群の評価期間中の平均 Hb 値の平均値は 11.53g/dL（両側 95%CI：11.31～11.74）であった。評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の平均値は、モリデュスタット群 0.35g/dL（両側 95%CI：0.12～0.58）、ダルベポエチン群 0.26g/dL（両側 95%CI：0.04～0.48）であった。その群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の点推定値は 0.13g/dL（両側 95%CI：－0.15～0.40）であり、両側 95%CI の下限は－1.0g/dL を超えた。したがって、本試験の主要解析における 2 つ目の仮説「評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量においてモリデュスタットはダルベポエチン アルファに対して非劣性である」が検証された。

TEAE はモリデュスタット群 92.7%（76／82 例）及びダルベポエチン群 96.3%（79／82 例）に発現した。重篤な TEAE はモリデュスタット群 32.9%（27 例）及びダルベポエチン群 26.8%（22 例）に発現した。2 例以上に認められた重篤な TEAE は、モリデュスタット群では慢性腎臓病（13 例、15.9%）、急性心不全及び肺炎（各 3 例、3.7%）並びに末期腎疾患及び動静脈瘻手術（各 2 例、2.4%）であり、ダルベポエチン群では慢性腎臓病（8 例、9.8%）、動静脈瘻手術（4 例、4.9%）並びに大腸ポリープ及び肺炎（各 3 例、3.7%）であった。

2.7.3.2.2.3　　試験 19351（HD 患者、貧血改善試験）

試験 19351 では、ESA 前治療なしの腎性貧血を合併した HD 患者を対象に、モリデュスタットを 24 週間投与した際の有効性及び安全性を評価した。有効性の主要評価項目は、治験薬投与開

始から 8 週後（第 8 週）までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度（g/dL/週）、及び評価期間（第 21、22、23 及び 24 週）におけるレスポンダー割合とした。

組入れられた日本人被験者 32 例のうち 25 例が治験薬を割当てられ、その全例がモリデュスタットの投与を受けた。18／25 例（72.0%）が治験薬投与期間及び追跡調査期間を完了し、試験を完了した。治験薬投与期間を中止した 7 例（28.0%）の中止理由は、治験責任（分担）医師の判断（緊急治療の実施）が 5 例（20.0%）、有害事象が 2 例（8.0%）であった。治験薬投与期間を中止した 7 例全例が追跡調査期間を完了した。緊急治療を実施した 5 例の詳細は 2.7.3.3.2.2.8 参照。

本試験に組入れられ、治験薬を割当てられた 25 例全例が、FAS 及び SAF に採用された。

FAS において、平均年齢は 65.9 歳、男性の割合は 60.0%であった。25 例全例がアジア人（日本人）であった。ベースラインにおける Hb 値の平均値は 9.21g/dL であった。治験薬割当てまでの透析歴の平均値（中央値）は 7.360 年（3.945 年）であった。透析開始以降、ESA 投与を受けたことがない被験者は 4.0%（1／25 例）であり、ESA 治療を一定期間中断（ウォッシュアウト）した被験者がほとんどであった。

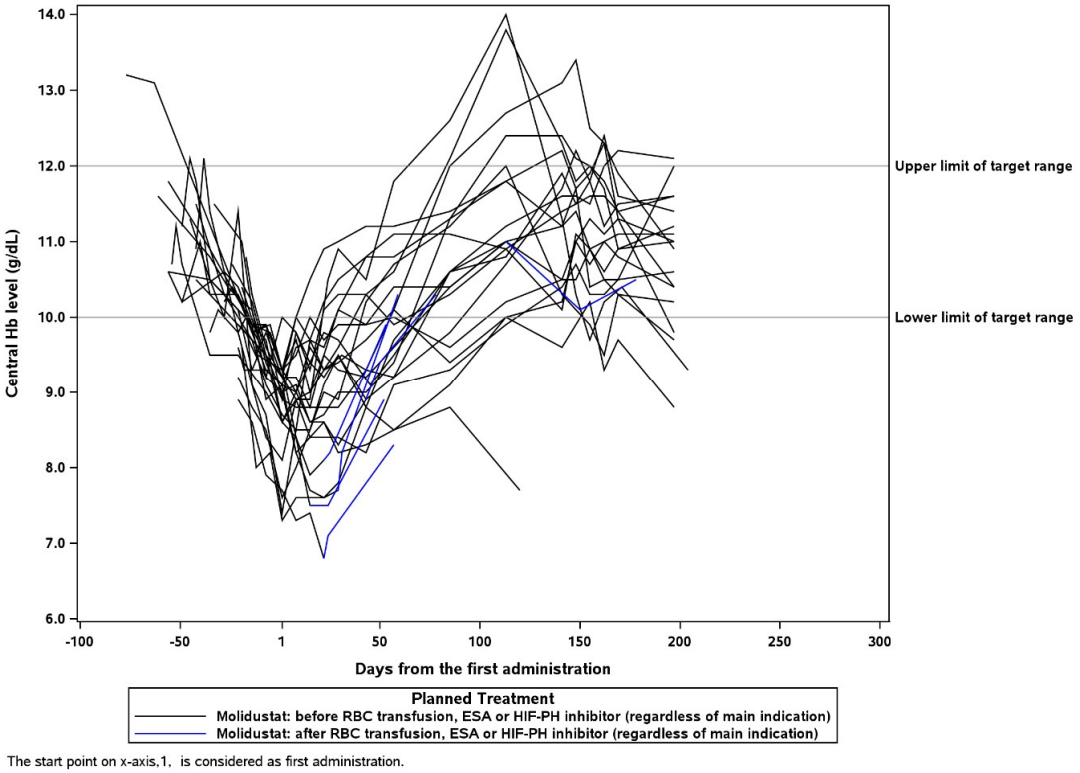
SAF において、治験薬の投与期間の平均値（中央値）は 134.0 日（168.0 日）であった。最初及び最後の治験薬投与日の投与量が 0mg であった場合を含めた投与期間の平均値（中央値）は 135.1 日（168.0 日）であった。モリデュスタットの総投与量の平均値は 11478.0mg であり、総投与量を投与期間（最初及び最後の治験薬投与日の投与量が 0mg であった場合を含む）で除した 1 日あたりの平均投与量の平均値は 83.19mg/日であった。

FAS において、第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値のベースラインからの上昇速度の平均値は－0.030g/dL/週であった。

・スクリーニング期間中の Hb 値低下がモリデュスタットの Hb 値の上昇速度に与えた影響について

Hb 値の個別の推移図を図 2.7.3.2-1 に示す。

第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値のベースラインからの上昇速度が負の値を示した要因として、スクリーニング期間における Hb 値の低下（図 2.7.3.2-1）及び「ベースラインの Hb 値」の定義が関与していると考える。治験計画時には、ESA 治療をウォッシュアウトした患者においても、最後の ESA 投与から一定期間をおくことで、治験薬割当て前には Hb 値が低下し続けずに安定した推移を示すと想定していたため、「ベースラインの Hb 値」をスクリーニング期間の最後の 2 回及びベースライン来院（第 0 週）の Hb 値の平均値と定義した。しかし、スクリーニング期間の最後の 2 回及び第 0 週の、それぞれの Hb 値の平均値は、9.59、9.26、8.79g/dL と低下がみられたため、3 つの Hb 値の平均値である「ベースラインの Hb 値」（9.21g/dL）は、治験薬投与直前である第 0 週の Hb 値よりも高値となった。この影響により、第 0 週を基点とした場合と比べて治験薬投与開始後の Hb 変化量（上昇）が小さくなり、Hb 値の上昇速度が過小評価されたと考える。モリデュスタット投与後の Hb 値の上昇速度を適切に評価する目的で、スクリーニング期間中の Hb 値低下の影響を除くために「ベースラインの Hb 値」からではなく、モリデュスタット投与直前である第 0 週からの上昇速度を算出した。その結果、第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値の第 0 週からの上昇速度の平均値は 0.080g/dL/週であり、緩やかな上昇であった。



Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Figure 14.2.2/3

図 2.7.3.2-1　Hb 値の個別の推移図（HD、試験 19351、FAS）

・緊急治療を受けた被験者でみられた Hb 値の低下が与えた影響について

緊急治療の定義は 2.7.3.1.6 に示す。

治験薬を投与した 25 例中 5 例において、治験薬投与開始後も Hb 値が低下し、いずれも第 8 週までに ESA 投与による緊急治療を受け、治験実施計画書の規定に従い、試験を中止した。これらの中止した被験者を除いた、第 8 週から第 24 週のいずれかに Hb 値がある被験者 20 例での、第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値のベースラインからの上昇速度は 0.087g/dL/週であった。緊急治療を受けた被験者でみられた、Hb 値の低下も上昇速度に影響を与えたと考えられた。また、2.7.3.3.2.2.2 に示すとおり、投与を継続した被験者では、Hb 値の平均値は、第 12 週以降、評価期間終了時まで目標 Hb 値内で推移したことからも、モリデュスタットの貧血改善効果がみられたと考える。

・治験薬割当て前の ESA の投与量の影響について

緊急治療が必要となる要因を検討するために、緊急治療を受けた集団と受けなかった集団の背景因子（人口統計学的特性、Hb 値、透析歴、治験薬割当て前の ESA 投与量等）を比較した。検討した背景因子のうち、治験薬割当て前の ESA 投与量に違いがみられた（表 2.7.3.6-89、表 2.7.3.6-90）。

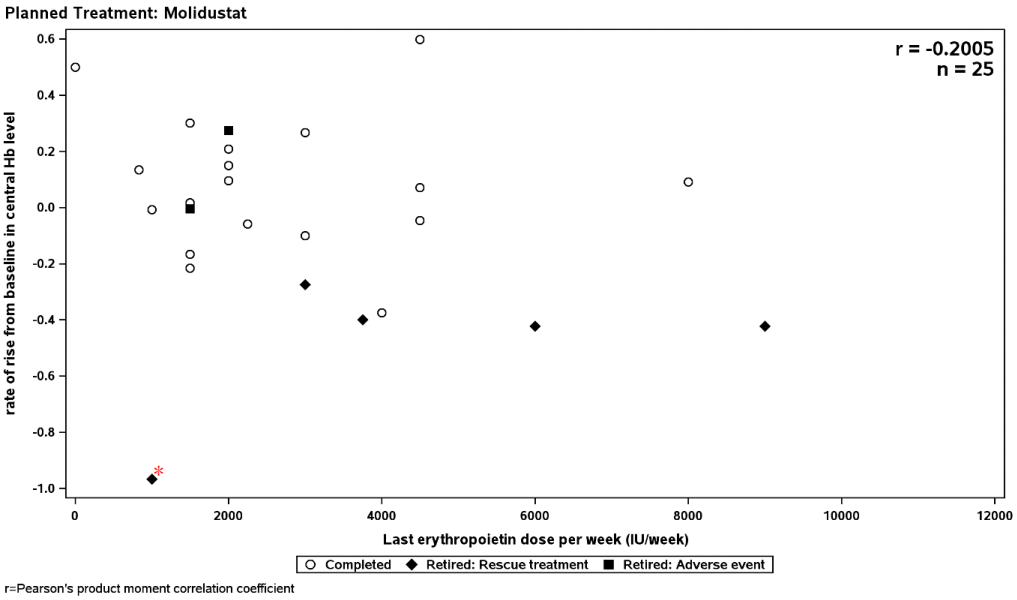
治験薬割当て前の ESA の週当たりの平均投与量及び体重換算した週当たりの平均投与量は、緊急治療を受けなかった集団では、エリスロポエチン製剤換算用量で 2554.2IU/週及び 43.9IU/週

/kg であり、それらと比較して、緊急治療を受けた集団では、4550.0IU/週及び 77.8IU/週/kg と高値を示した。このことから、緊急治療が必要となる要因の一つとして、治験薬割当て前の ESA の投与量が多いことが関与していることが示唆された。

治験薬割当て前の ESA 投与量と治験薬投与後の Hb 値の上昇速度の関連について、図 2.7.3.2-2 の散布図を用いて評価した。治験薬割当て前の ESA 投与量が比較的多い被験者では、治験薬割当て後の Hb 値速度は低値を示し、それらの一部の被験者は緊急治療を必要とした被験者だった。その一方で、本来、本試験の評価対象である「未治療の患者」により類似していると考えられる治験薬割当て前の ESA 投与量が比較的少ない被験者の多くで、適切な Hb 値の上昇がみられた。なお、図 2.7.3.2-2 の左下の◈で示される被験者（*の被験者）においては、適切な Hb 値の上昇がみられず、緊急治療を受けた。しかし、当該被験者における治験薬割当て前の ESA の最終投与量であるダルベポエチン アルファ 5μg/週（エリスロポエチン製剤換算用量として 1000IU/週）を解析に使用したものの、それ以前には、10～20μg/週を投与されており、エリスロポエチン製剤換算用量として 2000～4000IU/週相当であったと考えられた（Subject ID [redacted]：ネスプ 20μg 2017/[redacted]～2017/[redacted]、ネスプ 10μg 2017/[redacted]～2018/[redacted]、ネスプ 5μg 2018/[redacted]～2018/[redacted]、治験薬投与開始 2018/3/12）。

なお、本試験の本来の評価対象は、「未治療の患者」ではあるものの、臨床現場では未治療の HD 患者は非常に限られたため、実施可能性の観点から、本試験では腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン[11]を参考に、ESA 治療をウォッシュアウトした患者も組み入れることとした。治験薬割当て前に ESA 投与を受けた被験者で本試験を実施したことの妥当性については、治験実施前に機構と合意に至っている。

以上より、治験薬割当て前の ESA 投与量が少ない被験者において貧血改善効果を示したことから、モリデュスタットは、本来の評価の対象である「未治療の患者」に対して、貧血改善効果を発揮することが示唆された。



For darbepoetin: darbepoetin dose (μg)×200, For Epoetin beta pegol: dose of Epoetin beta pegol (μg)×100, For Epoetin alfa or beta: dose of Epoetin alfa or beta (IU)×1
Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Figure 14.2.1/1

図 2.7.3.2-2 第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値のベースラインからの上昇速度と治験薬割当て前の ESA の週当たりの投与量の散布図（HD、試験 19351、FAS）

FAS において、レスポンダー割合は 56.0%（14／25 例）であった。

SAF において、TEAE は 84.0%（21／25 例）に発現した。重篤な TEAE は 12.0%（3 例）に発現した。2 例以上に認められた重篤な TEAE はなかった。

2.7.3.2.2.4 試験 19352（HD 患者、切替え維持試験）

試験 19352 では、ESA 前治療ありの腎性貧血を合併した HD 患者を対象に、モリデュスタットを 52 週間投与した際の有効性及び安全性を、ダルベポエチン アルファと比較し評価した。有効性の主要評価項目は、評価期間（第 33、34、35 及び 36 週）中の平均 Hb 値及び評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量とした。モリデュスタットが投与された被験者の評価期間における平均 Hb 値が目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）に含まれていること、及び評価期間の平均 Hb 値のベースラインからの変化量がダルベポエチン アルファに対して非劣性であることを検証した。

組入れられた日本人被験者 296 例のうち 229 例がモリデュスタット群（153 例）又はダルベポエチン群（76 例）に無作為割付けされ、その全例が割付けられた治験薬の投与を受けた。無作為割付けされた被験者のうち、第 36 週（評価期間の終了時来院）までの治験薬投与を完了した被験者は、モリデュスタット群 123 例（80.4%）及びダルベポエチン群 67 例（88.2%）であった。治験薬を投与されたが第 36 週までの治験薬投与を完了しなかった被験者は、モリデュスタット群 30 例（19.6%）及びダルベポエチン群 9 例（11.8%）であり、その主な中止理由（各群 2 例以上）は、モリデュスタット群では治験責任（分担）医師の判断（緊急治療）が 16 例（10.5%）、有害事象が 6 例（3.9%）及び死亡が 2 例（1.3%）、ダルベポエチン群では治験実施計画書からの逸脱が 4 例（5.3%）及び死亡が 2 例（2.6%）であった。また、無作為割付けされた被験者のうち、第 52 週（EOT 来院）までの治験薬投与を完了した被験者は、モリデュス

タット群 115 例（75.2%）及びダルベポエチン群 65 例（85.5%）であった。治験薬を投与されたが第 52 週までの治験薬投与を完了しなかった被験者は、モリデュスタット群 38 例（24.8%）及びダルベポエチン群 11 例（14.5%）であり、その主な中止理由（各群 2 例以上）は、モリデュスタット群では治験責任（分担）医師の判断（緊急治療）17 例（11.1%）、有害事象 13 例（8.5%）及び死亡 2 例（1.3%）、ダルベポエチン群では治験実施計画書からの逸脱 5 例（6.6%）及び死亡 2 例（2.6%）であった。試験を完了した被験者は、モリデュスタット群 115 例（75.2%）及びダルベポエチン群 65 例（85.5%）であった。追跡調査を中止した被験者はいなかった。緊急治療を実施した 18 例の詳細は 2.7.3.3.2.2.8 に示す。

本試験に組入れられ、治験薬を無作為割付けされ、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた 229 例（モリデュスタット群 153 例、ダルベポエチン群 76 例）の全例が FAS 及び SAF に採用された。

FAS において、平均年齢はモリデュスタット群 66.2 歳及びダルベポエチン群 64.8 歳、男性の割合はモリデュスタット群 59.5%及びダルベポエチン群 64.5%であった。229 例全例がアジア人（日本人）であった。ベースラインにおける Hb 値の平均値はモリデュスタット群 10.77g/dL 及びダルベポエチン群 10.84g/dL であった。無作為割付けまでの透析歴の平均値（中央値）はモリデュスタット群 8.065 年（5.350 年）及びダルベポエチン群 7.706 年（5.677 年）であった。

SAF において、治験薬の投与期間の平均値（中央値）は、モリデュスタット群 296.2 日（364.0 日）、ダルベポエチン群 315.9 日（364.0 日）であった。最初及び最後の治験薬投与日の投与量が 0（mg、μg）であった場合を含めた投与期間の平均値（中央値）はモリデュスタット群 305.2 日（364.0 日）、ダルベポエチン群 329.8 日（364.0 日）であった。モリデュスタットの総投与量の平均値は 24006.0mg であり、総投与量を投与期間（最初及び最後の治験薬投与日の投与量が 0mg であった場合を含む）で除した 1 日あたりの平均投与量の平均値は 79.02mg/日であった。ダルベポエチン アルファの総投与量の平均値は 953.6μg であり、総投与量を投与期間（最初及び最後の治験薬投与日の投与量が 0μg であった場合を含む）で除して 7 を乗じた 1 週あたりの平均投与量の平均値は 20.16μg/週であった。

モリデュスタット群の評価期間中の平均 Hb 値の平均値は 10.63g/dL（両側 95%CI：10.42～10.84）であり、両側 95%CI の下限が目標 Hb 値の下限（10.0g/dL）以上、かつ両側 95%CI の上限が目標 Hb 値の上限（12.0g/dL）未満であった。したがって、本試験の主要解析における 1 つ目の仮説「モリデュスタット群の評価期間における平均 Hb 値は目標 Hb 値内に含まれている」が検証された。ダルベポエチン群の評価期間中の平均 Hb 値の平均値は 10.77g/dL（両側 95%CI：10.59～10.95）であった。評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の平均値は、モリデュスタット群－0.14g/dL（両側 95%CI：－0.37～0.09）、ダルベポエチン群－0.07g/dL（両側 95%CI：－0.30～0.16）であった。その群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の点推定値は－0.13g/dL（両側 95%CI：－0.46～0.19）であり、両側 95%CI の下限は－1.0g/dL を超えた。したがって、本試験の主要解析における 2 つ目の仮説「評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量においてモリデュスタットはダルベポエチン アルファに対して非劣性である」が検証された。

TEAE はモリデュスタット群 95.4%（146／153 例）及びダルベポエチン群 94.7%（72／76 例）に発現した。重篤な TEAE はモリデュスタット群 24.2%（37 例）及びダルベポエチン群 18.4%（14 例）に発現した。2 例以上に認められた重篤な TEAE は、モリデュスタット群ではシャント狭窄（5 例、3.3%）、シャント閉塞（4 例、2.6%）並びに不安定狭心症、腎癌、脳梗塞及び大動脈解離（各 2 例、1.3%）であり、ダルベポエチン群では狭心症、大腸ポリープ、シャント狭窄及び末梢動脈閉塞性疾患（各 2 例、2.6%）であった。

2.7.3.2.2.5 試験 19353（PD 患者、貧血改善・切替え維持試験）

試験 19353 では、腎性貧血を合併した PD 患者を対象に、モリデュスタットを 36 週間投与した際の有効性及び安全性を評価した。有効性の主要評価項目は、評価期間（第 30、32、34 及び 36 週）におけるレスポンダー割合とした。

組入れられた日本人被験者 68 例のうち 51 例が治験薬を割当てられ、その全例がモリデュスタットの投与を受けた。36／51 例（70.6%）が治験薬投与期間及び追跡調査期間を完了し、試験を完了した。治験薬投与期間を中止した 15 例（29.4%）の中止理由は、有害事象が 9 例（17.6%）、治験責任（分担）医師の判断（緊急治療の実施）が 4 例（7.8%）及び疾患進行（維持透析）が 2 例（3.9%）であった。1 例（2.0%）は被験者の同意撤回により追跡調査期間を完了しなかった。緊急治療を実施した 4 例の詳細は 2.7.3.3.2.3.6 に示す。

本試験に組入れられ、治験薬を割り当てられた 51 例全例が、FAS、SAF、薬物動態解析対象集団（PKS）及び薬力学解析対象集団（PDS）に採用された。PPS には 37 例（72.5%）が採用された。PPS から除外された被験者は、治験薬の投与を中止し、評価期間中に 2 つ以上の Hb 値が得られなかった被験者が 13 例及び治験薬割り当て前に ESA の規定用量の投与がなかった被験者が 1 例であった。FAS 及び SAF に採用された 51 例の治験薬割当て時の ESA 治療の有無別の内訳は、ESA 治療を受けていない被験者 2 例及び ESA 治療を受けている被験者 49 例であった。

FAS において、平均年齢は 63.3 歳、男性の割合は 62.7%であった。51 例全例がアジア人（日本人）であった。ベースラインにおける Hb 値の平均値は 11.19g/dL であった。治験薬割当てまでの透析歴の平均値（中央値）は 2.780 年（2.226 年）であった。

SAF において、治験薬の投与期間の平均値（中央値）は 200.8 日（252.0 日）であった。最初及び最後の治験薬投与日の投与量が 0mg であった場合を含めた投与期間の平均値（中央値）は 204.6 日（252.0 日）であった。モリデュスタットの総投与量の平均値は 19697.4mg であり、総投与量を投与期間（最初及び最後の治験薬投与日の投与量が 0mg であった場合を含む）で除した 1 日あたりの平均投与量の平均値は 93.82mg/日であった。

FAS において、レスポンダー割合は 54.9%（28／51 例）であった。治験薬割当て時の ESA 治療の有無別では、ESA 治療を受けている被験者のレスポンダー割合は 53.1%であり、受けていない被験者では 100.0%であった。

SAF において、TEAE は 98.0%（50／51 例）に発現した。重篤な TEAE は 33.3%（17 例）に発現した。2 例以上に認められた重篤な TEAE は、腹膜炎（5 例、9.8%）及び慢性腎臓病（3 例、5.9%）であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 人口統計学的及びベースラインの特性

2.7.3.3.1.1.1 ND 患者を対象とした試験

ND 患者を対象とした試験の FAS（国内第Ⅲ相試験）又は mITT（国際共同第Ⅱ相試験）における人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.3.3-1 に示す。

表 2.7.3.3-1 人口統計学的及びベースラインの特性—ND 患者（FAS 又は mITT）

	相	国際共同Ⅱ		国内Ⅲ		国際共同Ⅱ		国内Ⅲ		国際共同Ⅱ	
	試験の種類	貧血改善		貧血改善 改善維持		切替え維持		切替え維持		長期継続投与	
	試験番号	15141		19349		15261		19350		15653	
	投与群	モリデュスタット	プラセボ	モリデュスタット	ダルベポエチン	モリデュスタット	ダルベポエチン	モリデュスタット	ダルベポエチン	モリデュスタット	ダルベポエチン
	N	101	20	82	80	92	32	82	82	103	41
性別	男性	56	9	50	50	45	18	45	54	48	21
[n (%)]		(55.4)	(45.0)	(61.0)	(62.5)	(48.9)	(56.3)	(54.9)	(65.9)	(46.6)	(51.2)
	女性	45	11	32	30	47	14	37	28	55	20
		(44.6)	(55.0)	(39.0)	(37.5)	(51.1)	(43.8)	(45.1)	(34.1)	(53.4)	(48.8)
年齢[a]	n	101	20	82	80	92	32	82	82	103	41
(歳)	Mean	68.7	67.1	72.1	71.2	67.6	68.8	69.0	72.4	69.9	67.9
	SD	11.97	15.92	9.3	10.1	10.46	8.74	10.3	10.3	10.36	11.72
	Min	30	34	48	43	41	47	34	36	35	34
	Median	70.0	71.5	72.0	73.0	68.5	70.5	69.5	74.5	71.0	71.0
	Max	88	93	88	89	88	83	91	92	89	84
体重[a]	n	101	20	82	80	92	32	82	82	101	41
(kg)	Mean	71.00	71.63	61.10	60.48	75.33	74.75	60.67	60.18	71.25	73.71
	SD	14.087	13.289	10.00	10.40	17.925	16.913	11.31	11.06	16.124	14.325
	Min	47.8	53.8	42.2	43.4	45.0	46.2	40.8	40.1	45.5	46.5
	Median	69.10	71.00	61.15	57.70	74.25	73.00	59.65	59.45	68.30	72.70
	Max	123.5	110.0	89.8	95.8	124.0	109.0	99.6	94.6	126.3	108.2
Hb 値[a]	n	101	20	82	80	92	32	82	82	103	41
(g/dL)	Mean	9.481	9.535	9.84	10.00	10.75	10.85	11.31	11.27	11.22	11.03
	SD	0.7348	0.6473	0.64	0.61	0.720	0.678	0.68	0.64	0.606	0.630
	Min	6.10	8.10	8.1	8.4	8.8	9.6	10.0	9.8	10.0	9.5
	Median	9.533	9.683	9.83	9.97	10.73	11.02	11.25	11.27	11.30	11.00
	Max	11.40	10.43	10.9	10.9	12.1	11.9	12.9	12.7	12.7	12.2
血栓塞栓症の既往[b]	有	11	2	8	8	15	6	10	10	-	-
[n (%)]		(10.9)	(10.0)	(9.8)	(10.0)	(16.3)	(18.8)	(12.2)	(12.2)		
	無	90	18	74	72	77	26	72	72	-	-
		(89.1)	(90.0)	(90.2)	(90.0)	(83.7)	(81.3)	(87.8)	(87.8)		
eGFR[a, c]	n	101	20	82	80	91	31	82	82	99	41
(mL/min/1.73m^2)	Mean	23.414	22.994	19.0	22.1	20.353	21.929	18.7	17.5	23.32	22.45
	SD	12.2698	11.5534	8.5	12.0	11.3699	12.0731	10.7	9.0	13.280	13.527
	Min	4.60	7.51	7	7	5.82	8.02	5	6	4.7	5.4
	Median	20.524	21.016	17.0	19.0	18.087	18.985	15.0	16.0	19.20	17.50
	Max	54.05	43.23	47	57	52.13	51.87	56	57	67.2	54.2
治験薬投与直近の ESA 投与量	n	-	-	-	-	92	32	-	-	-	-
(μg/kg/week)	Mean	-	-	-	-	0.219	0.249	-	-	-	-
	SD	-	-	-	-	0.2056	0.1622	-	-	-	-
	Min	-	-	-	-	0.02	0.02	-	-	-	-
	Median	-	-	-	-	0.176	0.221	-	-	-	-
	Max	-	-	-	-	1.33	0.64	-	-	-	-

eGFR：推算糸球体ろ過量、ESA：赤血球造血刺激因子製剤、FAS：最大の解析対象集団、Hb：ヘモグロビン、Max：最大値、Min：最小値、mITT：Modified intent-to-treat 解析対象集団、ND：保存期慢性腎臓病、SD：標準偏差

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

b 血栓塞栓症として、心筋梗塞、肺血栓塞栓症、出血性脳卒中を除く脳卒中及び急性下肢虚血の既往の有無を確認した。

c 国内第Ⅲ相試験の eGFR 値は、松尾ら[12]の換算式による。国際共同第Ⅱ相試験の eGFR 値は、Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 式による。

Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.1/6, Table 14.1/11, Table 14.1/12, Table 14.1/15; 5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.1.2/1, Table 14.1.2/8; 5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.1/6, Table 14.1/11, Table 14.1/12, Table 14.1/15; 5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.1.2/1, Table 14.1.2/8; 5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.1/3, Table 14.1/6, Table 14.1/10

貧血改善試験

試験 15141（第Ⅱ相）

試験 15141 の全モリデュスタット群（101 例）及びプラセボ群（20 例）において、男性はそれぞれ 55.4%及び 45.0%、平均年齢はそれぞれ 68.7 歳及び 67.1 歳であった。ベースラインの Hb 値の平均値はそれぞれ 9.481g/dL 及び 9.535g/dL、ベースラインの eGFR の平均値はそれぞれ 23.414mL/min/1.73m^2 及び 22.994mL/min/1.73m^2 であった。CKD の病因としては、糖尿病〔全モリデュスタット群 45 例（44.6%）、プラセボ群 9 例（45.0%）〕が最も多く、次いで高血圧〔45 例（44.6%）、6 例（30.0%）〕であった。

貧血改善・改善維持試験

試験 19349（第Ⅲ相）

試験 19349 のモリデュスタット群（82 例）及びダルベポエチン群（80 例）において、男性はそれぞれ 61.0%及び 62.5%、平均年齢はそれぞれ 72.1 歳及び 71.2 歳であった。ベースラインの Hb 値の平均値はそれぞれ 9.84g/dL 及び 10.00g/dL、ベースラインの eGFR の平均値はそれぞれ 19.0mL/min/1.73m^2 及び 22.1mL/min/1.73m^2 であった。CKD の病因としては、糖尿病性腎症〔モリデュスタット群 34 例（41.5%）、ダルベポエチン群 22 例（27.5%）〕が最も多く、次いで腎硬化症〔17 例（20.7%）、28 例（35.0%）〕であった。

切替え維持試験

試験 15261（第Ⅱ相）

試験 15261 のモリデュスタット群（92 例）及びダルベポエチン群（32 例）において、男性はそれぞれ 48.9%及び 56.3%、平均年齢はそれぞれ 67.6 歳及び 68.8 歳であった。ベースラインの Hb 値の平均値はそれぞれ 10.75g/dL 及び 10.85g/dL、ベースラインの eGFR の平均値はそれぞれ 20.353mL/min/1.73m^2 及び 21.929mL/min/1.73m^2 であった。CKD の病因としては、高血圧〔モリデュスタット群 31 例（33.7%）、ダルベポエチン群 13 例（40.6%）〕が最も多く、次いで糖尿病〔31 例（33.7%）、10 例（31.3%）〕であった。

試験 19350（第Ⅲ相）

試験 19350 のモリデュスタット群（82 例）及びダルベポエチン群（82 例）において、男性はそれぞれ 54.9%及び 65.9%、平均年齢はそれぞれ 69.0 歳及び 72.4 歳であった。ベースラインの Hb 値の平均値はそれぞれ 11.31g/dL 及び 11.27g/dL、ベースラインの eGFR の平均値はそれぞれ 18.7mL/min/1.73m^2 及び 17.5mL/min/1.73m^2 であった。CKD の病因としては、腎硬化症〔モリデュスタット群 27 例（32.9%）、ダルベポエチン群 25 例（30.5%）〕が最も多く、次いで糖尿病性腎症〔29 例（35.4%）、22 例（26.8%）〕、慢性糸球体腎炎〔17 例（20.7%）、24 例（29.3%）〕であった。

長期継続投与試験

試験 15653（第Ⅱ相）

試験 15653 のモリデュスタット群（103 例）及びダルベポエチン群（41 例）において、男性はそれぞれ 46.6%及び 51.2%、平均年齢（主試験 15141 及び試験 15261 のベースライン時）はそれぞれ 69.9 歳及び 67.9 歳であった。ベースラインの Hb 値の平均値はそれぞれ 11.22g/dL 及び

11.03g/dL、ベースラインの eGFR の平均値はそれぞれ 23.32mL/min/1.73m^2 及び 22.45mL/min/1.73m^2 であった。CKD の病因としては、高血圧〔モリデュスタット群 45 例（43.7%）、ダルベポエチン群 14 例（34.1%）〕が最も多く、次いで糖尿病〔34 例（33.0%）、16 例（39.0%）〕であった。

2.7.3.3.1.1.2 HD 患者を対象とした試験

HD 患者を対象とした試験の FAS（国内第Ⅲ相試験）又は mITT（国際共同第Ⅱ相試験）における人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.3.3-2 に示す。

表 2.7.3.3-2 人口統計学的及びベースラインの特性—HD 患者（FAS 又は mITT）

	相	国内Ⅲ	国際共同Ⅱ		国内Ⅲ		国際共同Ⅱ	
	試験の種類	貧血改善	切替え維持		切替え維持		長期継続投与	
	試験番号	19351	16208		19352		16209	
	投与群	モリデュスタット	モリデュスタット	エポエチン	モリデュスタット	ダルベポエチン	モリデュスタット	エポエチン
	N	25	157	42	153	76	56	30
性別 [n (%)]	男性	15 (60.0)	91 (58.0)	29 (69.0)	91 (59.5)	49 (64.5)	33 (57.9)	23 (76.7)
	女性	10 (40.0)	66 (42.0)	13 (31.0)	62 (40.5)	27 (35.5)	23 (41.1)	7 (23.3)
年齢[a] (歳)	n	25	157	42	153	76	56	30
	Mean	65.9	59.4	58.9	66.2	64.8	60.6	58.8
	SD	10.3	12.48	9.12	10.3	10.6	12.00	9.08
	Min	45	25	38	32	36	25	39
	Median	67.0	61.0	59.5	66.0	65.5	63.5	59.0
	Max	86	85	73	86	84	82	74
体重[a] (kg)	n	25	157	42	153	76	55	30
	Mean	59.32	77.77	84.90	58.52	58.62	80.62	83.81
	SD	11.59	19.419	23.319	10.25	12.38	19.841	25.226
	Min	40.6	44.0	47.4	41.3	40.5	47.9	46.5
	Median	58.50	74.70	90.25	57.70	55.75	79.20	90.00
	Max	79.4	124.0	123.0	92.1	127.5	131.0	128.0
Hb 値[a] (g/dL)	n	25	157	42	153	76	56	30
	Mean	9.21	10.47	10.56	10.77	10.84	10.47	10.49
	SD	0.55	0.635	0.529	0.64	0.65	0.813	0.564
	Min	7.8	9.2	9.4	9.5	9.5	8.8	9.3
	Median	9.40	10.55	10.61	10.77	10.88	10.40	10.55
	Max	9.8	11.7	11.9	11.9	12.0	12.1	11.7
血栓塞栓症の既往[b] [n (%)]	有	3 (12.0)	18 (11.5)	3 (7.1)	12 (7.8)	7 (9.2)	-	-
	無	22 (88.0)	139 (88.5)	39 (92.9)	141 (92.2)	69 (90.8)	-	-
透析歴[c] (年)	n	25	157	42	153	76	-	-
	Mean	7.360	5.00	5.30	8.065	7.706	-	-
	SD	8.349	5.202	4.012	7.588	7.445	-	-
	Min	0.07	0.2	0.3	0.31	0.24	-	-
	Median	3.945	3.00	4.05	5.350	5.677	-	-
	Max	35.17	32.9	14.2	34.39	32.59	-	-
治験薬投与直近の ESA 投与量 (IU/week)	n	25	-	-	-	-	-	-
	Mean	2953.3	-	-	-	-	-	-
	SD	2196.3	-	-	-	-	-	-
	Min	0	-	-	-	-	-	-
	Median	2000.0	-	-	-	-	-	-
	Max	9000	-	-	-	-	-	-
治験薬投与直近の ESA 投与量 (IU/week/kg)	n	25	157	42	-	-	-	-
	Mean	50.7	114.35	103.19	-	-	-	-
	SD	36.9	97.858	88.691	-	-	-	-
	Min	0	12.1	4.9	-	-	-	-
	Median	39.9	96.12	77.40	-	-	-	-
	Max	164	856.8	392.1	-	-	-	-

ESA：赤血球造血刺激因子製剤、FAS:最大の解析対象集団、Hb：ヘモグロビン、HD:血液透析、Max：最大値、Min：最小値、mITT：Modified intent-to-treat 解析対象集団、SD：標準偏差

a ベースライン時の値。なお、長期継続試験 16209 の年齢は、主試験（試験 16208）のベースライン時の値を用いた。また、国内第Ⅲ相試験のベースラインの Hb 値は、試験 19351 では、スクリーニング期間の最後の 2 回、及びベースライン来院（第 0 週）の Hb 値の平均値、試験 19352 ではスクリーニング期間中のすべての来院及びベースライン来院（第 0 週）の Hb 値の平均値とし（すべて中央検査機関測定）、中央検査機関測定値がない場合は治験薬初回投与前の治験実施医療機関測定値を用いた。また、国際共同第Ⅱ相試験のベースラインの Hb 値は、試験 16208 では、治験薬初回投与前に得られたすべての値の平均値を用い、試験 16209 では、主試験（試験 16208）の評価期間中の平均 Hb 値を用いた。

b 血栓塞栓症として、心筋梗塞、肺血栓塞栓症、出血性脳卒中を除く脳卒中及び急性下肢虚血の既往の有無を確認した。

c 次の算出式による：透析歴（年）＝（治験薬割当て又は無作為割付け日－透析開始日＋1）／365.25

Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.1.2/1, Table 14.1.2/8; 5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.1/6, Table 14.1/12, Table 14.1/13, Table 14.1/17; 5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.1.2/1, Table 1.2/8; 5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.1/3, Table 14.1/7

貧血改善試験

試験 19351（第Ⅲ相）

試験 19351（モリデュスタットの単群 25 例）において、男性は 60.0%、平均年齢は 65.9 歳であった。ベースラインの Hb 値の平均値は 9.21g/dL であった。CKD の病因としては、糖尿病性腎症（9 例、36.0%）が最も多く、次いで慢性糸球体腎炎（7 例、28.0%）であった。

切替え維持試験

試験 16208(第Ⅱ相)

試験 16208 の全モリデュスタット群（157 例）及びエポエチン群（42 例）において、男性はそれぞれ 58.0%及び 69.0%、平均年齢はそれぞれ 59.4 歳及び 58.9 歳であった。ベースラインの Hb 値の平均値はそれぞれ 10.47g/dL 及び 10.56g/dL であった。CKD の病因としては、糖尿病〔全モリデュスタット群 86 例（54.8%）、エポエチン群 24 例（57.1%）〕が最も多く、次いで高血圧〔48 例（30.6%）、18 例（42.9%）〕であった。

試験 19352（第Ⅲ相）

試験 19352 のモリデュスタット群（153 例）及びダルベポエチン群（76 例）において、男性はそれぞれ 59.5%及び 64.5%、平均年齢はそれぞれ 66.2 歳及び 64.8 歳であった。ベースラインの Hb 値の平均値はそれぞれ 10.77g/dL 及び 10.84g/dL であった。CKD の病因としては、慢性糸球体腎炎〔モリデュスタット群 47 例（30.7%）、ダルベポエチン群 25 例（32.9%）〕及び糖尿病性腎症〔48 例（31.4%）、24 例（31.6%）〕が最も多く、次いで腎硬化症〔25 例（16.3%）、15 例（19.7%）〕であった。

長期継続投与試験

試験 16209（第Ⅱ相）

試験 16209 のモリデュスタット群（56 例）及びエポエチン群（30 例）において、男性はそれぞれ 57.9%及び 76.7%、平均年齢（主試験 16208 のベースライン時）はそれぞれ 60.6 歳及び 58.8 歳であった。ベースラインの Hb 値の平均値はそれぞれ 10.47g/dL 及び 10.49g/dL であった。CKD の病因としては、糖尿病〔モリデュスタット群 30 例（53.6%）、エポエチン群 18 例（60.0%）〕が最も多く、次いで高血圧〔19 例（33.9%）、12 例（40.0%）〕であった。

2.7.3.3.1.1.3　PD 患者を対象とした試験

PD 患者を対象として貧血改善効果及び切替え維持効果の両方を検討した国内第Ⅲ相試験 19353 の FAS における人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.3.3-3 に示す。

表 2.7.3.3-3　人口統計学的及びベースラインの特性—PD 患者（FAS）

	相	国内Ⅲ		
	試験の種類	貧血改善・切替え維持		
	試験番号	19353		
	投与群	モリデュスタット		
	対象集団（治験薬割当て時の ESA 前治療の有無別）	被験者全体	ESA の前治療を受けていない被験者	ESA の前治療を受けている被験者
	N	51	2	49
性別	男性	32 (62.7)	1 (50.0)	31 (63.3)
[n (%)]	女性	19 (37.3)	1 (50.0)	18 (36.7)
年齢[a]	n	51	2	49
(歳)	Mean	63.3	71.0	63.0
	SD	11.3	7.1	11.4
	Min	34	66	34
	Median	67.0	71.0	67.0
	Max	85	76	85
体重[a]	n	51	2	49
(kg)	Mean	62.41	60.60	62.48
	SD	11.53	19.09	11.44
	Min	41.2	47.1	41.2
	Median	61.00	60.60	61.00
	Max	87.1	74.1	87.1
Hb 値[a]	n	51	2	49
(g/dL)	Mean	11.19	10.55	11.21
	SD	0.82	0.21	0.83
	Min	9.8	10.4	9.8
	Median	11.07	10.55	11.10
	Max	12.7	10.7	12.7
血栓塞栓症の既往[b]	有	5 (9.8)	0	5 (10.2)
[n (%)]	無	46 (90.2)	2 (100.0)	44 (89.8)
透析歴[c]	n	51	2	49
(年)	Mean	2.780	2.193	2.804
	SD	2.189	0.782	2.228
	Min	0.15	1.64	0.15
	Median	2.226	2.193	2.226
	Max	10.50	2.75	10.50
治験薬投与直近の	n	50	1	49
ESA 投与量[d]	Mean	3652.6	3750.0	3650.6
(IU/week)	SD	2409.3	-	2434.3
	Min	625	3750	625
	Median	3000.0	3750.0	3000.0
	Max	9000	3750	9000

ESA：赤血球造血刺激因子製剤、FAS:最大の解析対象集団、Hb：ヘモグロビン、Max：最大値、Min：最小値、PD:腹膜透析、SD：標準偏差

a　ベースライン時の値。なお、国内第Ⅲ相試験のベースラインの Hb 値は、スクリーニング期間の最後の 2 回、及びベースライン来院（第 0 週）の Hb 値の平均値とし（すべて中央検査機関測定）、中央検査機関測定値がない場合は治験薬初回投与前の治験実施医療機関測定値を用いた。

b　血栓塞栓症として、心筋梗塞、肺血栓塞栓症、出血性脳卒中を除く脳卒中及び急性下肢虚血の既往の有無を確認した。

c　次の算出式による：透析歴（年）＝（治験薬割当て日－透析開始日＋1）/365.25

d　安全性解析対象集団（SAF）のデータ（ただし、試験 19353 の FAS と SAF は同一の被験者で構成された。）

Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.2/3, Table 14.1.2/10, Table 14.1.4/11

貧血改善・切替え維持試験

試験 19353（第Ⅲ相）

試験 19353（モリデュスタットの単群 51 例の被験者全体）において、男性は 62.7%、平均年齢は 63.3 歳であった。ベースラインの Hb 値の平均値は 11.19g/dL であった。治験薬割当て時の ESA 治療の有無別では、ESA 前治療なし（2 例）及び ESA 前治療あり（49 例）の被験者において、男性はそれぞれ 50.0%及び 63.3%、平均年齢はそれぞれ 71.0 歳及び 63.0 歳であり、ベースラインの Hb 値の平均値はそれぞれ 10.55g/dL 及び 11.21g/dL であった。CKD の主な病因としては、糖尿病性腎症及び慢性糸球体腎炎（いずれも 14 例、27.5%）が最も多かった。

2.7.3.3.1.2 併用薬

2.7.3.3.1.2.1 ND 患者を対象とした試験

貧血改善試験

試験 15141（第Ⅱ相）

試験 15141 の 121 例全例が併用薬の投与を受けた（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.1/37）。このうち、経口鉄剤を併用した被験者は、全体の 29.8%〔36 例；全モリデュスタット群 30.7%（31 例）、プラセボ群 25.0%（5 例）〕であった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.1/41）。

貧血改善・改善維持試験

試験 19349（第Ⅲ相）

試験 19349 の 161 例全例（モリデュスタット群 82 例及びダルベポエチン群 79 例）が併用薬の投与を受けた（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.1.4/5）。鉄剤を併用した被験者の割合は全体の 43.5%〔70 例；モリデュスタット群 48.8%(40 例）、ダルベポエチン群 38.0%（30 例）〕であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.1.4/6）。

切替え維持試験

試験 15261（第Ⅱ相）

試験 15261 の 124 例全例が併用薬の投与を受けた（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.1/35）。経口鉄剤を併用した被験者は、全体の 33.9%〔42 例；モリデュスタット群 35.9%（33 例）、ダルベポエチン群 28.1%（9 例）〕であった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.1/39）。

試験 19350（第Ⅲ相）

試験 19350 の 164 例全例（モリデュスタット群 82 例及びダルベポエチン群 82 例）が併用薬の投与を受けた（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.1.4/5）。鉄剤を併用した被験者の割合は全体の 49.4%〔81 例；モリデュスタット群 57.3%（47 例）、ダルベポエチン群 41.5%（34 例）〕であった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.1.4/6）。

長期継続投与試験

試験 15653（第Ⅱ相）

試験 15653 の 144 例全例が併用薬の投与を受けた（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.1/28）。このうち経口鉄剤を併用した被験者は、全体の 38.2%〔55 例； モリデュスタット群 38.8%（40 例）、ダルベポエチン群 36.6%（15 例）〕であった（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.1/31）。

2.7.3.3.1.2.2 HD 患者を対象とした試験

貧血改善試験

試験 19351（第Ⅲ相）

試験 19351（モリデュスタットの単群）の 25 例全例が併用薬の投与を受けた（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.1.4/5）。このうち、鉄剤を併用した被験者の割合は全体の 52.0%（13 例）であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.1.4/6）。

切替え維持試験

試験 16208（第Ⅱ相）

試験 16208 の 199 例全例が併用薬の投与を受けた（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.1/37）。このうち、治験薬投与期間を通して前治療から継続して鉄剤（経口又は静脈内投与）を併用した被験者は、全体の 41.2%〔82 例；全モリデュスタット群 41.4%（65 例）、エポエチン群 40.5%（17 例）〕であった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.1/41）。

試験 19352（第Ⅲ相）

試験 19352 の 229 例全例（モリデュスタット群 153 例及びダルベポエチン群 76 例）が併用薬の投与を受けた（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.1.4/5）。このうち、鉄剤を併用した被験者の割合は全体の 82.1%〔188 例；モリデュスタット群 85.6%（131 例）、ダルベポエチン群 75.0%（57 例）〕であった（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.1.4/6）。

長期継続投与試験

試験 16209（第Ⅱ相）

試験 16209 の 86 例全例が併用薬の投与を受けた（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.1/17）。このうち、治験薬投与期間を通して前治療から継続して鉄剤（経口又は静脈内投与）を併用した被験者は、全体の 55.8%〔48 例；モリデュスタット群 50.0%（28 例）、エポエチン群 66.7%（20 例）〕であった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.1/19）。

2.7.3.3.1.2.3 PD 患者を対象とした試験

貧血改善・切替え維持効果

試験 19353（第Ⅲ相）

試験 19353（モリデュスタットの単群）の 51 例全例が併用薬の投与を受けた（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.4/5）。このうち、鉄剤を併用した被験者の割合は全体の 66.7%（34 例）であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.4/6）。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、ND 患者、HD 患者又は PD 患者ごとに、貧血改善効果、貧血改善維持効果・切替え維持効果の結果を示す。

2.7.3.3.2.1 ND 患者を対象とした試験

ND 患者を対象として貧血改善効果を検討した試験は、国内第Ⅲ相試験の試験 19349 及び国際共同第Ⅱ相試験の試験 15141 であり、維持投与時の貧血改善維持効果又は切替え維持効果を検討した試験は、国内第Ⅲ相試験の試験 19349 及び試験 19350 並びに国際共同第Ⅱ相試験の試験 15261 である。貧血改善・改善維持試験である試験 19349 では第 30、32、34 及び 36 週を評価期間中の規定来院日とした。また、切替え維持試験である試験 19350 では第 30、32、34 及び 36 週を、試験 15261 では第 13、14、15 及び 16 週を、それぞれの評価期間中の規定来院日とした。以下の評価項目の結果を示す。また、緊急治療により中止した被験者の詳細も示す。

- 評価期間中の平均 Hb 値及びベースラインからの変化量［試験 15141、試験 19349、試験 19350 及び試験 15261］
- 各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量［試験 15141、試験 19349、試験 19350 及び試験 15261］
- レスポンダー割合［試験 19349、試験 19350 及び試験 15261］
- 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合［試験 19349、試験 19350 及び試験 15261］
- 投与初期における Hb 値の上昇速度（試験 15141、試験 19349）
- 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値の下限以上を少なくとも 1 回達成した被験者の累積割合［試験 19349］
- 切替え初期における Hb 値の上昇速度［試験 19350］
- 緊急治療により中止した被験者［試験 19349 及び試験 19350］

2.7.3.3.2.1.1 評価期間中の平均 Hb 値及び平均 Hb 値のベースラインからの変化量（ND 患者）

貧血改善試験

試験 15141（第Ⅱ相）

試験 15141 では、評価期間（第 13、14、15 及び 16 週）中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量を主要評価項目とした。Hb 値のベースラインの平均値は、全モリデュスタット群 9.48g/dL、プラセボ群 9.54g/dL であった。評価期間中の平均 Hb 値の平均値は、全モリデュスタット群 11.14g/dL（両側 95%CI：10.80～11.47）、プラセボ群 9.74g/dL であり、ベースラインからの変化量の平均値は、全モリデュスタット群 1.60g/dL（両側 95%CI：1.30～1.90）、プラセボ群 0.17g/dL（両側 95%CI：－0.25～0.58）であった（表 2.7.3.3-4）。モリデュスタットの用量群別のベースラインからの変化量の平均値は、25mg OD 群 1.43g/dL、50mg OD 群 1.42g/dL、75mg OD 群 1.82g/dL、25mg BID 群 1.66g/dL、50mg BID 群 1.84g/dL であり（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.2.1/2）、すべての用量群で Hb 値の上昇が認められた。

貧血改善・改善維持試験

試験 19349（第Ⅲ相）

試験 19349 では、評価期間（第 30、32、34 及び 36 週）中の平均 Hb 値及びベースラインからの変化量を、主要評価項目とした。

モリデュスタット群の評価期間中の平均 Hb 値の平均値は 11.28g/dL（両側 95%CI：11.07～11.50）であり（表 2.7.3.3-4）、両側 95%CI の下限が目標 Hb 値の下限（11.0g/dL）以上、かつ両側 95%CI の上限が目標 Hb 値の上限（13.0g/dL）未満であった。したがって、本試験の主要解析における 1 つ目の仮説「モリデュスタット群の評価期間における平均 Hb 値は目標 Hb 値内に含まれている」が検証された。ダルベポエチン群の評価期間中の平均 Hb 値の平均値は 11.70g/dL（両側 95%CI：11.50～11.90）であった（表 2.7.3.3-4）。

Hb 値のベースラインの平均値は、モリデュスタット群 9.84g/dL、ダルベポエチン群 10.00g/dL であり、評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の平均値は、モリデュスタット群 1.45g/dL、ダルベポエチン群 1.70g/dL であった（表 2.7.3.3-4）。

評価期間の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の点推定値は－0.38g/dL（両側 95%CI：－0.67～－0.08）であり（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.1/2）、両側 95%CI の下限は－1.0g/dL を超えた。したがって、本試験の主要解析における 2 つ目の仮説「評価期間中の Hb 値のベースラインからの変化量においてモリデュスタットはダルベポエチン アルファに対して非劣性である」が検証された。

以上、本試験の 2 つの仮説について、事前に計画したとおり逐次的に解析を実施し、いずれの仮説も検証されたことから、ESA 治療を受けていない ND 患者にモリデュスタットを投与したときの Hb 値の改善及び維持効果において、ダルベポエチン アルファに対する非劣性が確認され、本試験の主要目的が達成された。

切替え維持試験

試験 15261（第Ⅱ相）

試験 15261 では、評価期間（第 13、14、15 及び 16 週）中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量を主要評価項目とした。試験 15261 の mITT の全モリデュスタット群（92 例）及びダルベポエチン群（32 例）において、Hb 値のベースラインの平均値は、全モリデュスタット群 10.75g/dL、ダルベポエチン群 10.85g/dL であった。評価期間中の平均 Hb 値の平均値は、全モリデュスタット群 11.28g/dL、ダルベポエチン群 11.08g/dL であり、ベースラインからの変化量の平均値は全モリデュスタット群 0.46g/dL、ダルベポエチン群 0.18g/dL であった（表 2.7.3.3-4）。モリデュスタットの開始用量群別では、Hb 値のベースラインの平均値は、開始用量 25mg 群 10.85g/dL、50mg 群 10.74g/dL、75mg 群 10.66g/dL であった。評価期間中の平均 Hb 値の平均値は、開始用量 25mg 群 11.09g/dL、50mg 群 11.21g/dL、75mg 群 11.53g/dL であり、ベースラインからの変化量の平均値は、開始用量 25mg 群 0.09g/dL、50mg 群 0.39g/dL、75mg 群 0.87g/dL であった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.2.1/3）。

試験 19350（第Ⅲ相）

試験 19350 では、評価期間（第 30、32、34 及び 36 週）中の平均 Hb 値及びベースラインからの変化量を、主要評価項目とした。

モリデュスタット群の評価期間中の平均 Hb 値の平均値は 11.67g/dL（両側 95%CI：11.48～11.85）であり、両側 95%CI の下限が目標 Hb 値の下限（11.0g/dL）以上、かつ両側 95%CI の上限が目標 Hb 値の上限（13.0g/dL）未満であった。したがって、本試験の主要解析における 1 つ目の仮説「モリデュスタット群の評価期間における平均 Hb 値は目標 Hb 値内に含まれている」が検証された。ダルベポエチン群の評価期間中の平均 Hb 値の平均値は 11.53g/dL（両側 95%CI：11.31～11.74）であった（表 2.7.3.3-4）。

Hb 値のベースラインの平均値は、モリデュスタット群 11.31g/dL、ダルベポエチン群 11.27g/dL であり、評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の平均値は、モリデュスタット群 0.35g/dL、ダルベポエチン群 0.26g/dL であった（表 2.7.3.3-4）。

評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の点推定値は 0.13g/dL（両側 95%CI：－0.15～0.40）であり（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.2.1/2）、両側 95%CI の下限は－1.0g/dL を超えた。したがって、本試験の主要解析における 2 つ目の仮説「評価期間中の Hb 値のベースラインからの変化量においてモリデュスタットはダルベポエチン アルファに対して非劣性である」が検証された。

以上、本試験の 2 つの仮説について、事前に計画したとおり逐次的に解析を実施し、いずれの仮説も検証されたことから、ESA 治療を受けている ND 患者に対して ESA から切り替えて投与したときのモリデュスタットによる Hb 値の切替え維持効果において、ダルベポエチン アルファに対する非劣性が確認され、本試験の主要目的が達成された。

表 2.7.3.3-4 評価期間中の平均 Hb 値及びベースラインからの変化量（g/dL）（ND、試験 19349 及び試験 19350、FAS；試験 15141 及び試験 15261、OC、mITT）

試験19349（貧血改善・改善維持試験、評価期間：第30、32、34及び36週）

		Value during period							Change from Baseline						
Planned Treatment	Period	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI [d]	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI [d]
Molidustat (N=82)	Baseline [a]	82	9.84	0.64	8.1	9.83	10.9								
	Evaluation period	82	11.28	0.98	8.2	11.40	14.1	11.07, 11.50	82	1.45	1.08	-2.0	1.51	4.5	1.21, 1.68
Darbepoetin (N=80)	Baseline [a]	80	10.00	0.61	8.4	9.97	10.9								
	Evaluation period	80	11.70	0.90	8.0	11.83	13.5	11.50, 11.90	80	1.70	1.03	-2.3	1.75	3.5	1.47, 1.92

試験19350（切替え維持試験、評価期間：第30、32、34及び36週）

		Value during period							Change from Baseline						
Planned Treatment	Period	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI [d]	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI [d]
Molidustat (N=82)	Baseline [b]	82	11.31	0.68	10.0	11.25	12.9								
	Evaluation period	82	11.67	0.83	8.9	11.79	13.6	11.48, 11.85	82	0.35	1.03	-2.4	0.23	2.5	0.12, 0.58
Darbepoetin (N=82)	Baseline [b]	82	11.27	0.64	9.8	11.27	12.7								
	Evaluation period	82	11.53	0.99	7.2	11.63	13.0	11.31, 11.74	82	0.26	1.00	-2.9	0.28	1.9	0.04, 0.48

試験15141（貧血改善試験、評価期間：第13、14、15及び16週）

		Value during period							Change from Baseline						
Planned Treatment	Period	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI [e]	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI [e]
Molidustat	Baseline [c]	101	9.48	0.735	6.1	9.53	11.4	9.34, 9.63							
Combined (N=101)	Evaluation period	50	11.14	1.176	9.1	11.03	13.5	10.80, 11.47	50	1.60	1.060	-0.7	1.56	3.4	1.30, 1.90
Placebo (N=20)	Baseline [c]	20	9.54	0.648	8.1	9.69	10.4	9.23, 9.84							
	Evaluation period	19	9.74	1.081	8.0	9.73	11.7	9.22, 10.26	19	0.17	0.864	-1.7	0.02	1.9	-0.25, 0.58

試験15261（切替え維持試験、評価期間：第13、14、15及び16週）

		Value during period							Change from Baseline						
Planned Treatment	Period	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI [d]	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI [d]
Molidustat	Baseline [c]	92	10.75	0.720	8.8	10.73	12.1	10.60, 10.89							
Combined (N=92)	Evaluation period	80	11.28	0.835	9.1	11.51	12.7	11.10, 11.47	80	0.46	0.904	-2.4	0.54	2.7	0.26, 0.66
Darbepoetin (N=32)	Baseline [c]	32	10.85	0.680	9.6	11.04	11.9	10.61, 11.10							
	Evaluation period	28	11.08	0.669	9.8	11.05	13.3	10.82, 11.34	28	0.18	0.777	-2.1	0.13	2.1	-0.12, 0.48

CI：信頼区間、FAS：最大の解析対象集団、Hb：ヘモグロビン、Max：最大値、Min：最小値、mITT：Modified intent-to-treat解析対象集団、ND：保存期慢性腎臓病、OC：Obseved case、SD：標準偏差

a The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0.
b The baseline Hb level is defined as the mean of all Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0.
c Baseline is defined as the average of all values prior to first study medication.
d 95% CI: The two-sided 95% confidence intervals estimated using one-sample t-statistics.
e 95% CI is calculated based on normal distribution.

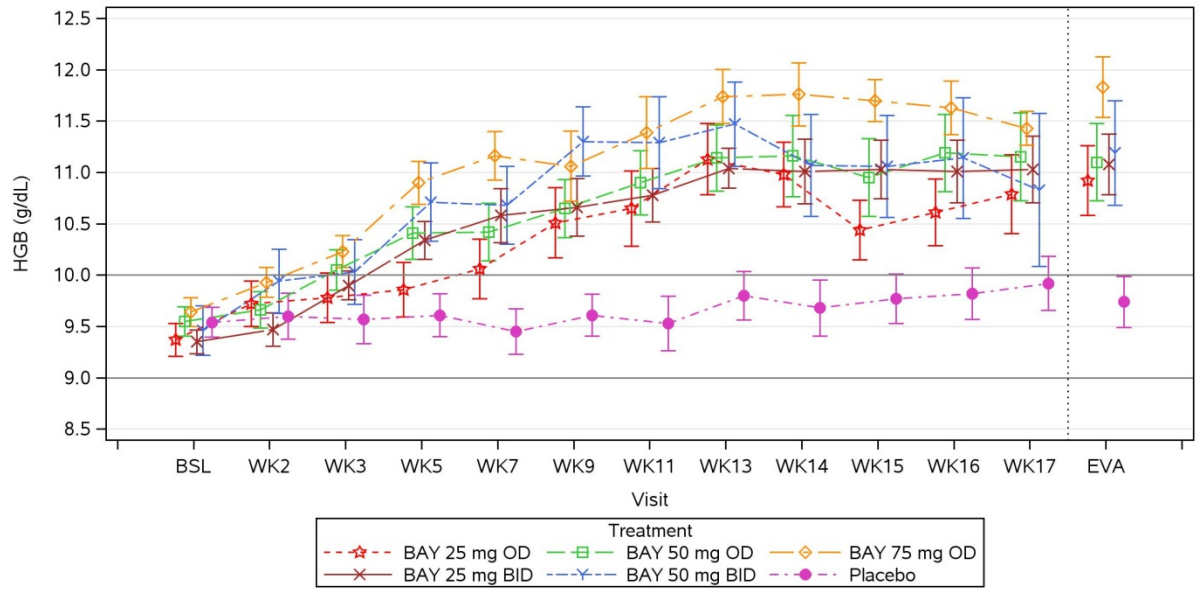
Source: 5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.1/1、5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.2.1/1、5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.2.1/2、5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.2.1/3

2.7.3.3.2.1.2　各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量（ND 患者）

貧血改善試験

試験 15141（第Ⅱ相）

試験 15141 のプラセボ群では、試験期間を通して、Hb 値にほとんど変化がみられなかった。モリデュスタット群では、5 用量群のすべてで、試験期間を通して Hb 値の上昇が認められた。モリデュスタットの各用量群とプラセボ群との差は評価期間の開始時（第 12 週）にかけて増大し、投与終了時まで推移した（図 2.7.3.3-1、5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.2.1/2）。



注　国内第Ⅲ相試験のFigureでは、来院時の「Week●」（第●週）を、その時点までに治験薬が投与された期間で表示しているのに対し、国際共同第Ⅱ相試験のFigureでは、来院時の「WK●」を、その時点から開始となる、治験薬投与開始時を基点とした週数で表している。したがって、例として、「WK2」は「第1週」を表し、「WK17」は「第16週〔治験薬投与終了時（EOT）来院〕」を表す。
Abbreviations: BAY= BAY 85-3934=Molidustat; BID=twice daily ; BSL=Baseline; EVA=Mean at Evaluation Period; HGB=hemoglobin; OC=Observed case; OD=once daily; SE=standard error; WK=week
Baseline is defined as the average of all values prior to first study medication.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/ Figure 14.2.1/2

図 2.7.3.3-1　Hb 値（平均値±SE）の用量群ごとの推移（ND、試験 15141、OC、mITT）

貧血改善・改善維持試験

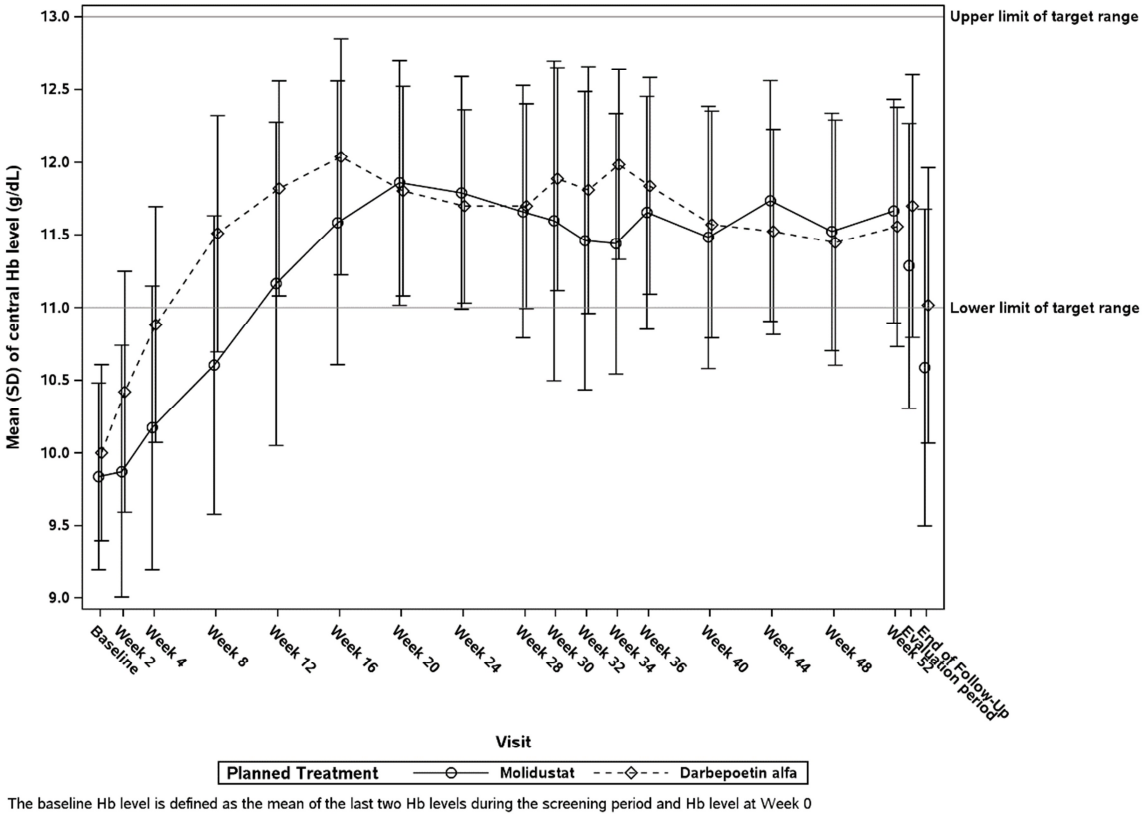
試験 19349（第Ⅲ相）

試験 19349 において、Hb 値の平均値は、いずれの投与群でも第 2 週（治験薬投与後の最初の評価時）から経時的に上昇した後、モリデュスタット群では第 12 週に、ダルベポエチン群では第 8 週に、目標 Hb 値（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）の下限を上回った。モリデュスタット群では第 12 週以降第 52 週まで、ダルベポエチン群では第 8 週以降第 52 週まで目標 Hb 値で推移した（表 2.7.3.3-5、図 2.7.3.3-2）。

表 2.7.3.3-5 各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量（g/dL）（ND、試験 19349、FAS）

		Value at visit						Change from Baseline					
Planned Treatment	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Molidustat (N=82)	Screening -2	82	9.99	0.64	8.4	10.05	11.3						
	Screening -1	82	9.79	0.71	7.9	9.80	11.1						
	Week 0	81	9.72	0.70	7.8	9.80	11.2						
	Baseline	82	9.84	0.64	8.1	9.83	10.9						
	Week 2	82	9.87	0.87	8.1	9.80	11.9	82	0.03	0.45	-1.0	0.02	1.5
	Week 4	81	10.17	0.98	7.7	10.20	12.6	81	0.34	0.61	-1.2	0.33	1.9
	Week 8	80	10.60	1.03	8.3	10.50	12.8	80	0.77	0.72	-1.1	0.82	2.2
	Week 12	78	11.16	1.11	8.6	11.30	14.1	78	1.35	0.87	-1.0	1.48	3.4
	Week 16	75	11.58	0.97	8.9	11.70	13.7	75	1.75	0.90	-0.8	1.77	4.1
	Week 20	74	11.86	0.84	9.6	11.90	13.3	74	2.02	0.90	0.2	2.08	4.0
	Week 24	71	11.79	0.80	9.7	11.90	13.4	71	1.94	0.94	-0.1	1.80	4.3
	Week 28	66	11.66	0.87	9.1	11.50	13.5	66	1.73	1.13	-1.1	1.63	4.6
	Week 30	64	11.60	1.10	7.9	11.65	14.6	64	1.65	1.28	-2.3	1.77	5.0
	Week 32	64	11.46	1.03	8.0	11.50	14.5	64	1.51	1.20	-2.2	1.60	4.9
	Week 34	63	11.44	0.90	8.8	11.50	14.0	63	1.50	1.06	-1.4	1.47	4.4
	Week 36	63	11.65	0.80	9.6	11.60	13.3	63	1.71	0.98	-0.4	1.77	4.3
	Week 40	62	11.48	0.90	8.9	11.60	13.7	62	1.53	1.00	-0.8	1.57	3.8
	Week 44	58	11.73	0.83	8.6	11.80	13.8	58	1.76	1.11	-1.9	1.72	4.9
	Week 48	55	11.52	0.82	8.9	11.40	13.0	55	1.54	0.98	-1.1	1.53	4.5
	Week 52	53	11.66	0.77	8.9	11.80	13.2	53	1.68	0.84	-0.1	1.57	4.0
	End of Follow-Up	76	10.59	1.09	7.4	10.70	13.0	76	0.70	1.11	-3.1	0.82	3.3
Darbepoetin (N=80)	Screening -2	80	10.06	0.63	8.0	10.00	11.3						
	Screening -1	80	9.97	0.65	8.3	9.95	11.4						
	Week 0	80	9.98	0.73	7.8	10.00	11.2						
	Baseline	80	10.00	0.61	8.4	9.97	10.9						
	Week 2	78	10.42	0.83	8.1	10.50	12.0	78	0.41	0.51	-1.7	0.43	1.3
	Week 4	77	10.88	0.81	8.5	10.90	12.7	77	0.88	0.60	-1.3	0.93	2.3
	Week 8	78	11.51	0.81	9.8	11.50	13.4	78	1.50	0.69	-0.1	1.52	3.1
	Week 12	78	11.82	0.74	8.5	11.90	13.6	78	1.81	0.79	-1.4	1.70	3.9
	Week 16	78	12.04	0.81	10.2	12.10	14.2	78	2.03	1.03	0.0	1.95	5.0
	Week 20	76	11.80	0.72	9.4	11.80	13.3	76	1.80	1.06	-1.1	1.72	4.7
	Week 24	75	11.70	0.66	9.8	11.70	13.4	75	1.69	0.92	0.1	1.60	4.3
	Week 28	74	11.70	0.70	9.2	11.70	13.3	74	1.69	0.82	-1.2	1.63	3.6
	Week 30	74	11.89	0.77	9.2	11.90	13.2	74	1.88	0.92	-1.2	1.90	3.7
	Week 32	74	11.81	0.85	9.8	11.75	15.3	74	1.80	0.99	-0.7	1.83	4.8
	Week 34	72	11.98	0.65	10.7	12.00	13.6	72	1.97	0.87	0.2	1.95	3.9
	Week 36	72	11.83	0.74	9.7	11.90	13.4	72	1.82	0.87	-0.1	1.75	3.9
	Week 40	72	11.57	0.78	9.5	11.60	13.4	72	1.56	0.91	-0.8	1.47	3.7
	Week 44	70	11.52	0.71	9.8	11.50	13.5	70	1.52	0.93	-0.7	1.55	3.6
	Week 48	69	11.45	0.84	8.7	11.40	13.6	69	1.44	0.83	-0.7	1.43	3.7
	Week 52	66	11.55	0.82	10.0	11.60	14.0	66	1.54	0.83	-0.1	1.47	4.2
	End of Follow-Up	77	11.02	0.95	7.3	11.20	12.7	77	1.02	0.84	-1.9	0.93	2.8

FAS：最大の解析対象集団、Hb：ヘモグロビン、Max：最大値、Min：最小値、ND：保存期慢性腎臓病、SD：標準偏差
The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0.
Screening - X: the Xth last Hb level of scheduled visit during screening period.
Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.2.2/2



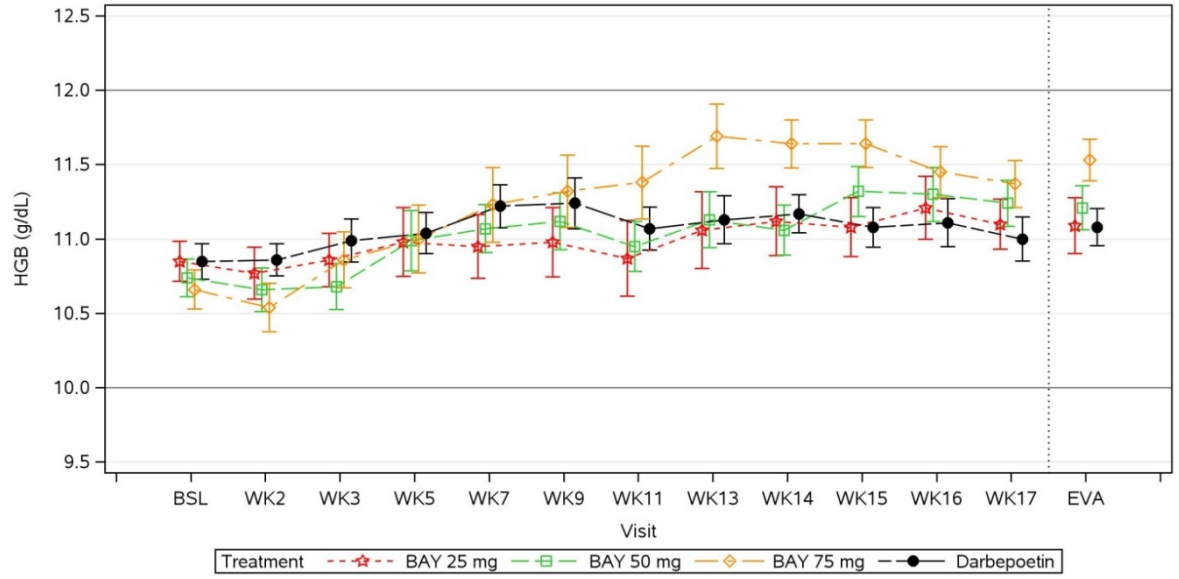
FAS：最大の解析対象集団、Hb：ヘモグロビン、ND：保存期慢性腎臓病、SD：標準偏差
Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Figure 14.2.2/1

図 2.7.3.3-2　Hb 値（平均値±SD）の推移（ND、試験 19349、FAS）

切替え維持試験

試験 15261（第Ⅱ相）

試験 15261 のモリデュスタット群では、試験期間を通して、モリデュスタットのすべての開始用量群で Hb 値の平均値は目標 Hb 値内で推移した（図 2.7.3.3-3）。



注　国内第Ⅲ相試験のFigureでは、来院時の「Week●」（第●週）を、その時点までに治験薬が投与された期間で表示しているのに対し、国際共同第Ⅱ相試験のFigureでは、来院時の「WK●」を、その時点から開始となる、治験薬投与開始時を基点とした週数で表している。したがって、例として、「WK2」は「第1週」を表し、「WK17」は「第16週〔治験薬投与終了時（EOT）来院〕」を表す。

Abbreviations: BAY= BAY 85-3934=molidustat; BSL=baseline; EVA=Mean at Evaluation Period; HGB=hemoglobin; ND= non-dialysis; OC=observed cases; WK=week

Baseline is defined as the average of all values prior to first study medication.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38998/Figure 14.2.1/3

図 2.7.3.3-3　Hb 値（平均値±SE）の開始用量群ごとの推移（ND、試験 15261、OC、mITT）

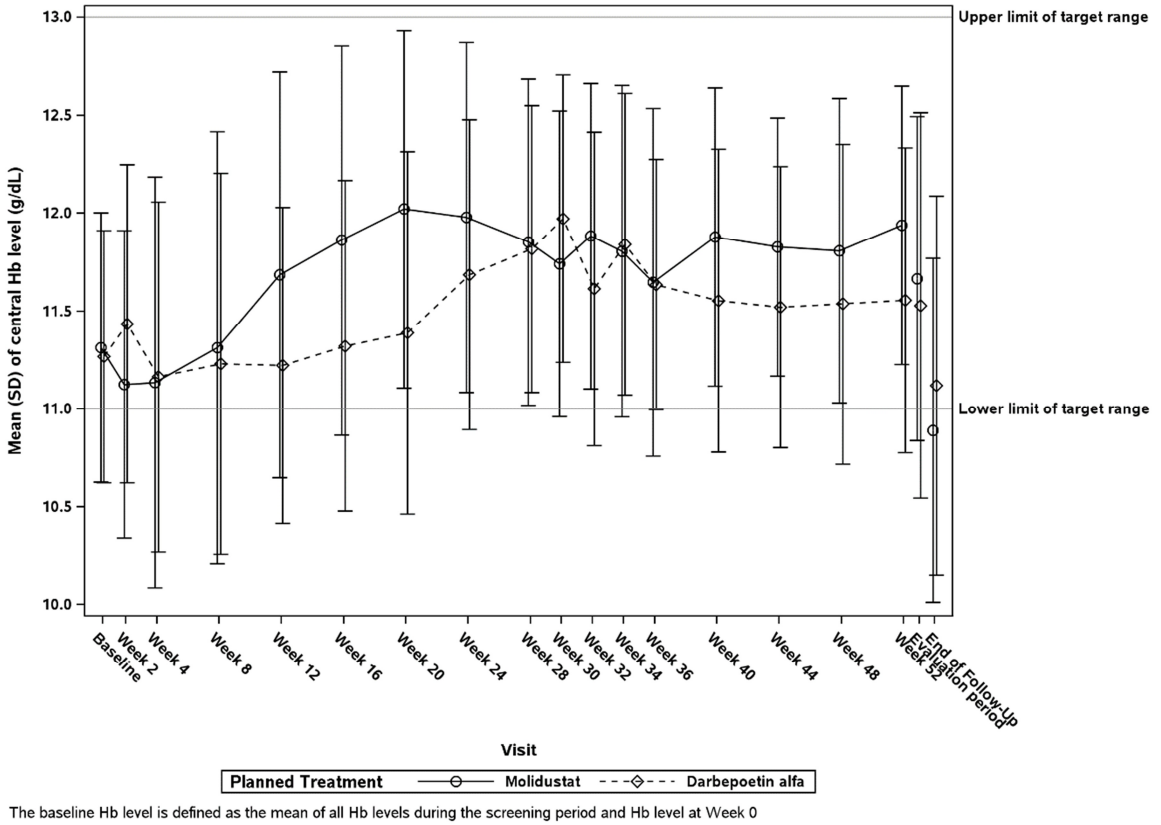
試験 19350（第Ⅲ相）

試験 19350 において、Hb 値の平均値は、モリデュスタット群及びダルベポエチン群ともに、ベースライン時から評価期間（第 30、32、34 及び 36 週）を含む第 52 週までのすべての来院時で目標 Hb 値内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）で推移した（表 2.7.3.3-6、図 2.7.3.3-4）。

表 2.7.3.3-6 各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量（g/dL）（ND、試験 19350、FAS）

		Value at visit						Change from Baseline					
Planned Treatment	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Molidustat (N=82)	Screening -2	82	11.25	0.75	9.8	11.20	12.9						
	Screening -1	82	11.40	0.77	9.7	11.35	13.1						
	Week 0	82	11.31	0.78	9.7	11.30	13.4						
	Baseline	82	11.31	0.68	10.0	11.25	12.9						
	Week 2	82	11.12	0.78	9.2	11.15	13.2	82	-0.19	0.59	-1.5	-0.17	1.5
	Week 4	81	11.13	1.05	9.0	11.10	14.3	81	-0.18	0.86	-1.7	-0.20	1.9
	Week 8	81	11.31	1.10	9.1	11.40	13.5	81	0.00	1.14	-2.4	0.07	2.9
	Week 12	79	11.68	1.03	9.2	11.80	14.0	79	0.38	1.14	-1.9	0.30	3.2
	Week 16	79	11.86	0.99	7.6	11.80	13.5	79	0.56	1.16	-3.5	0.67	3.4
	Week 20	76	12.02	0.91	9.3	12.00	13.9	76	0.69	1.06	-1.8	0.77	3.3
	Week 24	74	11.98	0.89	9.2	11.95	13.7	74	0.64	1.01	-2.6	0.63	3.0
	Week 28	72	11.85	0.83	8.9	11.90	13.4	72	0.51	1.01	-2.2	0.67	2.5
	Week 30	69	11.74	0.78	9.5	11.80	13.7	69	0.40	0.99	-2.0	0.43	2.5
	Week 32	66	11.88	0.78	9.7	12.00	13.4	66	0.51	1.06	-2.2	0.47	2.4
	Week 34	66	11.80	0.85	9.4	11.90	14.0	66	0.45	1.05	-2.4	0.35	2.8
	Week 36	66	11.65	0.89	9.1	11.65	13.7	66	0.29	1.09	-2.1	0.20	2.5
	Week 40	64	11.88	0.76	9.0	11.85	13.7	64	0.54	1.07	-2.2	0.52	3.1
	Week 44	62	11.83	0.66	10.3	11.80	13.2	62	0.47	0.88	-1.6	0.35	2.7
	Week 48	60	11.81	0.78	9.9	11.80	14.0	60	0.46	0.92	-1.5	0.43	2.4
	Week 52	57	11.94	0.71	10.3	11.90	13.7	57	0.58	0.99	-1.3	0.37	3.5
	End of Follow-Up	75	10.89	0.88	8.6	10.90	13.2	75	-0.44	0.98	-2.1	-0.53	2.2
Darbepoetin alfa (N=82)	Screening -2	82	11.26	0.70	9.9	11.30	12.7						
	Screening -1	82	11.30	0.69	9.8	11.30	12.9						
	Week 0	82	11.26	0.76	9.3	11.25	12.9						
	Baseline	82	11.27	0.64	9.8	11.27	12.7						
	Week 2	82	11.44	0.81	9.2	11.35	13.1	82	0.17	0.48	-1.0	0.12	1.6
	Week 4	82	11.16	0.89	8.8	11.00	13.7	82	-0.10	0.73	-1.5	-0.10	2.6
	Week 8	81	11.23	0.97	7.4	11.20	14.9	81	-0.04	0.91	-2.4	0.00	3.9
	Week 12	78	11.22	0.81	9.1	11.30	13.1	78	-0.07	0.87	-2.2	0.05	2.3
	Week 16	77	11.32	0.84	8.3	11.30	13.0	77	0.02	0.93	-2.7	0.10	2.2
	Week 20	76	11.39	0.93	7.5	11.50	13.2	76	0.08	1.02	-3.5	0.20	2.2
	Week 24	72	11.68	0.79	9.8	11.70	14.0	72	0.35	0.93	-1.5	0.30	3.9
	Week 28	71	11.82	0.73	9.4	11.80	13.2	71	0.47	0.86	-1.9	0.43	2.1
	Week 30	69	11.97	0.73	10.1	12.00	14.0	69	0.61	0.92	-1.7	0.58	2.8
	Week 32	69	11.61	0.80	8.9	11.60	13.2	69	0.25	1.01	-2.9	0.23	2.7
	Week 34	68	11.84	0.77	8.5	11.80	13.4	68	0.48	0.98	-3.3	0.52	2.5
	Week 36	67	11.63	0.64	10.1	11.60	13.0	67	0.28	0.80	-1.4	0.27	2.1
	Week 40	66	11.55	0.78	9.0	11.60	13.0	66	0.20	0.98	-3.3	0.20	2.5
	Week 44	65	11.52	0.72	9.6	11.50	13.1	65	0.17	0.91	-3.0	0.10	1.9
	Week 48	65	11.54	0.82	9.2	11.50	13.3	65	0.18	0.99	-1.9	0.10	2.8
	Week 52	62	11.56	0.78	9.8	11.45	13.3	62	0.20	0.96	-1.5	0.17	2.9
	End of Follow-Up	79	11.12	0.97	8.0	11.10	13.5	79	-0.16	1.20	-3.0	-0.20	3.0

FAS：最大の解析対象集団、Hb：ヘモグロビン、Max：最大値、Min：最小値、ND：保存期慢性腎臓病、SD：標準偏差
The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0.
Screening - X: the Xth last Hb level of scheduled visit during screening period.
Source: 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.2.2/1



FAS：最大の解析対象集団、Hb：ヘモグロビン、ND：保存期慢性腎臓病、SD：標準偏差
Source: 5.3.5.1.10 PH-41298/Figure 14.2.2/1

図 2.7.3.3-4　Hb 値（平均値±SD）の推移（ND、試験 19350、FAS）

2.7.3.3.2.1.3　　レスポンダー割合（ND 患者）

国際共同第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験のそれぞれのレスポンダーの定義は 2.7.3.1.3 参照。

国際共同第Ⅱ相試験

切替え維持試験

<u>試験 15261（第Ⅱ相）</u>

試験 15261 において、評価期間中のレスポンダーの割合は全モリデュスタット群 70.5%〔55／78 例；開始用量 25mg 群 70.8%（17／24 例）、50mg 群 80.8%（21／26 例）、75mg 群 60.7%（17／28 例）〕、ダルベポエチン群 89.3%（25／28 例）であった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.2.1/25）。

国内第Ⅲ相試験

貧血改善・改善維持試験

試験 19349（第Ⅲ相）

試験 19349 において、レスポンダー割合は、モリデュスタット群 59.8%、ダルベポエチン群 82.5%であり、その群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の点推定値は－21.3%（両側 95%CI：－34.9～－7.7）であった（表 2.7.3.3-7）。レスポンダーの 3 つの基準のうち、基準 1 及び基準 2 を満たす被験者の割合がモリデュスタット群で低かった。基準 1 及び基準 2 の定義から、評価期間より前に中止した被験者はこれらの基準を満たさないと判断するため、モリデュスタット群でダルベポエチン群と比べ多くの被験者が評価期間前に中止したことが影響したと考えられた。PPS の解析では、評価期間中に 2 つ以上の Hb 値が得られなかった被験者はいずれの群からも除外された（PPS からの除外理由のうち、モリデュスタット群 18／20 例、ダルベポエチン群 6／7 例が「評価期間中に 2 つ以上の Hb 値が得られなかった」であった）。PPS における、レスポンダー割合は、モリデュスタット群 77.4%（48／62 例）、ダルベポエチン群 89.0%（65／73 例）であった（表 2.7.3.3-8）。

切替え維持試験

試験 19350（第Ⅲ相）

試験 19350 において、レスポンダー割合は、モリデュスタット群 72.0%、ダルベポエチン群 76.8%であり、その群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の点推定値は－4.9%（両側 95%CI：－18.3～8.6）であった（表 2.7.3.3-7）。PPS における、レスポンダー割合は、モリデュスタット群 86.6%（58／67 例）、ダルベポエチン群 91.2%（62／68 例）であった（表 2.7.3.3-8）。

表 2.7.3.3-7 Hb 値に基づくレスポンダー割合（ND、試験 19349 及び試験 19350、FAS）

試験19349（貧血改善・改善維持試験、評価期間：第30、32、34及び36週）

Response Criterion [a]	Actual treatment	Responder n/N (%) [b]	(95% CI) [c]	Molidustat - Darbepoetin Difference (95% CI) [d]
Responder	Molidustat	49/ 82 (59.8)	(48.3, 70.4)	-21.3 (-34.9, -7.7)
	Darbepoetin alfa	66/ 80 (82.5)	(72.4, 90.1)	
Response criterion 1	Molidustat	50/ 82 (61.0)	(49.6, 71.6)	-21.3 (-34.9, -7.7)
	Darbepoetin alfa	66/ 80 (82.5)	(72.4, 90.1)	
Response criterion 2	Molidustat	51/ 82 (62.2)	(50.8, 72.7)	-25.0 (-37.6, -12.3)
	Darbepoetin alfa	71/ 80 (88.8)	(79.7, 94.7)	
Response criterion 3	Molidustat	81/ 82 (98.8)	(93.4, 100.0)	0.2 (-3.6, 4.0)
	Darbepoetin alfa	79/ 80 (98.8)	(93.2, 100.0)	

試験19350（切替え維持試験、評価期間：第30、32、34及び36週）

Response Criterion [a]	Actual treatment	Responder n/N (%) [b]	(95% CI) [c]	Molidustat - Darbepoetin Difference (95% CI) [e]
Responder	Molidustat	59/ 82 (72.0)	(60.9, 81.3)	-4.9 (-18.3, 8.6)
	Darbepoetin alfa	63/82 (76.8)	(66.2, 85.4)	
Response criterion 1	Molidustat	59/ 82 (72.0)	(60.9, 81.3)	-4.9 (-18.3, 8.6)
	Darbepoetin alfa	63/ 82 (76.8)	(66.2, 85.4)	
Response criterion 2	Molidustat	62/ 82 (75.6)	(64.9, 84.4)	-3.6 (-16.5, 9.3)
	Darbepoetin alfa	65/ 82 (79.3)	(68.9, 87.4)	
Response criterion 3	Molidustat	82/ 82 (100.0)	(95.6, 100.0)	1.2 (-1.2, 3.6)
	Darbepoetin alfa	81/ 82 (98.8)	(93.4, 100.0)	

CI：信頼区間、ESA：赤血球造血刺激因子製剤、FAS：最大の解析対象集団、Hb：ヘモグロビン、ND：保存期慢性腎臓病

a Response criterion 1: Mean of the Hb levels during the evaluation period is in the target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL (the subject must have at least 2 of the 4 Hb levels during the evaluation period).

a Response criterion 2: >=50% of the Hb levels during the evaluation period are in the target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL (the subject must have at least 2 of the 4 Hb levels during the evaluation period)

a Response criterion 3: No rescue treatment up to the end of the evaluation period

a Responder: Defined as a subject who meets all of the criteria

b n/N = Number of responders / number of subjects in the analyses set

c 95% CI: The two-sided 95% confidence intervals estimated by Clopper-Pearson exact method

d 95% CI: The two-sided 95% confidence intervals estimated by Mantel-Haenszel weights stratified by prior thromboembolic events recorded in IxRS and baseline Hb level group

e 95% CI: The two-sided 95% confidence intervals estimated by Mantel-Haenszel weights stratified by prior thromboembolic events recorded in IxRS and previous ESA dose group (low/high)

Source: 5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.2/1、5.3.5.1.7 PH-40449/ Table 14.2.2/1

表 2.7.3.3-8 Hb 値に基づくレスポンダー割合（ND、試験 19349 及び試験 19350、PPS）

試験19349（貧血改善・改善維持試験、評価期間：第30、32、34及び36週）

Response Criterion [a]	Actual treatment	Responder n/N (%) [b]	(95% CI) [c]	Molidustat - Darbepoetin Difference (95% CI) [d]
Responder	Molidustat	48/ 62 (77.4)	(65.0, 87.1)	-10.7 (-23.2, 1.8)
	Darbepoetin alfa	65/ 73 (89.0)	(79.5, 95.1)	
Response criterion 1	Molidustat	49/ 62 (79.0)	(66.8, 88.3)	- 9.3 (-21.8, 3.1)
	Darbepoetin alfa	65/ 73 (89.0)	(79.5, 95.1)	
Response criterion 2	Molidustat	50/ 62 (80.6)	(68.6, 89.6)	-14.2 (-24.8, -3.7)
	Darbepoetin alfa	70/ 73 (95.9)	(88.5, 99.1)	
Response criterion 3	Molidustat	62/ 62 (100.0)	(94.2, 100.0)	0 (N.C.)
	Darbepoetin alfa	73/ 73 (100.0)	(95.1, 100.0)	

試験19350（切替え維持試験、評価期間：第30、32、34及び36週）

Response Criterion [a]	Actual treatment	Responder n/N (%) [b]	(95% CI) [c]	Molidustat - Darbepoetin Difference (95% CI) [e]
Responder	Molidustat	58/ 67 (86.6)	(76.0, 93.7)	-4.8 (-15.7, 6.1)
	Darbepoetin alfa	62/ 68 (91.2)	(81.8, 96.7)	
Response criterion 1	Molidustat	58/ 67 (86.6)	(76.0, 93.7)	-4.8 (-15.7, 6.1)
	Darbepoetin alfa	62/ 68 (91.2)	(81.8, 96.7)	
Response criterion 2	Molidustat	61/ 67 (91.0)	(81.5, 96.6)	-3.3 (-12.3, 5.8)
	Darbepoetin alfa	64/ 68 (94.1)	(85.6, 98.4)	
Response criterion 3	Molidustat	67/ 67 (100.0)	(94.6, 100.0)	0 (N.C.)
	Darbepoetin alfa	68/ 68 (100.0)	(94.7, 100.0)	

CI：信頼区間、Hb：ヘモグロビン、N.C：not calculated 、ND：保存期慢性腎臓病、PPS：治験実施計画書に適合した対象集団、SD：標準偏差

a Response criterion 1: Mean of the Hb levels during the evaluation period is in the target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL (the subject must have at least 2 of the 4 Hb levels during the evaluation period).

a Response criterion 2: >=50% of the Hb levels during the evaluation period are in the target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL (the subject must have at least 2 of the 4 Hb levels during the evaluation period).

a Response criterion 3: No rescue treatment up to the end of the evaluation period

a Responder: Defined as a subject who meets all of the criteria

b n/N = Number of responders / number of subjects in the analyses set

c 95% CI: The two-sided 95% confidence intervals estimated by Clopper-Pearson exact method

d 95% CI: The two-sided 95% confidence intervals estimated by Mantel-Haenszel weights stratified by prior thromboembolic events and baseline Hb level group

e 95% CI: The two-sided 95% confidence intervals estimated by Mantel-Haenszel weights stratified by prior thromboembolic events and previous ESA dose group (low/high)

Source: 5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.2/2、5.3.5.1.7 PH-40449/ Table 14.2.2/2

2.7.3.3.2.1.4 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（ND 患者）

貧血改善・改善維持試験

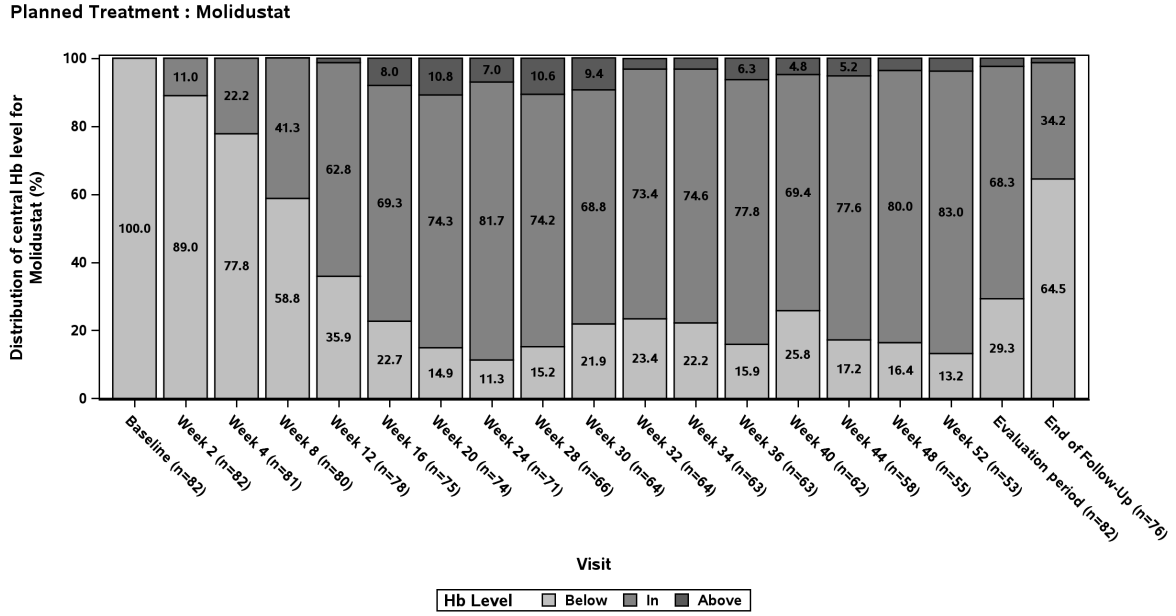
試験 19349（第Ⅲ相）

試験 19349 において、モリデュスタット群では、評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）の被験者の割合は 68.3%であり、目標 Hb 値の上限（13.0g/dL）以上は 2.4%、下限（11.0g/dL）未満は 29.3%であった。ダルベポエチン群では、評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内の被験者の割合は 85.0%であり、目標 Hb 値の上限以上は 3.8%、下限未満は 11.3%であった（表 2.7.3.3-9、図 2.7.3.3-5）。

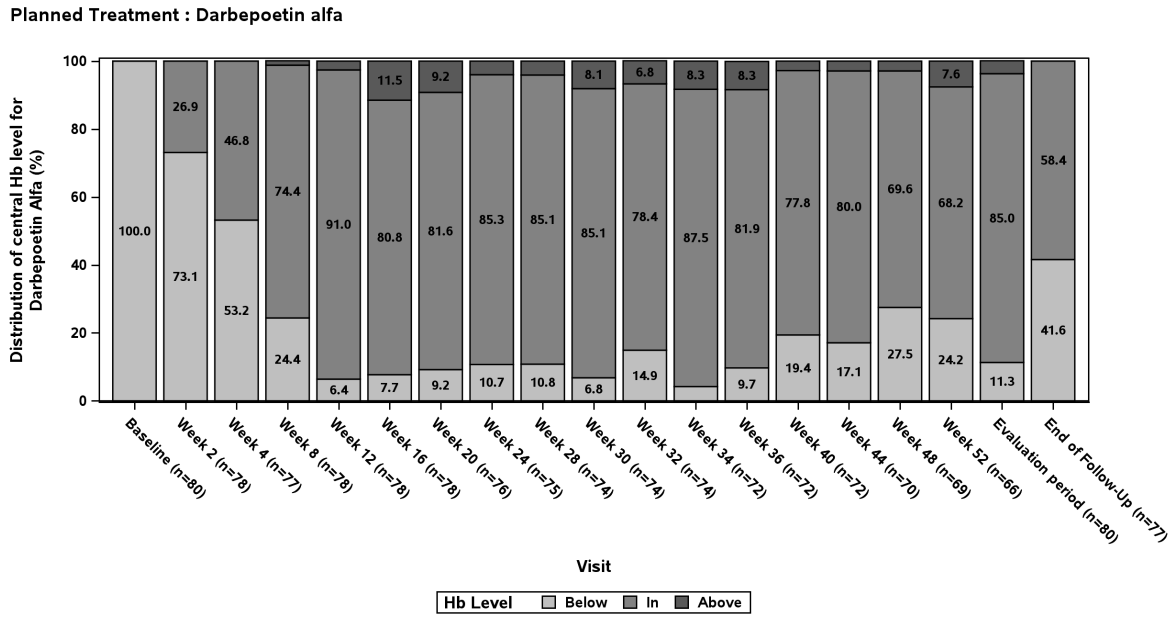
モリデュスタット群では、Hb 値が目標 Hb 値内の被験者数の増加が第 2 週（9 例）から第 24 週（58 例）にかけてみられ、Hb 値が目標 Hb 値内の被験者の割合は、第 12 週に 50%を上回って 62.8%（49／78 例）となり、第 24 週に 81.7%（58／71 例）となった後、第 28 週から第 52 週までの各来院時に 68.8%～83.0%であった。目標 Hb 値の下限未満の被験者の割合は第 2 週から第 24 週にかけて低下し、第 24 週から第 52 週までの各来院時に 11.3%～25.8%であった。目標

Hb 値の上限以上の被験者の割合は、第 8 週まで認められず、第 12 週から第 52 週までの各来院時に 1.3%～10.8%であった。ダルベポエチン群では、Hb 値が目標 Hb 値内の被験者数の増加が第 2 週（21 例）から第 12 週（71 例）にかけてみられ、Hb 値が目標 Hb 値内の被験者の割合は、第 12 週から第 52 週までの各来院時に 68.2%～91.0%であった。目標 Hb 値の下限未満の被験者の割合は第 2 週から第 12 週にかけて低下し、第 12 週から第 52 週までの各来院時に 4.2%～27.5%であった。目標 Hb 値の上限以上の被験者の割合は、第 4 週まで認められず、第 8 週から第 52 週までの各来院時に 1.3%～11.5%であった（図 2.7.3.3-5、表 2.7.3.3-9）。

モリデュスタット群で第 30 週から第 40 週まで Hb 値が目標範囲の下限を下回っている被験者が第 36 週を除いて 20%以上みられ、ダルベポエチン群に比べ多くみられたことの詳細は 2.7.3.4 に示す。モリデュスタット群で各来院時の Hb 値が目標 Hb 値上限以上に該当する被験者の割合はダルベポエチン群と大きな違いはみられなかった。



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



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

FAS：最大の解析対象集団、Hb：ヘモグロビン、ND：保存期慢性腎臓病
Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Figure 14.2.2/6

図 2.7.3.3-5 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（ND、試験 19349、FAS）

表 2.7.3.3-9 各来院時の平均 Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合 (ND、試験 19349、FAS)

Visit	Hb Level	Molidustat (N=82)	Darbepoetin alfa (N=80)
Baseline	n	82	80
	Below	82 (100.0%)	80 (100.0%)
	In	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Above	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 2	n	82	78
	Below	73 (89.0%)	57 (73.1%)
	In	9 (11.0%)	21 (26.9%)
	Above	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 4	n	81	77
	Below	63 (77.8%)	41 (53.2%)
	In	18 (22.2%)	36 (46.8%)
	Above	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 8	n	80	78
	Below	47 (58.8%)	19 (24.4%)
	In	33 (41.3%)	58 (74.4%)
	Above	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Week 12	n	78	78
	Below	28 (35.9%)	5 (6.4%)
	In	49 (62.8%)	71 (91.0%)
	Above	1 (1.3%)	2 (2.6%)
Week 16	n	75	78
	Below	17 (22.7%)	6 (7.7%)
	In	52 (69.3%)	63 (80.8%)
	Above	6 (8.0%)	9 (11.5%)
Week 20	n	74	76
	Below	11 (14.9%)	7 (9.2%)
	In	55 (74.3%)	62 (81.6%)
	Above	8 (10.8%)	7 (9.2%)
Week 24	n	71	75
	Below	8 (11.3%)	8 (10.7%)
	In	58 (81.7%)	64 (85.3%)
	Above	5 (7.0%)	3 (4.0%)
Week 28	n	66	74
	Below	10 (15.2%)	8 (10.8%)
	In	49 (74.2%)	63 (85.1%)
	Above	7 (10.6%)	3 (4.1%)
Week 30	n	64	74
	Below	14 (21.9%)	5 (6.8%)
	In	44 (68.8%)	63 (85.1%)
	Above	6 (9.4%)	6 (8.1%)
Week 32	n	64	74
	Below	15 (23.4%)	11 (14.9%)
	In	47 (73.4%)	58 (78.4%)
	Above	2 (3.1%)	5 (6.8%)
Week 34	n	63	72
	Below	14 (22.2%)	3 (4.2%)
	In	47 (74.6%)	63 (87.5%)
	Above	2 (3.2%)	6 (8.3%)
Week 36	n	63	72
	Below	10 (15.9%)	7 (9.7%)
	In	49 (77.8%)	59 (81.9%)
	Above	4 (6.3%)	6 (8.3%)
Week 40	n	62	72
	Below	16 (25.8%)	14 (19.4%)
	In	43 (69.4%)	56 (77.8%)
	Above	3 (4.8%)	2 (2.8%)
Week 44	n	58	70
	Below	10 (17.2%)	12 (17.1%)
	In	45 (77.6%)	56 (80.0%)
	Above	3 (5.2%)	2 (2.9%)
Week 48	n	55	69
	Below	9 (16.4%)	19 (27.5%)
	In	44 (80.0%)	48 (69.6%)
	Above	2 (3.6%)	2 (2.9%)

表 2.7.3.3-9 各来院時の平均 Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（ND、試験 19349、FAS）（続き）

Visit	Hb Level	Molidustat (N=82)	Darbepoetin alfa (N=80)
Week 52	n	53	66
	Below	7 (13.2%)	16 (24.2%)
	In	44 (83.0%)	45 (68.2%)
	Above	2 (3.8%)	5 (7.6%)
Evaluation period	n	82	80
	Below	24 (29.3%)	9 (11.3%)
	In	56 (68.3%)	68 (85.0%)
	Above	2 (2.4%)	3 (3.8%)
End of Follow-Up	n	76	77
	Below	49 (64.5%)	32 (41.6%)
	In	26 (34.2%)	45 (58.4%)
	Above	1 (1.3%)	0 (0.0%)

The target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL
n: The number of subjects who had a valid Hb level
The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.2.2/7

切替え維持試験

試験 15261（第Ⅱ相）

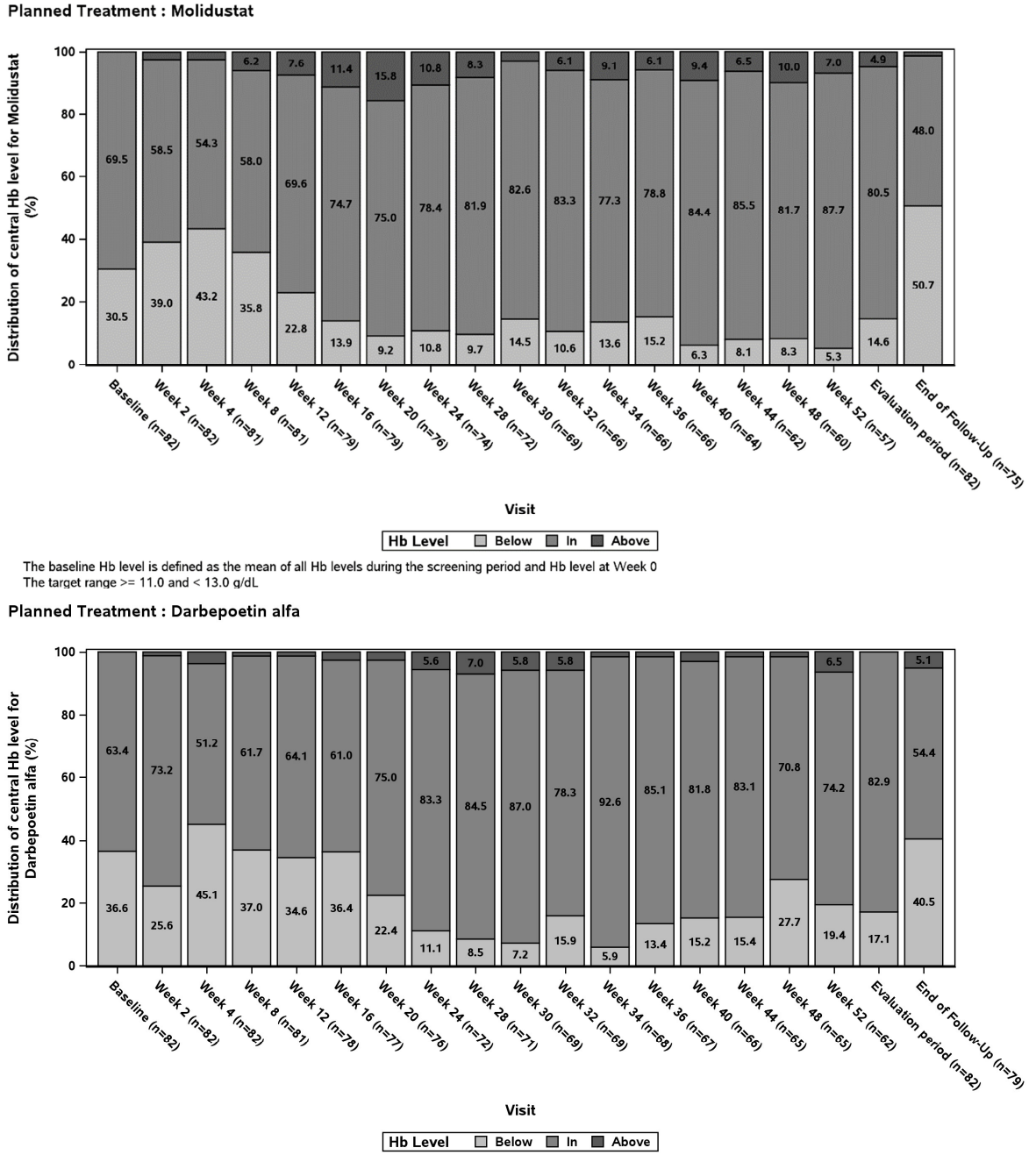
試験 15261 のモリデュスタット群（開始用量群別）及びダルベポエチン群における、各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合を図 2.7.3.6-1 に示した。評価期間中に目標 Hb 値内であった被験者の割合は全モリデュスタット群で 70.0%（56／80 例）、ダルベポエチン群で 89.3%（25／28 例）であった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.2.1/43）。

試験 19350（第Ⅲ相）

試験 19350 において、モリデュスタット群では、評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）の被験者の割合は 80.5%であり、目標 Hb 値の上限（13.0g/dL）以上は 4.9%、下限（11.0g/dL）未満は 14.6%であった。ダルベポエチン群では、評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内の被験者の割合は 82.9%であり、目標 Hb 値の上限以上は認められず、下限未満は 17.1%であった（図 2.7.3.3-6）。

モリデュスタット群では、Hb 値が目標 Hb 値内の被験者の割合は、ベースラインで 69.5%（57／82 例）であった。その後第 8 週までの各来院時では 54.3%～58.5%（集計対象例数 81～82 例に対して該当例数 44～48 例）と減少し、第 12 週でベースラインとほぼ同程度〔69.6%（55／79 例）〕となり、第 16 週以降増加した。第 16 週以降第 52 週までの各来院時に 74.7%～87.7%（集計対象例数 57～79 例に対して該当例数 49～59 例）で推移した。ダルベポエチン群では、Hb 値が目標 Hb 値内の被験者の割合は、ベースラインで 63.4%（52／82 例）であった。第 16 週までの各来院時では 51.2%（第 4 週）～73.2%（第 2 週）と一定の傾向はみられなかったが、第 20 週以降第 52 週までの各来院時で 70.8%～92.6%（集計対象例数 62～76 例に対して該当例数 46～60 例）で推移した（図 2.7.3.3-6、表 2.7.3.3-10）。

各来院時の Hb 値が目標 Hb 値上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合はモリデュスタット群とダルベポエチン群とで大きな違いはみられなかった。



FAS：最大の解析対象集団、Hb：ヘモグロビン、ND：保存期慢性腎臓病
Source: 5.3.5.1.10 PH-41298/Figure 14.2.2/6

図 2.7.3.3-6 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（ND、試験 19350、FAS）

表 2.7.3.3-10 各来院時の平均 Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合 (ND、試験 19350、FAS)

Visit	Hb Level	Molidustat (N=82)	Darbepoetin alfa (N=82)
Baseline	n	82	82
	Below	25 (30.5%)	30 (36.6%)
	In	57 (69.5%)	52 (63.4%)
	Above	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 2	n	82	82
	Below	32 (39.0%)	21 (25.6%)
	In	48 (58.5%)	60 (73.2%)
	Above	2 (2.4%)	1 (1.2%)
Week 4	n	81	82
	Below	35 (43.2%)	37 (45.1%)
	In	44 (54.3%)	42 (51.2%)
	Above	2 (2.5%)	3 (3.7%)
Week 8	n	81	81
	Below	29 (35.8%)	30 (37.0%)
	In	47 (58.0%)	50 (61.7%)
	Above	5 (6.2%)	1 (1.2%)
Week 12	n	79	78
	Below	18 (22.8%)	27 (34.6%)
	In	55 (69.6%)	50 (64.1%)
	Above	6 (7.6%)	1 (1.3%)
Week 16	n	79	77
	Below	11 (13.9%)	28 (36.4%)
	In	59 (74.7%)	47 (61.0%)
	Above	9 (11.4%)	2 (2.6%)
Week 20	n	76	76
	Below	7 (9.2%)	17 (22.4%)
	In	57 (75.0%)	57 (75.0%)
	Above	12 (15.8%)	2 (2.6%)
Week 24	n	74	72
	Below	8 (10.8%)	8 (11.1%)
	In	58 (78.4%)	60 (83.3%)
	Above	8 (10.8%)	4 (5.6%)
Week 28	n	72	71
	Below	7 (9.7%)	6 (8.5%)
	In	59 (81.9%)	60 (84.5%)
	Above	6 (8.3%)	5 (7.0%)
Week 30	n	69	69
	Below	10 (14.5%)	5 (7.2%)
	In	57 (82.6%)	60 (87.0%)
	Above	2 (2.9%)	4 (5.8%)
Week 32	n	66	69
	Below	7 (10.6%)	11 (15.9%)
	In	55 (83.3%)	54 (78.3%)
	Above	4 (6.1%)	4 (5.8%)
Week 34	n	66	68
	Below	9 (13.6%)	4 (5.9%)
	In	51 (77.3%)	63 (92.6%)
	Above	6 (9.1%)	1 (1.5%)
Week 36	n	66	67
	Below	10 (15.2%)	9 (13.4%)
	In	52 (78.8%)	57 (85.1%)
	Above	4 (6.1%)	1 (1.5%)
Week 40	n	64	66
	Below	4 (6.3%)	10 (15.2%)
	In	54 (84.4%)	54 (81.8%)
	Above	6 (9.4%)	2 (3.0%)
Week 44	n	62	65
	Below	5 (8.1%)	10 (15.4%)
	In	53 (85.5%)	54 (83.1%)
	Above	4 (6.5%)	1 (1.5%)
Week 48	n	60	65
	Below	5 (8.3%)	18 (27.7%)
	In	49 (81.7%)	46 (70.8%)
	Above	6 (10.0%)	1 (1.5%)

表 2.7.3.3-10 各来院時の平均 Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（ND、試験 19350、FAS）（続き）

Visit	Hb Level	Molidustat (N=82)	Darbepoetin alfa (N=82)
Week 52	n	57	62
	Below	3 (5.3%)	12 (19.4%)
	In	50 (87.7%)	46 (74.2%)
	Above	4 (7.0%)	4 (6.5%)
Evaluation period	n	82	82
	Below	12 (14.6%)	14 (17.1%)
	In	66 (80.5%)	68 (82.9%)
	Above	4 (4.9%)	0 (0.0%)
End of Follow-Up	n	75	79
	Below	38 (50.7%)	32 (40.5%)
	In	36 (48.0%)	43 (54.4%)
	Above	1 (1.3%)	4 (5.1%)

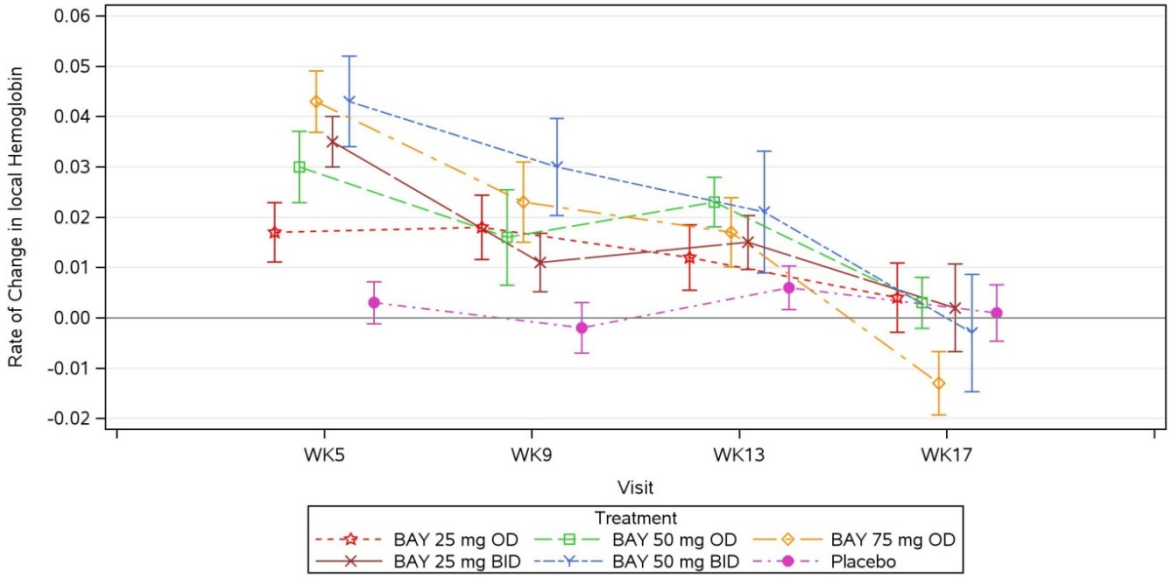
The target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL
n: The number of subjects who had a valid Hb level
The baseline Hb level is defined as the mean of all Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
Source: 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.2.2/6

2.7.3.3.2.1.5 投与初期における Hb 値の上昇速度（ND-c 患者）

試験 15141（第Ⅱ相）

試験 15141 では、Hb 値の各来院間隔（4 週ごと）の変化量を 1 日あたりの変化量に換算し、Hb 値の 4 週ごとの上昇速度（g/dL/日）を評価した。プラセボ群では Hb 値にほとんど変化が見られなかったのに対し、モリデュスタット群では、5 用量群（25mg OD 群、50mg OD 群、75mg OD 群、25mg BID 群及び 50mg BID 群）のすべてで、投与開始から第 4 週まで（治験薬投与期間の最初の 4 週間）における Hb 値の上昇速度が、それ以降の 4 週ごとの上昇速度と比べて最も大きかった（図 2.7.3.3-7）。

各用量群別の第 5 週から第 17 週の上昇速度の平均値の範囲は、25mg OD 群では 0.004～0.018g/dL/日、50mg OD 群では 0.003～0.030g/dL/日、75mg OD 群では－0.013～0.043g/dL/日、25mg BID 群では 0.002～0.035g/dL/日、50mg BID 群では－0.003～0.043g/dL/日であった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.2.1/14）。



Abbreviations: BAY = BAY 85-3934=molidustat; BID=twice daily; OD=once daily; SE=standard error; WK=week
Rate of change (g/dL per day) is defined as change in hemoglobin values divided by duration between two hemoglobin values (involved in the calculation of the change).
"WK-X"is counted from the week of first medication as week 1.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Figure 14.2.1/16

図 2.7.3.3-7 Hb 値の 4 週ごとの上昇速度（g/dL/日）（平均値±SE）の推移（ND、試験 15141、mITT）

試験 19349（第Ⅲ相）

試験 19349 において、第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値のベースラインからの上昇速度の平均値は、モリデュスタット群 0.086g/dL/週（両側 95%CI：0.0471～0.1255）、ダルベポエチン群 0.235g/dL/週（両側 95％CI：0.1956～0.2746）であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.2/5）。

第 4 週までの最初の用量変更時における Hb 値のベースラインからの上昇速度の平均値は、モリデュスタット群 0.094g/dL/週（両側 95％CI：0.0541～0.1334）、ダルベポエチン群 0.231g/dL/週（両側 95％CI：0.1908～0.2719）であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.2/9）。

第 8 週の Hb 値のベースラインからの上昇速度の平均値は、モリデュスタット群 0.097g/dL/週（両側 95%CI：0.0770～0.1169）、ダルベポエチン群 0.187g/dL/週（両側 95%CI：0.1679～0.2065）であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.3/2）。

以上、第 8 週若しくは第 4 週までの最初の用量変更時、又は第 8 週のいずれの時点でも、投与初期における Hb 値は、モリデュスタット群はダルベポエチン群より緩やかに上昇した。

2.7.3.3.2.1.6 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値の下限以上を少なくとも 1 回達成した被験者の累積割合（ND-c 患者：試験 19349）

試験 19349 において、Hb 値が目標 Hb 値の下限（11.0g/dL）以上を達成した被験者の累積割合は、モリデュスタット群（82 例）では、第 12 週に 50%を上回って 68.3%となり、第 24 週に

89.0%に増加し、以降は第 52 週まで 89.0%であった。ダルベポエチン群（80 例）では、第 8 週に 50%を上回って 76.3%となり、第 20 週に 97.5%に増加し、以降は第 52 週まで 97.5%であった（表 2.7.3.3-11）。

表 2.7.3.3-11 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値の下限以上を少なくとも 1 回達成した被験者の累積割合（ND、試験 19349、FAS）

Visit	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=80 (100%)
Baseline	0	0
Week 2	9 (11.0%)	21 (26.3%)
Week 4	21 (25.6%)	39 (48.8%)
Week 8	36 (43.9%)	61 (76.3%)
Week 12	56 (68.3%)	76 (95.0%)
Week 16	64 (78.0%)	77 (96.3%)
Week 20	70 (85.4%)	78 (97.5%)
Week 24	73 (89.0%)	78 (97.5%)
Week 28	73 (89.0%)	78 (97.5%)
Week 30	73 (89.0%)	78 (97.5%)
Week 32	73 (89.0%)	78 (97.5%)
Week 34	73 (89.0%)	78 (97.5%)
Week 36	73 (89.0%)	78 (97.5%)
Week 40	73 (89.0%)	78 (97.5%)
Week 44	73 (89.0%)	78 (97.5%)
Week 48	73 (89.0%)	78 (97.5%)
Week 52	73 (89.0%)	78 (97.5%)
End of Follow-Up	75 (91.5%)	78 (97.5%)

The target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL
The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.2.2/1

2.7.3.3.2.1.7 切替え初期における Hb 値の上昇速度（ND-m：試験 19350）

切替え初期における Hb 値の上昇速度について、切替え維持試験での投与開始から第 8 週までの各来院時に着目して検討した。

試験 19350 において、第 8 週までの治験薬投与期間における各来院間隔の Hb 値の上昇速度の平均値の範囲は、モリデュスタット群では－0.094g/dL/週（第 0 週から第 2 週）～0.045g/dL/週（第 4 週から第 8 週）であった。また、ダルベポエチン群では－0.137g/dL/週（第 2 週から第 4 週）～0.085g/dL/週（第 0 週から第 2 週）であった（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.2.3/1）。第 8 週の Hb 値のベースラインからの上昇速度の平均値は、モリデュスタット群－0.001g/dL/週（両側 95％CI：－0.0327～0.0315）、ダルベポエチン群－0.004g/dL/週（両側 95％CI：－0.0292～0.0208）であった（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.2.3/2）。

2.7.3.3.2.1.8 緊急治療により中止した被験者

試験 19349（第Ⅲ相）

試験 19349 で緊急治療により試験を中止した被験者は 2 例（モリデュスタット群及びダルベポエチン群各 1 例）であった。緊急治療を実施した被験者の詳細を表 2.7.3.3-12 に示す。

モリデュスタット群の 1 例について、緊急治療の前の最後（緊急治療の同日又は緊急治療の直前の治験実施医療機関受診日）に治験実施医療機関で測定された Hb 値が 8.0g/dL 以上であった。本被験者は、治験薬投与 80 日目に心筋梗塞を発現し（5.3.5.1.6 PH-40448/Listing 16.2.7/1）、治験薬投与 84 日目に赤血球輸血による緊急治療が実施された。投与中止までの最高用量は 50mg

であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Listing 16.2.5/4）。心筋梗塞は特に注目すべき有害事象として報告された（詳細は 2.7.4.7.2.1 参照）。いずれの群でも緊急治療により試験を中止した被験者は少なかった。

表 2.7.3.3-12 緊急治療を実施した被験者（ND、試験 19349）

モリデュスタット群

Study Identifier: 19349
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Molidustat
Date of First Exposure to Treatment: 16JUN2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 12SEP2018 (89)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
Packed red blood cells	[redacted]2018 (84)	Screening	22MAY2018 (-25)	10.3	10.2
Packed red blood cells	[redacted]2018 (85)	Screening	05JUN2018 (-11)	10.1	10
Packed red blood cells	[redacted]2018 (85)	Week 0	16JUN2018 (1)	10	9.9
		Week 2	03JUL2018 (18)	10.8	10.7
		Week 4	11JUL2018 (26)	10.2	10.2
		Week 8	07AUG2018 (53)	11	11.1
		PREMATURE DISCONTINUATION	12SEP2018 (89)	11.3	11.4
		End of Follow-Up	16OCT2018 (123)	12	

ダルベポエチン群

Study Identifier: 19349
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Darbepoetin alfa
Date of First Exposure to Treatment: 20FEB2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 22MAR2018 (31)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
Packed red blood cells	[redacted]2018 (10)	Screening	25JAN2018 (-26)	9.9	9.7
Packed red blood cells	[redacted]2018 (18)	Screening	06FEB2018 (-14)	9.2	9.3
		Week 0	20FEB2018 (1)	7.8	7.6
		PREMATURE DISCONTINUATION	22MAR2018 (31)	11.4	11.3
		End of Follow-Up	19APR2018 (59)	9.7	

Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Listing 16.2.4/5, Listing 16.2.4/13, Listing 16.2.5/2, Listing 16.2.6/1

試験 19350（第Ⅲ相）

試験 19350 で緊急治療により試験を中止した被験者は 1 例（ダルベポエチン群）であった。緊急治療を実施した被験者の詳細を表 2.7.3.3-13 に示す。

モリデュスタット群で緊急治療により試験を中止した被験者はみられなかった。

表 2.7.3.3-13 緊急治療を実施した被験者（ND、試験 19350）

ダルベポエチン群

Study Identifier: 19350
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Darbepoetin alfa
Date of First Exposure to Treatment: 10APR2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 22JUN2018 (74)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
Packed red blood cells	[redacted]2018 (72)	Screening	14MAR2018 (-27)	10.3	10.3
		Screening	03APR2018 (-7)	9.8	9.7
		Week 0	10APR2018 (1)	9.3	9.5
		Week 2	24APR2018 (15)	9.4	9.3
		Week 4	08MAY2018 (29)	8.8	8.7
		Week 8	05JUN2018 (57)	7.4	7.5
		PREMATURE DISCONTINUATION	22JUN2018 (74)	7.2	7
		End of Follow-Up	23JUL2018 (105)	9.6	

Source: 5.3.5.1.7 PH-40449/Listing 16.2.4/5, Listing 16.2.4/13, Listing 16.2.5/2, Listing 16.2.6/1

2.7.3.3.2.2 HD 患者を対象とした試験

HD 患者を対象として貧血改善効果を検討した試験は、国内第Ⅲ相試験の試験 19351 であり、維持投与時の切替え維持効果を検討した試験は、国内第Ⅲ相試験の試験 19352 及び国際共同第Ⅱ相試験の試験 16208 である。

貧血改善試験である試験 19351 では、第 21、22、23 及び 24 週を評価期間中の規定来院日とした。また、切替え維持試験である試験 19352 では第 33、34、35 及び 36 週を、試験 16208 では第 13、14、15 及び 16 週を、それぞれの評価期間中の規定来院日とした。

本項には、貧血改善維持効果及び／又は切替え維持効果として、以下の評価項目の結果を示す。また、緊急治療により中止した被験者の詳細も示す。

- 評価期間中の平均 Hb 値及びベースラインからの変化量［試験 19351、試験 19352 及び試験 16208］
- 各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量［試験 19351、試験 19352 及び試験 16208］
- レスポンダー割合［試験 19351、試験 19352 及び試験 16208］
- 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合［試験 19351、試験 19352 及び試験 16208］
- 投与初期における Hb 値の上昇速度［試験 19351］
- 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値の下限以上を少なくとも 1 回達成した被験者の累積割合［試験 19351］
- 切替え初期における Hb 値の上昇速度［試験 19352］
- 緊急治療により中止した被験者［試験 19351、試験 19352］

2.7.3.3.2.2.1 評価期間中の平均 Hb 値及びベースラインからの変化量（HD 患者）

貧血改善試験

試験 19351（第Ⅲ相）

試験 19351 において、Hb 値のベースラインの平均値は 9.21g/dL であった。評価期間（第 21、22、23 及び 24 週）中の平均 Hb 値の平均値は 10.36g/dL、ベースラインからの変化量の平均値は 1.15g/dL であった（表 2.7.3.3-14）。

切替え維持試験

試験 16208（第Ⅱ相）

試験 16208 では、評価期間（第 13、14、15 及び 16 週）中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量を、主要評価項目とした。試験 16208 において、Hb 値のベースラインの平均値は、全モリデュスタット群 10.47g/dL、エポエチン群 10.56g/dL であった。評価期間中の平均 Hb 値の平均値は、全モリデュスタット群 10.09g/dL、エポエチン群 10.41g/dL であり、ベースラインからの変化量の平均値は、全モリデュスタット群－0.39g/dL、エポエチン群－0.19g/dL であった（表 2.7.3.3-14）。モリデュスタットの開始用量群別では、Hb 値のベースラインの平均値は、開始用量 25mg 群 10.43g/dL、50mg 群 10.44g/dL、75mg 群 10.40g/dL、150mg 群 10.67g/dL であった。評価期間中の平均 Hb 値の平均値は、開始用量 25mg 群 9.61g/dL、50mg 群 9.87g/dL、75mg 群 10.35g/dL、150mg 群 10.71g/dL であり、ベースラインからの変化量の平均値は、開始用量 25mg

群－0.78g/dL、50mg 群－0.57g/dL、75mg 群－0.13g/dL、150mg 群 0.05g/dL であった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.2.1/3）。

試験 19352（第Ⅲ相）

試験 19352 では、評価期間（第 33、34、35 及び 36 週）中の平均 Hb 値及びベースラインからの変化量を主要評価項目とした。

モリデュスタット群の評価期間中の平均 Hb 値の平均値は 10.63g/dL（両側 95%CI：10.42～10.84）であり、両側 95%CI の下限が目標 Hb 値の下限（10.0g/dL）以上、かつ両側 95%CI の上限が目標 Hb 値の上限（12.0g/dL）未満であった。したがって、本試験の主要解析における 1 つ目の仮説「モリデュスタット群の評価期間における平均 Hb 値は目標 Hb 値内に含まれている」が検証された。ダルベポエチン群の評価期間中の平均 Hb 値の平均値は 10.77g/dL（両側 95%CI：10.59～10.95）であった（表 2.7.3.3-14）。

Hb 値のベースラインの平均値は、モリデュスタット群 10.77g/dL、ダルベポエチン群 10.84g/dL であり、評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の平均値は、モリデュスタット群－0.14g/dL、ダルベポエチン群－0.07g/dL であった（表 2.7.3.3-14）。

評価期間の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の点推定値は－0.13g/dL（両側 95%CI：－0.46～0.19）であり（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.2.1/2）、両側 95%CI の下限は非劣性マージンの－1.0g/dL を超えた。したがって、本試験の主要解析における 2 つ目の仮説「評価期間中の Hb 値のベースラインからの変化量においてモリデュスタットはダルベポエチン アルファに対して非劣性である」が検証された。

以上、本試験の 2 つの仮説について、事前に計画したとおり逐次的に解析を実施し、いずれの仮説も検証されたことから、ESA 治療を受けている HD 患者に対して ESA から切り替えて投与したときのモリデュスタットによる Hb 値の維持効果において、ダルベポエチン アルファに対する非劣性が確認され、本試験の主要目的が達成された。

表 2.7.3.3-14 評価期間中の平均 Hb 値及びベースラインからの変化量（g/dL）（HD、試験 19351 及び試験 19352、FAS；試験 16208、OC、mITT）

試験19351（貧血改善試験、評価期間：第21、22、23及び24週）

		Value during period							Change from Baseline						
Planned Treatment	Period	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI [d]	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI [d]
Molidustat (N=25)	Baseline [a]	25	9.21	0.55	7.8	9.40	9.8	8.99, 9.44							
	Evaluation period	25	10.36	1.56	6.8	10.75	12.4	9.72, 11.01	25	1.15	1.49	-1.9	1.62	4.0	0.53, 1.76

試験19352（切替え維持試験、評価期間：第33、34、35及び36週）

		Value during period							Change from Baseline						
Planned Treatment	Period	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI [d]	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI [d]
Molidustat (N=153)	Baseline [b]	153	10.77	0.64	9.5	10.77	11.9								
	Evaluation period	153	10.63	1.34	4.8	10.98	13.2	10.42, 10.84	153	-0.14	1.43	-6.1	0.13	2.7	-0.37, 0.09
Darbepoetin (N=76)	Baseline [b]	76	10.84	0.65	9.5	10.88	12.0								
	Evaluation period	76	10.77	0.78	9.0	10.64	12.2	10.59, 10.95	76	-0.07	1.00	-2.6	-0.01	2.4	-0.30, 0.16

試験16208（切替え維持試験、評価期間：第13、14、15及び16週）

		Value during period							Change from Baseline						
Planned Treatment	Period	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI [d]	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI [d]
Molidustat (N=157)	Baseline [c]	157	10.47	0.635	9.2	10.55	11.7	10.37, 10.57							
Combined	Evaluation period	111	10.09	1.191	7.4	10.04	12.9	9.86, 10.31	111	-0.39	1.298	-3.7	-0.30	3.0	-0.64, -0.15
Epoetin (N=42)	Baseline [c]	42	10.56	0.529	9.4	10.61	11.9	10.39, 10.72							
	Evaluation period	39	10.41	0.748	7.9	10.48	11.5	10.17, 10.65	39	-0.19	0.836	-2.8	-0.18	1.1	-0.46, 0.08

CI：信頼区間、FAS：最大の解析対象集団、HD：血液透析、mITT：Modified intent-to-treat 解析対象集団、OC：observed case

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

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

c Baseline is defined as the average of all values prior to first study medication.

d 95% CI: The two-sided 95% confidence intervals estimated using one-sample t-statistics.

Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.2/4、5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.2.1/1、5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.2.1/3

2.7.3.3.2.2.2 各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量（HD 患者）

貧血改善試験

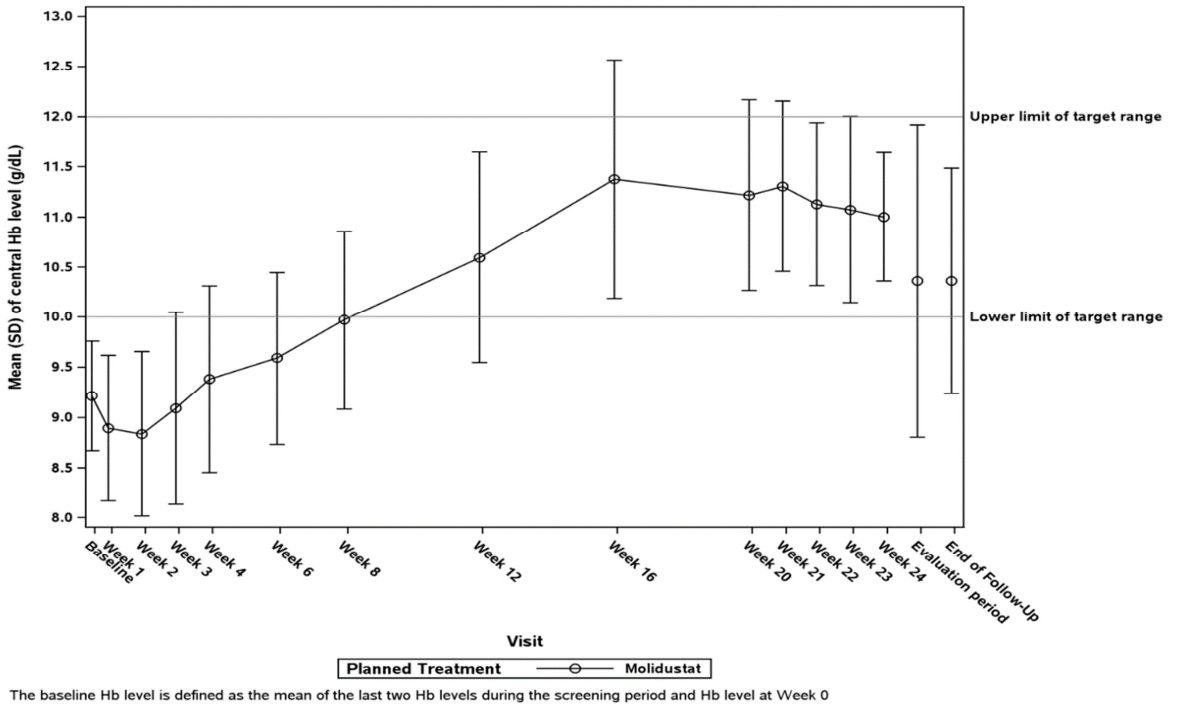
試験 19351（第Ⅲ相）

試験 19351 において、Hb 値の平均値は、第 4 週でベースライン値を上回り、その後も増加して、第 12 週に目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）の下限を上回った。評価期間（第 21、22、23 及び 24 週）を含む第 12 週から第 24 週の期間では目標 Hb 値内（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）で推移した（表 2.7.3.3-15、図 2.7.3.3-8）。

表 2.7.3.3-15 各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量（g/dL）（HD、試験 19351、FAS）

		Value at visit						Change from Baseline					
Planned Treatment	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Molidustat (N=25)	Screening -3	21	10.56	0.79	8.9	10.60	11.8						
	Screening -2	25	9.59	0.54	8.0	9.80	10.3						
	Screening -1	25	9.26	0.56	7.9	9.40	9.9						
	Week 0	25	8.79	0.68	7.3	9.00	10.0						
	Baseline	25	9.21	0.55	7.8	9.40	9.8						
	Week 1	25	8.89	0.72	7.3	8.90	10.0	25	-0.32	0.49	-1.1	-0.30	0.5
	Week 2	25	8.84	0.82	7.4	8.80	10.5	25	-0.38	0.73	-1.9	-0.27	1.0
	Week 3	24	9.09	0.96	6.8	9.25	10.9	24	-0.11	0.87	-1.7	-0.08	2.0
	Week 4	22	9.38	0.93	7.7	9.50	11.0	22	0.13	0.94	-1.6	0.22	2.4
	Week 6	21	9.59	0.86	8.2	9.30	11.2	21	0.34	0.95	-1.4	0.40	2.0
	Week 8	20	9.97	0.89	8.5	9.95	11.8	20	0.73	1.07	-1.2	0.68	3.3
	Week 12	20	10.60	1.05	8.8	10.60	12.6	20	1.36	1.20	-0.6	1.22	4.1
	Week 16	19	11.37	1.19	9.9	11.00	14.0	19	2.09	1.41	0.3	1.47	5.5
	Week 20	18	11.22	0.95	9.6	11.25	13.1	18	1.95	1.04	-0.1	1.92	3.8
	Week 21	18	11.31	0.85	9.9	11.45	13.4	18	2.04	0.84	0.2	1.87	3.9
	Week 22	18	11.13	0.81	9.7	11.10	12.5	18	1.86	0.82	0.5	1.88	3.7
	Week 23	18	11.07	0.93	9.3	11.05	12.4	18	1.80	1.01	-0.4	1.72	4.2
	Week 24	18	11.00	0.64	9.7	11.00	12.2	18	1.73	0.89	0.0	1.85	4.4
	End of Follow-Up	25	10.36	1.12	7.7	10.40	12.1	25	1.15	1.14	-0.9	0.97	4.3

FAS：最大の解析対象集団、Hb：ヘモグロビン、HD：血液透析
The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0.
Screening - X: the Xth last Hb level of scheduled visit during screening period.
Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.2/9



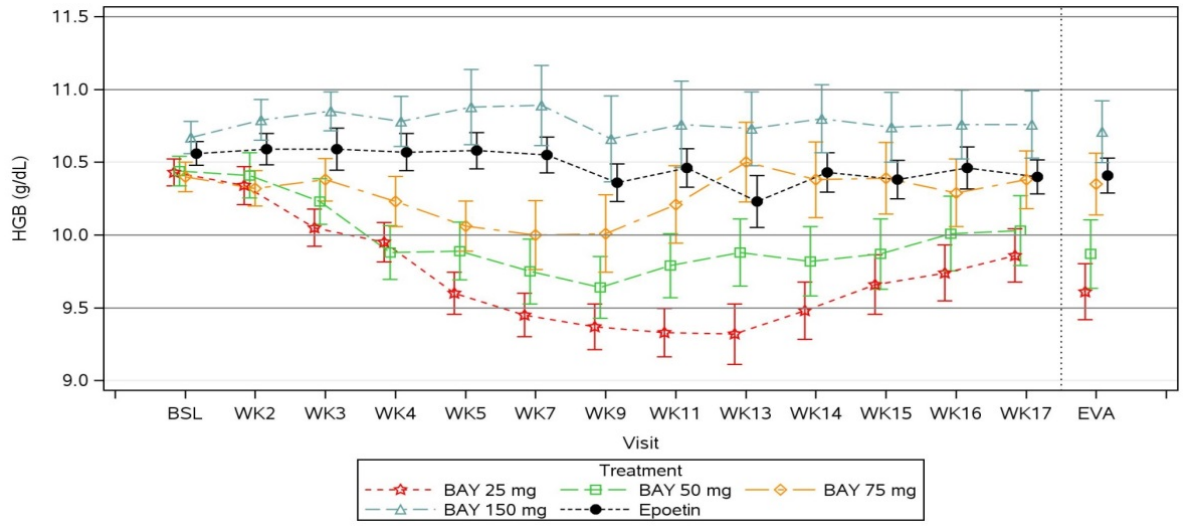
FAS：最大の解析対象集団、Hb：ヘモグロビン、HD：血液透析、SD：標準偏差
Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Figure 14.2.2/1

図 2.7.3.3-8 Hb 値（平均値±SD）の推移（HD、試験 19351、FAS）

切替え維持試験

試験 16208（第Ⅱ相）

試験 16208 のエポエチン群（42 例）では、投与開始時にエポエチンの用量が既に安定していたため、投与期間を通して、Hb 値の変化量はわずかであった。全モリデュスタット群（157 例）では、ほとんどの来院時で開始用量に依存した Hb 値の変化がみられた。開始用量 25mg 群及び 50mg 群では、投与開始初期に、開始用量に応じて、目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下）を下回る Hb 値の低下がみられた。開始用量 25mg 群及び 50mg 群の Hb 値の平均値は、それぞれ第 12 週及び第 8 週に最も低値を示した後、上昇する傾向がみられ、開始用量 25mg 群及び 50mg 群では、Hb 値を安定に維持できるまで用量調節するには投与期間が十分ではなかったことが考えられた。開始用量 75mg 群及び 150mg 群では、目標 Hb 値を下回る Hb 値の低下はみられず、エポエチン群と比べて、開始用量 75mg 群では第 8 週から第 16 週にかけて、150mg 群ではベースラインから第 16 週にかけて大きな差はみられなかった（図 2.7.3.3-9）。



注　国内第Ⅲ相試験のFigureでは、来院時の「Week●」（第●週）を、その時点までに治験薬が投与された期間で表示しているのに対し、国際共同第Ⅱ相試験のFigureでは、来院時の「WK●」を、その時点から開始となる、治験薬投与開始時を基点とした週数で表している。したがって、例として、「WK2」は「第1週」を表し、「WK17」は「第16週〔治験薬投与終了時（EOT）来院〕」を表す。
Abbreviations: BAY = BAY 85-3934 = Molidustat; BSL = baseline; EVA = mean in evaluation period; HGB = hemoglobin; mITT = modified intent to treat; OC = observed case; SE = standard error; WK = week.
Baseline is defined as the average of all values prior to first study medication.
Source: 5.3.5.1.2 PH-39007/Figure 14.2.1/3

図 2.7.3.3-9　Hb 値（平均値±SE）の開始用量群ごとの推移（HD、試験 16208、OC、mITT）

試験 19352（第Ⅲ相）

試験 19352 において、Hb 値の平均値は、モリデュスタット群ではベースラインから第 6 週までやや低下がみられたが、モリデュスタット群及びダルベポエチン群ともに、ベースライン時から評価期間（第 32、33、34、35 及び 36 週）を含む第 52 週までのすべての来院時で目標 Hb 値内（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）で推移した（表 2.7.3.3-16、図 2.7.3.3-10）。

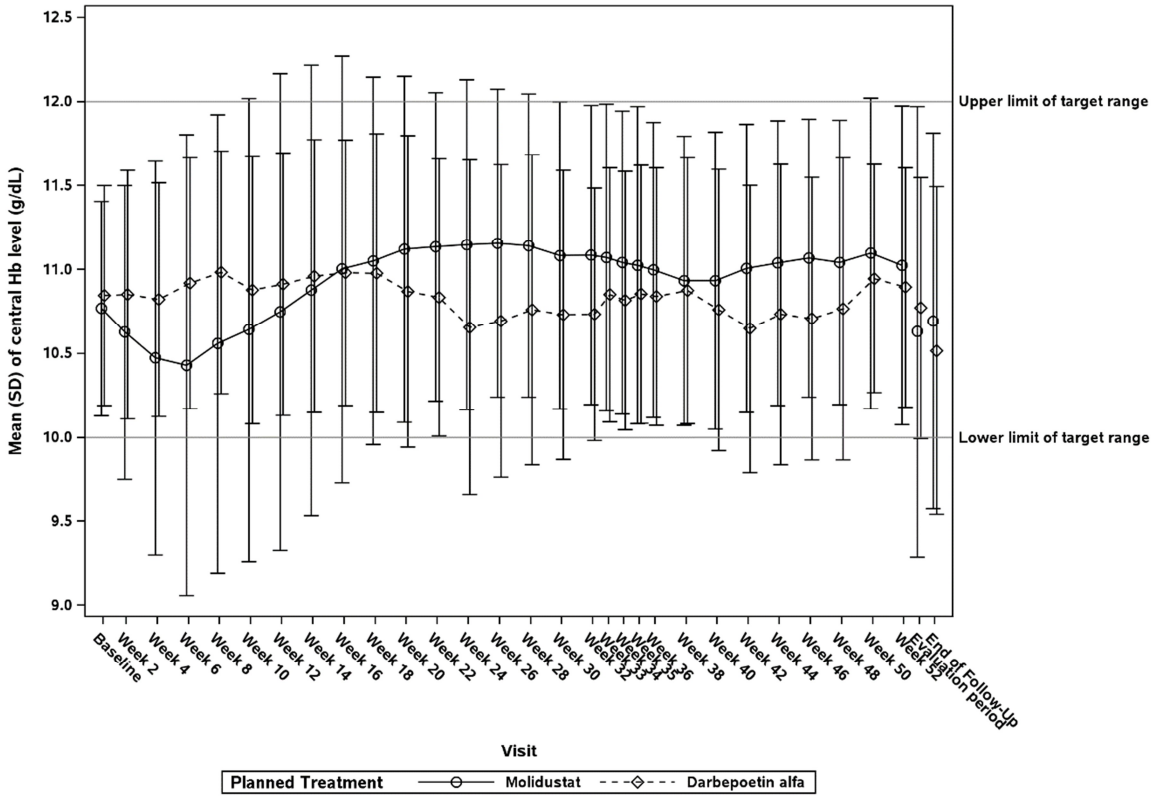
表 2.7.3.3-16 各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量（g/dL）（HD、試験 19352、FAS）

Planned Treatment	Visit	Value at visit						Change from Baseline					
		n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Molidustat (N=153)	Screening -2	153	10.79	0.70	9.2	10.80	12.2						
	Screening -1	153	10.79	0.65	9.2	10.80	12.5						
	Week 0	153	10.71	0.71	9.0	10.80	12.1						
	Baseline	153	10.77	0.64	9.5	10.77	11.9						
	Week 2	151	10.63	0.87	8.5	10.70	12.7	151	-0.14	0.63	-2.1	-0.15	1.7
	Week 4	149	10.47	1.17	7.3	10.60	13.4	149	-0.30	1.05	-3.5	-0.27	2.7
	Week 6	147	10.43	1.37	7.1	10.60	13.7	147	-0.35	1.29	-3.8	-0.20	3.5
	Week 8	139	10.56	1.36	7.5	10.70	14.2	139	-0.24	1.33	-3.3	-0.10	3.3
	Week 10	138	10.64	1.38	7.1	10.75	13.7	138	-0.15	1.36	-3.4	0.00	2.8
	Week 12	135	10.75	1.42	7.4	10.80	14.0	135	-0.05	1.41	-3.8	0.07	3.3
	Week 14	131	10.88	1.34	8.1	11.00	13.9	131	0.08	1.35	-3.3	0.20	3.2
	Week 16	130	11.00	1.27	8.0	11.10	14.1	130	0.21	1.31	-3.5	0.25	3.3
	Week 18	129	11.05	1.09	8.3	11.20	13.3	129	0.25	1.17	-3.3	0.30	2.7
	Week 20	129	11.12	1.03	7.5	11.20	13.4	129	0.32	1.08	-3.4	0.40	2.9
	Week 22	128	11.14	0.92	7.0	11.20	13.5	128	0.34	1.01	-3.0	0.38	3.1
	Week 24	126	11.15	0.98	7.7	11.20	13.4	126	0.34	1.05	-3.4	0.37	3.8
	Week 26	127	11.16	0.91	9.1	11.20	13.7	127	0.35	1.06	-2.3	0.43	4.1
	Week 28	125	11.14	0.90	8.7	11.20	13.4	125	0.34	1.06	-2.7	0.43	2.9
	Week 30	123	11.08	0.91	8.7	11.20	13.4	123	0.27	1.07	-2.7	0.38	2.7
	Week 32	124	11.09	0.89	9.1	11.10	12.9	124	0.28	1.06	-2.2	0.45	2.4
	Week 33	122	11.07	0.91	9.2	11.10	13.1	122	0.26	1.07	-2.3	0.40	2.4
	Week 34	122	11.04	0.90	8.9	11.10	13.2	122	0.23	1.08	-2.2	0.24	2.4
	Week 35	122	11.03	0.94	8.8	11.20	13.5	122	0.22	1.14	-2.2	0.37	3.2
	Week 36	121	11.00	0.88	8.8	11.20	13.0	121	0.19	1.10	-2.4	0.27	2.9
	Week 38	122	10.93	0.86	8.4	10.90	12.7	122	0.12	1.09	-2.4	0.18	2.7
	Week 40	121	10.93	0.88	7.8	10.90	12.9	121	0.12	1.13	-3.3	0.20	3.0
	Week 42	117	11.01	0.86	9.3	10.90	13.4	117	0.18	1.07	-2.6	0.20	3.2
	Week 44	116	11.04	0.85	9.4	10.80	14.1	116	0.22	1.06	-1.9	0.13	3.2
	Week 46	115	11.07	0.83	9.3	11.00	13.6	115	0.25	1.04	-2.0	0.20	2.9
	Week 48	114	11.04	0.85	9.3	11.00	13.7	114	0.21	1.06	-2.4	0.20	4.1
	Week 50	114	11.10	0.92	9.4	10.90	15.2	114	0.26	1.08	-2.2	0.27	3.4
	Week 52	114	11.02	0.95	8.0	11.05	14.1	114	0.19	1.05	-2.8	0.18	3.3
	End of Follow-Up	151	10.69	1.12	7.6	10.70	13.4	151	-0.08	1.27	-2.8	-0.10	3.4
Darbepoetin alfa (N=76)	Screening -2	76	10.92	0.70	9.5	10.90	12.5						
	Screening -1	76	10.85	0.67	9.3	10.80	12.4						
	Week 0	76	10.78	0.77	9.2	10.80	12.8						
	Baseline	76	10.84	0.65	9.5	10.88	12.0						
	Week 2	74	10.85	0.74	9.0	10.80	13.1	74	0.00	0.48	-1.0	-0.05	1.2
	Week 4	72	10.82	0.70	8.9	10.80	12.3	72	-0.01	0.57	-2.0	0.03	1.4
	Week 6	72	10.92	0.75	9.3	10.90	12.6	72	0.09	0.76	-1.6	0.10	2.3
	Week 8	71	10.98	0.72	8.9	11.00	12.7	71	0.17	0.85	-2.6	0.07	2.2
	Week 10	71	10.88	0.79	8.0	10.90	12.2	71	0.06	1.02	-3.5	0.13	2.1
	Week 12	71	10.91	0.78	8.6	11.00	12.8	71	0.10	1.07	-2.9	0.20	2.8
	Week 14	69	10.96	0.81	8.3	11.10	12.1	69	0.16	1.05	-3.2	0.30	2.3
	Week 16	69	10.98	0.79	8.7	11.10	12.4	69	0.18	1.10	-2.7	0.23	2.6
	Week 18	68	10.98	0.83	8.6	11.10	12.6	68	0.20	1.14	-2.6	0.33	2.1
	Week 20	69	10.87	0.93	8.3	10.90	13.4	69	0.07	1.18	-2.7	0.23	2.9
	Week 22	69	10.83	0.83	8.7	10.80	13.4	69	0.04	1.00	-2.3	0.23	3.0
	Week 24	69	10.65	1.00	6.7	10.80	12.3	69	-0.14	1.10	-4.6	0.03	1.9
	Week 26	69	10.69	0.93	7.7	10.80	13.0	69	-0.10	1.02	-3.6	0.03	1.9
	Week 28	69	10.76	0.92	8.6	10.80	13.6	69	-0.04	1.01	-2.5	0.07	2.4
	Week 30	68	10.73	0.86	8.5	10.65	13.2	68	-0.06	1.01	-2.0	-0.02	2.1
	Week 32	68	10.73	0.75	9.0	10.75	12.4	68	-0.06	0.88	-1.8	-0.07	2.1
	Week 33	67	10.85	0.76	9.2	10.80	12.8	67	0.05	0.96	-2.4	0.07	2.5
	Week 34	67	10.81	0.77	9.2	10.70	12.7	67	0.02	1.04	-2.8	-0.07	2.9
	Week 35	67	10.85	0.77	9.1	10.70	12.8	67	0.05	1.02	-2.9	0.07	2.6
	Week 36	67	10.84	0.77	9.5	10.80	12.7	67	0.04	1.06	-2.5	-0.03	2.7
	Week 38	67	10.87	0.79	9.5	10.80	13.1	67	0.07	1.07	-1.9	0.03	3.5
	Week 40	67	10.76	0.84	9.1	10.70	12.4	67	-0.04	1.08	-2.1	-0.13	2.8
	Week 42	67	10.65	0.86	8.7	10.60	12.2	67	-0.15	1.07	-2.5	-0.17	2.5
	Week 44	67	10.73	0.89	8.5	10.70	12.6	67	-0.07	1.09	-2.7	-0.10	2.8

表 2.7.3.3-16 各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量（g/dL）（HD、試験 19352、FAS）（続き）

Planned Treatment	Visit	Value at visit						Change from Baseline					
		n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Darbepoetin alfa (N=76)	Week 46	67	10.71	0.84	8.4	10.80	13.1	67	-0.09	1.02	-2.8	0.00	2.0
	Week 48	67	10.76	0.90	8.8	10.80	12.5	67	-0.03	1.06	-2.5	0.10	2.6
	Week 50	66	10.95	0.68	9.3	11.00	12.2	66	0.16	0.85	-2.1	0.20	2.2
	Week 52	65	10.89	0.71	9.6	11.00	12.6	65	0.11	0.83	-2.2	0.13	1.7
	End of Follow-Up	74	10.51	0.98	8.2	10.45	12.7	74	-0.30	0.98	-2.6	-0.47	2.6

FAS：最大の解析対象集団、Hb：ヘモグロビン、HD：血液透析、Max：最大値、Min：最小値、SD：標準偏差
The baseline Hb level is defined as the mean of all Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0.
Screening - X: the Xth last Hb level of scheduled visit during screening period.
Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.2.2/1



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

FAS：最大の解析対象集団、Hb：ヘモグロビン、HD：血液透析、SD：標準偏差
Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Figure 14.2.2/1

図 2.7.3.3-10 Hb 値（平均値±SD）の推移（HD、試験 19352、FAS）

2.7.3.3.2.2.3　　レスポンダー割合（HD 患者）

国内第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅱ相試験でのそれぞれのレスポンダーの定義は 2.7.3.1.3 参照。

切替え維持試験

試験 16208（第Ⅱ相試験）

試験 16208 において、目標 Hb 値の基準 1（10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下）により定義したレスポンダーの割合は、全モリデュスタット群 30.3%〔33／109 例；開始用量 25mg 群 43.3%（13／30 例）、50mg 群 22.2%（6／27 例）、75m 群 18.8%（6／32 例）、150mg 群 40.0%（8／20 例）〕、エポエチン群 48.7%（19／39 例）であった。また、目標 Hb 値の基準 2（9.5g/dL 以上 11.5g/dL 以下）により定義したレスポンダーの割合は、全モリデュスタット群 58.7%〔64 例（分母は基準 1 の場合と同じ。以下同様）；開始用量 25mg 群 66.7%（20 例）、50mg 群 51.9%（14 例）、75m 群 53.1%（17 例）、150mg 群 65.0%（13 例）〕、エポエチン群 82.1%（32 例）であった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.2.1/27）。

貧血改善試験

試験 19351（第Ⅲ相試験）

試験 19351 では、レスポンダー割合を主要評価項目とした。試験 19351 の FAS のモリデュスタット群（25 例）において、Hb 値に基づくレスポンダー割合は 56.0%（14／25 例）であった（表 2.7.3.3-17）。レスポンダーの 3 つの基準のうち、基準 1 及び基準 2 を満たす被験者の割合が低かった。基準 1 及び基準 2 の定義から、評価期間より前に中止した被験者はこれらの基準を満たさないと判断するため、多くの被験者が評価期間前に中止したことが影響したと考えた。PPS の解析では評価期間中に 2 つ以上の Hb 値が得られなかった被験者は除外された（PPS からの除外理由は、全例が「評価期間中に 2 つ以上の Hb 値が得られなかった」であった）。PPS における、レスポンダー割合は 77.8%（14／18 例）であった（表 2.7.3.3-18）。

切替え維持試験

試験 19352（第Ⅲ相試験）

試験 19352 において、レスポンダー割合は、モリデュスタット群 57.5%、ダルベポエチン群 73.7%であり、その群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の点推定値は－16.4%（両側 95%CI：－29.1～－3.8）であった（表 2.7.3.3-17）。レスポンダーの 3 つの基準のうち、基準 1 及び基準 2 を満たす被験者の割合がモリデュスタット群で低かった。基準 1 及び基準 2 の定義から、評価期間より前に中止した被験者はこれらの基準を満たさないと判断するため、モリデュスタット群でダルベポエチン群と比べ多くの被験者が評価期間前に中止したことが影響したと考えた。PPS の解析では評価期間中に 2 つ以上の Hb 値が得られなかった被験者はいずれの群からも除外された（PPS からの除外理由のうち、モリデュスタット群 31／32 例、ダルベポエチン群全例が「評価期間中に 2 つ以上の Hb 値が得られなかった」であった）。PPS における、レスポンダー割合は、モリデュスタット群 72.7%（88／121 例）、ダルベポエチン群 83.6%（56／67 例）であった（表 2.7.3.3-18）。

表 2.7.3.3-17 Hb 値に基づくレスポンダー割合（HD、試験 19351、試験 19352、FAS）

試験19351（貧血改善試験、評価期間：第21、22、23及び24週）

Response Criterion [a]	Actual treatment	Responder n/N (%)[b]	(95% CI)[c]
Responder	Molidustat	14/ 25 (56.0)	(34.9, 75.6)
Response criterion 1	Molidustat	14/ 25 (56.0)	(34.9, 75.6)
Response criterion 2	Molidustat	16/ 25 (64.0)	(42.5, 82.0)
Response criterion 3	Molidustat	20/ 25 (80.0)	(59.3, 93.2)

試験19352（切替え維持試験、評価期間：第33、34、35及び36週）

Response Criterion [a]	Actual treatment	Responder n/N (%)[b]	(95% CI)[c]	Molidustat - Darbepoetin Difference (95% CI)[d]
Responder	Molidustat	88/153 (57.5)	(49.3, 65.5)	-16.4(-29.1, -3.8)
	Darbepoetin alfa	56/ 76 (73.7)	(62.3, 83.1)	
Response criterion 1	Molidustat	89/153 (58.2)	(49.9, 66.1)	-15.8 (-28.5, -3.1)
	Darbepoetin alfa	56/ 76 (73.7)	(62.3, 83.1)	
Response criterion 2	Molidustat	98/153 (64.1)	(55.9, 71.6)	-15.1 (-27.1, -3.1)
	Darbepoetin alfa	60/ 76 (78.9)	(68.1, 87.5)	
Response criterion 3	Molidustat	137/153 (89.5)	(83.6, 93.9)	-9.2 (-14.8, -3.7)
	Darbepoetin alfa	75/ 76 (98.7)	(92.9, 100.0)	

CI：信頼区間、ESA：赤血球造血刺激因子製剤、FAS：最大の解析対象集団、Hb：ヘモグロビン、HD：血液透析

a Response criterion 1: Mean of the Hb levels during the evaluation period is in the target range >= 10.0 and < 12.0 g/dL (the subject must have at least 2 of the 4 Hb levels during the evaluation period)

a Response criterion 2: >=50% of the Hb levels during the evaluation period are in the target range >= 10.0 and < 12.0 g/dL (the subject must have at least 2 of the 4 Hb levels during the evaluation period)

a Response criterion 3: No rescue treatment up to the end of the evaluation period

a Responder: Defined as a subject who meets all of the criteria

b n/N = Number of responders / number of subjects in the analyses set

c 95% CI: The two-sided 95% confidence intervals estimated by Clopper-Pearson exact method

d 95% CI: The two-sided 95% confidence intervals estimated by Mantel-Haenszel weights stratified by prior thromboembolic events recorded in IxRS and previous ESA dose group(low/high) recorded in IxRS

Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.1/2、5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.2.2/1

表 2.7.3.3-18 Hb 値に基づくレスポンダー割合（HD、試験 19351、試験 19352、PPS）

試験19351（貧血改善試験、評価期間：第21、22、23及び24週）

Response Criterion [a]	Actual treatment	Responder n/N (%)[b]	(95% CI)[c]
Responder	Molidustat	14/ 18 (77.8)	(52.4, 93.6)
Response criterion 1	Molidustat	14/ 18 (77.8)	(52.4, 93.6)
Response criterion 2	Molidustat	16/ 18 (88.9)	(65.3, 98.6)
Response criterion 3	Molidustat	18/ 18 (100.0)	(81.5, 100.0)

試験19352（切替え維持試験、評価期間：第33、34、35及び36週）

Response Criterion [a]	Actual treatment	Responder n/N (%)[b]	(95% CI)[c]	Molidustat - Darbepoetin Difference (95% CI)[d]
Responder	Molidustat	88/121 (72.7)	(63.9, 80.4)	-11.4(-23.4, 0.6)
	Darbepoetin alfa	56/ 67 (83.6)	(72.5, 91.5)	
Response criterion 1	Molidustat	89/121 (73.6)	(64.8, 81.2)	-10.4 (-22.4, 1.6)
	Darbepoetin alfa	56/ 67 (83.6)	(72.5, 91.5)	
Response criterion 2	Molidustat	97/121 (80.2)	(71.9, 86.9)	- 9.9 (-20.2, 0.5)
	Darbepoetin alfa	60/ 67 (89.6)	(79.7, 95.7)	
Response criterion 3	Molidustat	121/121 (100.0)	(97.0, 100.0)	0 (N.C)
	Darbepoetin alfa	67/ 67 (100.0)	(94.6, 100.0)	

CI：信頼区間、ESA：赤血球造血刺激因子製剤、Hb：ヘモグロビン、HD：血液透析、N.C：not cleared、PPS：治験実施計画書に適合した対象集団
a Response criterion 1: Mean of the Hb levels during the evaluation period is in the target range >= 10.0 and < 12.0 g/dL (the subject must have at least 2 of the 4 Hb levels during the evaluation period)
a Response criterion 2: >=50% of the Hb levels during the evaluation period are in the target range >= 10.0 and < 12.0 g/dL (the subject must have at least 2 of the 4 Hb levels during the evaluation period)
a Response criterion 3: No rescue treatment up to the end of the evaluation period
a Responder: Defined as a subject who meets all of the criteria
b n/N = Number of responders / number of subjects in the analyses set
c 95% CI: The two-sided 95% confidence intervals estimated by Clopper-Pearson exact method
d 95% CI: The two-sided 95% confidence intervals estimated by Mantel-Haenszel weights stratified by prior thromboembolic events and previous ESA dose group(low/high)
Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.1/5、5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.2.2/2

2.7.3.3.2.2.4 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（HD 患者）

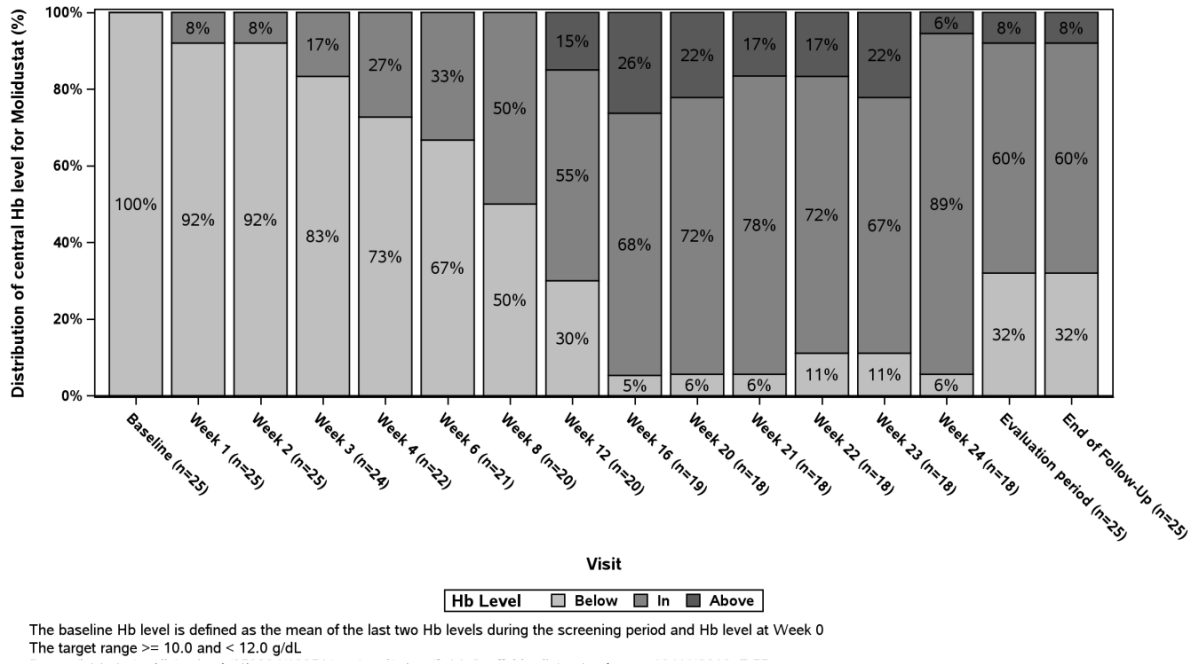
貧血改善試験

試験 19351（第Ⅲ相試験）

試験 19351 において、評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）の被験者の割合は 60.0%であり、目標 Hb 値の上限以上は 8.0%、下限未満は 32.0%であった（表 2.7.3.3-19）。

試験 19351 における Hb 値が目標 Hb 値内の被験者の割合は、第 1 週から第 16 週にかけて経時的に上昇し、第 23 週まで比較的安定して 67%～78%で推移し、第 24 週では 89%（16／18 例）であった。目標 Hb 値の下限未満の被験者の割合は、第 1 週から第 16 週にかけて低下し、第 16 週から第 24 週までの各来院時では安定して低く 5%～11%（1～2 例）であった。目標 Hb 値の上限以上の被験者の割合は、第 8 週までは認められず、第 12 週から第 23 週までの各来院時では 15%～26%を推移し、第 24 週では 6%（1／18 例）であった（図 2.7.3.3-11）。

第 16 週から第 23 週まで Hb 値が目標範囲の上限を上回っている被験者が約 20%の被験者でみられたことの詳細は 2.7.3.4 に示す。



FAS：：最大の解析対象集団、Hb：ヘモグロビン、HD：血液透析
Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Figure 14.2.2/6

図 2.7.3.3-11　各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（HD、試験 19351、FAS）

表 2.7.3.3-19 各来院時の平均 Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（HD、試験 19351、FAS）

Visit	Hb Level	Molidustat (N=25)
Baseline	n	25
	Below	25 (100.0%)
	In	0 (0.0%)
	Above	0 (0.0%)
Week 1	n	25
	Below	23 (92.0%)
	In	2 (8.0%)
	Above	0 (0.0%)
Week 2	n	25
	Below	23 (92.0%)
	In	2 (8.0%)
	Above	0 (0.0%)
Week 3	n	24
	Below	20 (83.3%)
	In	4 (16.7%)
	Above	0 (0.0%)
Week 4	n	22
	Below	16 (72.7%)
	In	6 (27.3%)
	Above	0 (0.0%)
Week 6	n	21
	Below	14 (66.7%)
	In	7 (33.3%)
	Above	0 (0.0%)
Week 8	n	20
	Below	10 (50.0%)
	In	10 (50.0%)
	Above	0 (0.0%)
Week 12	n	20
	Below	6 (30.0%)
	In	11 (55.0%)
	Above	3 (15.0%)
Week 16	n	19
	Below	1 (5.3%)
	In	13 (68.4.%)
	Above	5 (26.3%)
Week 20	n	18
	Below	1 (5.6%)
	In	13 (72.2%)
	Above	4 (22.2%)
Week 21	n	18
	Below	1 (5.6%)
	In	14 (77.8%)
	Above	3 (16.7%)
Week 22	n	18
	Below	2 (11.1%)
	In	13 (72.2%)
	Above	3 (16.7%)
Week 23	n	18
	Below	2 (11.1%)
	In	12 (66.7%)
	Above	4 (22.2%)
Week 24	n	18
	Below	1 (5.6%)
	In	16 (88.9%)
	Above	1 (5.6%)
Evaluation period	n	25
	Below	8 (32.0%)
	In	15 (60.0%)
	Above	2 (8.0%)
End of Follow-Up	n	25
	Below	8 (32.0%)
	In	15 (60.0%)
	Above	2 (8.0%)

FAS：最大の解析対象集団、Hb：ヘモグロビン、HD：血液透析
The target range >= 10.0 and < 12.0 g/dL
n: The number of subjects who had a valid Hb level
The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0.
Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.2/14

切替え維持試験

試験 16208（第Ⅱ相）

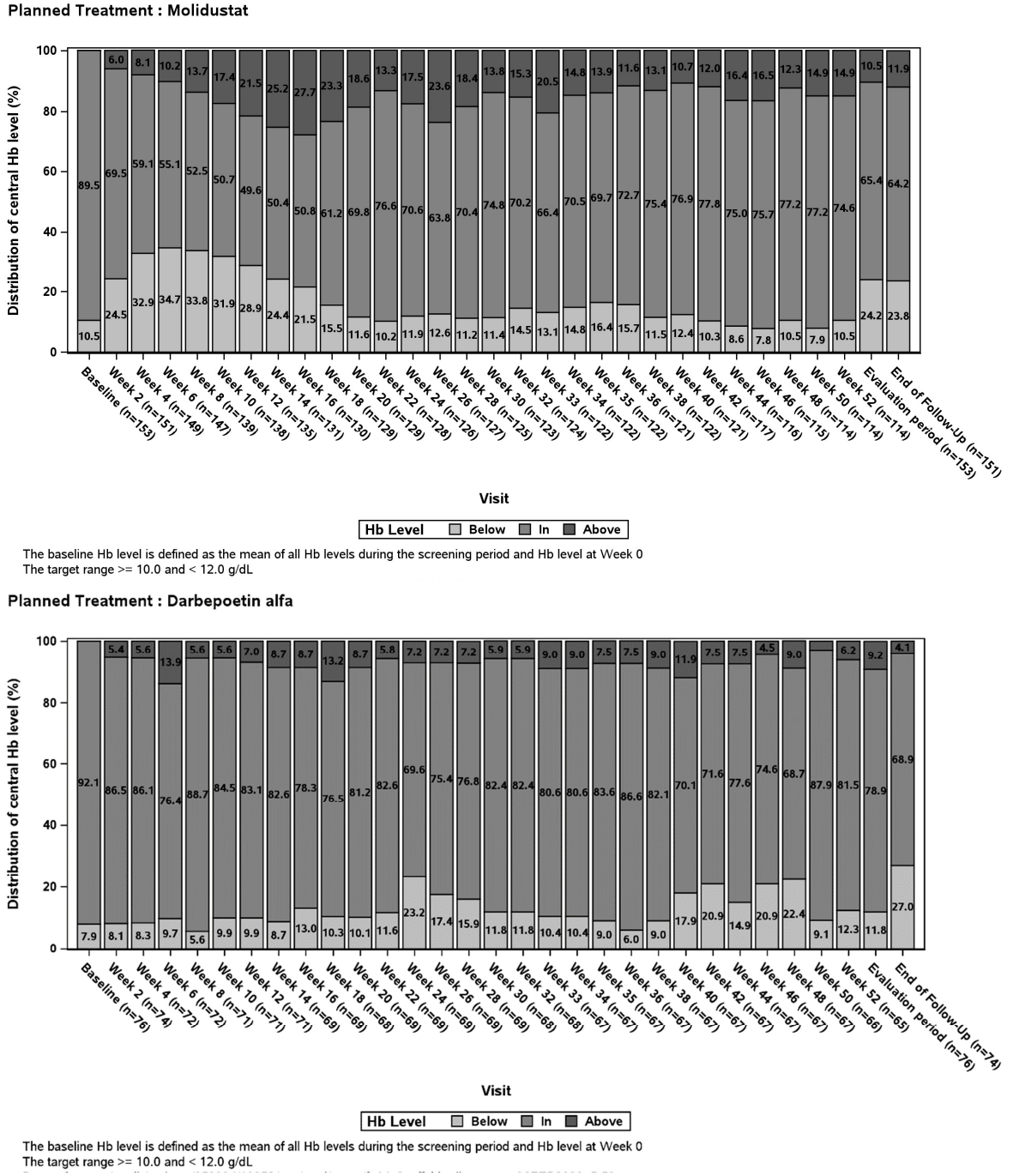
試験 16208 のモリデュスタット群（開始用量群別）及びエポエチン群における、各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合について、目標 Hb 値の基準 1（10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下）で評価した場合の分布図を図 2.7.3.6-7 に、基準 2（9.5g/dL 以上 11.5g/dL 以下）で評価した場合の分布図を図 2.7.3.6-8 に示した。評価期間中に目標 Hb 値内〔基準 1（10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下）〕であった被験者の割合は開始用量 25mg 群 43.8%（14／44 例）、50mg 群 25.9%（7／40 例）、75mg 群 25%（8／44 例）、150mg 群 40%（8／29 例）、エポエチン群 51.3%（20／42 例）であった(5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.2.1/45)。

試験 19352（第Ⅲ相）

試験 19352 において、モリデュスタット群では、評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）の被験者の割合は 65.4%であり、目標 Hb 値の上限（12.0g/dL）以上は 10.5%、下限（10.0g/dL）未満は 24.2%であった。ダルベポエチン群では、評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内の被験者の割合は 78.9%であり、目標 Hb 値の上限以上は 9.2%、下限未満は 11.8%であった（表 2.7.3.3-20）。

モリデュスタット群では、Hb 値が目標 Hb 値内の被験者の割合は第 16 週にかけて減少し、目標 Hb 値下限未満及び上限以上の被験者の割合がいずれも増加する傾向がみられたが、第 18 週から第 52 週までは Hb 値が目標 Hb 値内の被験者の割合は 61.2%～77.8%であった。ダルベポエチン群では、Hb 値が目標 Hb 値内の被験者の割合は、第 2 週以降第 52 週まで 68.7%～88.7%であった（図 2.7.3.3-12）。

モリデュスタット群で第 2 週から 16 週まで Hb 値が目標範囲の下限を下回っている被験者の割合が 20%以上にみられ、ダルベポエチン群に比べ多くみられたことの詳細、及び第 12 週から 18 週まで Hb 値が目標範囲の上限を上回っている被験者の割合が 20%以上にみられ、ダルベポエチン群に比べ多くみられたことの詳細は 2.7.3.4 に示す。



FAS：最大の解析対象集団、Hb：ヘモグロビン、HD：血液透析
Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Figure 14.2.2/6

図 2.7.3.3-12 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（HD、試験 19352、FAS）

表 2.7.3.3-20 各来院時の平均 Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（HD、試験 19352、FAS）

Visit	Hb Level	Molidustat (N=153)	Darbepoetin alfa (N=76)
Baseline	n	153	76
	Below	16 (10.5%)	6 (7.9%)
	In	137 (89.5%)	70 (92.1%)
	Above	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 2	n	151	74
	Below	37 (24.5%)	6 (8.1%)
	In	105 (69.5%)	64 (86.5%)
	Above	9 (6.0%)	4 (5.4%)
Week 4	n	149	72
	Below	49 (32.9%)	6 (8.3%)
	In	88 (59.1%)	62 (86.1%)
	Above	12 (8.1%)	4 (5.6%)
Week 6	n	147	72
	Below	51 (34.7%)	7 (9.7%)
	In	81 (55.1%)	55 (76.4%)
	Above	15 (10.2%)	10 (13.9%)
Week 8	n	139	71
	Below	47 (33.8%)	4 (5.6%)
	In	73 (52.5%)	63 (88.7%)
	Above	19 (13.7%)	4 (5.6%)
Week 10	n	138	71
	Below	44 (31.9%)	7 (9.9%)
	In	70 (50.7%)	60 (84.5%)
	Above	24 (17.4%)	4 (5.6%)
Week 12	n	135	71
	Below	39 (28.9%)	7 (9.9%)
	In	67 (49.6%)	59 (83.1%)
	Above	29 (21.5%)	5 (7.0%)
Week 14	n	131	69
	Below	32 (24.4%)	6 (8.7%)
	In	66 (50.4%)	57 (82.6%)
	Above	33 (25.2%)	6 (8.7%)
Week 16	n	130	69
	Below	28 (21.5%)	9 (13.0%)
	In	66 (50.8%)	54 (78.3%)
	Above	36 (27.7%)	6 (8.7%)
Week 18	n	129	68
	Below	20 (15.5)	7 (10.3)
	In	79 (61.2)	52 (76.5)
	Above	30 (23.3)	9 (13.2)
Week 20	n	129	69
	Below	15 (11.6%)	7 (10.1%)
	In	90 (69.8%)	56 (81.2%)
	Above	24 (18.6%)	6 (8.7%)
Week 22	n	128	69
	Below	13 (10.2%)	8 (11.6%)
	In	98 (76.6%)	57 (82.6%)
	Above	17 (13.3%)	4 (5.8%)
Week 24	n	126	69
	Below	15 (11.9%)	16 (23.2%)
	In	89 (70.6%)	48 (69.6%)
	Above	22 (17.5%)	5 (7.2%)
Week 26	n	127	69
	Below	16 (12.6%)	12 (17.4%)
	In	81 (63.8%)	52 (75.4%)
	Above	30 (23.6%)	5 (7.2%)
Week 28	n	125	69
	Below	14 (11.2%)	11 (15.9%)
	In	88 (70.4%)	53 (76.8%)
	Above	23 (18.4%)	5 (7.2%)
Week 30	n	123	68
	Below	14 (11.4%)	8 (11.8%)
	In	92 (74.8%)	56 (82.4%)
	Above	17 (13.8%)	4 (5.9%)

表 2.7.3.3-20 各来院時の平均 Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（HD、試験 19352、FAS）（続き）

Visit	Hb Level	Molidustat (N=153)	Darbepoetin alfa (N=76)
Week 32	n	124	68
	Below	18 (14.5%)	8 (11.8%)
	In	87 (70.2%)	56 (82.4%)
	Above	19 (13.3%)	4 (5.9%)
Week 34	n	122	67
	Below	18 (14.8%)	7 (10.4%)
	In	86 (70.5%)	54 (80.6%)
	Above	18 (14.8%)	6 (9.0%)
Week 35	n	122	67
	Below	20 (16.4%)	6 (9.0%)
	In	85 (69.7%)	56 (83.6%)
	Above	17 (13.9%)	5 (7.5%)
Week 36	n	121	67
	Below	19 (15.7%)	4 (6.0%)
	In	88 (72.7%)	58 (86.6%)
	Above	14 (11.6%)	5 (7.5%)
Week 38	n	122	67
	Below	14 (11.5%)	6 (9.0%)
	In	92 (75.4%)	55 (82.1%)
	Above	16 (13.1%)	6 (9.0%)
Week 40	n	121	67
	Below	15 (12.4%)	12 (17.9%)
	In	93 (76.9%)	47 (70.1%)
	Above	13 (10.7%)	8 (11.9%)
Week 42	n	117	67
	Below	12 (10.3%)	14 (20.9%)
	In	91 (77.8%)	48 (71.6%)
	Above	14 (12.0%)	5 (7.5%)
Week 44	n	116	67
	Below	10 (8.6%)	10 (14.9%)
	In	87 (75.0%)	52 (77.6%)
	Above	19 (16.4%)	5 (7.5%)
Week 46	n	115	67
	Below	9 (7.8%)	14 (20.9%)
	In	87 (75.7%)	50 (74.6%)
	Above	19 (16.5%)	3 (4.5%)
Week 48	n	114	67
	Below	12 (10.5%)	15 (22.4%)
	In	88 (77.2%)	46 (68.7%)
	Above	14 (12.3%)	6 (9.0%)
Week 50	n	114	66
	Below	9 (7.9%)	6 (9.1%)
	In	88 (77.2%)	58 (87.9%)
	Above	17 (14.9%)	2 (3.0%)
Week 52	n	114	65
	Below	12 (10.5%)	8 (12.3%)
	In	85 (74.6%)	53 (81.5%)
	Above	17 (14.9%)	4 (6.2%)
Evaluation period	n	153	76
	Below	37 (24.2%)	9 (11.8%)
	In	100 (65.4%)	60 (78.9%)
	Above	16 (10.5%)	7 (9.2%)
End of Follow-Up	n	151	74
	Below	36 (23.8%)	20 (27.0%)
	In	97 (64.2%)	51 (68.9%)
	Above	18 (11.9%)	3 (4.1%)

The target range >= 10.0 and < 12.0 g/dL
n: The number of subjects who had a valid Hb level
The baseline Hb level is defined as the mean of all Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.2.2/6

2.7.3.3.2.2.5 投与初期における Hb 値の上昇速度（HD-c 患者：試験 19351）

試験 19351 では、第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度を、主要評価項目とした。第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値のベースラインからの上昇速度の平均値は、－0.030g/dL/週（両側 95%CI：－0.1683～0.1079）であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.1/1）。

また、試験 19351 では、スクリーニング期間中に想定外の Hb 値の低下が認められたため（表 2.7.3.3-15 参照）、試験開始前に定義していたベースライン値（スクリーニング期間の最後の 2 回、及び第 0 週の Hb 値の平均値）に替えて第 0 週の Hb 値を用いた場合の Hb 値の上昇速度を追加解析した。第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値の第 0 週からの上昇速度の平均値は、0.080g/dL/週（両側 95％CI：－0.0527～0.2129）であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.3/7）。

第 4 週までの最初の用量変更時における Hb 値のベースライン及び第 0 週からの上昇速度の平均値は、それぞれ－0.030g/dL/週（両側 95%CI：－0.1668～0.1074）及び 0.094g/dL/週（両側 95%CI：－0.0383～0.2265）であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.2/1、14.2.3/8）。

第 8 週の Hb 値のベースライン及び第 0 週からの上昇速度の平均値は、それぞれ 0.091g/dL/週（両側 95%CI：0.0284～0.1541）及び 0.143g/dL/週（両側 95%CI：0.0779～0.2084）であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.3/2、14.2.3/13）。

2.7.3.3.2.2.6 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値の下限以上を少なくとも 1 回達成した被験者の累積割合（HD-c 患者：試験 19351）

試験 19351 において、Hb 値が目標 Hb 値の下限（10.0g/dL）以上を達成した被験者の累積割合は、第 12 週に 50%を上回って 64.0%（16／25 例）となり、第 20 週には 76.0%（19／25 例）となった後、評価期間（第 21、22、23 及び 24 週）には変わらなかった（表 2.7.3.3-21）。

表 2.7.3.3-21 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値の下限以上を少なくとも 1 回達成した被験者の累積割合（HD、試験 19351、FAS）

Visit	Molidustat N=25 (100%)
Baseline	0
Week 1	2 (8.0%)
Week 2	3 (12.0%)
Week 3	5 (20.0%)
Week 4	7 (28.0%)
Week 6	9 (36.0%)
Week 8	11 (44.0%)
Week 12	16 (64.0%)
Week 16	18 (72.0%)
Week 20	19 (76.0%)
Week 21	19 (76.0%)
Week 22	19 (76.0%)
Week 23	19 (76.0%)
Week 24	19 (76.0%)
End of Follow-Up	21 (84.0%)

The target range >= 10.0 and < 12.0 g/dL
The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.2/3

2.7.3.3.2.2.7 切替え初期における Hb 値の上昇速度（HD-m 患者：試験 19352）

切替え初期における Hb 値の上昇速度について、切替え維持試験での投与開始から第 8 週までの各来院時に着目して検討した。

試験 19352 において、第 8 週までの治験薬投与期間における各来院間隔の Hb 値の上昇速度の平均値の範囲は、モリデュスタット群では－0.079g/dL/週（第 2 週から第 4 週）～－0.005g/dL/週（第 6 週から第 8 週）であった。また、ダルベポエチン群では－0.009g/dL/週（第 2 週から第 4 週）～0.048g/dL/週（第 4 週から第 6 週）であった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.2.3/1）。第 8 週の Hb 値のベースラインからの上昇速度の平均値は、モリデュスタット群－0.030g/dL/週（両側 95％CI：－0.0577～－0.0020）、ダルベポエチン群 0.021g/dL/週（両側 95％CI：－0.0041～0.0463）であった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.2.3/2）。

2.7.3.3.2.2.8 緊急治療により中止した被験者

貧血改善試験

試験 19351（第Ⅲ相）

試験 19351 で緊急治療により試験を中止した被験者は 5 例（いずれもモリデュスタット群）であった。緊急治療を実施した被験者の詳細を表 2.7.3.3-22 に示す。

緊急治療を受けた被験者 5 例のうち、緊急治療の前の最後（緊急治療の同日又は緊急治療の直前の治験実施医療機関受診日）に治験実施医療機関で測定された Hb 値が 8.0g/dL 未満であったのは 3 例で、そのうち Hb 値が 7.5g/dL 未満であったのは 2 例であった。最後に治験実施医療機関で測定された Hb 値が 8.0g/dL 以上であったにもかかわらず、緊急治療を受けた被験者は 2 例いたが、うち 1 例は、緊急治療前の最後に治験実施医療機関で測定された Hb 値が 8.0g/dL であり、治験責任医師の判断で緊急治療が実施された。緊急治療前の最後に治験実施医療機関で測定された Hb 値が 8.8g/dL であった 1 例は、自覚症状（めまい、失神）を有しており、治験責任医師の判断で緊急治療が実施された。

いずれの被験者も治験薬投与開始後 8 週時点までに ESA による緊急治療を受け、治験実施計画書の規定に従い試験を中止した。重篤な有害事象又は高度の有害事象の報告はなかった。投与中止までの最大用量別の被験者数は 75mg が 4 例、100mg が 1 例であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Listing 16.2.5/4）。緊急治療が必要となる要因を検討するために、緊急治療を受けた集団と受けなかった集団の背景因子を比較した結果、緊急治療が必要となる要因の一つとして、治験薬割当て前の ESA の投与量が多いことが関与していることが示唆された。本来、本試験の評価対象である「未治療の患者」により類似していると考えられる治験薬割当て前の ESA 投与量が比較的少ない被験者の多くで、適切な Hb 値の上昇がみられたことから、本来の評価の対象である「未治療の患者」に対して、貧血改善効果を発揮することが示唆された（2.7.3.2.2.3）。

表 2.7.3.3-22 緊急治療を実施した被験者（HD、試験 19351）

モリデュスタット群

Study Identifier: 19351
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Molidustat
Date of First Exposure to Treatment: 16APR2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 16MAY2018 (31)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
EPOGIN	[redacted]2018 (29)	Screening	19FEB2018 (-56)	11.8	12
		Unscheduled	12MAR2018 (-35)	10.9	
		Screening	02APR2018 (-14)	9.9	10
		Screening	09APR2018 (-7)	8.9	9.1
		Week 0	16APR2018 (1)	9.1	9.4
		Week 1	23APR2018 (8)	8.2	8.3
		Week 2	27APR2018 (12)		8.6
		Week 2	30APR2018 (15)	7.7	
		Week 3	07MAY2018 (22)	7.6	7.9
		Week 4	14MAY2018 (29)	7.7	8
		PREMATURE DISCONTINUATION	16MAY2018 (31)	8.2	9.6
		End of Follow-Up	13JUN2018 (59)	10.3	

Study Identifier: 19351
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Molidustat
Date of First Exposure to Treatment: 02MAR2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 26MAR2018 (25)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
NESP	[redacted]2018 (22)	Unscheduled	09FEB2018 (-21)	9.6	
		Unscheduled	12FEB2018 (-18)	9.3	
		Screening	16FEB2018 (-14)	9.3	8.9
		Screening	19FEB2018 (-11)	9.5	9.1
		Week 0	02MAR2018 (1)	9.3	9.2
		Week 1	09MAR2018 (8)	8.4	8
		Week 2	16MAR2018 (15)	7.9	7.8
		Week 3	23MAR2018 (22)	8.1	7.8
		PREMATURE DISCONTINUATION	26MAR2018 (25)	8.2	8
		End of Follow-Up	23APR2018 (53)	9.9	

表 2.7.3.3-22 緊急治療を実施した被験者（HD、試験 19351）（続き）

Study Identifier: 19351
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Molidustat
Date of First Exposure to Treatment: 12MAR2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 04APR2018 (24)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
EPOETIN ALFA	[redacted]2018 (15)	Screening	16FEB2018 (-24)	10.7	11
		Screening	26FEB2018 (-14)	10.2	10.4
		Screening	05MAR2018 (-7)	9.5	9.5
		Week 0	12MAR2018 (1)	8.6	8.7
		Week 1	19MAR2018 (8)	8.4	8.3
		Week 2	26MAR2018 (15)	7.5	6.9
		PREMATURE DISCONTINUATION	04APR2018 (24)	7.5	7.4
		End of Follow-Up	02MAY2018 (52)	8.9	

Study Identifier: 19351
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Molidustat
Date of First Exposure to Treatment: 02APR2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 21MAY2018 (50)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
NESP	[redacted]2018 (43)	Screening	16FEB2018 (-45)	11.3	11.6
		Unscheduled	26FEB2018 (-35)	10.5	
		Unscheduled	05MAR2018 (-28)	10.3	
		Unscheduled	12MAR2018 (-21)	10.1	
		Screening	19MAR2018 (-14)	9.9	9.9
		Screening	26MAR2018 (-7)	9.7	9.4
		Week 0	02APR2018 (1)	8.6	8.5
		Week 1	09APR2018 (8)	9	9.2
		Week 2	16APR2018 (15)	8.6	8.8
		Week 3	23APR2018 (22)	8.6	8.8
		Week 4	30APR2018 (29)	8.3	8.4
		Week 6	14MAY2018 (43)	8.9	8.8
		PREMATURE DISCONTINUATION	21MAY2018 (50)	9.4	9.5
		End of Follow-Up	18JUN2018 (78)	10.3	

表 2.7.3.3-22 緊急治療を実施した被験者（HD、試験 19351）（続き）

Study Identifier: 19351
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Molidustat
Date of First Exposure to Treatment: 12MAR2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 04APR2018 (24)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
EPOGIN	[redacted]2018 (22)	Screening	19FEB2018 (-21)	8.9	9.1
		Screening	26FEB2018 (-14)	8.6	8.6
		Screening	05MAR2018 (-7)	7.9	7.9
		Week 0	12MAR2018 (1)	7.7	7.7
		Week 1	19MAR2018 (8)	7.3	7.4
		Week 2	26MAR2018 (15)	7.4	7.4
		Week 3	02APR2018 (22)	6.8	6.4
		PREMATURE DISCONTINUATION	04APR2018 (24)	7.1	6.6
		End of Follow-Up	07MAY2018 (57)	8.3	

Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Listing 16.2.4/13, Listing 16.2.5/3, Listing 16.2.6/1

切替え維持試験

試験 19352（第Ⅲ相）

試験 19352 で緊急治療により試験中止となった被験者は 18 例であった。緊急治療を実施した被験者の詳細を表 2.7.3.3-23 に示す。

モリデュスタット群で緊急治療を受けた被験者 17 例のうち、緊急治療の前の最後（緊急治療の同日又は緊急治療の直前の治験実施医療機関受診日）に治験実施医療機関で測定された Hb 値が 8.0g/dL 未満であったのは 11 例で、そのうち Hb 値が 7.5g/dL 未満であったのは 6 例であった。最後に治験実施医療機関で測定された Hb 値が 8.0g/dL 以上であったにもかかわらず、緊急治療を受けた被験者は 6 例いたが、そのうち 2 例は自覚症状（全身倦怠感、狭心症状）を有しており治験責任医師の判断で緊急治療が実施された。他の 4 例においては、緊急治療前の最後に治験実施医療機関で測定された Hb 値（治験の規定外来院での採血を含む）が、それぞれ 8.0、8.0、8.0、8.1g/dL であり、治験責任医師の判断で緊急治療が実施された。緊急治療を受けたモリデュスタット群の被験者 17 例のうち、治験薬投与開始後 8 週時点までに 10 例が、治験薬投与開始後 12 週時点までに 13 例が緊急治療を受け、治験実施計画書の規定に従い試験を中止した。投与中止までの最大用量別の被験者数は 75mg が 2 例、100mg が 13 例、150mg が 1 例、200mg が 1 例であった（5.3.5.1.11 PH-41299/Listing 16.2.5.1/3）。

緊急治療による中止割合がモリデュスタット群でダルベポエチン群と比べ高かった理由として、モリデュスタット群で効果を発揮するまでの時間を要した一方で、本試験が切替え試験であったため、ダルベポエチン群では、前治療がダルベポエチンの場合は治験薬割付前とほぼ同一の用法・用量のダルベポエチンを投与されたこと、また前治療がダルベポエチン以外の ESA の場合であっても切替え前と同じく ESA であるダルベポエチンを引き続き投与するため、切替え直後も Hb 値が安定しやすかったことや、投与期間の用量調整の頻度がモリデュスタットは 4 週に 1 回、ダルベポエチンは 2 週に 1 回であり、投与群間での用量調整の間隔の違いが影響した可能性が考えられた。

モリデュスタット群で緊急治療を受けた 17 例のうち 15 例は ESA による緊急治療を受けており、それらの被験者においては、重篤な有害事象又は高度の有害事象の報告はなく、すべての被験者が追跡調査来院を終了した。その他の 2 例は赤血球輸血による緊急治療を受け、そのうち、Subject ID：[redacted] は、ワルファリンによる抗凝固療法中の症例で、緊急治療の直前にシャント閉塞に伴い 2 度のシャント再建術が施行されており、シャント再建術に伴う失血の影響が考えられた。また、もう 1 例の Subject ID：[redacted] は、貧血の悪化に伴い狭心症状を自覚するようになり、治験責任（分担）医師により不安定狭心症と診断された。緊急治療として赤血球輸血を実施した後に、冠動脈造影を施行したところ左前下行枝と右冠動脈に狭窄病変を認めた。患者背景及び冠動脈造影所見を考慮すると、潜在的に冠動脈硬化病変が存在していたところに、貧血が悪化したため狭心症状として顕在化したものと考えられた。赤血球輸血による緊急治療を行った約 10 日後に退院可能な状態となったため退院し、その約 2 ヵ月後に他院にて冠動脈バイパス術が施行された。

緊急治療が必要となる要因を検討するために、緊急治療を受けた集団と受けなかった集団の背景因子（人口統計学的特性、Hb 値、血清フェリチン値、トランスフェリン飽和度（TSAT）、透析歴、治験薬割当て前の ESA 投与量等）を比較したが、大きな違いはみられなかった（表 2.7.3.6-91、表 2.7.3.6-92）。なお、モリデュスタット群で、緊急治療を受けなかった集団における治験薬割付前の ESA の週当たりの平均投与量及び体重換算した週当たりの平均投与量は、エリスロポエチン製剤換算用量で 3297.8IU/週及び 56.9IU/週/kg、緊急治療を受けた集団では、4323.5IU/週及び 78.4IU/週/kg であった（表 2.7.3.6-93）。

同じく HD 患者での切替え試験である、国際共同第Ⅱ相試験（試験 16208）の開始用量 75mg 群で試験期間中に赤血球輸血をされた被験者は 3／44 例（6.8%）、緊急治療を目的とした ESA 投与をされた被験者は 0 例であった。対照群である、エポエチン群では試験期間中に赤血球輸血をされた被験者は 2／42 例（4.8%）、緊急治療を目的とした ESA 投与をされた被験者は 0 例であった。

臨床現場では、血液透析実施のため、通常、週 2～3 回は医療機関で医師による診察を受けることや、定期的に血液検査を受けることから、Hb 値の定期的なモニタリングが可能である。添付文書等で注意喚起をすることで、安全性上の大きな問題が生じる可能性は低いと考えた。

表 2.7.3.3-23 緊急治療を実施した被験者（HD、試験 19352）

モリデュスタット群

Study Identifier: 19352
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Molidustat
Date of First Exposure to Treatment: 20NOV2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 03JAN2019 (45)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
EPOGIN	[redacted]2018 (42)	Screening	30OCT2018 (-21)	11.5	11.5
		Screening	06NOV2018 (-14)	11	10.8
		Week 0	20NOV2018 (1)	10.3	10.3
		Week 2	04DEC2018 (15)	9.2	8.9
		Week 4	18DEC2018 (29)	8.7	8.7
		PREMATURE DISCONTINUATION	03JAN2019 (45)	8	7.9
		End of Follow-Up	29JAN2019 (71)	9.6	

Study Identifier: 19352
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Molidustat
Date of First Exposure to Treatment: 04SEP2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 27DEC2018 (115)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
NESP	[redacted]2018 (113)	Screening	31JUL2018 (-35)	9.8	9.7
		Screening	21AUG2018 (-14)	10.8	10.6
		Week 0	04SEP2018 (1)	10.1	10.1
		Week 2	18SEP2018 (15)	10.2	10.2
		Week 4	02OCT2018 (29)	9.9	9.8
		Week 6	16OCT2018 (43)	9.3	14.2
		Week 8	30OCT2018 (57)	8.8	8.8
		Week 10	13NOV2018 (71)	8.4	8.4
		Week 12	27NOV2018 (85)	10.7	8.3
		Week 14	11DEC2018 (99)	8.3	8.1
		Week 16	25DEC2018 (113)	10.4	6.9
		PREMATURE DISCONTINUATION	27DEC2018 (115)	9.3	
		End of Follow-Up	24JAN2019 (143)	10.4	

表 2.7.3.3-23 緊急治療の被験者リスト（HD、試験 19352）（続き）

Study Identifier: 19352
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Molidustat
Date of First Exposure to Treatment: 21AUG2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 15NOV2018 (87)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
NESP INJECTION PLASTIC SYRINGE	[redacted]2018 (85)	Screening	02AUG2018 (-19)	11.4	11.4
		Screening	07AUG2018 (-14)	11.2	11.2
		Week 0	18AUG2018 (-3)		11.1
		Week 0	21AUG2018 (1)	11	
		Week 2	01SEP2018 (12)		10.4
		Week 2	04SEP2018 (15)	9.9	
		Week 4	15SEP2018 (26)		10.4
		Week 4	18SEP2018 (29)	10.4	
		Week 6	29SEP2018 (40)		9.3
		Week 6	02OCT2018 (43)	9	
		Week 8	13OCT2018 (54)		9
		Week 8	16OCT2018 (57)	8.7	
		Week 10	27OCT2018 (68)		8.3
		Week 10	30OCT2018 (71)	8.3	
		Week 12	10NOV2018 (82)		7.6
		Week 12	13NOV2018 (85)	8.4	
		PREMATURE DISCONTINUATION	15NOV2018 (87)	8.4	8.2
		End of Follow-Up	13DEC2018 (115)	10.9	

表 2.7.3.3-23 緊急治療の被験者リスト（HD、試験 19352）（続き）

Study Identifier: 19352
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Molidustat
Date of First Exposure to Treatment: 03SEP2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 31OCT2018 (59)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
NESP	[redacted]2018 (57)	Screening	20AUG2018 (-14)	10.9	10.7
		Screening	27AUG2018 (-7)	11.1	11
		Week 0	03SEP2018 (1)	11.1	11.1
		Week 2	17SEP2018 (15)	9.9	9.8
		Week 4	01OCT2018 (29)	9.7	9.3
		Week 6	15OCT2018 (43)	8.7	8.6
		Week 8	29OCT2018 (57)	8	7.8
		PREMATURE DISCONTINUATION	31OCT2018 (59)	8.2	8
		End of Follow-Up	03DEC2018 (92)	9.3	

Study Identifier: 19352
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Molidustat
Date of First Exposure to Treatment: 02OCT2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 20NOV2018 (50)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
Packed red blood cells	[redacted]2018 (45)	Screening	11SEP2018 (-21)	10.8	10.8
		Screening	18SEP2018 (-14)	10.6	10.6
		Week 0	02OCT2018 (1)	10.4	10.4
		Week 2	16OCT2018 (15)	8.5	8.3
		Week 4	31OCT2018 (30)	7.3	7.3
		Week 6	13NOV2018 (43)	7.5	7.5
		PREMATURE DISCONTINUATION	20NOV2018 (50)	8.5	8.1
		End of Follow-Up	18DEC2018 (78)	8.3	

表 2.7.3.3-23 緊急治療の被験者リスト（HD、試験 19352）（続き）

Study Identifier: 19352
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Molidustat
Date of First Exposure to Treatment: 30OCT2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 06AUG2019 (281)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
NESP	[redacted]2019 (281)	Screening	18SEP2018 (-42)	11.1	10.8
		Screening	02OCT2018 (-28)	11	10.9
		Screening	18OCT2018 (-12)	11.1	11.1
		Week 0	30OCT2018 (1)	11	10.8
		Week 2	13NOV2018 (15)	10.7	10.5
		Week 4	27NOV2018 (29)	10	9.7
		Week 6	11DEC2018 (43)	9.8	9.6
		Week 8	25DEC2018 (57)	9.9	9.9
		Week 10	08JAN2019 (71)	9.9	9.7
		Week 12	22JAN2019 (85)	9.9	9.7
		Week 14	05FEB2019 (99)	10	9.6
		Week 16	19FEB2019 (113)	10.2	10
		Week 18	05MAR2019 (127)	9.9	9.6
		Week 20	19MAR2019 (141)	10	9.9
		Week 22	02APR2019 (155)	9.8	9.5
		Week 24	16APR2019 (169)	10	9.8
		Week 26	30APR2019 (183)	9.6	9.3
		Week 28	14MAY2019 (197)	9.8	9.6
		Week 30	28MAY2019 (211)	9.4	9.3
		Week 32	11JUN2019 (225)	9.5	9.5
		Week 33	18JUN2019 (232)	9.8	9.8
		Week 34	25JUN2019 (239)	8.9	8.8
		Week 35	02JUL2019 (246)	8.9	8.8
		Week 36	09JUL2019 (253)	9	8.8
		Week 38	23JUL2019 (267)	8.7	8.6
		PREMATURE DISCONTINUATION	06AUG2019 (281)	7.8	7.6
		End of Follow-Up	03SEP2019 (309)	8.3	

表 2.7.3.3-23 緊急治療の被験者リスト（HD、試験 19352）（続き）

Study Identifier: 19352
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Molidustat
Date of First Exposure to Treatment: 21AUG2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 22NOV2018 (94)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
NESP	[redacted]2018 (87)	Screening	31JUL2018 (-21)	11.2	11.1
		Screening	07AUG2018 (-14)	11	11
		Week 0	21AUG2018 (1)	11.3	11.4
		Week 2	04SEP2018 (15)	10.8	10.7
		Week 4	18SEP2018 (29)	9.8	9.9
		Week 6	02OCT2018 (43)	8.5	8.5
		Week 8	16OCT2018 (57)	8.2	8.2
		Week 10	30OCT2018 (71)	7.8	7.7
		Week 12	13NOV2018 (85)	7.4	7.2
		PREMATURE DISCONTINUATION	22NOV2018 (94)	7.6	7.5
		End of Follow-Up	25DEC2018 (127)	10.9	

Study Identifier: 19352
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Molidustat
Date of First Exposure to Treatment: 17SEP2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 17OCT2018 (31)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
NESP	[redacted]2018 (29)	Screening	03SEP2018 (-14)	9.4	9.2
		Screening	10SEP2018 (-7)	9.7	9.5
		Week 0	17SEP2018 (1)	9.6	9.5
		Week 2	01OCT2018 (15)	9.2	9.1
		Week 4	15OCT2018 (29)	11.1	5.6
		PREMATURE DISCONTINUATION	17OCT2018 (31)		8.2
		PREMATURE DISCONTINUATION	24OCT2018 (38)	7.9	
		End of Follow-Up	26NOV2018 (71)	8.8	
		Unscheduled	06FEB2019 (143)		10.5

表 2.7.3.3-23 緊急治療の被験者リスト（HD、試験 19352）（続き）

Study Identifier: 19352
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Molidustat
Date of First Exposure to Treatment: 15OCT2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 05DEC2018 (52)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
EPOGIN	[redacted]2018 (50)	Screening	01OCT2018 (-14)	10.9	10.7
		Screening	05OCT2018 (-10)	10.5	10.4
		Week 0	15OCT2018 (1)	11.1	10.9
		Week 2	29OCT2018 (15)	9.8	9.8
		Week 4	12NOV2018 (29)	8.7	8.8
		Week 6	26NOV2018 (43)	7.8	8
		PREMATURE DISCONTINUATION	05DEC2018 (52)	7.8	7.8
		End of Follow-Up	07JAN2019 (85)	8.9	

Study Identifier: 19352
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Molidustat
Date of First Exposure to Treatment: 29OCT2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 24DEC2018 (57)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
NESP	[redacted]2018 (50)	Screening	05OCT2018 (-24)	10.3	10.5
		Screening	15OCT2018 (-14)	10.2	10.4
		Week 0	26OCT2018 (-3)		9.8
		Week 0	29OCT2018 (1)	9.4	
		Week 2	09NOV2018 (12)		9.6
		Week 2	12NOV2018 (15)	8.8	
		Week 4	23NOV2018 (26)		8.7
		Week 4	26NOV2018 (29)	8.1	
		Week 6	07DEC2018 (40)		8
		Week 6	10DEC2018 (43)	7.3	
		PREMATURE DISCONTINUATION	21DEC2018 (54)		7.1
		PREMATURE DISCONTINUATION	24DEC2018 (57)	7.1	
		End of Follow-Up	21JAN2019 (85)	8	

表 2.7.3.3-23 緊急治療の被験者リスト（HD、試験 19352）（続き）

Study Identifier: 19352
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Molidustat
Date of First Exposure to Treatment: 30OCT2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 11DEC2018 (43)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
NESP	[redacted]2018 (43)	Screening	04OCT2018 (-26)	11	11
		Screening	16OCT2018 (-14)	11.1	10.9
		Week 0	30OCT2018 (1)	10.5	10.4
		Week 2	13NOV2018 (15)	9.6	9.4
		Week 4	27NOV2018 (29)	8.6	8.6
		PREMATURE DISCONTINUATION	11DEC2018 (43)	7.1	7
		End of Follow-Up	08JAN2019 (71)	8.6	

Study Identifier: 19352
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Molidustat
Date of First Exposure to Treatment: 16OCT2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 08DEC2018 (54)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
NESP	[redacted]2018 (52)	Screening	11SEP2018 (-35)	10.3	10.6
		Screening	09OCT2018 (-7)	10	10.2
		Week 0	16OCT2018 (1)	10.1	10.3
		Week 2	30OCT2018 (15)	9.4	9.5
		Week 4	13NOV2018 (29)	8.3	8.5
		Week 6	27NOV2018 (43)	7.4	7.8
		PREMATURE DISCONTINUATION	08DEC2018 (54)	7.6	7.6
		End of Follow-Up	08JAN2019 (85)	11.3	

表 2.7.3.3-23 緊急治療の被験者リスト（HD、試験 19352）（続き）

Study Identifier: 19352
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Molidustat
Date of First Exposure to Treatment: 12NOV2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 13MAY2019 (183)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
NESP INJECTION PLASTIC SYRINGE	[redacted]2019 (178)	Screening	29OCT2018 (-14)	10.4	10.2
		Screening	05NOV2018 (-7)	10.3	10.1
		Week 0	12NOV2018 (1)	10.2	10.1
		Week 2	26NOV2018 (15)	10.3	10.3
		Week 4	10DEC2018 (29)	10.5	10.6
		Week 6	24DEC2018 (43)	10.7	10.7
		Week 8	07JAN2019 (57)	11.2	10.9
		Week 10	21JAN2019 (71)	11.3	11
		Week 12	04FEB2019 (85)	11.1	11
		Week 14	18FEB2019 (99)	11.2	10.9
		Week 16	04MAR2019 (113)	11.2	10.7
		Week 18	18MAR2019 (127)	11.4	11.2
		Week 20	01APR2019 (141)	11.5	11.3
		Week 22	15APR2019 (155)	10.9	10.7
		Week 24	29APR2019 (169)	10.7	10.5
		Unscheduled	06MAY2019 (176)		7.3
		PREMATURE DISCONTINUATION	13MAY2019 (183)	7.7	7.3
		End of Follow-Up	10JUN2019 (211)	10.7	

表 2.7.3.3-23 緊急治療の被験者リスト（HD、試験 19352）（続き）

Study Identifier: 19352
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Molidustat
Date of First Exposure to Treatment: 12NOV2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 07JAN2019 (57)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
EPOGIN	[redacted]2019 (57)	Screening	15OCT2018 (-28)	10.5	10.6
		Screening	29OCT2018 (-14)	10.2	10.3
		Week 0	09NOV2018 (-3)		10.6
		Week 0	12NOV2018 (1)	9.8	
		Week 2	23NOV2018 (12)		10.2
		Week 2	26NOV2018 (15)	9.1	
		Week 4	07DEC2018 (26)		8.8
		Week 4	10DEC2018 (29)	8.5	
		Week 6	21DEC2018 (40)		8.1
		Week 6	24DEC2018 (43)	8.2	
		Week 8	04JAN2019 (54)		7.1
		PREMATURE DISCONTINUATION	07JAN2019 (57)	7.1	7.1
		End of Follow-Up	04FEB2019 (85)	10.6	

表 2.7.3.3-23 緊急治療の被験者リスト（HD、試験 19352）（続き）

Study Identifier: 19352
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Molidustat
Date of First Exposure to Treatment: 12NOV2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 28JAN2019 (78)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
Epoetin Alfa Biosimilar 1	[redacted]2019 (73)	Screening	29OCT2018 (-14)	11.9	11.7
		Screening	05NOV2018 (-7)	12	11.9
		Week 0	09NOV2018 (-3)		12.5
		Week 0	12NOV2018 (1)	11.5	
		Week 2	23NOV2018 (12)		11.7
		Week 2	26NOV2018 (15)	11.2	
		Week 4	07DEC2018 (26)		10.9
		Week 4	10DEC2018 (29)	10.2	
		Week 6	21DEC2018 (40)		9.9
		Week 6	24DEC2018 (43)	9.7	
		Week 8	04JAN2019 (54)		9
		Week 8	07JAN2019 (57)	9.4	
		Week 10	18JAN2019 (68)		8.9
		Week 10	21JAN2019 (71)	8.9	
		PREMATURE DISCONTINUATION	28JAN2019 (78)	8.8	8.5
		End of Follow-Up	25FEB2019 (106)	9.8	

表 2.7.3.3-23 緊急治療の被験者リスト（HD、試験 19352）（続き）

Study Identifier: 19352
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Molidustat
Date of First Exposure to Treatment: 01OCT2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 21NOV2018 (52)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
EPOGIN	[redacted]2018 (50)	Screening	10SEP2018 (-21)	10	10.1
		Screening	17SEP2018 (-14)	9.9	9.8
		Week 0	01OCT2018 (1)	9.3	9.2
		Week 2	15OCT2018 (15)	9.1	8.9
		Week 4	29OCT2018 (29)	8.2	8.1
		Week 6	12NOV2018 (43)	8.3	8.2
		PREMATURE DISCONTINUATION	21NOV2018 (52)	7.8	8.3
		End of Follow-Up	24DEC2018 (85)	9	

Study Identifier: 19352
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Molidustat
Date of First Exposure to Treatment: 26NOV2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 23JAN2019 (59)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
Packed red blood cells	[redacted]2019 (59)	Screening	03OCT2018 (-54)	10	10.3
		Screening	22OCT2018 (-35)	9.9	10.2
		Screening	12NOV2018 (-14)	9.9	10.2
		Week 0	26NOV2018 (1)	9.6	10
		Week 2	10DEC2018 (15)	9.7	10
		Week 4	26DEC2018 (31)	9.7	9.2
		Week 6	07JAN2019 (43)	9.1	8.9
		Week 8	21JAN2019 (57)	8.7	8.5
		PREMATURE DISCONTINUATION	23JAN2019 (59)	8.7	
		End of Follow-Up	25FEB2019 (92)	9.9	

表 2.7.3.3-23 緊急治療の被験者リスト（HD、試験 19352）（続き）

ダルベポエチン群

Study Identifier: 19352
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Darbepoetin alfa
Date of First Exposure to Treatment: 01OCT2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 08MAY2019 (220)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
EPOGIN	[redacted]2019 (220)	Screening	03SEP2018 (-28)	10.3	10.2
		Screening	17SEP2018 (-14)	10.5	10.5
		Week 0	28SEP2018 (-3)		10.1
		Week 0	01OCT2018 (1)	10.4	
		Week 2	12OCT2018 (12)		10.7
		Week 2	15OCT2018 (15)	10.8	
		Week 4	26OCT2018 (26)		10.5
		Week 4	29OCT2018 (29)	10.6	
		Week 6	09NOV2018 (40)		10.6
		Week 6	12NOV2018 (43)	10.3	
		Week 8	23NOV2018 (54)		10.4
		Week 8	26NOV2018 (57)	10.4	
		Week 10	07DEC2018 (68)		10.9
		Week 10	10DEC2018 (71)	10.5	
		Week 12	21DEC2018 (82)		10.9
		Week 12	24DEC2018 (85)	10.4	
		Week 14	04JAN2019 (96)		11.1
		Week 14	07JAN2019 (99)	10.7	
		Week 16	18JAN2019 (110)		10.8
		Week 16	21JAN2019 (113)	10.6	
		Week 18	01FEB2019 (124)		10.9
		Week 18	04FEB2019 (127)	10.8	
		Week 20	15FEB2019 (138)		8
		Week 20	18FEB2019 (141)	8.4	
		Week 22	01MAR2019 (152)		8.8
		Week 22	04MAR2019 (155)	9	
		Week 24	15MAR2019 (166)		8.9
		Week 24	18MAR2019 (169)	9.2	
		Week 26	29MAR2019 (180)		9.2
		Week 26	01APR2019 (183)	9	
		Week 28	12APR2019 (194)		9.4
		Week 28	15APR2019 (197)	9.4	
		Week 30	26APR2019 (208)		9.1
		Week 30	29APR2019 (211)	9.1	
		PREMATURE DISCONTINUATION	08MAY2019 (220)	9.2	
		PREMATURE DISCONTINUATION	10MAY2019 (222)		9
		End of Follow-Up	10JUN2019 (253)	9.5	

Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Listing 16.2.4/13, Listing 16.2.5.1/2, Listing 16.2.6/1

2.7.3.3.2.3　PD 患者を対象とした試験

PD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の試験 19353 では、貧血改善効果と切替え維持効果の両方を検討した。

試験 19353 では、第 30、32、34 及び 36 週を評価期間中の規定来院日として、PD 患者における維持投与時の貧血改善維持効果又は切替え維持効果を検討した。また、試験 19353 の被験者のうち、ESA 前治療ありの被験者を対象として切替え維持効果、ESA 前治療なしの被験者を対象として貧血改善効果を検討した。

本項には、試験 19353 の被験者全体、並びに ESA 前治療なし及びありの被験者における貧血改善維持効果・切替え維持効果について、以下の評価項目の結果を示す。また、緊急治療により中止した被験者の詳細も示す。

- 評価期間中の平均 Hb 値及びベースラインからの変化量
- 各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量
- レスポンダー割合
- 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合
- 投与初期における Hb 値の上昇速度

2.7.3.3.2.3.1　評価期間中の平均 Hb 値及び平均 Hb 値のベースラインからの変化量（PD 患者）

試験 19353（被験者全体）において、Hb 値のベースラインの平均値は 11.19g/dL であった。評価期間（第 30、32、34 及び 36 週）中の平均 Hb 値の平均値は 11.18g/dL であった。

治験薬割当て時の ESA 治療の有無別では、ESA 前治療なしの被験者 2 例において、Hb 値のベースラインはそれぞれ 10.4g/dL 及び 10.7g/dL であった。評価期間中の平均 Hb 値はそれぞれ 11.1g/dL 及び 11.8g/dL、ベースラインからの変化量はそれぞれ 0.7g/dL 及び 1.1g/dL であった。また、ESA 前治療ありの被験者 49 例において、Hb 値のベースラインの平均値は 11.21g/dL であった。評価期間中の平均 Hb 値の平均値は 11.17g/dL、ベースラインからの変化量の平均値は－0.04g/dL であった（表 2.7.3.3-24）。

表 2.7.3.3-24 評価期間中の平均 Hb 値及びベースラインからの変化量（g/dL）（PD、試験 19353、FAS）

試験19353（評価期間：第30、32、34及び36週）
被験者全体

		Value during period							Change from Baseline						
Planned Treatment	Period	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI
Molidustat (N=51)	Baseline	51	11.19	0.82	9.8	11.07	12.7								
	Evaluation period	51	11.18	1.26	7.3	11.30	13.0	10.83, 11.54	51	0.00	1.46	-3.5	0.27	2.8	-0.41, 0.41

ESA前治療なし

		Value during period							Change from Baseline						
Planned Treatment	Period	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI
Molidustat (N=2)	Baseline	2	10.55	0.21	10.4	10.55	10.7								
	Evaluation period	2	11.44	0.44	11.1	11.44	11.8	7.47, 15.41	2	0.89	0.23	0.7	0.89	1.1	-1.18, 2.95

ESA前治療あり

		Value during period							Change from Baseline						
Planned Treatment	Period	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI
Molidustat (N=49)	Baseline	49	11.21	0.83	9.8	11.10	12.7								
	Evaluation period	49	11.17	1.28	7.3	11.30	13.0	10.81, 11.54	49	-0.04	1.48	-3.5	0.23	2.8	-0.46, 0.39

The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
95% CI: The two-sided 95% confidence intervals estimated using one-sample t-statistics.
Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.2/1

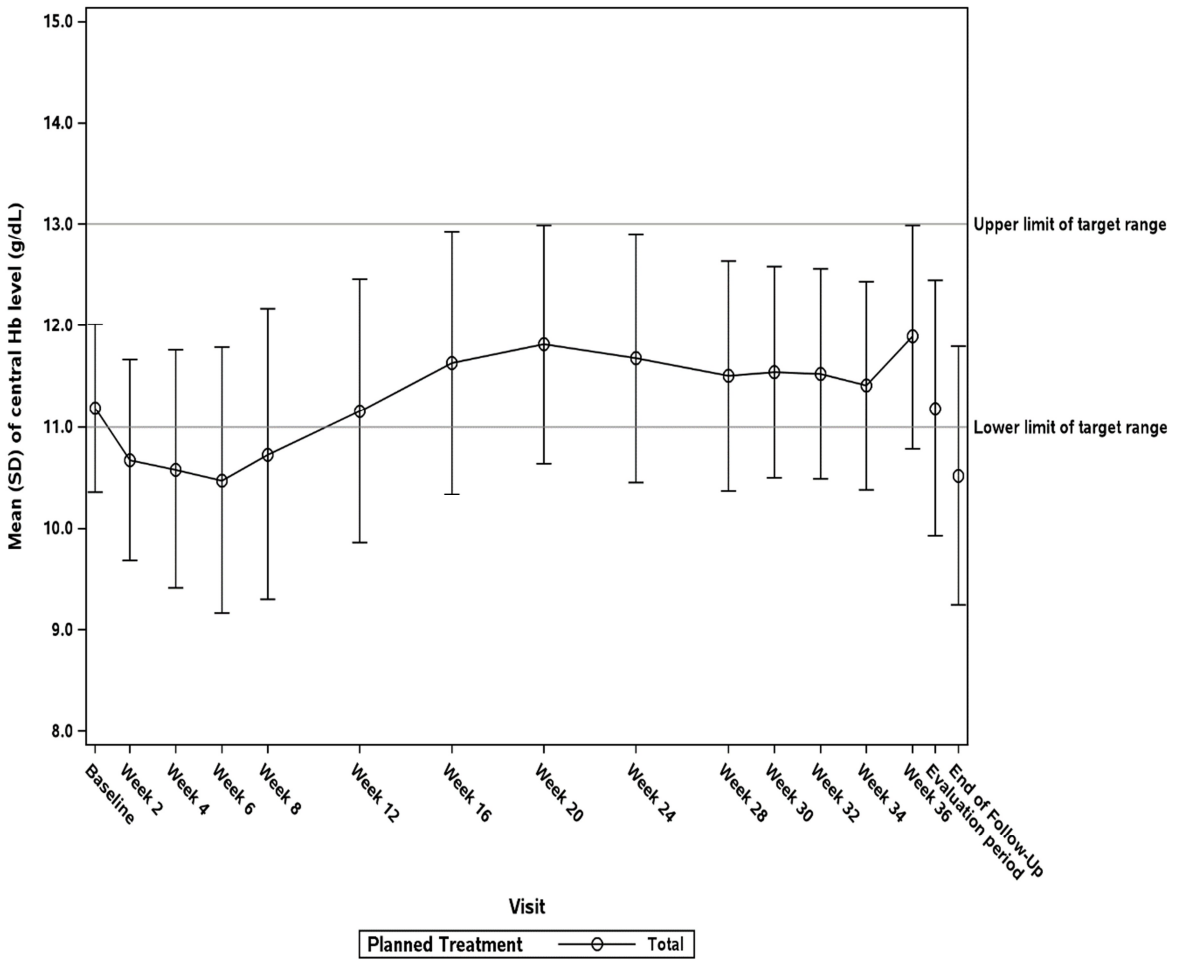
2.7.3.3.2.3.2 各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量（PD 患者）

試験 19353（被験者全体）において、Hb 値の平均値は、評価期間（第 30、32、34 及び 36 週）を含む第 12 週から第 36 週の期間で目標 Hb 値内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）で推移した（表 2.7.3.3-25、図 2.7.3.3-13）。

表 2.7.3.3-25 各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量（g/dL）（PD、試験 19353、FAS）

		Value at visit						Change from Baseline					
Planned Treatment	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Molidustat (N=51)	Screening -2	51	11.25	0.97	9.8	11.20	13.1						
	Screening -1	51	11.27	0.88	9.7	11.20	13.1						
	Week 0	51	11.04	0.88	9.3	11.00	12.6						
	Baseline	51	11.19	0.82	9.8	11.07	12.7						
	Week 2	51	10.67	0.99	8.5	10.80	12.6	51	-0.51	0.70	-1.8	-0.50	1.0
	Week 4	51	10.58	1.18	8.5	10.50	13.4	51	-0.60	1.01	-2.3	-0.87	1.4
	Week 6	50	10.47	1.31	7.9	10.55	13.6	50	-0.69	1.20	-2.9	-0.63	3.2
	Week 8	47	10.73	1.43	7.3	10.50	13.7	47	-0.48	1.38	-3.5	-0.37	2.4
	Week 12	44	11.16	1.30	8.6	11.40	15.0	44	-0.08	1.37	-2.9	-0.18	3.6
	Week 16	43	11.63	1.29	8.2	11.90	13.7	43	0.42	1.43	-3.3	0.63	2.6
	Week 20	40	11.82	1.18	8.3	11.80	13.8	40	0.61	1.29	-3.2	0.70	3.8
	Week 24	40	11.68	1.22	8.2	11.60	14.1	40	0.48	1.67	-3.3	0.53	3.8
	Week 28	37	11.51	1.13	8.6	11.50	14.2	37	0.30	1.51	-3.2	0.67	3.4
	Week 30	37	11.54	1.04	8.3	11.50	13.5	37	0.33	1.48	-3.2	0.80	2.8
	Week 32	37	11.52	1.03	8.6	11.50	13.3	37	0.32	1.44	-2.9	0.67	3.3
	Week 34	37	11.41	1.02	8.0	11.40	13.0	37	0.20	1.35	-3.5	0.23	3.0
	Week 36	36	11.89	1.10	9.8	11.75	14.7	36	0.69	1.33	-1.5	0.43	3.8
	End of Follow-Up	50	10.52	1.28	7.6	10.50	13.9	50	-0.66	1.29	-3.5	-0.95	3.6

The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
Screening - X: the Xth last Hb level of scheduled visit during screening period
Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.2/5



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

Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Figure 14.2.2/1

図 2.7.3.3-13　Hb 値（平均値±SD）の推移（PD、試験 19353、FAS）

治験薬割当て時の ESA 治療の有無別では、Hb 値の平均値が目標 Hb 値内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）で推移したのは、ESA 前治療なしの被験者 2 例では第 6 週から第 34 週、ESA 前治療ありの被験者 49 例では第 12 週から第 36 週であった（図 2.7.3.6-48、表 2.7.3.6-94）。

本試験において、ESA 前治療なしの被験者は 2 例と少数例であったため、Hb 値の個別の推移を示す。2 例のうち 1 例の Hb 値の推移は、ベースライン以降、上昇し、第 2 週で目標範囲に到達した。第 6 週で目標範囲内の上限を超えたものの（第 6 週：13.6g/dL）、それ以降は第 34 週まで目標範囲内で推移した。もう一例の Hb 値の推移は、ベースライン以降、第 4 週まで下降したが（第 4 週：9.0g/dL）、以降は上昇し、第 12 週から第 36 週は目標範囲内で推移した（5.3.5.2.2 PH-40451/Listing 16.2.6/1、Figure 14.2.2/3）。ESA 前治療ありの被験者の Hb 値の平均値は、ベースラインから第 6 週まで低下がみられたが、第 12 週以降、評価期間まで目標 Hb 値内で推移した（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.2/5）。

2.7.3.3.2.3.3 レスポンダー割合（PD 患者）

試験 19353 では、レスポンダー割合を主要評価項目とした。試験 19353（被験者全体）において、Hb 値に基づくレスポンダー割合は 54.9%（28／51 例）であった（表 2.7.3.3-26）。レスポンダーの 3 つの基準のうち、基準 1 及び基準 2 を満たす被験者の割合が低かった。基準 1 及び基準 2 の定義から、評価期間より前に中止した被験者はこれらの基準を満たさないと判断するため、多くの被験者が評価期間前に中止したことが影響したと考えた。PPS の解析では評価期間中に 2 つ以上の Hb 値が得られなかった被験者は除外された（PPS からの除外理由のうち、13／14 例が「評価期間中に 2 つ以上の Hb 値が得られなかった」であった）。PPS における、レスポンダー割合は 75.7%（28／37 例）であった（表 2.7.3.3-26、表 2.7.3.3-27）。

治験薬割当て時の ESA 治療の有無別のレスポンダー割合は FAS 及び PPS でそれぞれ表 2.7.3.3-26 及び表 2.7.3.3-27 に示す。

表 2.7.3.3-26 Hb 値に基づくレスポンダー割合（PD、試験 19353、FAS）

試験19353（評価期間：第30、32、34及び36週）
被験者全体

Response Criterion [a]	Actual treatment	Responder n/N (%)[b]	(95% CI)[c]
Responder	Molidustat	28/ 51 (54.9)	(40.3, 68.9)
Response criterion 1	Molidustat	28/ 51 (54.9)	(40.3, 68.9)
Response criterion 2	Molidustat	30/ 51 (58.8)	(44.2, 72.4)
Response criterion 3	Molidustat	47/ 51 (92.2)	(81.1, 97.8)

ESA前治療なし

Response Criterion [a]	Actual treatment	Responder n/N (%)[b]	(95% CI)[c]
Responder	Molidustat	2/ 2 (100.0)	(15.8, 100.0)
Response criterion 1	Molidustat	2/ 2 (100.0)	(15.8, 100.0)
Response criterion 2	Molidustat	2/ 2 (100.0)	(15.8, 100.0)
Response criterion 3	Molidustat	2/ 2 (100.0)	(15.8, 100.0)

ESA前治療あり

Response Criterion [a]	Actual treatment	Responder n/N (%)[b]	(95% CI)[c]
Responder	Molidustat	26/ 49 (53.1)	(38.3, 67.5)
Response criterion 1	Molidustat	26/ 49 (53.1)	(38.3, 67.5)
Response criterion 2	Molidustat	28/ 49 (57.1)	(42.2, 71.2)
Response criterion 3	Molidustat	45/ 49 (91.8)	(80.4, 97.7)

a Response criterion 1: Mean of the Hb levels during the evaluation period is in the target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL
(the subject must have at least 2 of the 4 Hb levels during the evaluation period)
a Response criterion 2: >=50% of the Hb levels during the evaluation period are in the target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL
(the subject must have at least 2 of the 4 Hb levels during the evaluation period)
a Response criterion 3: No rescue treatment up to the end of the evaluation period
a Responder: Defined as a subject who meets all of the criteria
b n/N = Number of responders / number of subjects in the analyses set
c 95% CI: The two-sided 95% confidence intervals estimated by Clopper-Pearson exact method
Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.1/1

表 2.7.3.3-27 Hb 値に基づくレスポンダー割合（PD、試験 19353、PPS）

試験19353（評価期間：第30、32、34及び36週）
被験者全体

Response Criterion [a]	Actual treatment	Responder n/N (%)[b]	(95% CI)[c]
Responder	Molidustat	28/ 37 (75.7)	(58.8, 88.2)
Response criterion 1	Molidustat	28/ 37 (75.7)	(58.8, 88.2)
Response criterion 2	Molidustat	30/ 37 (81.1)	(64.8, 92.0)
Response criterion 3	Molidustat	36/ 37 (97.3)	(85.8, 99.9)

ESA前治療なし

Response Criterion [a]	Actual treatment	Responder n/N (%)[b]	(95% CI)[c]
Responder	Molidustat	2/ 2 (100.0)	(15.8, 100.0)
Response criterion 1	Molidustat	2/ 2 (100.0)	(15.8, 100.0)
Response criterion 2	Molidustat	2/ 2 (100.0)	(15.8, 100.0)
Response criterion 3	Molidustat	2/ 2 (100.0)	(15.8, 100.0)

ESA前治療あり

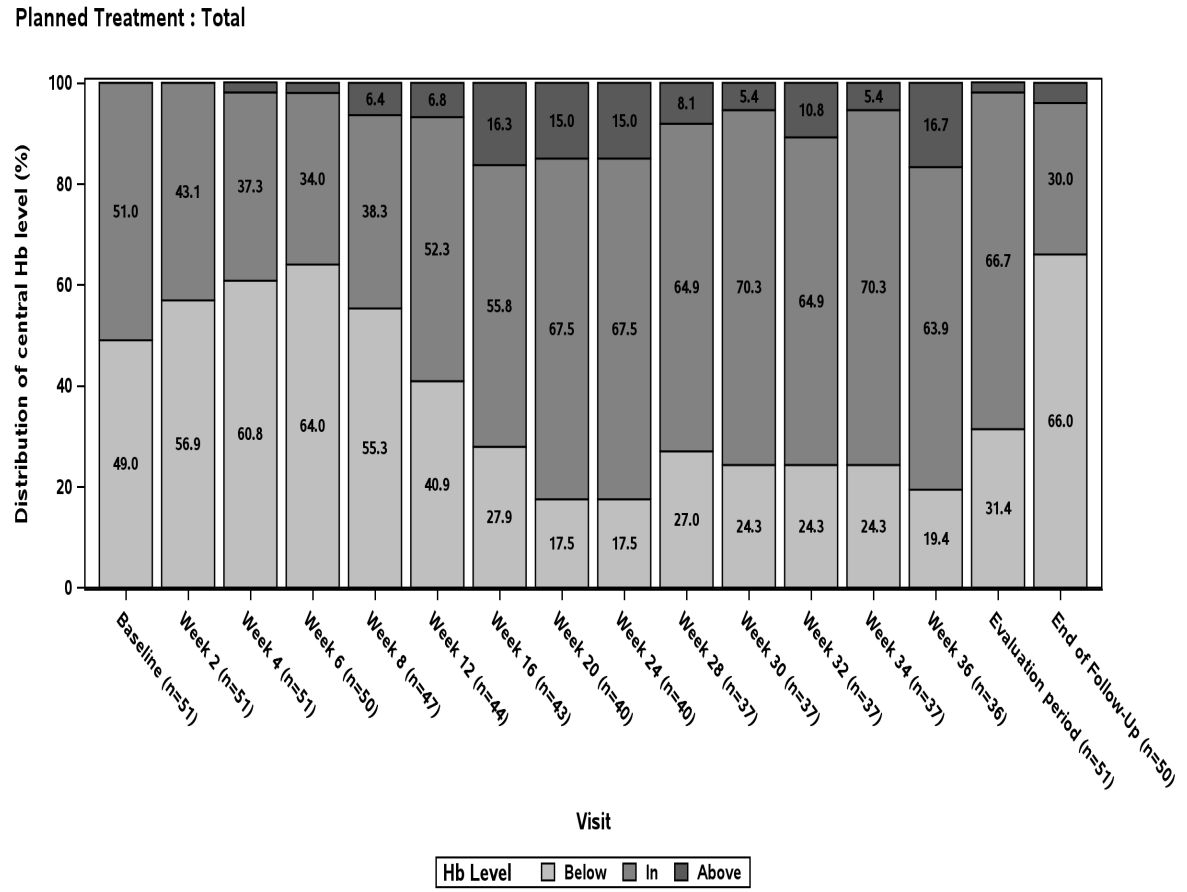
Response Criterion [a]	Actual treatment	Responder n/N (%)[b]	(95% CI)[c]
Responder	Molidustat	26/ 35 (74.3)	(56.7, 87.5)
Response criterion 1	Molidustat	26/ 35 (74.3)	(56.7, 87.5)
Response criterion 2	Molidustat	28/ 35 (80.0)	(63.1, 91.6)
Response criterion 3	Molidustat	34/ 35 (97.1)	(85.1, 99.9)

a Response criterion 1: Mean of the Hb levels during the evaluation period is in the target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL (the subject must have at least 2 of the 4 Hb levels during the evaluation period)
a Response criterion 2: >=50% of the Hb levels during the evaluation period are in the target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL (the subject must have at least 2 of the 4 Hb levels during the evaluation period)
a Response criterion 3: No rescue treatment up to the end of the evaluation period
a Responder: Defined as a subject who meets all of the criteria
b n/N = Number of responders / number of subjects in the analyses set
c 95% CI: The two-sided 95% confidence intervals estimated by Clopper-Pearson exact method
Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.1/2

2.7.3.3.2.3.4 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（PD 患者）

試験 19353（被験者全体）において、各来院時の平均 Hb 値が目標 Hb 値内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）の被験者の割合は 66.7%（34／51 例）であり、目標 Hb 値の上限（13.0g/dL）以上は 2.0%（1／51 例）、下限（11.0g/dL）未満は 31.4%（16／51 例）であった（表 2.7.3.3-28）。Hb 値が目標 Hb 値内の被験者の割合は、第 6 週までは減少したが、第 20 週までは増加し、第 20 週から第 36 週までの各来院時では 63.9%～70.3%を推移した（図 2.7.3.3-14）。

第 4 週から第 8 週まで Hb 値が目標範囲の下限を下回っている被験者の割合がベースライン時よりも高くなったことの詳細は 2.7.3.4 に示す。治験薬割当て時の ESA 治療の有無別の Hb 値が目標 Hb 値内の被験者の割合は表 2.7.3.6-95 に示す。



The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
The target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL
Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Figure 14.2.2/6

図 2.7.3.3-14 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（PD、試験 19353、FAS、被験者全体）

表 2.7.3.3-28 各来院時の平均 Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（PD、試験 19353、FAS、被験者全体）

Visit	Hb Level	Molidustat (N=51)
Baseline	n	51
	Below	25 (49.0%)
	In	26 (51.0%)
	Above	0 (0.0%)
Week 2	n	51
	Below	29 (56.9%)
	In	22 (43.1%)
	Above	0 (0.0%)
Week 4	n	51
	Below	31 (60.8%)
	In	19 (37.3%)
	Above	1 (2.0%)
Week 6	n	50
	Below	32 (64.0%)
	In	17 (34.0%)
	Above	1 (2.0%)
Week 8	n	47
	Below	26 (55.3%)
	In	18 (38.3%)
	Above	3 (6.4%)
Week 12	n	44
	Below	18 (40.9%)
	In	23 (52.3%)
	Above	3 (6.8%)
Week 16	n	43
	Below	12 (27.9%)
	In	24 (55.8%)
	Above	7 (16.3%)
Week 20	n	40
	Below	7 (17.5%)
	In	27 (67.5%)
	Above	6 (15.0%)
Week 24	n	40
	Below	7 (17.5%)
	In	27 (67.5%)
	Above	6 (15.0%)
Week 28	n	37
	Below	10 (27.0%)
	In	24 (64.9%)
	Above	3 (8.1%)
Week 30	n	37
	Below	9 (24.3%)
	In	26 (70.3%)
	Above	2 (5.4%)
Week 32	n	37
	Below	9 (24.3%)
	In	24 (64.9%)
	Above	4 (10.8%)
Week 34	n	37
	Below	9 (24.3%)
	In	26 (70.3%)
	Above	2 (5.4%)
Week 36	n	36
	Below	7 (19.4%)
	In	23 (63.9%)
	Above	6 (16.7%)
Evaluation period	n	51
	Below	16 (31.4%)
	In	34 (66.7%)
	Above	1 (2.0%)
End of Follow-Up	n	50
	Below	33 (66.0%)
	In	15 (30.0%)
	Above	2 (4.0%)

The target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL
n: The number of subjects who had a valid Hb level
The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0.
Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.2/7

2.7.3.3.2.3.5 投与初期における Hb 値の上昇速度（PD 患者）

試験 19353 の ESA 前治療なし 2 例において、第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値のベースラインからの上昇速度は、それぞれ－0.43g/dL/週及び 0.50g/dL/週であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.2/3）。

第 4 週までの最初の用量変更時における Hb 値のベースラインからの上昇速度は、それぞれ－0.43g/dL/週及び 0.50g/dL/週であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.2/4）。

2.7.3.3.2.3.6 緊急治療により中止した被験者

試験 19353 で緊急治療により試験を中止した被験者は 4 例（いずれも治験薬割当て時 ESA 治療を受けていた被験者）であった。緊急治療を実施した被験者の詳細を表 2.7.3.3-30 に示す。

緊急治療を受けた被験者 4 例のうち、緊急治療の前の最後（緊急治療の同日又は緊急治療の直前の治験実施医療機関受診日）に治験実施医療機関で測定された Hb 値が 8.0g/dL 未満であったのは 1 例で、Hb 値が 7.4g/dL であった。最後に治験実施医療機関で測定された Hb 値が 8.0g/dL 以上であったにもかかわらず、緊急治療を受けた被験者は 3 例いたが（最後に治験実施医療機関で測定された Hb 値：9.1、8.3、8.0g/dL）、いずれも自覚症状（不快感）を有しており、治験責任医師の判断で緊急治療が実施された。なお、Subject ID：[redacted] では有害事象として浮動性めまいが認められた。

うち、3 例が治験薬投与開始後 12 週時点までに ESA による緊急治療を受け、治験実施計画書の規定に従い試験を中止した。Subject ID：[redacted] を除き、重篤な有害事象又は高度の有害事象の報告はなかった。Subject ID：[redacted] は、治験薬投与 29 日目に腎性貧血（reported term：worsening anemia of chronic kidney disease）の有害事象（非重篤）を発現した。治験薬投与 57 日目（2018 年 7 月 18 日、第 8 週）に緊急治療を目的とし ESA を投与し、治験薬投与終了 8 日目（2018 年 7 月 25 日、PDV）に治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるものに該当すると判断され、腎性貧血の有害事象は、重篤性ありとなった。治験薬投与終了 13 日目（2018 年 7 月 30 日）には非重篤と判断され、治験薬投与終了 64 日目（2018 年 9 月 19 日）に転帰は回復となった。投与中止までの最大用量別の被験者数は 100mg が 2 例、150mg が 1 例及び 200mg が 1 例であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Listing 16.2.5/4）。

すべての被験者においてモリデュスタットから ESA への切り替えにより Hb 値の上昇が確認された。また、緊急治療が必要となる急激な Hb 値の低下に起因すると考えられる有害事象の発現は認められなかった。これら 4 例の被験者の前治療として用いられた ESA の投与量は、2 例（Subject ID：[redacted]、[redacted]）が中央値超（＞18.750μg/週）であったが、2 例（Subject ID：[redacted]、[redacted]）は中央値以下（≦18.750μg/週）であり、前治療の ESA 投与量による一定の傾向はみられなかった（表 2.7.3.3-29）。

表 2.7.3.3-29 緊急治療が実施された被験者の前治療として使用した ESA

被験者 ID	前治療として使用した ESA
[redacted]	エポエチン ベータ ペゴル 25μg／4 週
[redacted]	エポエチン ベータ ペゴル 150μg／4 週
[redacted]	エポエチン ベータ ペゴル 250μg／4 週
[redacted]	エポエチン ベータ ペゴル 50μg／4 週

表 2.7.3.3-30 緊急治療を実施した被験者（PD、試験 19353）

Study Identifier: 19353
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Pre-treatment with ESAs in Molidustat group
Date of First Exposure to Treatment: 03AUG2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 09OCT2018 (68)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
Mircera	[redacted]2018 (68)	Unscheduled	14JUN2018 (-50)	12.6	
		Screening	20JUN2018 (-44)	12.4	12.1
		Screening	20JUL2018 (-14)	12.7	12.1
		Week 0	03AUG2018 (1)	11.2	11.4
		Week 2	20AUG2018 (18)	10.4	10.3
		Week 4	28AUG2018 (26)	9.8	10
		Week 6	11SEP2018 (40)	10	9.7
		Week 8	27SEP2018 (56)	9.3	9.1
		PREMATURE DISCONTINUATION	09OCT2018 (68)	9.2	
		Unscheduled	09OCT2018 (68)		9
		End of Follow-Up	06NOV2018 (96)	10.4	

Study Identifier: 19353
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Pre-treatment with ESAs in Molidustat group
Date of First Exposure to Treatment: 17AUG2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 23OCT2018 (68)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
Mircera	[redacted]2018 (54)	Screening	31JUL2018 (-17)	11	10.7
		Screening	06AUG2018 (-11)	9.9	10
		Week 0	17AUG2018 (1)	10.1	9.9
		Week 2	28AUG2018 (12)	9.5	9.3
		Week 4	11SEP2018 (26)	8.8	8.8
		Week 6	25SEP2018 (40)	8.8	8.8
		Week 8	09OCT2018 (54)	8.1	8.3
		PREMATURE DISCONTINUATION	23OCT2018 (68)	11.9	11.5
		End of Follow-Up	20NOV2018 (96)	13.9	

表 2.7.3.3-30 緊急治療を実施した被験者（PD、試験 19353）（続き）

Study Identifier: 19353
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Pre-treatment with ESAs in Molidustat group
Date of First Exposure to Treatment: 23MAY2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 25JUL2018 (64)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
MIRCERA	[redacted]2018 (57)	Screening	25APR2018 (-28)	10.8	10.9
		Screening	18MAY2018 (-5)	10.7	11
		Week 0	23MAY2018 (1)	10.8	10.8
		Week 2	06JUN2018 (15)	9.6	10.3
		Week 4	20JUN2018 (29)	9.1	9
		Week 6	04JUL2018 (43)	7.9	7.8
		Week 8	18JUL2018 (57)	7.3	7.4
		PREMATURE DISCONTINUATION	25JUL2018 (64)	6.8	6.4
		End of Follow-Up	22AUG2018 (92)	8.6	

Study Identifier: 19353
Unique Subject Identifier: [redacted]
Actual Treatment: Pre-treatment with ESAs in Molidustat group
Date of First Exposure to Treatment: 31MAY2018
Date of Premature Discontinuation (Relative Day): 31JAN2019 (246)

Reported Name of Drug, Med	Concomitant Medications Start Day (Relative Day)	Visit	Specimen Collection Date (Relative Day)	Central Hb Value (g/dL)	Local Hb Value (g/dL)
MIRCERA	[redacted]2019 (239)	Screening	10MAY2018 (-21)	11.8	11.7
		Screening	24MAY2018 (-7)	11.2	11.1
		Week 0	31MAY2018 (1)	11.4	11.3
		Week 2	14JUN2018 (15)	11	11.1
		Week 4	28JUN2018 (29)	10	10
		Week 6	12JUL2018 (43)	9.4	9.6
		Week 8	26JUL2018 (57)	9.4	9.5
		Week 12	23AUG2018 (85)	8.6	8.6
		Week 16	13SEP2018 (106)	8.2	8.3
		Week 20	11OCT2018 (134)	8.3	8.5
		Week 24	08NOV2018 (162)	8.2	8.4
		Week 28	13DEC2018 (197)	8.6	8.7
		Week 30	27DEC2018 (211)	8.3	8.2
		Week 32	10JAN2019 (225)	8.6	8.5
		Week 34	24JAN2019 (239)	8	8
		PREMATURE DISCONTINUATION	31JAN2019 (246)	8.7	8.2
		End of Follow-Up	28FEB2019 (274)	9.9	

Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Listing 16.2.4/13, Listing 16.2.5/3, Listing 16.2.6/1