2.7.3.3.2.4 腎機能及び鉄代謝に対する探索的評価

2.7.3.3.2.4.1 腎機能に対する評価

ND 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験である試験 19349 及び試験 19350 の、腎機能評価に関する探索的評価項目のうち、腎機能に関するパラメータ（シスタチン C、血清クレアチニン、eGFR 及び UACR）の結果は 2.7.4.3.5 に示した。本項では、末期腎不全への移行について検討した結果を示す。

末期腎不全への移行は、以下に示す末期腎不全への移行基準のうち少なくとも 1 つに合致した被験者と定義した。

- ベースラインより後のいずれかの来院時の eGFR が 15mL/min/1.73m^2 未満であった
- 維持透析を開始した

末期腎不全へ移行した被験者の割合及び個々の末期腎不全への移行基準に合致した被験者の割合を表 2.7.3.3-31 に示す。

ND 2 試験併合解析

ND 2 試験併合解析では、SAF のモリデュスタット併合群（164 例）及びダルベポエチン併合群（161 例）において、末期腎不全へ移行した被験者の割合はそれぞれ 64.0%（105 例）及び 57.8%（93 例）であった。

ベースライン時の eGFR が 15mL/min/1.73m^2 以上であった被験者は、モリデュスタット併合群 96 例、ダルベポエチン併合群 102 例であった。このうち末期腎不全へ移行した被験者の割合はそれぞれ 38.5%（37 例）及び 33.3%（34 例）であり、ベースライン後のいずれかの来院時の eGFR が 15mL/min/1.73m^2 未満であった被験者の割合はそれぞれ 38.5%（37 例）及び 33.3%（34 例）、維持透析を開始した被験者の割合はそれぞれ 3.1%（3 例）及び 2.0%（2 例）であった。

ベースライン時の eGFR が 15mL/min/1.73m^2 未満であった被験者は、モリデュスタット併合群 68 例、ダルベポエチン併合群 59 例であった。このうち末期腎不全へ移行した被験者の割合はそれぞれ 100.0%（68 例）及び 100.0%（59 例）であり、ベースライン後のいずれかの来院時の eGFR が 15mL/min/1.73m^2 未満であった被験者の割合はそれぞれ 100.0%（68 例）及び 100.0%（59 例）、維持透析を開始した被験者の割合はそれぞれ 27.9%（19 例）及び 23.7%（14 例）であった。

表 2.7.3.3-31 末期腎不全への移行状況の要約（ND 2 試験併合解析、SAF）

Actual treatment		eGFR is >= 15 mL/min/1.73m^2 at baseline n (%)	eGFR is < 15 mL/min/1.73m^2 at baseline n (%)	Total n (%)
Molidustat (N=164)	n	96 (100.0%)	68 (100.0%)	164 (100.0%)
	Number of subjects who experienced at least one eGFR < 15 mL/min/1.73m^2 at post baseline or terminated study due to maintenance dialysis	37 (38.5%)	68 (100.0%)	105 (64.0%)
	at least one eGFR < 15 mL/min/1.73m^2 at post baseline	37 (38.5%)	68 (100.0%)	105 (64.0%)
	terminated study due to maintenance dialysis	3 (3.1%)	19 (27.9%)	22 (13.4%)
Darbepoetin alfa (N=161)	n	102 (100.0%)	59 (100.0%)	161 (100.0%)
	Number of subjects who experienced at least one eGFR < 15 mL/min/1.73m^2 at post baseline or terminated study due to maintenance dialysis	34 (33.3%)	59 (100.0%)	93 (57.8%)
	at least one eGFR < 15 mL/min/1.73m^2 at post baseline	34 (33.3%)	59 (100.0%)	93 (57.8%)
	terminated study due to maintenance dialysis	2 (2.0%)	14 (23.7%)	16 (9.9%)

Source: : 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.6/1

2.7.3.3.2.4.2　鉄代謝及び鉄剤投与

国内第Ⅲ相試験の探索的評価において、実薬対照試験である試験 19349、試験 19350 及び試験 19352 の鉄代謝に関するパラメータのうちヘプシジンについて検討した結果を 2.7.3.3.2.4.2.1 に、鉄剤投与量について検討した結果を 2.7.3.3.2.4.2.2 に示す。

2.7.3.3.2.4.2.1　ヘプシジン

試験 19349

試験 19349 では、血清中ヘプシジン-25 値のベースラインの平均値は、モリデュスタット群 48.62ng/mL、ダルベポエチン群 47.16ng/mL であり、投与群間で同様であった。第 24 週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－22.10ng/mL、ダルベポエチン群 2.08ng/mL であり、モリデュスタット群で大きく低下し、第 24 週の平均値は、モリデュスタット群 27.18ng/mL、ダルベポエチン群 48.75ng/mL であった。第 52 週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－14.85ng/mL、ダルベポエチン群 8.13ng/mL であり、第 52 週でもモリデュスタット群に低下がみられ、第 52 週の平均値は、モリデュスタット群 32.17ng/mL、ダルベポエチン群 53.29ng/mL であった（表 2.7.3.3-32）。

試験 19350

試験 19350 では、血清中ヘプシジン-25 値のベースラインの平均値は、モリデュスタット群 61.33ng/mL、ダルベポエチン群 65.47ng/mL であり、投与群間で同様であった。第 24 週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－30.88ng/mL、ダルベポエチン群－12.67ng/mL であり、モリデュスタット群で大きく低下し、第 24 週の平均値は、モリデュスタット群 27.20ng/mL、ダルベポエチン群 51.63ng/mL であった。第 52 週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－27.54ng/mL、ダルベポエチン群 1.30ng/mL であり、第 52 週でもモリデュスタット群に低下がみられ、第 52 週の平均値は、モリデュスタット群 29.48ng/mL、ダルベポエチン群 61.89ng/mL であった（表 2.7.3.3-32）。

試験 19352

試験 19352 では、血清中ヘプシジン-25 値のベースラインの平均値は、モリデュスタット群 47.99ng/mL、ダルベポエチン群 48.92ng/mL であり、投与群間で同様であった。第 36 週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－5.64ng/mL、ダルベポエチン群－4.10ng/mL であり、モリデュスタット群でダルベポエチン群よりもやや大きく低下し、第 36 週の平均値は、モリデュスタット群 38.43ng/mL、ダルベポエチン群 47.67ng/mL であった。第 52 週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 0.16ng/mL、ダルベポエチン群－9.15ng/mL であり、第 52 週ではモリデュスタット群にベースラインからの変化はほとんどみられなかったがダルベポエチン群に低下がみられ、第 52 週の平均値は、モリデュスタット群 44.82ng/mL、ダルベポエチン群 42.83ng/mL であった（表 2.7.3.3-32）。

表 2.7.3.3-32 血清中ヘプシジン-25 値の平均値及びベースラインからの変化量（ng/mL）（試験 19349、試験 19350 及び試験 19352、SAF）

試験19349（ND、貧血改善・改善維持試験）

		Value at visit						Change from Baseline at visit					
Actual Treatment	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Molidustat (N=82)	Baseline	82	48.62	33.39	10.6	41.36	209.1						
	Week 24	68	27.18	30.59	1.0	20.13	188.2	68	-22.10	32.66	-127.7	-18.60	64.8
	Week 52	53	32.17	29.07	2.5	24.78	146.2	53	-14.85	35.51	-112.9	-12.14	117.7
	PREMATURE DISCONTINUATION	24	53.67	63.39	1.2	32.21	262.6	24	0.04	67.13	-137.2	-10.53	198.2
	End of Follow-Up	76	50.48	37.22	2.0	45.23	159.8	76	1.23	40.08	-140.5	1.67	123.9
Darbepoetin (N=79)	Baseline	79	47.16	29.38	8.4	39.37	161.5						
	Week 24	74	48.75	37.42	1.0	37.15	157.2	74	2.08	33.31	-128.1	-2.40	74.6
	Week 52	65	53.29	45.77	1.1	32.52	200.4	65	8.13	38.09	-131.4	2.19	92.6
	PREMATURE DISCONTINUATION	12	67.67	81.63	1.8	42.01	280.7	12	8.77	71.00	-54.8	-16.35	190.7
	End of Follow-Up	77	51.92	42.48	1.0	34.28	189.0	77	4.63	38.58	-136.6	-0.58	87.8

試験19350（ND、切替え維持試験）

		Value at visit						Change from Baseline at visit					
Actual Treatment	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Molidustat (N=82)	Baseline	82	61.33	37.12	5.8	59.48	205.7						
	Week 24	72	27.20	28.26	1.1	17.72	140.4	72	-30.88	36.02	-121.1	-27.90	54.3
	Week 52	57	29.48	22.99	1.0	24.30	99.4	57	-27.54	34.31	-126.6	-28.20	40.9
	PREMATURE DISCONTINUATION	22	46.97	46.17	1.1	32.84	157.1	22	-25.31	61.82	-141.2	-36.28	141.5
	End of Follow-Up	76	58.21	45.51	3.7	43.73	233.5	76	-2.28	40.32	-116.0	-1.95	120.7
Darbepoetin (N=82)	Baseline	82	65.47	42.77	5.6	55.12	307.6						
	Week 24	71	51.63	34.28	2.1	46.04	151.6	71	-12.67	39.99	-214.9	-12.38	59.3
	Week 52	63	61.89	49.47	1.6	51.48	237.7	63	1.30	45.20	-179.7	-0.35	112.1
	PREMATURE DISCONTINUATION	17	66.51	75.80	3.3	35.58	268.0	17	-20.91	69.27	-83.1	-43.99	139.1
	End of Follow-Up	79	60.46	52.72	1.1	42.14	239.9	79	-6.14	48.52	-108.1	-7.69	157.5

表 2.7.3.3-32 血清中ヘプシジン-25 値の平均値及びベースラインからの変化量（ng/mL）（試験 19349、試験 19350 及び試験 19352、SAF）（続き）

試験19352（HD、切替え維持試験）

		Value at visit						Change from Baseline at visit					
Actual Treatment	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Molidustat (N=153)	Baseline	153	47.99	40.10	1.0	34.04	195.5						
	Week 36	123	38.43	38.73	1.0	29.70	197.8	123	-5.64	39.36	-136.6	-4.25	105.0
	Week 52	115	44.82	41.01	1.0	35.10	188.2	115	0.16	44.98	-139.8	-1.80	156.7
	PREMATURE DISCONTINUATION	36	66.56	57.06	1.7	53.10	223.1	36	10.13	48.92	-72.7	5.82	135.3
	End of Follow-Up	151	49.17	43.90	1.0	32.54	184.2	151	1.70	50.27	-131.9	-0.93	135.4
Darbepoetin (N=76)	Baseline	76	48.92	41.52	2.8	38.93	230.4						
	Week 36	67	47.67	46.48	1.0	30.06	202.2	67	-4.10	49.22	-205.3	-5.55	167.9
	Week 52	65	42.83	42.33	1.1	34.63	177.4	65	-9.15	46.50	-195.7	-6.97	136.7
	PREMATURE DISCONTINUATION	9	29.81	23.46	1.0	30.45	64.4	9	-0.53	23.64	-33.5	-8.05	42.7
	End of Follow-Up	74	48.26	47.52	1.8	31.60	185.5	74	-1.09	51.36	-201.3	-6.71	169.8

Source: 5.3.5.1.9 PH- 41089/Table 14.5.3/4、5.3.5.1.10 PH- 41298/ Table 14.5.3/4、5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.5.1/4

2.7.3.3.2.4.2.2 鉄剤投与量

試験 19349

試験 19349 では、経口鉄剤のベースラインでの平均投与量（評価対象例数）は、モリデュスタット群 37.53mg/day（41 例）、ダルベポエチン群 57.29mg/day（32 例）であった。第 32 週超第 36 週の平均投与量（評価対象例数）は、モリデュスタット群 59.18mg/day（30 例）、ダルベポエチン群 65.78mg/day（29 例）であり、ベースラインからの平均変化量は、それぞれ 23.16mg/day 及び 6.00mg/day であった。また、第 48 週超第 52 週の平均投与量（評価対象例数）は、モリデュスタット群 62.40mg/day（25 例）、ダルベポエチン群 55.09mg/day（28 例）であり、ベースラインからの平均変化量は、それぞれ 19.17mg/day 及び－3.25mg/day であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.5.7/1）。経口鉄剤の投与量がベースラインと比べ第 32 週超第 36 週で減量となった被験者は、それぞれ 6.3%（4/64 例）及び 13.3%（10/75 例）であり、ベースラインと比べ第 48 週超第 52 週で減量となった被験者は、それぞれ 8.8%（5/57 例）及び 11.6%（8/69 例）であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.5.7/13）。

試験 19350

試験 19350 では、経口鉄剤のベースラインでの平均投与量（評価対象例数）は、モリデュスタット群 38.37mg/day（46 例）、ダルベポエチン群 51.86mg/day（32 例）であった。第 32 週超第 36 週の平均投与量（評価対象例数）は、モリデュスタット群 50.30mg/day（41 例）、ダルベポエチン群 42.12mg/day（25 例）であり、ベースラインからの平均変化量は、それぞれ 14.58mg/day 及び－4.20mg/day であった。また、第 48 週超第 52 週の平均投与量（評価対象例数）は、モリデュスタット群 46.67mg/day（34 例）、ダルベポエチン群 35.54mg/day（24 例）であり、ベースラインからの平均変化量は、それぞれ 14.56mg/day 及び－10.63mg/day であった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.5.7/1）。経口鉄剤の投与量がベースラインと比べ第 32 週超第 36 週で減量となった被験者は、それぞれ 13.9%（10/72 例）及び 8.5%（6/71 例）であり、ベースラインと比べ第 48 週超第 52 週で減量となった被験者は、それぞれ 13.3%（8/60 例）及び 10.6%（7/66 例）であった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.5.7/13）。

試験 19352

試験 19352 では、経口鉄剤のベースラインでの平均投与量（評価対象例数）は、モリデュスタット群 50.01mg/day（19 例）、ダルベポエチン群 66.67mg/day（3 例）であった。第 32 週超第 36 週の平均投与量（評価対象例数）は、モリデュスタット群 25.74mg/day（17 例）、ダルベポエチン群 33.33mg/day（3 例）であり、ベースラインからの平均変化量は、それぞれ－23.98mg/day 及び－33.33mg/day であった。また、第 48 週超第 52 週の平均投与量（評価対象例数）は、モリデュスタット群 19.43mg/day（17 例）、ダルベポエチン群 50.00mg/day（3 例）であり、ベースラインからの平均変化量は、それぞれ－30.28mg/day 及び－16.67mg/day であった（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.5.4/1）。経口鉄剤の投与量がベースラインと比べ第 32 週超第 36 週で減量となった被験者は、それぞれ 7.1%（9/126 例）及び 2.9%（2/69 例）であり、ベースラインと比べ第 48 週超第 52 週で減量となった被験者は、それぞれ 8.4%（10/119 例）及び 1.5%（1/67 例）であった（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.5.4/13）。

2.7.3.3.2.5 Qol における評価

探索的に評価した Quality of life (Qol)の解析には、国内第Ⅲ相試験では SAF を用い、国際共同第Ⅱ相試験では mITT を用いた。

2.7.3.3.2.5.1 EQ-5D-5L

EQ-5D-5L は、臨床的及び経済的評価を目的として開発され、簡便かつ包括的な健康状態を測定するための標準化された患者報告アウトカム調査票である。EQ-5D-5L は、健康状態を「移動の程度」、「身の回りの管理」、「ふだんの活動」、「痛み／不快感」及び「不安／ふさぎ込み」の 5 項目に分け、各項目を 5 段階で表現した調査票と、垂直的な視覚アナログ尺度を用いて「想定できる最も良い健康状態」から「想定できる最も悪い健康状態」の範囲（100～0）で自己評価する EQ-5D-VAS から成る[13]。各国語版が開発されており、国内第Ⅲ相試験では、検証された日本語版の EQ-5D-5L を用いた[14]。

2.7.3.3.2.5.1.1 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 では、ベースライン（第 0 週）、評価期間の開始時（第 13 週）及び EOT 時に EQ-5D-5L を用いた調査を実施した。試験 15141 の mITT のモリデュスタット群（101 例）及びプラセボ群（20 例）のいずれの投与群でも、EQ-5D-5L の 5 項目の各スコア及びインデックススコアのベースラインから EOT 時にかけての変化は小さかった。また、EQ-5D-VAS スコアの平均値は、モリデュスタット群ではベースラインから EOT 時にかけてほとんど変化しなかった〔変化量の平均値（SD）：1.1（20.19）〕のに対し、プラセボ群ではわずかな減少〔－3.9（22.40）〕がみられた（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.2.3/1）。

試験 19349（第Ⅲ相）

試験 19349 では、ベースライン（第 0 週）、第 24 週、及び EOT 時（第 52 週）又は PDV に EQ-5D-5L を用いた調査を実施する計画とした。試験 19349 の SAF のモリデュスタット群（82 例）及びダルベポエチン群（79 例）の全例がベースラインでの調査を実施し、第 24 週ではモリデュスタット群 68 例及びダルベポエチン群 74 例、第 52 週ではモリデュスタット群 53 例及びダルベポエチン群 65 例、PDV ではモリデュスタット群 22 例及びダルベポエチン群 12 例であった。EQ-5D-5L のインデックススコアの平均値には、ベースラインから第 24 週にかけていずれの投与群でもほとんど変化がみられず〔変化量の平均値（SD）：モリデュスタット群 0.0071（0.1045）、ダルベポエチン群 0.0023（0.1167）〕、第 52 週でも同様〔モリデュスタット群－0.0183（0.1743）、ダルベポエチン群 0.0071（0.1027）〕であり、PDV ではモリデュスタット群にわずかな減少〔モリデュスタット群－0.1450（0.1833）、ダルベポエチン群－0.0656（0.2275）〕がみられた（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.5.4/1）。また、EQ-5D-VAS スコアの平均値についても同様に、ベースラインから第 24 週にかけていずれの投与群でもほとんど変化がみられず〔モリデュスタット群－0.6（15.8）、ダルベポエチン群 1.1（15.8）〕、第 52 週でも同様〔モリデュスタット群－3.5（20.6）、ダルベポエチン群 2.9（15.7）〕であり、PDV ではいずれの投与群でもわずかな減少〔モリデュスタット群－15.1（26.5）、ダルベポエチン群－8.7（24.5）〕がみられた（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.5.4/2）。

切替え維持試験

試験 15261（第Ⅱ相）

試験 15261 では、ベースライン（第 0 週）、評価期間の開始時（第 13 週）及び EOT 時に EQ-5D-5L を用いた調査を実施した。試験 15261 の mITT のモリデュスタット群（92 例）及びダルベポエチン群（32 例）のいずれの投与群でも、EQ-5D-5L の 5 項目の各スコア及びインデックスス

コア並びに EQ-5D-VAS スコアの平均値のベースラインから EOT 時にかけての変化は、いずれも小さかった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.2.3/1）。

試験 19350（第Ⅲ相）

試験 19350 では、ベースライン（第 0 週）、第 24 週、及び EOT 時（第 52 週）又は PDV に EQ-5D-5L を用いた調査を実施する計画とした。試験 19350 の SAF のモリデュスタット群（82 例）及びダルベポエチン群（82 例）の全例がベースラインでの調査を実施し、第 24 週ではモリデュスタット群 72 例及びダルベポエチン群 72 例、第 52 週ではモリデュスタット群 57 例及びダルベポエチン群 63 例、PDV ではモリデュスタット群 20 例及びダルベポエチン群 17 例であった。EQ-5D-5L のインデックススコアの平均値には、ベースラインから第 24 週にかけていずれの投与群でもほとんど変化がみられず〔変化量の平均値（SD）：モリデュスタット群 0.0316（0.0935）、ダルベポエチン群－0.0020（0.1068）〕、第 52 週でも同様〔モリデュスタット群 0.0150（0.1046）、ダルベポエチン群－0.0138（0.1121）〕であり、PDV ではモリデュスタット群にわずかな減少〔モリデュスタット群－0.1051（0.1205）、ダルベポエチン群－0.0309（0.1155）〕がみられた（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.5.4/1）。また、EQ-5D-VAS スコアの平均値についても同様に、ベースラインから第 24 週にかけていずれの投与群でもほとんど変化がみられず〔モリデュスタット群－0.8（13.6）、ダルベポエチン群－2.6（16.3）〕、第 52 週でも同様〔モリデュスタット群 0.9（9.1）、ダルベポエチン群－2.2（15.9）〕であり、PDV ではいずれの投与群でもわずかな減少〔モリデュスタット群－12.2（17.5）、ダルベポエチン群－6.8（12.6）〕がみられた（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.5.4/2）。

2.7.3.3.2.5.1.2 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 では、ベースライン（第 0 週）、第 12 週、及び EOT 時（第 24 週）又は PDV に EQ-5D-5L を用いた調査を実施した。試験 19351 の SAF のモリデュスタット群（25 例）において、EQ-5D-5L のインデックススコアの平均値には、ベースラインから EOT 時（18 例）にかけてほとんど変化がみられず〔変化量の平均値（SD）：－0.0071（0.0936）〕、PDV（7 例）ではわずかな減少〔－0.1216（0.1601）〕がみられた（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.5.2/1）。また、EQ-5D-VAS スコアの平均値には、ベースラインから EOT 時（18 例）にかけてわずかな増加〔5.3（9.8）〕がみられたのに対し、PDV（7 例）ではわずかな減少〔－10.0（21.4）〕がみられた（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.5.2/2）。

切替え維持試験

試験 16208（第Ⅱ相）

試験 16208 では、ベースライン（第 0 週）、評価期間の開始時（第 13 週）及び EOT 時に EQ-5D-5L を用いた調査を実施した。試験 16208 の mITT の全モリデュスタット群（157 例）及びエポエチン群（42 例）のいずれの投与群でも、EQ-5D-5L の 5 項目の各スコア及びインデックススコア並びに EQ-5D-VAS スコアの平均値のベースラインから EOT 時にかけての変化は、いずれも小さかった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.2.3/1）。

試験 19352（第Ⅲ相）

試験 19352 では、ベースライン（第 0 週）、第 24 週、及び EOT 時（第 52 週）又は PDV に EQ-5D-5L を用いた調査を実施する計画とした。試験 19352 の SAF のモリデュスタット群（153 例）

及びダルベポエチン群（76 例）の全例がベースラインでの調査を実施し、第 24 週ではモリデュスタット群 128 例及びダルベポエチン群 69 例、第 52 週ではモリデュスタット群 115 例及びダルベポエチン群 65 例、PDV ではモリデュスタット群 35 例及びダルベポエチン群 9 例であった。EQ-5D-5L のインデックススコアの平均値には、ベースラインから第 24 週にかけていずれの投与群でもほとんど変化がみられず〔変化量の平均値（SD）：モリデュスタット群 0.0072（0.0798）、ダルベポエチン群－0.0021（0.0973）〕、第 52 週でも同様〔モリデュスタット群－0.0038（0.0941）、ダルベポエチン群－0.0068（0.1001）〕であり、PDV でもほとんど変化がみられなかった〔モリデュスタット群－0.0716（0.1383）、ダルベポエチン群－0.0467（0.2528）〕（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.5.2/1）。また、EQ-5D-VAS スコアの平均値についても同様に、ベースラインから第 24 週にかけていずれの投与群でもほとんど変化がみられず〔モリデュスタット群－1.9（15.4）、ダルベポエチン群－1.7（15.2）〕、第 52 週でも同様〔モリデュスタット群－0.8（16.0）、ダルベポエチン群－2.1（12.5）〕であり、PDV ではモリデュスタット群にわずかな減少〔モリデュスタット群－5.0（17.3）、ダルベポエチン群 0.0（20.9）〕がみられた（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.5.2/2）。

2.7.3.3.2.5.1.3 PD 患者を対象とした試験

貧血改善・切替え維持試験

試験 19353 では、ベースライン（第 0 週）、第 12 週、第 28 週、及び EOT 時（第 36 週）又は PDV に EQ-5D-5L を用いた調査を実施した。試験 19353 の SAF（モリデュスタットの単群 51 例の被験者全体）において、EQ-5D-5L のインデックススコアの平均値には、ベースラインから EOT 時(36 例)にかけてわずかな減少〔変化量の平均値（SD）：－0.0200（0.0965）〕がみられた（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.5.2/1）。EQ-5D-VAS スコアの平均値にも、ベースラインから EOT 時（36 例）にかけてわずかな減少〔－2.8（15.2）〕がみられた（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.5.2/2）。

2.7.3.3.2.5.2 TSQM

TSQM は、薬物治療に対する満足度を測定するための精神測定学的に妥当性が検証された患者報告アウトカム調査票である[15]。本項には、ND 患者を対象とした実薬対照試験である、国際共同第Ⅱ相試験の試験 15261 並びに国内第Ⅲ相試験の試験 19349 及び試験 19350 で実施した TSQM による調査の結果を示す。なお、試験 15261 で用いた version 1.4 は 14 項目の設問で構成され[12]、国内第Ⅲ相試験で用いた version II は 11 項目の設問で構成される[11]。日本人被験者に対しては、言語的に妥当性が確認された各バージョンの日本語版を用いた。

貧血改善・改善維持試験

試験 19349 では、ベースライン（第 0 週）、第 12 週、及び第 24 週に TSQM を用いた調査を実施した。試験 19349 の SAF のモリデュスタット群（82 例）及びダルベポエチン群（79 例）のいずれの投与群でも、TSQM の 4 つのドメインの各スコアはベースラインから第 24 週にかけて上昇し、治療満足度の改善傾向が認められた。4 つのドメインのうち、第 24 週における「有効性」のスコアの上昇は、モリデュスタット群に比べてダルベポエチン群で大きかった〔ベースラインからの変化量の平均値（SD）：モリデュスタット群 3.9（15.2）、ダルベポエチン群 6.8（17.8）〕。一方、第 24 週における「全般的満足度」のスコアの上昇〔モリデュスタット群 5.5（16.2）、ダルベポエチン群 3.6（18.0）〕、「副作用」のスコアの上昇〔モリデュスタット群 3.8（15.4）、ダルベポエチン群 2.7（10.3）〕及び「利便性」のスコアの上昇〔モリデュスタット群 5.9（17.7）、ダルベポエチン群 2.5（18.4）〕は、ダルベポエチン群に比べてモリデュスタット群で大きかった。「利便性」のスコアについては、第 12 週の時点で、ダルベポエチン群ではほとんど変化がみられなかった〔0.3（17.1）〕のに対し、モリデュスタット群では

第 24 週と同程度の上昇がみられた〔5.8（16.1）〕（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.5.5/1、Table 14.5.5/2、Table 14.5.5/3 及び Table 14.5.5/4）。

切替え維持試験

試験 15261（第Ⅱ相）

試験 15261 では、ベースライン（第 0 週）、評価期間の開始時（第 13 週）及び EOT 時に TSQM を用いた調査を実施した。試験 15261 の mITT のモリデュスタット群（92 例）及びダルベポエチン群（32 例）のいずれの投与群でも、TSQM の 4 つのドメインの各スコアは、ベースラインから EOT 時にかけてわずかに上昇するか、ほぼ変化しなかった。4 つのドメインのうち「有効性」及び「副作用」のスコアには、臨床的に意味のある変化は認められなかった。一方、「利便性」及び「全般的満足度」のスコアには改善傾向が認められ、各ドメインスコアの上昇はダルベポエチン群に比べてモリデュスタット群で大きかった。第 12 週及び第 16 週におけるドメインスコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、「利便性」についてモリデュスタット群でそれぞれ 10.4（19.57）及び 11.3（18.44）、ダルベポエチン群でそれぞれ 0.5（19.05）及び 5.2（15.88）であり、「全般的満足度」についてモリデュスタット群でそれぞれ 6.6（17.83）及び 7.2（22.07）、ダルベポエチン群でそれぞれ 1.0（16.19）及び 4.8（12.31）であった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.2.3/5）。これらの評価の違いは投与経路の違いにより生じた可能性があり、ダルベポエチン群での静脈内又は皮下投与よりもモリデュスタット群での経口投与が好まれたためと考えられる。

試験 19350（第Ⅲ相）

試験 19350 では、ベースライン（第 0 週）、第 12 週、及び第 24 週に TSQM を用いた調査を実施した。試験 19350 の SAF のモリデュスタット群（82 例）及びダルベポエチン群（82 例）のいずれの投与群でも、TSQM の 4 つのドメインの各スコアはベースラインから第 24 週にかけて上昇し、治療満足度の改善傾向が認められた。4 つのドメインのうち、第 24 週における「全般的満足度」のスコアの上昇〔ベースラインからの変化量の平均値（SD）：モリデュスタット群 5.3（14.5）、ダルベポエチン群 0.3（15.0）〕、「副作用」のスコアの上昇〔モリデュスタット群 1.3（12.0）、ダルベポエチン群 0.7（5.6）〕及び「利便性」のスコアの上昇〔モリデュスタット群 6.6（13.4）、ダルベポエチン群 1.2（14.3）〕は、ダルベポエチン群に比べてモリデュスタット群で大きかったが、「有効性」のスコアの上昇は〔モリデュスタット群 3.0（13.2）、ダルベポエチン群 4.3（19.0）〕はモリデュスタット群に比べてダルベポエチン群で大きかった。「利便性」のスコアについては、第 12 週の時点で、ダルベポエチン群では低下した〔－0.2（14.6）〕のに対し、モリデュスタット群では第 24 週と同程度の上昇がみられた〔7.3（15.5）〕（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.5.5/1、Table 14.5.5/2、Table 14.5.5/3 及び Table 14.5.5/4）。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

国内第Ⅲ相試験の各試験にて、以下の項目について、表 2.7.3.3-33 に示す背景因子による部分集団解析を実施した。

- 評価期間中の平均 Hb 値及びベースラインからの変化量［試験 19349、試験 19350、試験 19351、試験 19352 及び試験 19353］
- レスポンダー割合［試験 19349、試験 19350、試験 19351、試験 19352 及び試験 19353］
- 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［試験 19349 及び試験 19351、並びに試験 19353 の一部］

表 2.7.3.3-33　部分集団解析に用いた背景因子

背景因子	区分	試験番号				
		19349	19350	19351	19352	19353
年齢（歳）	＜65、65≦； ＜75、75≦	○	○	○	○	○
性別	男性、女性	○	○	○	○	○
体重（kg）[a、b]	＜55、55≦	○	○	○	○	○
Hb 値（g/dL）[c]	＜9.0、9.0≦	○		○		
	＜11.0、11.0≦		○		○	○[e]
フェリチン値（ng/mL）[a]	＜100、100≦	○	○	○	○	○
トランスフェリン飽和度（%）[a]	＜20、20≦	○	○	○	○	○
切替え前の ESA 投与量分類	低、高		○		○	
血栓塞栓症の既往	有、無	○	○	○	○	○
CKD の病因	糖尿病性腎症、その他、不明	○	○	○	○	○
透析歴（年）[c]	＜中央値、中央値≦			○		○
	＜5、5≦				○	○
eGFR（mL/min/1.73m^2）[a、d]	＜15、15≦～＜30、30≦	○	○			
透析開始後の ESA 治療歴	有、無			○		
治験薬投与開始前 8 週間以内の ESA の使用	有、無			○		

CKD：慢性腎臓病、eGFR：推算糸球体ろ過量、Hb：ヘモグロビン

a　ベースライン時の値。なお、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た。ほかの変数のベースライン値は、治験薬の投与開始前の最後の値とした。

b　血液透析患者を対象とした試験（試験 19351 及び試験 19352）では、透析後の体重とした。

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

d　松尾らの換算式[12)]を用いて算出した。

e　試験 19353 では、治験薬割付け時に ESA 治療を受けている被験者のみを対象に、ベースラインの Hb 値による部分集団解析を実施した。

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

評価期間中の平均 Hb 値及びベースラインからの変化量について、国内第Ⅲ相試験の 5 試験すべてで評価し、このうち試験 19349、試験 19350 及び試験 19352 では有効性の主要評価項目として評価した。

各背景因子による部分集団別に算出した、評価期間中の平均 Hb 値の平均値（SD）及びその両側 95％CI を、5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.1/13（試験 19349）、5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.2.1/13（試験 19350）、5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.2/8（試験 19351）及び 5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.2.1/13（試験 19352）に添付した。また、各背景因子による部分集団別に算出した、評価期間中の平均 Hb 値及びそれぞれのベースラインからの変化量の要約統計量を、5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.1/14（試験 19349）、5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.2.1/14（試験 19350）、5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.2/10（試験 19351）及び 5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.2.1/14（試験 19352）に添付した。

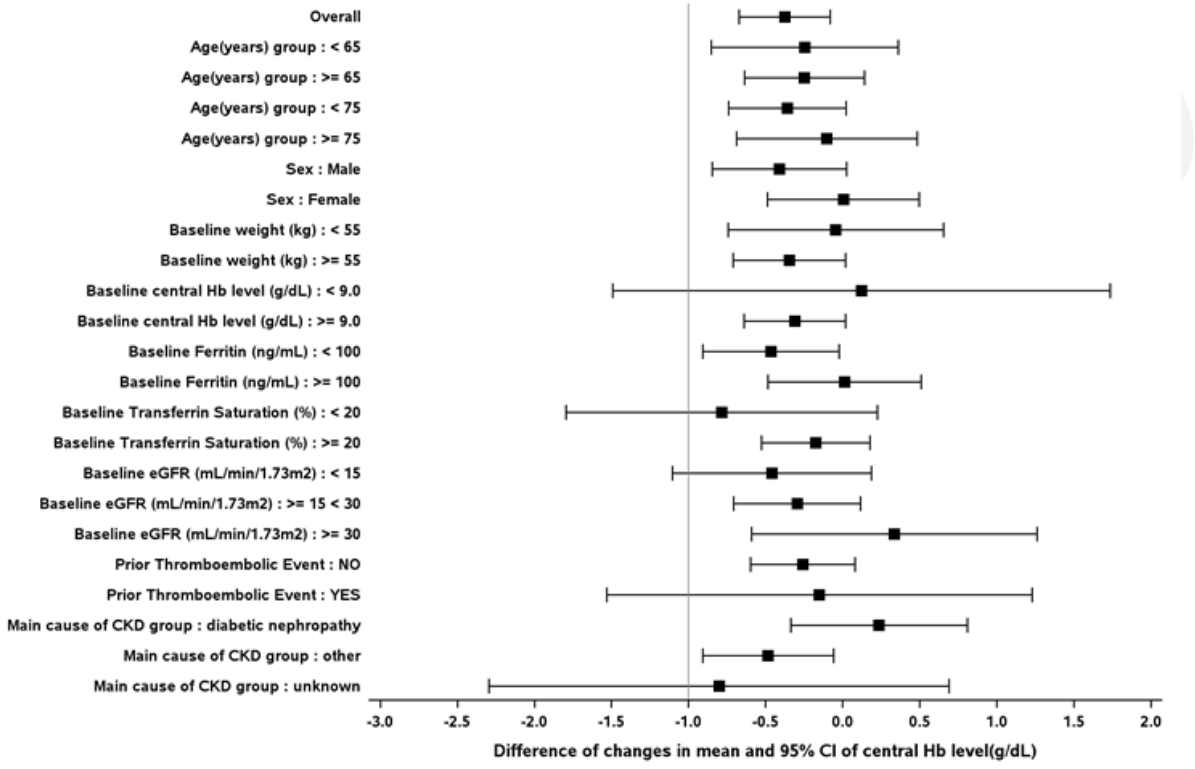
国内第Ⅲ相試験のいずれの試験でも、層別された被験者数の少ない部分集団の結果の解釈には注意が必要と考えられるものの、評価期間中の平均 Hb 値及びベースラインからの変化量の部分

集団解析の結果は、全体での結果と概ね一致し、部分集団間で臨床的に重要な違いは認められなかった。

更に、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、評価期間中の平均 Hb 値及びベースラインからの変化量について部分集団別の群間比較を実施した。評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の群間差のフォレストプロットをそれぞれ図 2.7.3.3-15、図 2.7.3.3-16 及び図 2.7.3.3-17 に示す。

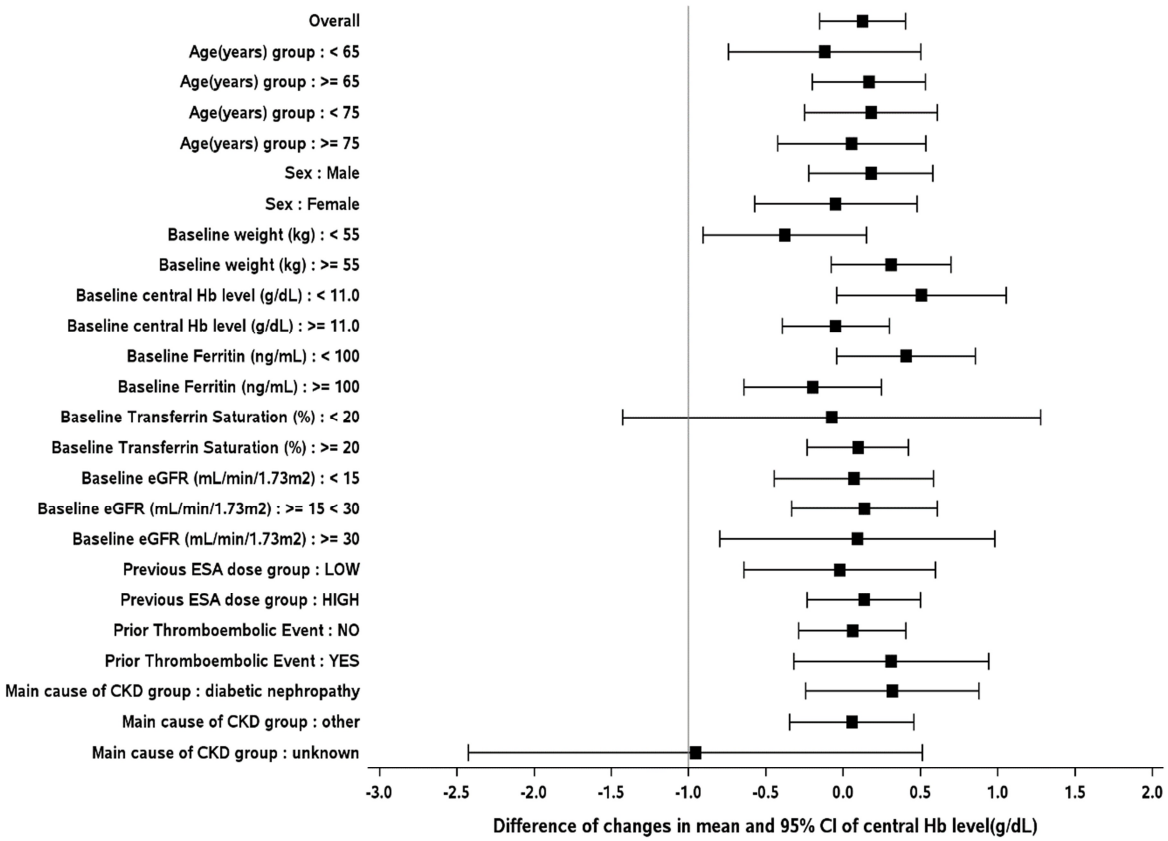
試験 19349、試験 19350 及び試験 19352 において、評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）は、いずれの部分集団でも－1.0g/dL を超えており、全体での結果と概ね一致していた。

評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量について、試験ごとの部分集団の検討では群間差がみられた部分集団があったものの、別の試験では群間差が認められず、各試験を通して、特定の背景因子による部分集団で全試験を通じての一貫した傾向はみられなかった。



Overal:Least Square Mean difference(95% CI) was estimated using ANCOVA
ANCOVA was applied with treatment group, prior thromboembolic events recorded in IxRS as fixed effect and baseline central Hb level as a covariate.
Other:The two-sided 95% confidence intervals was estimated using one-sample t-statistics.
Source: 5.3.5.1.6 PH-40448/Figure 14.2.1/3

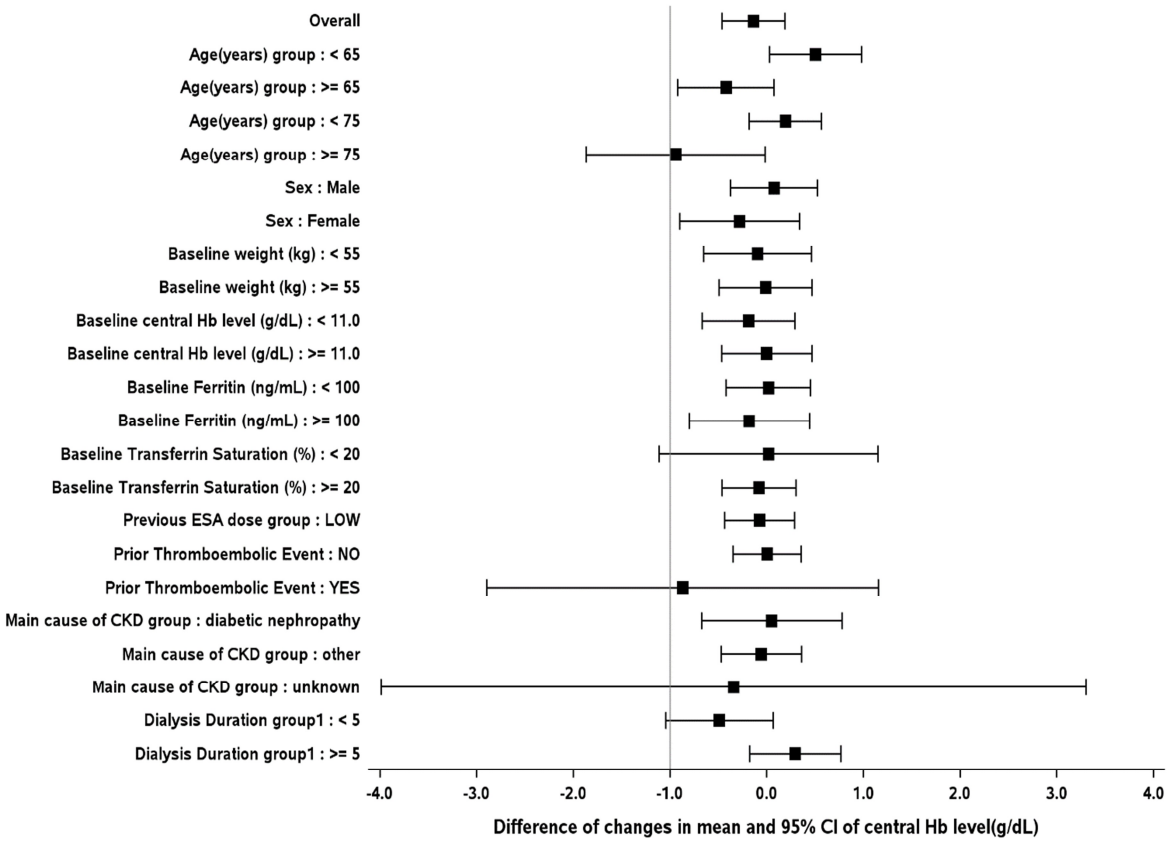
図 2.7.3.3-15　評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の群間差のフォレストプロット（ND、試験 19349、FAS）



Overall:Least Square Mean difference(95% CI) was estimated using ANCOVA
ANCOVA was applied with treatment group, prior thromboembolic events recorded in IxRS, previous ESA dose group (low/high) recorded in IxRS as fixed effect and baseline central Hb level as a covariate.
Other:The two-sided 95% confidence intervals was estimated using one-sample t-statistics.

Source: 5.3.5.1.7 PH-40449/ Figure 14.2.1/3

図 2.7.3.3-16 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のフォレストプロット（ND、試験 19350、FAS）



Overall:Least Square Mean difference(95% CI) was estimated using ANCOVA
ANCOVA was applied with treatment group, prior thromboembolic events recorded in IxRS, previous ESA dose group(low/high) recorded in IxRS as fixed effect and baseline central Hb level as a covariate.
Other:The two-sided 95% confidence intervals was estimated using one-sample t-statistics.

Source: 5.3.5.1.8 PH-40450/Figure 14.2.1/ 3

図 2.7.3.3-17 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のフォレストプロット（HD、試験 19352、FAS）

2.7.3.3.3.2 レスポンダー割合

Hb 値に基づくレスポンダー割合について、国内第Ⅲ相試験の 5 試験すべてで評価し、このうち試験 19351 及び試験 19353 では有効性の主要評価項目として評価した。

各背景因子による部分集団別に算出した、Hb 値に基づくレスポンダー割合及びその両側 95% CI を、5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.2/4（試験 19349）、5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.2.2/4（試験 19350）、5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.1/8（試験 19351）、5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.2.2/4（試験 19352）及び 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.1/5（試験 19353）に添付した。

国内第Ⅲ相試験のいずれの試験でも、層別された被験者数の少ない部分集団の結果の解釈には注意が必要と考えられるものの、レスポンダー割合の部分集団解析の結果は、全体での結果と概ね一致し、部分集団間で臨床的に重要な違いは認められなかった。

2.7.3.3.3.3 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

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値の上昇速度について、貧血改善効果を検討した試験19349及び試験19351、並びに試験19353（ESA前治療なし）で評価し、このうち試験19351では、第8週までの最初の用量変更時におけるHb値の上昇速度を有効性の主要評価項目として評価した。

各背景因子による部分集団別に算出した、第8週までの最初の用量変更時におけるHb値の上昇速度（g/dL/週）の平均値（SD）及びその両側95％CIを、5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.2/8（試験19349）及び5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.1/7（試験19351）に示す。

国内第Ⅲ相試験のいずれの試験でも、層別された被験者数の少ない部分集団の結果の解釈には注意が必要と考えられるものの、第8週までの最初の用量変更時におけるHb値の上昇速度の部分集団解析の結果は、全体での結果と概ね一致し、部分集団間で臨床的に重要な違いは認められなかった。

2.7.3.3.4 有効性評価結果のまとめ

国内第Ⅲ相試験における貧血改善維持効果及び切替え維持効果のまとめを以下に示す。国際共同第Ⅱ相試験の全モリデュスタット群においては、国内第Ⅲ相試験と概ね同様の効果が示された。

ND患者
- ダルベポエチン アルファとの比較を行った試験19349及び試験19350で、評価期間中のHb値（中央検査機関測定）のベースラインからの変化量において、モリデュスタットのダルベポエチン アルファに対する非劣性が検証され、貧血改善維持効果及び切替え維持効果が示された。
- 試験19349及び試験19350において、各来院時におけるHb値が目標Hb値内であった被験者の割合及びレスポンダー割合、投与期間を通したHb値及びベースラインからの変化量の結果からもモリデュスタットの貧血改善維持効果及び切替え維持効果が示された。
- ESA前治療なしのND患者を対象とした試験19349において、Hb値の上昇速度及び各来院時の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の結果から、モリデュスタットはダルベポエチンと比べ、緩やかにHb値が上昇し、貧血改善効果がみられた。
- 試験19349及び試験19350において、モリデュスタット群で緊急治療を受けた被験者は1例のみであり、ほとんどみられなかった。

HD患者
- ダルベポエチン アルファとの比較を行った試験19352で、評価期間中のHb値（中央検査機関測定）のベースラインからの変化量において、モリデュスタットのダルベポエチン アルファに対する非劣性が検証され、ESA 前治療ありの HD 患者に対する、切替え維持効果が示された。
- 切替え維持効果を検討した試験19352において、各来院時におけるHb値が目標Hb値内であった被験者の割合及びレスポンダー割合、投与期間を通したHb値及びベースラインからの変化量の結果からもモリデュスタットの切替え維持効果が示された。また、ESA前治療なしのHD患者を対象とした試験19351は、モリデュスタットの投与期間は24週間と短く、貧血改善効果を主に評価したが、これらの評価項目の評価期間付近の結果は試験19352と同様であり、ESA前治療なしのHD患者においてもモリデュスタットの投与を継続することで貧血改善維持効果が期待される。
- 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切替え初期でやや低下がみられたが、すべての来院時に目標Hb値内であった。

・ESA 前治療なしの HD 患者を対象とした試験 19351 において、Hb 値の上昇速度及び各来院時の 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の結果から、緩やかに Hb 値が上昇し、貧血改善効果がみられた。
・試験 19351 及び試験 19352 において、モリデュスタット群で緊急治療を受けた被験者がみられたが、Hb 値の低下に伴う安全性の大きな懸念は示されなかった。

PD 患者
・試験 19353 の評価期間中の平均 Hb 値及びベースラインからの変化量、各来院時における Hb 値が目標 Hb 値内であった被験者の割合及びレスポンダー割合並びに投与期間を通した Hb 値及びベースラインからの変化量の結果から、モリデュスタットの貧血改善維持効果及び切替え維持効果が示された。
・試験 19353 に組み入れられた ESA 前治療なしの腹膜透析患者は 2 例と少ないものの、Hb 値の結果からベースラインからの Hb 値の上昇がみられ、第 12 週ではいずれの被験者も目標 Hb 値内となり、貧血改善効果がみられた。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

申請する、効能又は効果「腎性貧血」に対するモリデュスタットの用法及び用量、用法及び用量に関連する注意の設定根拠を示す。

ND 患者、HD 患者、PD 患者における、添付文書（案）の用法及び用量、用法及び用量に関連する注意を示す。

【用法及び用量】

＜保存期慢性腎臓病患者＞

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人にはモリデュスタットとして 25mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、1 回 5～200mg の範囲とする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人にはモリデュスタットとして 25mg 又は 50mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、1 回 5～200mg の範囲とする。

＜血液透析患者及び腹膜透析患者＞

赤血球造血刺激因子製剤の治療歴の有無にかかわらず、通常、成人にはモリデュスタットとして 75mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、1 回 5～200mg の範囲とする。

【用法及び用量に関連する注意】

保存期慢性腎臓病患者で、赤血球造血刺激因子製剤から本剤に切り替える場合の開始用量

下表を参考に、切替え前の赤血球造血刺激因子製剤投与量から本剤の投与量を決定し、切り替えること。

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	週に1回	2週に1回
25mg	≦15μg	≦30μg	≦25μg	≦1500IU	≦3000IU
50mg	＞15μg	＞30μg	＞25μg	＞1500IU	＞3000IU

投与量調整

投与初期にヘモグロビン濃度に適度な上昇がみられなかった場合や、維持投与期にヘモグロビン濃度を目標範囲内に維持することが困難な場合など、用量調整が必要な場合には、下表［赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合の、投与開始4週後における投与量増減表］、［投与量増減表］及び［投与量調整表］を参考に投与量を増減すること。なお、用量調整は原則として4週間以上の間隔をあけて行うこと。ただし、増量後 4 週以内にヘモグロビン濃度が急激に上昇（2.0g/dLを超える）した場合、速やかに減量又は休薬すること。

［赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合の、投与開始4週後における投与量増減表］

4週間のHb値上昇	Hb値		用量調節
	保存期慢性腎臓病患者 及び腹膜透析患者	血液透析患者	
0.5g/dL未満	10.5g/dL未満	9.5g/dL未満	1段階増量
	10.5g/dL以上	9.5g/dL以上	同じ用量を維持
0.5g/dL以上 1.0g/dL未満	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
2.0g/dL超	すべての値		

［投与量増減表］

用量調節		1段階増量	同じ用量を 維持[注1)]	1段階減量	休薬[注2)]
Hb値	保存期慢性腎臓病患者 及び 腹膜透析患者	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
	血液透析患者	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	

注1）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は、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。
注2）休薬後は、Hb値が保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者で12.5g/dL未満、血液透析患者で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。

［投与量調整表］

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
本剤 投与量	5mg	12.5mg	25mg	50mg	75mg	100mg	150mg	200mg

2.7.3.4.1 ND 患者

ND 患者を対象とした第Ⅲ相試験の用量の設定根拠は、2.7.3.1.4.2.2.1（試験 19349）及び 2.7.3.1.4.2.2.2（試験 19350）に示した。

2.7.3.4.1.1 ESA で未治療の場合の用量

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

国内第Ⅲ相試験と同様に、ND 患者に対する ESA で未治療の場合のモリデュスタットの申請用量は開始用量を 1 日 1 回 25mg と設定した。以後は患者の状態に応じて 1 回 5～200mg の範囲で適宜増減と設定した。用法及び用量に関連する注意に示す投与量調整は、国内第Ⅲ相試験の治験実施計画書で設定した基準と同一とした。

1) 投与初期に急激な Hb 値上昇を示すことなく、適切な上昇速度での貧血改善効果を示した。

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

試験 19349 における第 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で 0.086g/dL/週、ダルベポエチン群で 0.235g/dL/週であり、モリデュスタット群の Hb 値は、ダルベポエチン群より緩やかに上昇した。ベースラインから第 4 週までの Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、モリデュスタット群で 0%、ダルベポエチン群で 2.6%（2／78 例）、第 8 週までではいずれの群でも 0%であり、投与初期に急激な上昇を示す被験者はモリデュスタット群ではみられなかった。

Hb 値の平均値は、モリデュスタット群ではベースラインで 9.84g/dL であり、目標 Hb 値内となったのは第 12 週であった。ダルベポエチン群ではベースラインで 10.00g/dL であり、目標 Hb 値内となったのは第 8 週であった。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が 50%を上回ったのは、モリデュスタット群で第 12 週（68.3%、56／82 例）、ダルベポエチン群で第 8 週（76.3%、61／80 例）であった。

また、第 12 週に近い、投与開始 90 日までの TEAE の発現割合はモリデュスタット群で 61.0%、ダルベポエチン群で 72.2%であり、このうち、5%以上みられた TEAE はダルベポエチン群の上咽頭炎のみであり、投与初期でも臨床的に問題と考える安全性の懸念もみられなかった。

モリデュスタット群の第 12 週までの治験薬の曝露状況について、平均用量は増減量可能な用量調整来院である、第 4 週、第 8 週、第 12 週では増加傾向であり（図 2.7.3.4-1）、開始用量の 25mg より高用量を投与された被験者は、25mg より低用量を投与された被験者より多かった（図 2.7.3.4-2）。個々の Hb 値を観察しながら、低用量から徐々に増量された被験者が多かった結果からも Hb 値を徐々に上昇させることができる、適切な開始用量であると考えた。

2) ダルベポエチンに対する非劣性が検証され、貧血改善維持効果がみられた。

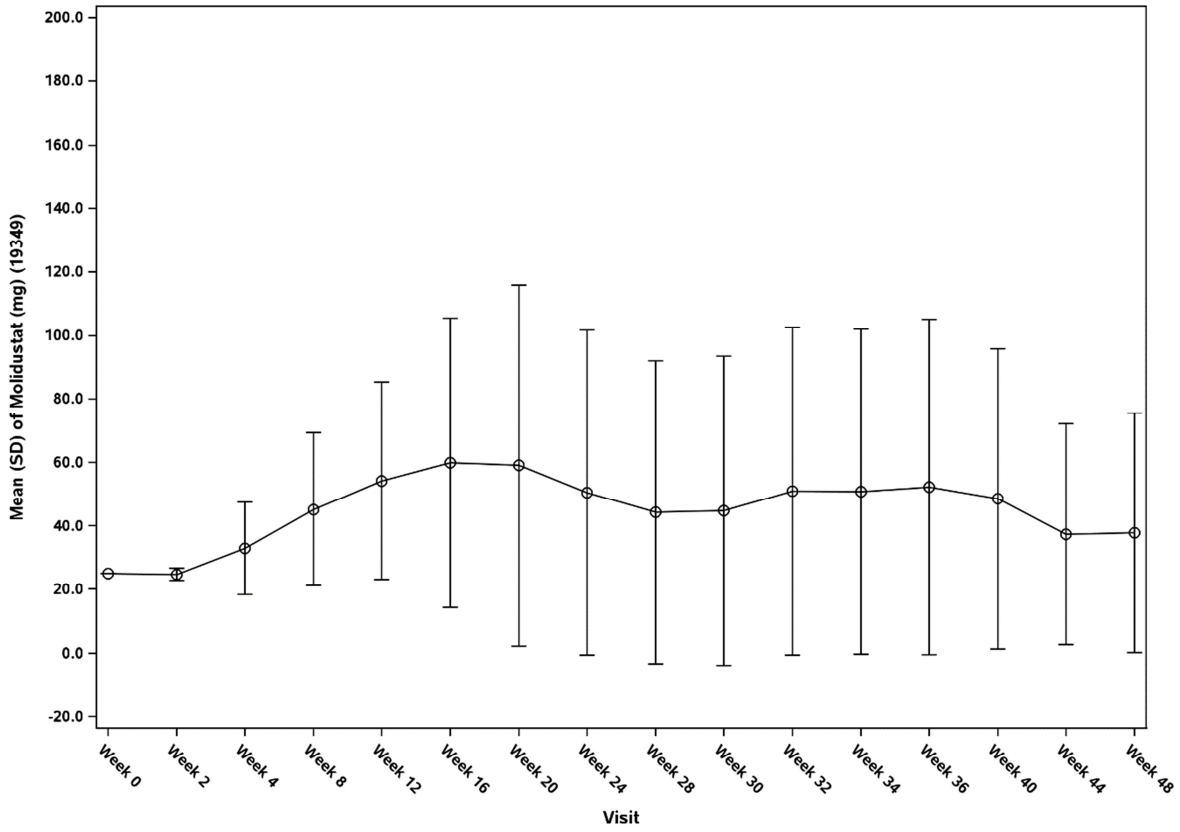
モリデュスタット群の評価期間における平均Hb値は目標Hb値内に含まれ、モリデュスタットのダルベポエチンに対する非劣性が検証され、貧血改善維持効果が確認された。

評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内であった被験者の割合は、モリデュスタット群で68.3%（56／82 例）、ダルベポエチン群で 85.0%（68／80 例）であり、第 52 週の Hb 値が目標 Hb 値内であった割合は、モリデュスタット群で 83.0%（44／53 例）、ダルベポエチン群で68.2%（45／66 例）であった。モリデュスタットは評価期間で約 7 割の被験者で維持効果がみられ、評価期間以降も維持効果が持続した。

緊急治療を受けた被験者はモリデュスタット群及びダルベポエチン群で各 1 例であり、Hb 値の低下に伴う安全性の大きな懸念は示されなかった。

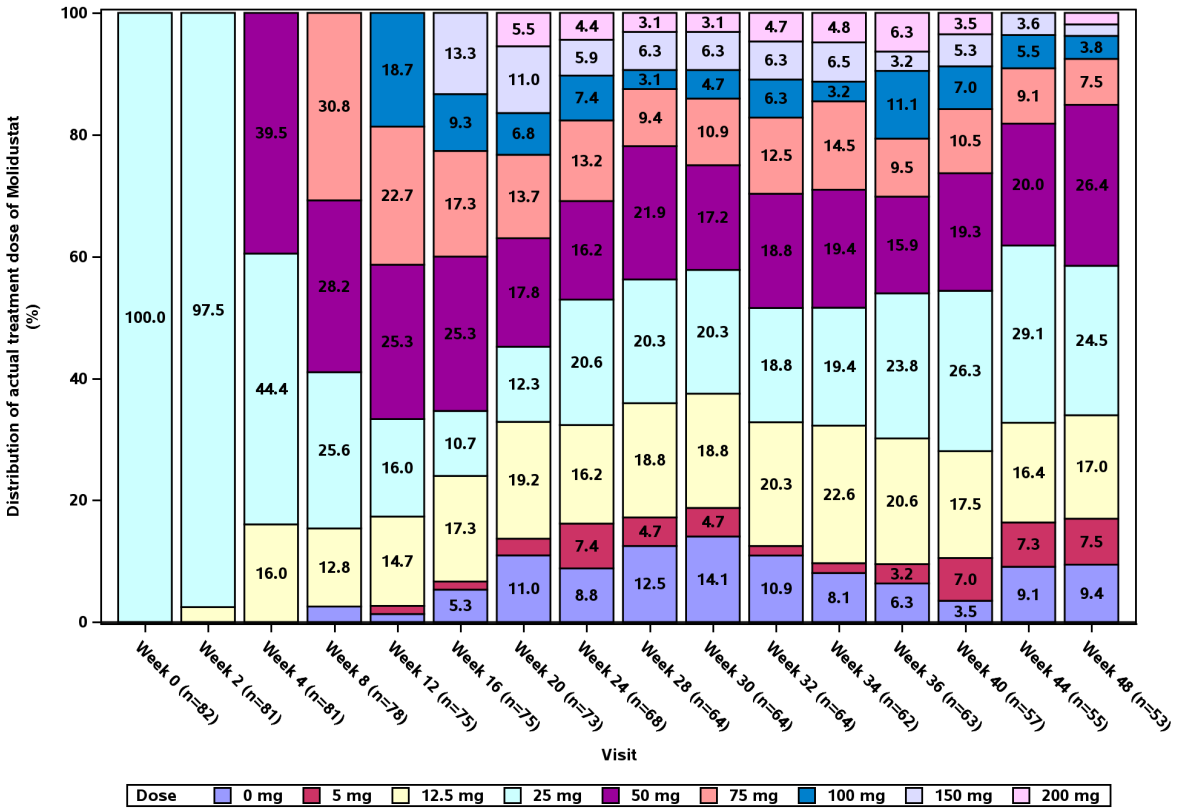
モリデュスタットの曝露状況について、平均用量は 24.69～59.90mg で推移した（図2.7.3.4-1、表 2.7.3.6-3）。また、第 20 週から第 40 週で、各来院時の用量は、5～200mg の用量に分布していた（図 2.7.3.4-2、表 2.7.3.6-4）。

200mg までの用量で個々の Hb 値を観察しながら、用量調整することで、ダルベポエチンに対する非劣性が検証され、維持効果がみられたと考え、最高用量は 1 回 200mg と設定した。



Source: 5.3.5.3.7 IA 52w-2/Figure 1.2/1

図 2.7.3.4-1　各来院時のモリデュスタット用量（平均値±SD）の推移（ND、試験 19349、SAF）



Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Figure 14.1.5/1

図 2.7.3.4-2　各来院時のモリデュスタット用量の分布（ND、試験 19349、SAF）

3)　既存薬と比べ安全性の大きな問題が生じる可能性は低いと考えた。

「慢性腎臓病」の TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合がモリデュスタット群でダルベポエチン群と比べ高かった。これは本試験が非盲検試験であり、治験責任（分担）医師による有害事象の判断に差が生じた可能性もあると考えた。また、モリデュスタット群の腎機能がベースラインでより低下していたことが要因の一つと考え、安全性上の大きな問題が生じる可能性は低いと考えた。モリデュスタット群でダルベポエチン群と比べ、eGFR が大きく悪化することはなかった。

主要心血管イベント（MACE）の発現割合が、モリデュスタット群はダルベポエチン群より高かったが、モリデュスタットの心血管イベントへの影響は 2.7.4.2.1.5.2 に示したとおり、患者の背景因子に起因するものと考えられ、モリデュスタットの関与は否定的と考えられる。

その他、臨床的に問題と考える安全性の懸念はみられなかった。

なお、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、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約 20%であったことから、更に検討した。本検討にあたり、一定期間下限を下回った集団を対象とすることが適切と判断し、第 30 週から第 40 週まで Hb 値が目標範囲の下限を 2 回以上連続して下回った被験者

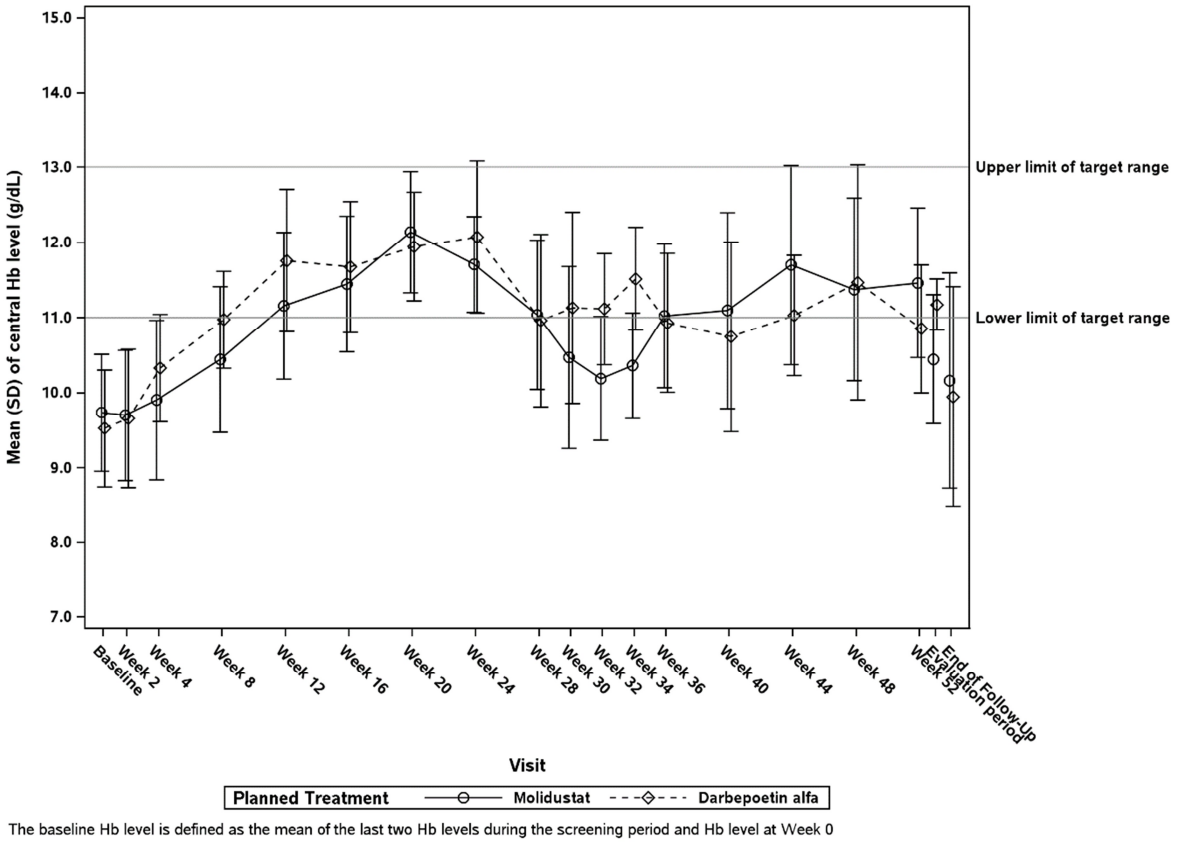
（モリデュスタット群 16 例、ダルベポエチン群 7 例）における被験者背景、有効性及び安全性の結果を示す。

人口統計学的特性、ベースライン特性を、全体集団と上記の部分集団（表 2.7.3.6-102）を比較した。患者背景（年齢、性別、体格、原疾患、ベースライン Hb 値、鉄代謝など）で明らかな差異は認められなかった。

有効性について、第 30 週から第 40 週まで Hb 値が目標範囲の下限を 2 回以上連続して下回った被験者での各来院時の Hb 値（平均値±SD）の推移を図 2.7.3.4-3、各来院時の Hb 値が目標範囲内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合を図 2.7.3.4-4 に示す。各来院時の Hb 値の要約統計量を表 2.7.3.6-98、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表 2.7.3.6-97 に示す。

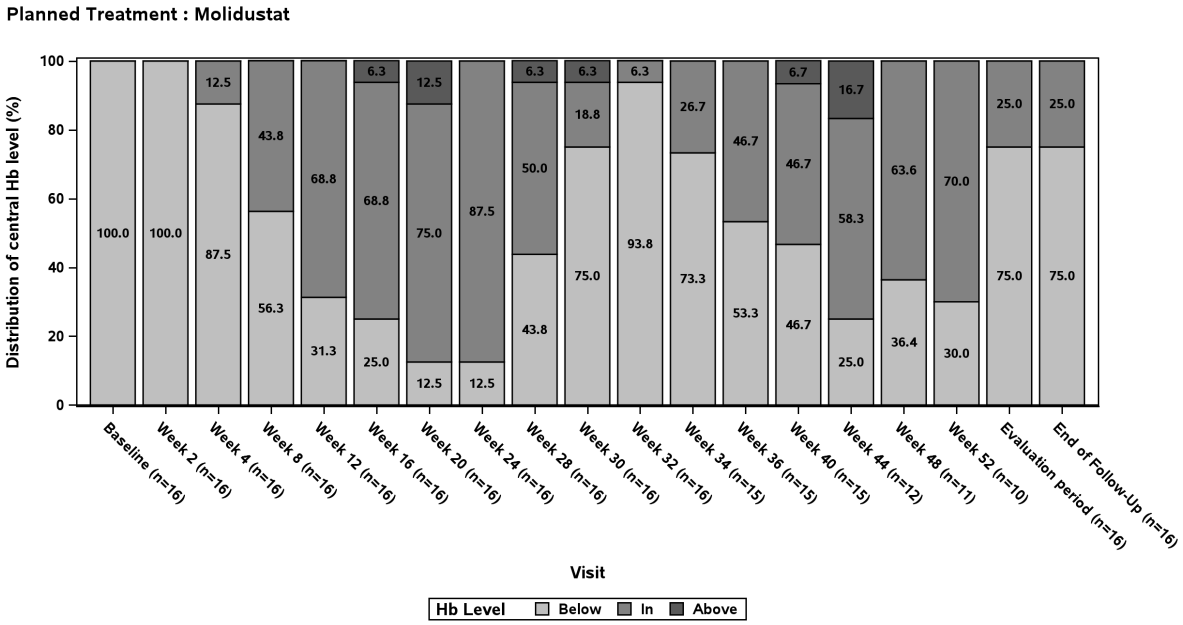
第 30 週から第 40 週まで Hb 値が目標範囲の下限を 2 回以上連続して下回った被験者における平均 Hb 値の推移は、モリデュスタット群では第 36 週以降、第 52 週まで目標 Hb 値内で推移した。各時点の Hb 値がある被験者での、第 52 週の各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内であった割合は、モリデュスタット群で 70.0%（7／10 例）、ダルベポエチン群で 25%（1／4 例）であった。

第 30 週から第 40 週まで Hb 値が目標範囲の下限を 2 回以上連続して下回ったモリデュスタット群の被験者の第 52 週の平均 Hb 値は、全体集団の結果と同様であり、第 44 週から第 52 週まで約 6～7 割以上の被験者が目標 Hb 値内で推移し、全体集団の推移と比較して、大きな差は認められなかった。



Source: 5.3.5.3.7 IA 52w-2/Figure 1.6/1

図 2.7.3.4-3 第 30 週から第 40 週まで Hb 値が目標範囲の下限を 2 回以上連続して下回った被験者の平均 Hb 値（g/dL）の推移（ND、試験 19349、FAS）



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

Source: 5.3.5.3.7 IA 52w-2/Figure 1.5/1

図 2.7.3.4-4 第 30 週から第 40 週まで Hb 値が目標範囲の下限を 2 回以上連続して下回った被験者での来院時の目標 Hb 値到達状況（ND、試験 19349、FAS）

安全性について、第 30 週から第 40 週まで Hb 値が目標範囲の下限を 2 回以上連続して下回った被験者における TEAE の概要及び TEAE の発現状況について、全体集団と比較し、大きな違いは認められなかった（それぞれ表 2.7.3.6-100 及び表 2.7.3.6-101）。

以上より、これらの集団でも同様に、被験者の状態に応じて用量調整することで、維持効果がみられたと考える。申請用法及び用量、投与量調整は国内第Ⅲ相試験と同様とすることが妥当であると考える。

2.7.3.4.1.2 ESA から切り替える場合の用量

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

国内第Ⅲ相試験と同様に、ND 患者に対するモリデュスタットの申請用量は、ESA からの申請切替え開始用量を 1 日 1 回 25mg 又は 50mg と設定した。以後は患者の状態に応じて 1 回 5～200mg の範囲で適宜増減と設定した。用法及び用量に関連する注意に示す投与量調整は、国内第Ⅲ相試験の治験実施計画書で設定した基準と同一とした。

1) 切替え初期に急激な Hb 値上昇を示すことなく、被験者の状態に応じて用量調整することで切替え可能であった。

ベースラインから第 8 週までの平均 Hb 値は、モリデュスタット群で 11.12g/dL～11.31g/dL、ダルベポエチン群で 11.16g/dL～11.44g/dL で推移し、いずれの群でも、Hb 値の目標範囲内であり、概ね安定して推移した。

2.7.3.4.1.1.1 に示すとおり、Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合を評価した。ベースラインから第 4 週までの Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、モリデュスタット群で 0%、ダルベポエチン群で 2.4%（2／82 例）、第 8 週までいずれの群でも 0%であり、投与初期に急激な上昇を示す被験者はモリデュスタット群ではみられなかった。

また、第 12 週に近い、投与開始 90 日までの TEAE の発現割合はモリデュスタット群で 69.5%、ダルベポエチン群で 52.4%であり、このうち、5%以上みられた TEAE はモリデュスタット群で末梢性浮腫、上咽頭炎、ダルベポエチン群で上咽頭炎であった。末梢性浮腫はいずれも程度は軽度であった。切替え時にも臨床的に問題と考える安全性の懸念はみられなかった。

モリデュスタット群の治験薬の曝露状況について、ESA 投与量分類が低用量の集団及び高用量の集団のいずれの集団においても、平均用量は増減量可能な用量調整来院である、第 4 週、第 8 週、第 12 週では増加傾向であり、開始用量より高用量を投与された被験者が多かった。また、いずれの集団でも平均 Hb 値の推移に大きな違いはみられず、目標 Hb 値内であった。いずれの集団においても個々の Hb 値を観察しながら、低用量から徐々に増量されていた被験者が多かった結果からも Hb 値を徐々に上昇させることができる、適切な切替え開始用量であると考えた。

2)　ダルベポエチンに対する非劣性が検証され、維持効果がみられた。

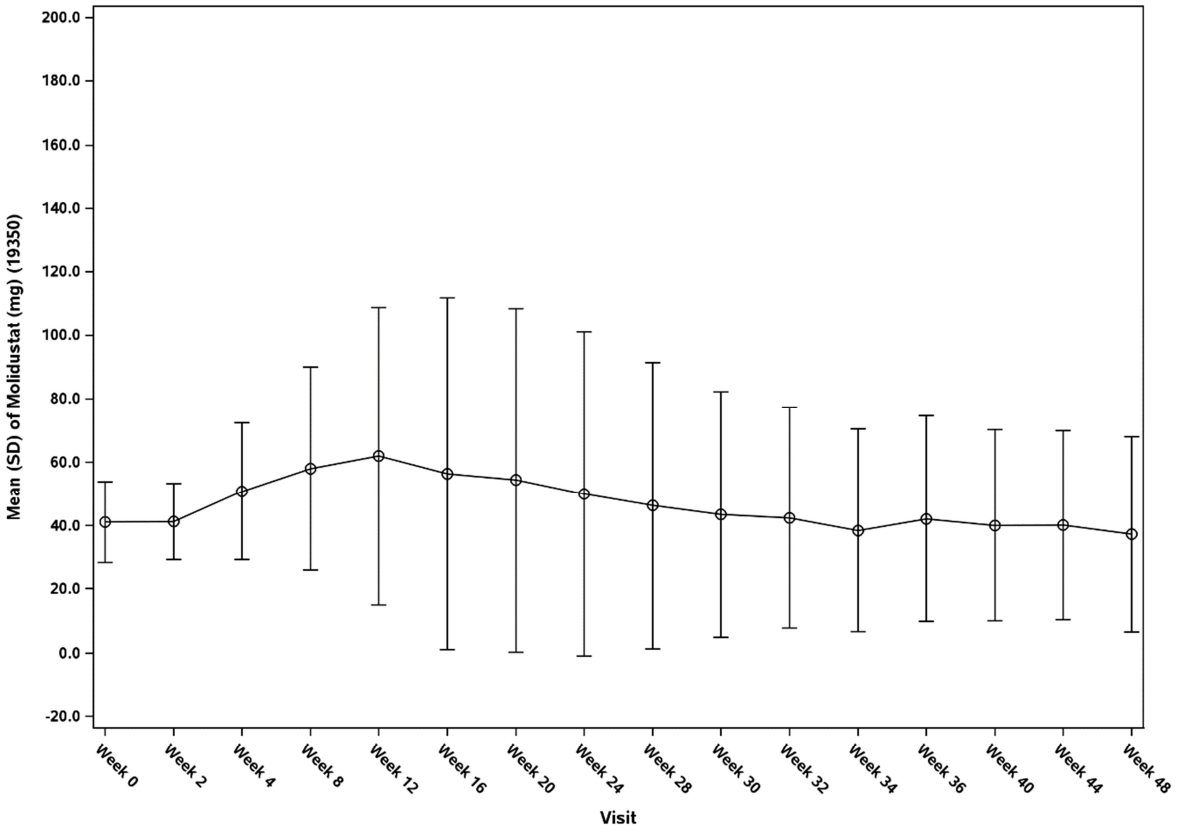
モリデュスタット群の評価期間における平均 Hb 値は目標 Hb 値内に含まれ、モリデュスタットのダルベポエチンに対する非劣性が検証され、維持効果が確認された。

評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内であった被験者の割合は、モリデュスタット群で 80.5%（66／82 例）、ダルベポエチン群で 82.9%（68／82 例）であり、第 52 週の Hb 値が目標 Hb 値内であった割合は、モリデュスタット群で 87.7%（50／57 例）、ダルベポエチン群で 74.2%（46／62 例）であった。モリデュスタットは評価期間で約 8 割の被験者で、維持効果がみられ、評価期間以降も維持効果が持続した。また、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、いずれの時点においても Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合にモリデュスタット群とダルベポエチン群で大きな違いはみられなかった。

緊急治療を受けた被験者はモリデュスタット群ではみられなかった。

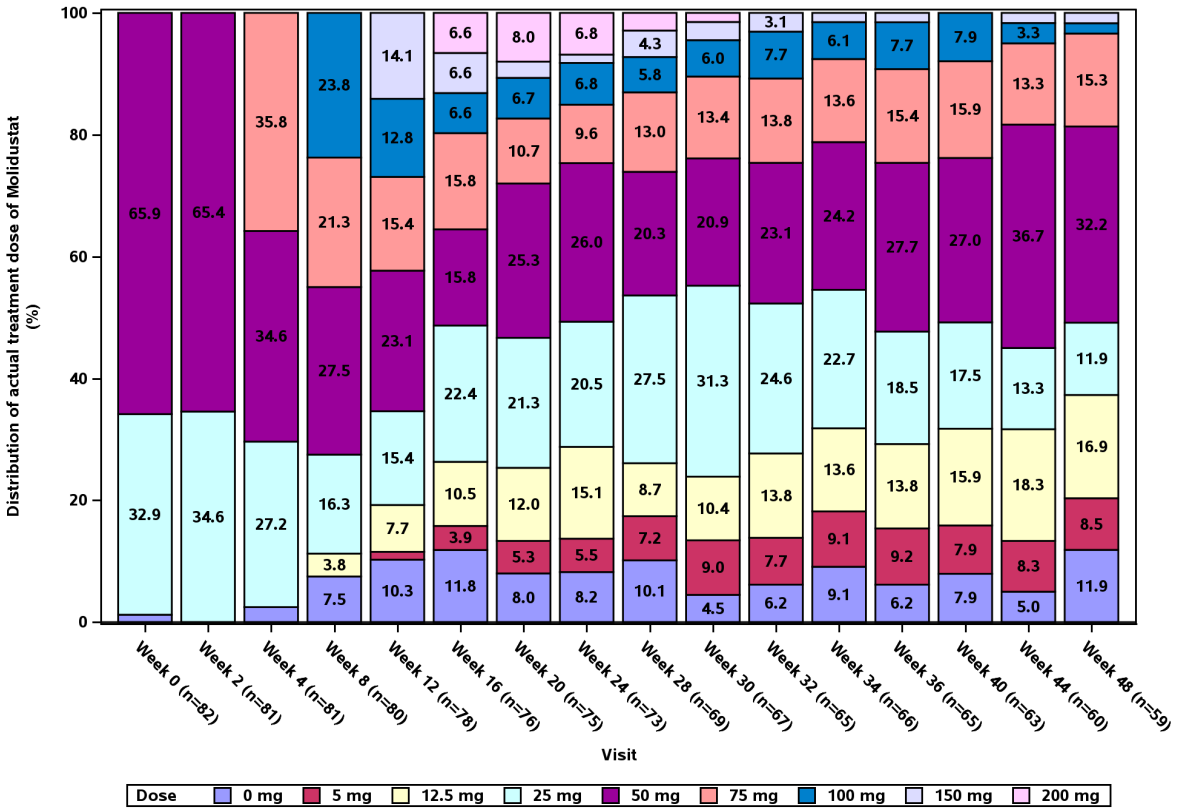
モリデュスタットの曝露状況について、平均用量は、37.29～61.92mg で推移した（図 2.7.3.4-5、表 2.7.3.6-6）。また、第 16 週から第 30 週で、各来院時の用量は、5～200mg の用量に分布していた（図 2.7.3.4-6、表 2.7.3.6-7）。

200mg までの用量で個々の Hb 値を観察しながら、用量調整することで、ダルベポエチンに対する非劣性が検証され、維持効果がみられたと考え、最高用量は 1 回 200mg と設定した。



Source: 5.3.5.3.7 IA 52w-2/Figure 1.2/2

図 2.7.3.4-5　各来院時のモリデュスタット用量（平均値±SD）の推移（ND、試験 19350、SAF）



Source: 5.3.5.1.10 PH-41298/Figure 14.1.5/1

図 2.7.3.4-6　各来院時のモリデュスタット用量の分布（ND、試験 19350、SAF）

3)　既存薬と比べ安全性の大きな問題が生じる可能性は低いと考えた。

「慢性腎臓病」の TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合がモリデュスタット群でダルベポエチン群と比べ高かった。これは本試験が非盲検試験であり、治験責任（分担）医師による有害事象の判断に差が生じた可能性が考えられた。また、モリデュスタット群でダルベポエチン群と比べ、eGFR が大きく悪化することはなかった。

その他、臨床的に問題と考える安全性の懸念はみられなかった。

国内第Ⅲ相試験（試験 19350）の治験実施計画書で設定した切替え前の ESA 投与量から切替え開始用量を決定するための表と同様の表を添付文書（案）の「用法及び用量に関連する注意」でも示した。試験 19350 の試験計画立案後にエポエチン ベータ ペゴルの 12.5μg 製剤が承認され、1 回 12.5μg の投与が可能となった。試験 19350 の試験計画立案時には、開始用量 25mg と 50mg の閾値を切替え前のエポエチン ベータ ペゴルの用量が 36.0μg/4 週としたことから、12.5μg/4 週を投与した場合の開始用量は 25mg となる。そのため、申請時の添付文書の用法及び用量の注意にはモリデュスタットの開始用量 25mg を投与する切替え前のエポエチン ベータ ペゴルは「25μg」ではなく、「25μg 以下（≦25μg）」と表記することが適切と考えた。

2.7.3.4.2　HD 患者

HD 患者を対象とした第Ⅲ相試験の用量の設定根拠は 2.7.3.1.4.2.2.3（試験 19351）に示した。

2.7.3.4.2.1　ESA で未治療の場合の用量

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

現在 ESA 治療を受けていない HD 患者を対象とした試験は試験 19351 のみであるが、本試験のモリデュスタットの投与期間は 24 週間と短く、貧血改善効果を主に評価した。現在 ESA 治療を受けていない HD 患者の用量は、同じ Hb 値の目標範囲で用量調整した HD 患者を対象に、切替え維持効果を示す用量と同じ用量を投与することで、貧血改善効果が確認された後の維持効果は示されると考えたことから、いずれの HD 患者も投与開始以後の用量は主に試験 19352 の結果を元に検討したが、本項には試験 19351 の投与開始初期以降の結果も示す。

以下の結果より、ESA で未治療の HD 患者でのモリデュスタットの申請開始用量は、1 日 1 回 75mg と設定することは妥当と考えた。以後の用量は患者の状態に応じて 1 回 5～200mg の範囲で適宜増減と設定した。用法及び用量に関連する注意に示す投与量調整は、国内第Ⅲ相試験の治験実施計画書で設定した基準と同一とした。

1)　投与開始 0 週から 8 週まで緩やかな Hb 値の上昇を示した。

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（スクリーニング期間の最後の 2 回及び第 0 週の平均値）からの上昇速度の平均値は、－0.030g/dL/週であったが、第 0 週からの上昇速度の平均値は、0.080g/dL/週と緩やかな上昇を示した。2.7.3.4.1.1.1 に示すとおり、Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合を評価した。ベースラインから第 4 週までの Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、4.5%（1／22 例）、第 8 週まででは 0%であり、投与初期に急激な上昇を示す被験者はほとんどみられなかった。

緊急治療を受けた被験者（5 例）はいずれも第 8 週までに緊急治療として ESA を投与された。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、透析歴、治験薬割当て前の ESA 投与量等）を比較した結果、治験薬割当て前の ESA の投与量が多いことが、緊急治療が必要となる要因の一つとして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、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、申請開始用量は、1 日 1 回 75mg と設定することは妥当と考えた。詳細は 2.7.3.2.2.3 及び 2.7.3.3.2.2.8 に示す。

また、第 12 週に近い、投与開始 90 日までの TEAE の発現割合は 64.0%であった。複数例に発現した TEAE は結膜炎、上咽頭炎、熱傷であった。投与初期で Hb 値の低下はみられたものの、有害事象等の安全性評価より、投与初期でも臨床的に問題と考える安全性の懸念はみられなかった。

2)　被験者の状態に応じて用量調整することで、貧血改善効果がみられた。

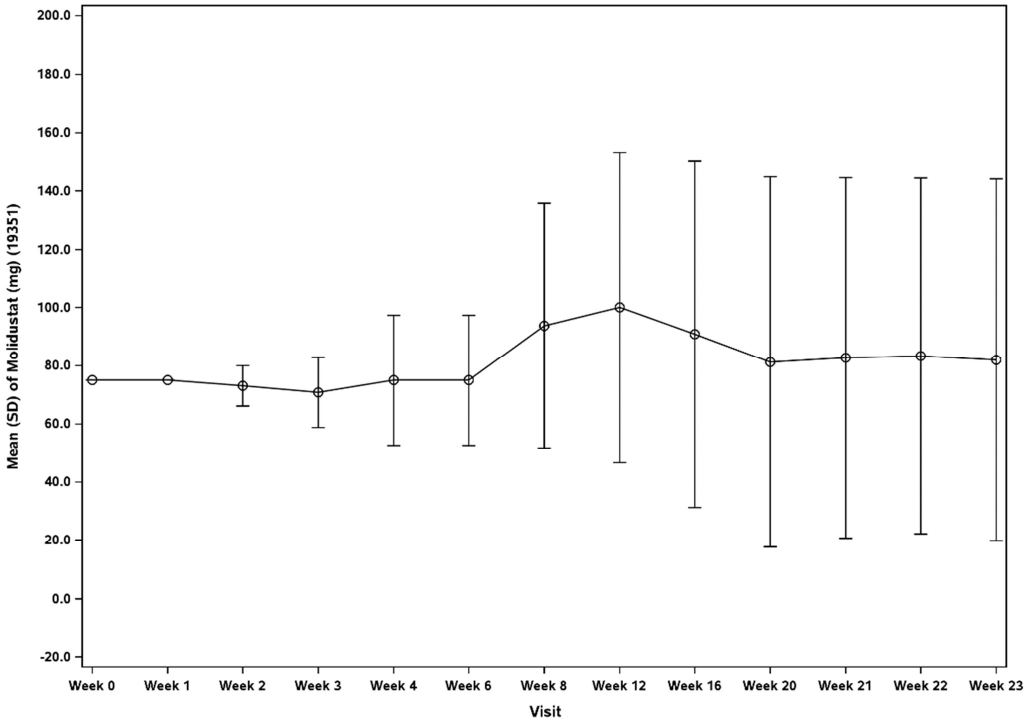
Hb 値の平均値は、ベースラインで 9.21g/dL であり、目標 Hb 値内となったのは第 12 週であった。目標 Hb 値の下限（10.0g/dL）以上を達成した被験者の累積割合が 50%を上回ったのは、第 12 週（64.0%、16／25 例）であった。

モリデュスタットの曝露状況について、平均用量は増減量可能な用量調整来院である、第 4 週、第 8 週、第 12 週では増加傾向であり（図 2.7.3.4-7）、開始用量の 75mg より高用量を投与され

た被験者は低用量を投与された被験者より多かった。個々の Hb 値を観察しながら、低用量から徐々に増量されていた被験者が多かった結果からも、Hb 値を徐々に上昇させることができる、適切な開始用量であると考えた。また、用量変更有無にかかわらず、第 8 週までの Hb 値の上昇速度を含め評価した、ベースラインから第 8 週までの Hb 値の上昇速度の平均値は 0.091g/dL/週、第 0 週から第 8 週までの Hb 値の上昇速度の平均値は 0.143g/dL/週であり、用量調整することで適切な上昇速度で Hb 値が推移するものと考える。この解析は第 8 週まで投与を継続した被験者（20 例）のみの結果である。

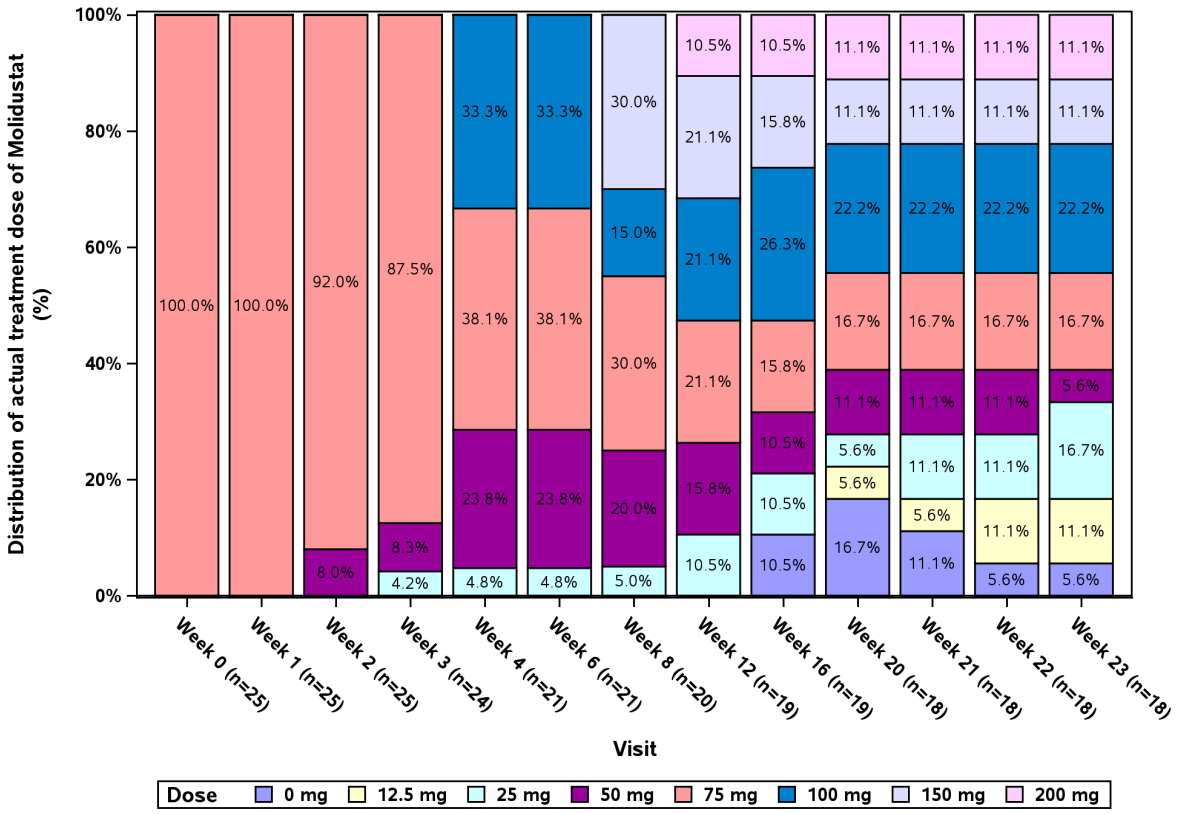
評価期間における平均 Hb 値は目標 Hb 値内に含まれた。評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内であった被験者の割合は、60.0%（15／25 例）であった。各時点の Hb 値がある被験者での、評価時期の平均 Hb 値が目標 Hb 値内であった割合は、66.7%（12／18 例）～88.9%（16／18 例）であった。

曝露状況について、平均用量は 70.83～100.00mg で推移した（図 2.7.3.4-7、表 2.7.3.6-13）。また、第 20 週以降、各来院時の用量は、5mg を除く、12.5～200mg の用量に分布し（図 2.7.3.4-8、表 2.7.3.6-14）、試験 19352 と概ね同様であった。



Source: 5.3.5.3.2 IA 36w-2/Figure 1.1/3

図 2.7.3.4-7　各来院時のモリデュスタット用量（平均値±SD）の推移（HD、試験 19351、SAF）



Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Figure 14.1.5/1

図 2.7.3.4-8　各来院時のモリデュスタット用量の分布（HD、試験 19351、SAF）

3)　安全性の大きな問題が生じる可能性は低いと考えた。

臨床的に問題と考える安全性の懸念はみられなかった。

なお、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、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%であったことから、更に検討した。本検討にあたり、一定期間上限を上回った集団を対象とすることが適切と判断し、第 16 週から第 23 週まで Hb 値が目標範囲の上限を 2 回以上連続して上回った被験者（3 例）における被験者背景、有効性及び安全性の結果を示す。

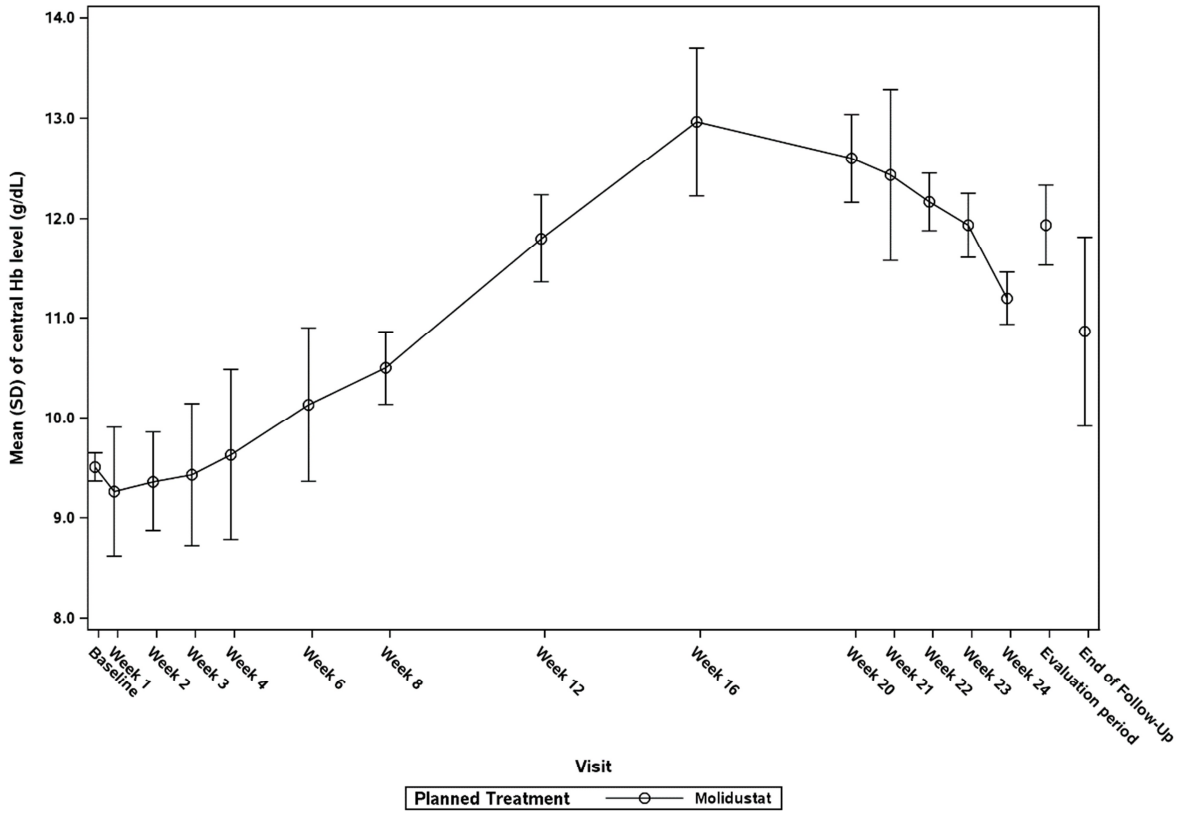
人口統計学的特性、ベースライン特性を、全体集団と上記の部分集団（表 2.7.3.6-8）とを比較した。透析期間は全体集団（平均値 7.360 年、中央値 3.945 年）と比べ、第 16 週から第 23 週まで Hb 値が目標範囲の上限を 2 回以上連続して上回っている被験者の集団（それぞれ 0.93 年、1.662 年、3.99 年）で短い傾向であったが、その他の患者背景（年齢、性別、体格、原疾患、ベースライン Hb 値、鉄代謝など）で明らかな差異は認められなかった。治験薬割当て前の ESA の週当たりの平均投与量及び体重換算した週当たりの平均投与量は、全体集団（それぞれ 2953.3IU/週及び 50.7IU/週/kg）と第 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の集団（それぞれ 1833.3IU/週及び 30.5IU/週/kg）で大きな違いはみられなかった。透析期間は全体集団より短い傾向であったものの、モリデュスタットを投与した際に、第 16 週

から第 23 週まで Hb 値が目標範囲の上限以上となる要因となる患者背景の特定は、例数が 3 例と少なく、評価に限界があった。

有効性について、第 16 週から第 23 週まで Hb 値が目標範囲の上限を 2 回以上連続して上回った被験者での各来院時の Hb 値（平均値±SD）の推移を図 2.7.3.4-9 に示す。各来院時の Hb 値の要約統計量を表 2.7.3.6-9、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表 2.7.3.6-10 に示す。

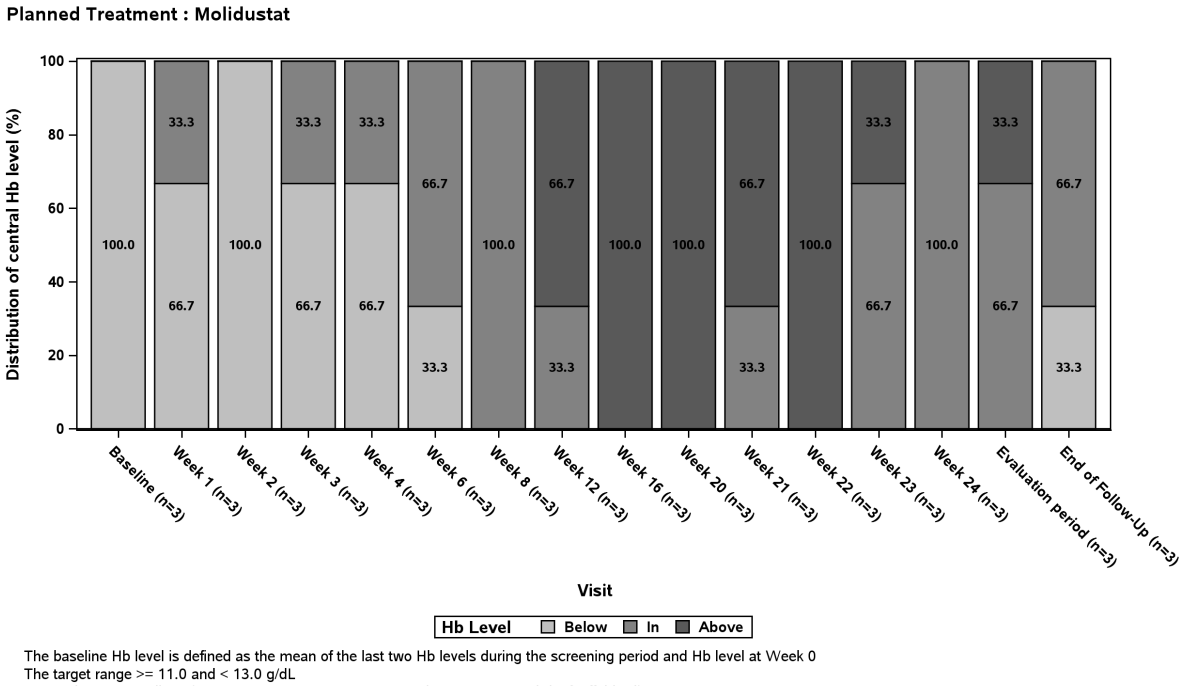
平均 Hb 値の推移は、第 16 週から第 22 週で目標 Hb 値の上限を超えたものの、第 23 週、第 24 週では目標 Hb 値の範囲内であり、第 16 週以降 Hb 値は低下する傾向であった。評価期間中の平均 Hb 値（両側 95%CI）は 11.93g/dL（10.94～12.92）であり、点推定値は目標 Hb 値内であり、両側 95%CI は、その上限が目標 Hb 値の上限を上回った。

第 16 週から第 23 週まで Hb 値が目標範囲の上限を 2 回以上連続して上回った被験者の各来院時の Hb 値が目標範囲内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合を図 2.7.3.4-10 に示す。第 24 週では 3 例とも目標 Hb 値の範囲内であった。



Source: 5.3.5.3.4 IA 36w-4 ctd/Figure 1/1

図 2.7.3.4-9　第 16 週から第 23 週まで Hb 値が目標範囲の上限を 2 回以上連続して上回った被験者の平均 Hb 値（g/dL）の推移（HD、試験 19351、FAS）



Source: 5.3.5.3.4 IA 36w-4 ctd/Figure 1/2

図 2.7.3.4-10 第 16 週から第 23 週まで Hb 値が目標範囲の上限を 2 回以上連続して上回った被験者での来院時の目標 Hb 値到達状況（HD、試験 19351、FAS）

安全性について、第 16 週から第 23 週まで Hb 値が目標範囲の上限を 2 回以上連続して上回った被験者における TEAE の概要及び TEAE の発現状況について、全体集団と比較し、大きな違いは認められなかった（それぞれ表 2.7.3.6-11 及び表 2.7.3.6-12）。

以上より、第 16 週から第 23 週までに連続して 2 回以上、上限を上回った被験者は 3 例と少なく、評価に限界があったものの、被験者背景で Hb 値が目標範囲の上限以上となる要因となる患者背景を特定することはできず、安全性の結果でも全体集団と明らかな違いはみられなかった。有効性について、平均 Hb 値の推移は第 16 週以降、低下する傾向であったことから、これらの集団でも同様に、投与開始後の Hb 値の反応性に応じて患者ごとに用量を調整することが適切であると考え、申請用法及び用量、投与量調整は国内第Ⅲ相試験と同様とすることが妥当であると考える。

2.7.3.4.2.2 ESA から切り替える場合の用量

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

国内第Ⅲ相試験と同様に、HD 患者に対するモリデュスタットの ESA からの申請切替え開始用量は、1 日 1 回 75mg と設定した。以後は患者の状態に応じて 1 回 5～200mg の範囲で適宜増減と設定した。用法及び用量に関連する注意に示す投与量調整は、国内第Ⅲ相試験の治験実施計画書で設定した基準と同一とした。

1) 切替え初期に急激な Hb 値上昇を示すことなく、被験者の状態に応じて用量調整することで切替え可能であった。

ベースラインから第 8 週までの平均 Hb 値は、モリデュスタット群で 10.43～10.77g/dL、ダルベポエチン群で 10.78～10.98g/dL で推移し、モリデュスタット群の平均 Hb 値の推移は切替え後に低下したが、その後上昇した。いずれの群でも、Hb 値の目標範囲内であり、概ね安定して推移した。

2.7.3.4.1.1.1 に示すとおり、Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合を評価した。ベースラインから第 4 週までの Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、モリデュスタット群で 2.0%（3／149 例）、ダルベポエチン群で 0%（0／72 例）、第 8 週までではいずれの群でも 0%であり、投与初期に急激な上昇を示す被験者はほとんどみられなかった。

また、第 12 週に近い、投与開始 90 日までの TEAE の発現割合はモリデュスタット群で 75.8%、ダルベポエチン群で 69.7%であり、このうち、5%以上みられた TEAE はモリデュスタット群で下痢、嘔吐、上咽頭炎、シャント狭窄、ダルベポエチン群で下痢、嘔吐、上咽頭炎であった。切替え時に臨床的に問題と考える安全性の懸念もみられなかった。

モリデュスタット群の治験薬の曝露状況について、平均用量は増減量可能な用量調整来院である、第 4 週、第 8 週、第 12 週では、増加傾向であり（図 2.7.3.4-11）、開始用量の 75mg より高用量を投与された被験者は、低用量を投与された被験者より多かった（図 2.7.3.4-12）。個々の Hb 値を観察しながら、低用量から徐々に増量された被験者が多かった結果からも Hb 値を徐々に上昇させることができる、適切な切替え開始用量であると考えた。

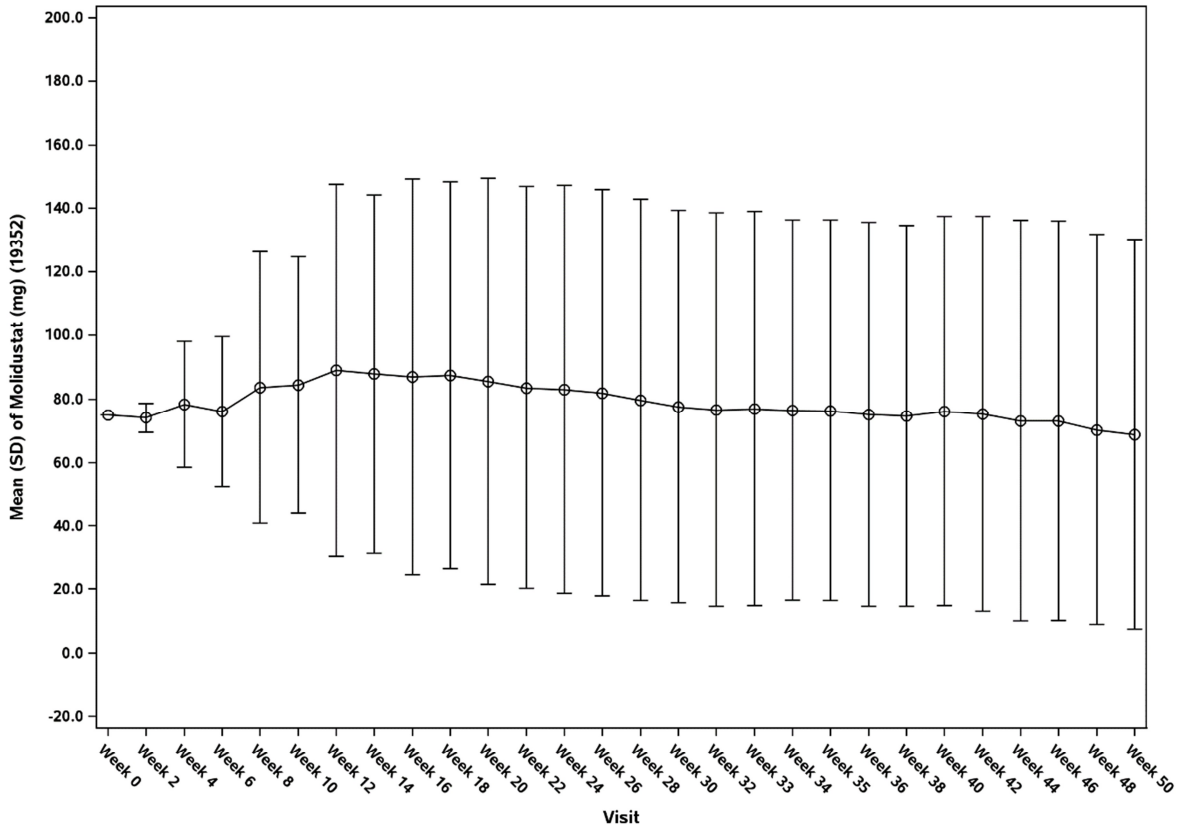
2)　ダルベポエチンに対する非劣性が検証され、維持効果がみられた。

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、モリデュスタットのダルベポエチンに対する非劣性が検証され、維持効果が確認された。

評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内であった被験者の割合は、モリデュスタット群で 65.4%（100／153 例）、ダルベポエチン群で 78.9%（60／76 例）であり、第 52 週の Hb 値が目標 Hb 値内であった割合は、モリデュスタット群で 74.6%（85／114 例）、ダルベポエチン群で 81.5%（53／65 例）であった。モリデュスタットは評価期間で約 6～7 割の被験者で維持効果がみられ、評価期間以降も維持効果が持続した。

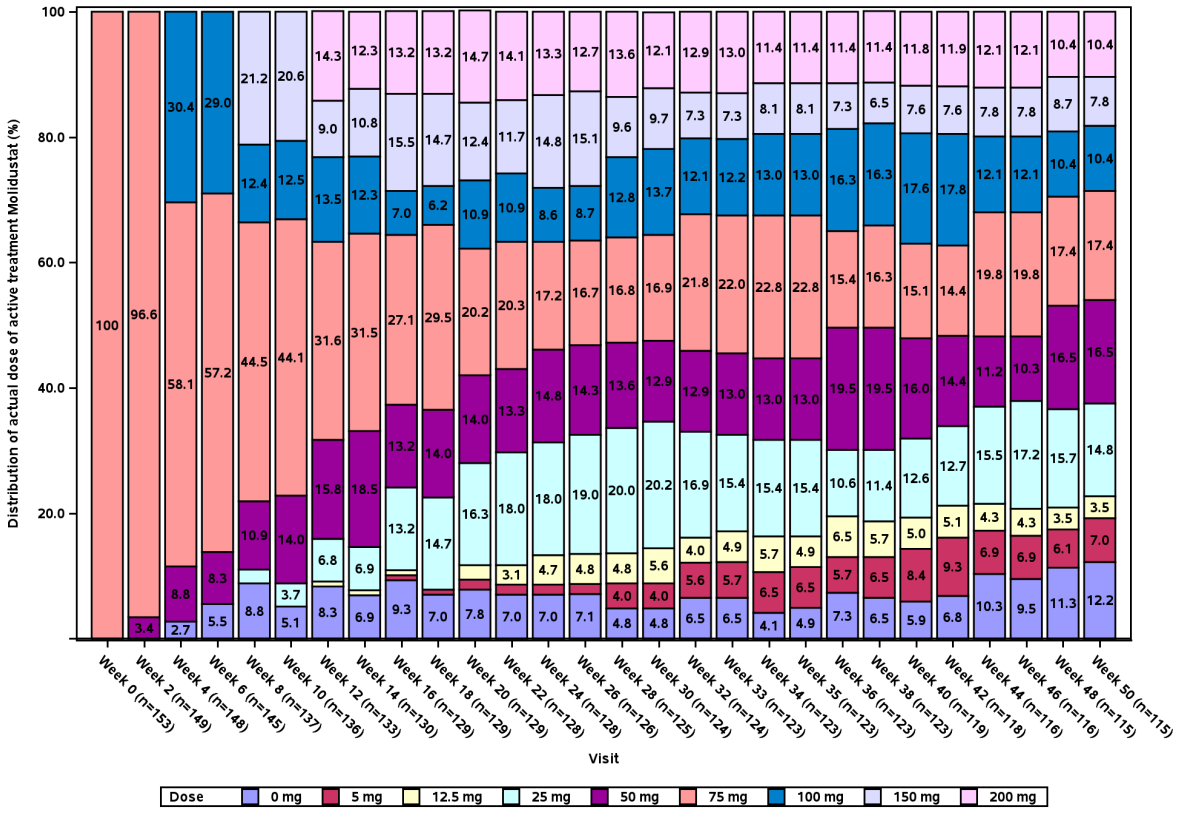
モリデュスタットの曝露状況について、平均用量は 68.83～89.00mg で推移した（図 2.7.3.4-11、表 2.7.3.6-25）。また、第 20 週以降、各来院時の用量は、5～200mg の用量に分布していた（図 2.7.3.4-12、表 2.7.3.6-26）。

試験 19352 では 200mg までの用量で個々の Hb 値を観察しながら、用量調整することで、ダルベポエチンに対する非劣性が検証され、維持効果がみられたと考え、最高用量は 1 回 200mg と設定した。



Source: 5.3.5.3.7 IA 52w-2/Figure 1.2/3

図 2.7.3.4-11 モリデュスタット用量（平均値±SD）の推移（HD、試験 19352、SAF）



Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Figure 14.1.5/1

図 2.7.3.4-12　各来院時のモリデュスタット用量の分布（HD、試験 19352、SAF）

3)　既存薬と比べ安全性の大きな問題が生じる可能性は低いと考えた。

「眼に関する有害事象」の発現割合にモリデュスタット群とダルベポエチン群で群間差がみられ、モリデュスタット群で発現割合が高かった事象のうち、HIF-PH 阻害薬による網膜への影響を検討するため、「網膜出血」に着目して評価した結果、HIF-PH 阻害薬で危惧される VEGF の活性化などによる網膜への影響に関しては、ESA による治療と比較して大きな差異は認められないと考えられる。また、網膜出血のリスクに関しても、発現割合や血中 VEGF 値の変化量を踏まえると大きなものではないと考えられた（2.7.4.2.1.5）。

悪性腫瘍〔MedDRA 標準検索式（SMQ） Malignant tumours〕の発現割合は、モリデュスタット群ではダルベポエチン群と比べ差はわずかであるが、数値としては大きかったものの、モリデュスタットの発がん及び悪性腫瘍の増悪への影響について、明らかな関与を示す結果は認められなかった（2.7.4.2.1.5）。その他、臨床的に問題と考える安全性の懸念はみられなかった。

なお、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、第 4 週から第 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%以上認められたこと、第 12 週から第 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%以上認められたこと、緊急治療を受けた被験者が約 10%みられたことから、それぞれの観点で、切替え用量及び用量調整の妥当性を更に検討した。

① 第4週から第16週までHb値が目標範囲の下限を下回っている被験者に関する検討

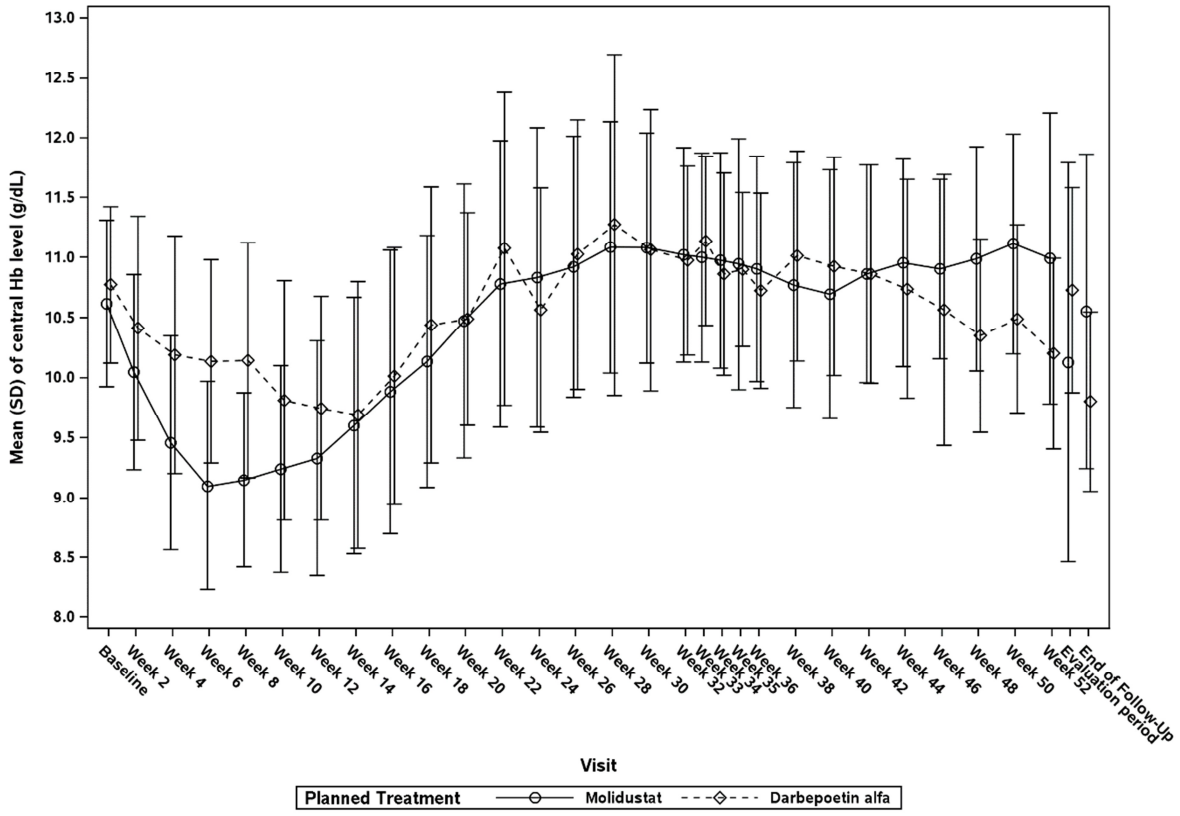
第4週から第16週までHb値が目標範囲の下限を下回っている被験者における切替え用量及び用量調整の妥当性を検討するにあたり、一定期間下限を下回った集団を対象とすることが適切と判断し、第4週から第16週までに連続して2回以上、下限を下回った被験者（モリデュスタット群59例、ダルベポエチン群9例）における、被験者背景、有効性及び安全性を評価した。

人口統計学的特性、ベースライン特性及び前治療として使用したESAを、全体集団と上記の部分集団（表 2.7.3.6-15）とを比較した。年齢、性別、体格、原疾患、透析期間、ベースラインHb値、鉄代謝などにおいて、明らかな差異は認められず、モリデュスタットに切り替えた際に、第4週から第16週までHb値が目標範囲の下限を下回る要因となる患者背景を特定することはできなかった。モリデュスタット群において、前治療として使用したESAの種類としては、ダルベポエチン、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のいずれも使用された被験者も含まれていた。また、エリスロポエチン換算した治験薬割当て前のESA投与量の平均投与量は全体集団に比べ第4週から第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集団でやや高い傾向にあったが（それぞれ 3411.8IU/週、4353.8IU/週）、分布範囲（最小値625IU/週、最大値 12000IU/週、両集団同じ値）は全体集団と同様に幅広い分布がみられた。このように、前治療として使用したESAの種類・ESA別の投与量に特定の傾向を認めなかった。

有効性について、第4週から第16週までHb値が目標範囲の下限を2回以上連続して下回った被験者での各来院時のHb値（平均値±SD）の推移を図 2.7.3.4-13、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 2.7.3.4-14 に示す。各来院時のHb値の要約統計量を表 2.7.3.6-16、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表2.7.3.6-17に示す。

第4週から第16週までHb値が目標範囲の下限を2回以上連続して下回った被験者における平均Hb値の推移はモリデュスタット群ではベースラインから第6週まで低下がみられたが、第18週以降、第52週まで目標Hb値内で推移した。評価期間中の平均Hb値〔平均値（両側95%CI）〕は、モリデュスタット群で 10.13g/dL（9.69～10.56）、ダルベポエチン群で 10.73g/dL（10.07～11.38）であり、両群とも点推定値は目標Hb値内であった。両側95%CIは、その下限値がモリデュスタット群で目標Hb値の下限をやや下回ったものの、ほぼ目標Hb値内であった。各時点のHb値がある被験者での、第52週の各来院時のHb値が目標Hb値内であった割合は、モリデュスタット群で56.8%（21／37例）、ダルベポエチン群で37.5%（3／8例）であった。

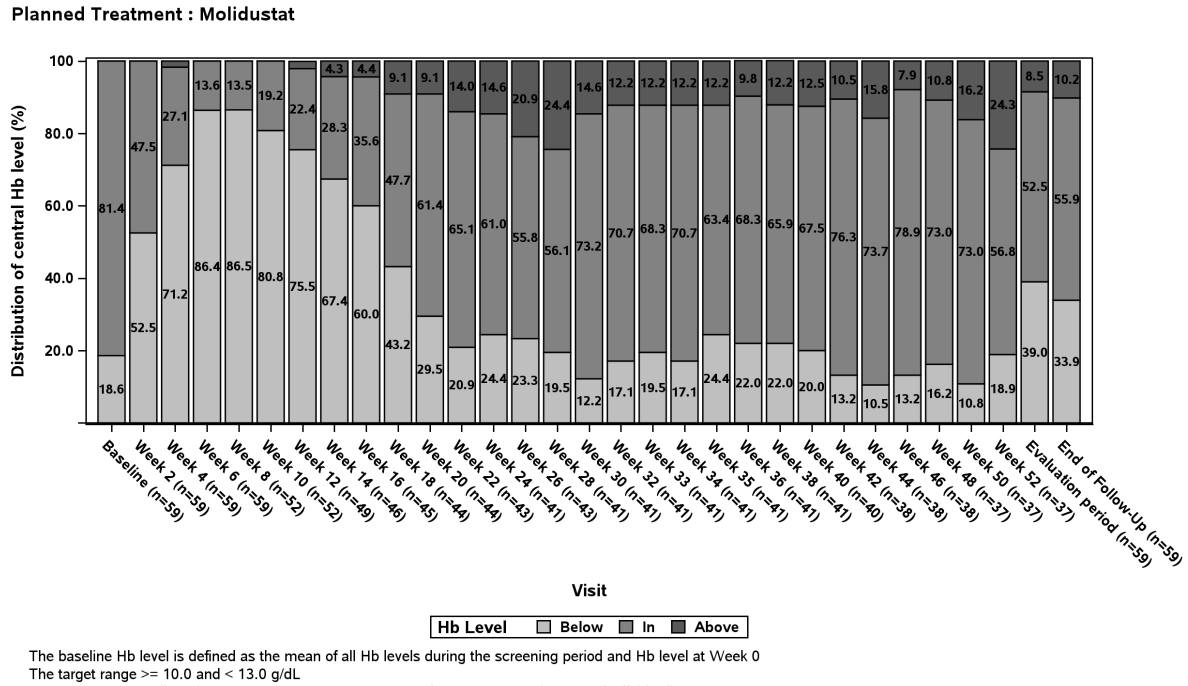
第4週から第16週までHb値が目標範囲の下限を2回以上連続して下回った被験者の評価期間中の平均Hb値は、ダルベポエチン群の結果やモリデュスタット群の全体集団の結果と比較すると、やや低値を示したものの、臨床的観点から、大きな差は認めず目標Hb内であった。第52週の平均Hb値は、モリデュスタット群の全体集団の結果と同様であり、第20週以降、第52週まで約6～7割以上の被験者が目標Hb値内で推移し全体集団の推移と比較して大きな差は認められなかった。



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

Source: 5.3.5.3.7 IA 52w-2/Figure 1.6/5

図 2.7.3.4-13 第 4 週から第 16 週まで Hb 値が目標範囲の下限を 2 回以上連続して下回った被験者の各来院時の Hb 値（g/dL、平均値±SD）の推移（HD、試験 19352、SAF）



Source: 5.3.5.3.7 IA 52w-2/Figure 1.5/4

図 2.7.3.4-14 第 4 週から第 16 週まで Hb 値が目標範囲の下限を 2 回以上連続して下回った被験者での来院時の目標 Hb 値到達状況（HD、試験 19352、FAS）

安全性について、第 4 週から第 16 週まで Hb 値が目標範囲の下限を 2 回以上連続して下回った被験者における TEAE の概要及び TEAE の発現状況について、モリデュスタット群で全体集団と比較し、大きな違いは認められなかった（それぞれ表 2.7.3.6-18 及び表 2.7.3.6-19）。

以上より、これらの集団でも同様に、被験者の状態に応じて用量調整することで、維持効果がみられたと考える。申請用法及び用量、投与量調整は国内第Ⅲ相試験と同様とすることが妥当であると考える。

② 第 12 週から第 18 週まで Hb 値が目標範囲の上限を上回っている被験者に関する検討

第 12 週から第 18 週まで Hb 値が目標範囲の上限を上回っている被験者における切替え用量及び用量調整の妥当性の検討では、一定期間上限を上回った集団を対象とすることが適切と判断し、第 12 週から 18 週までに連続して 2 回以上、上限を上回った被験者（モリデュスタット群 35 例、ダルベポエチン群 6 例）における、被験者背景、有効性及び安全性を評価した。

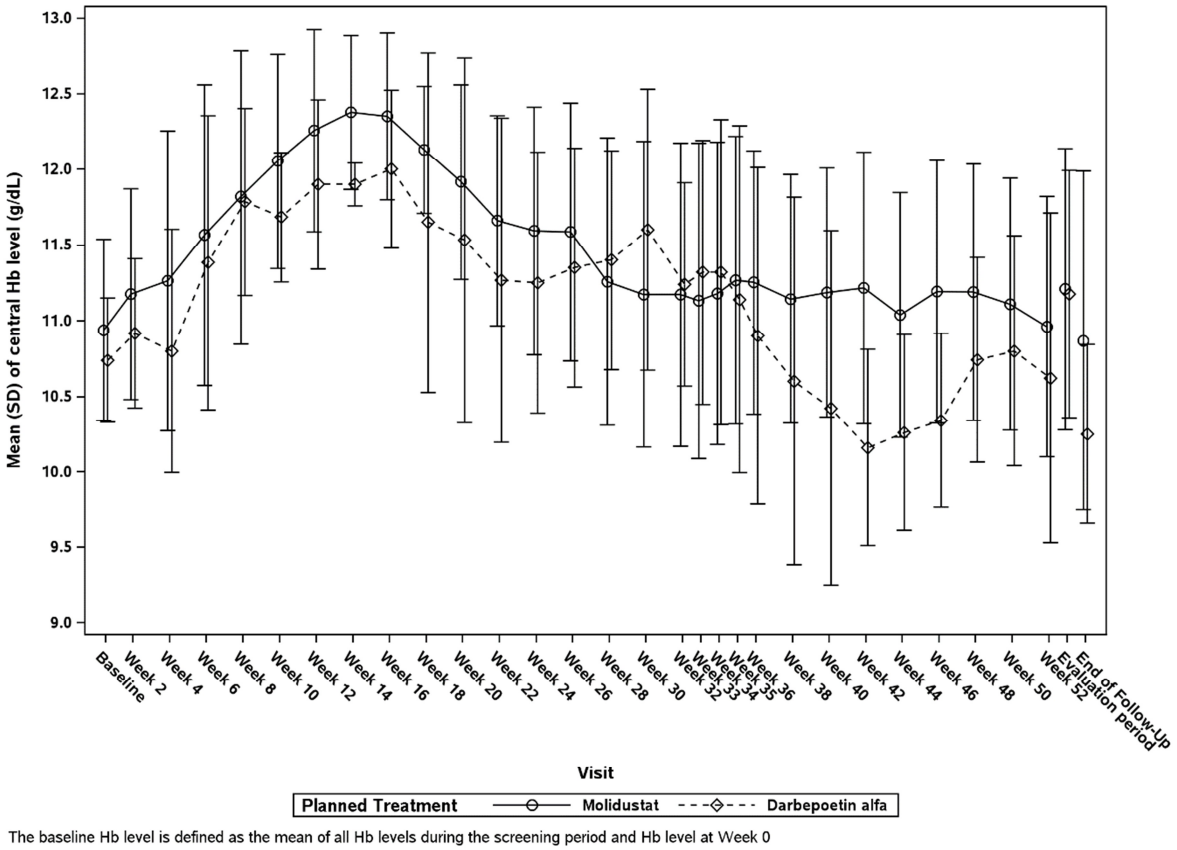
人口統計学的特性、ベースライン特性及び前治療として使用した ESA を、全体集団と上記の部分集団（表 2.7.3.6-20）とを比較した。年齢、性別、体格、原疾患、透析期間、ベースライン Hb 値、鉄代謝などにおいて、明らかな差異は認められず、モリデュスタットに切り替えた際に、第 12 週から第 18 週まで Hb 値が目標範囲の上限以上となる要因となる患者背景を特定することはできなかった。モリデュスタット群において、前治療として使用した ESA の種類としては、ダルベポエチン、エポエチン ベータ ペゴル、エポエチン アルファ又はベータのいずれも、使用された被験者も含まれていた。また、エリスロポエチン換算した治験薬割当て前の ESA 投与量は全体集団に比べ第 12 週から第 18 週まで Hb 値が目標範囲の上限を上回っている被験者群でやや低い傾向にあったが（それぞれ 3411.8IU/週、2617.9IU/週）、分布範囲（それぞれ最小値

625IU/週、最大値 12000IU/週、最小値 625IU/週、最大値 9000IU/週）は全体集団とほぼ同様に幅広い分布がみられた。このように、前治療として使用した ESA の種類・ESA 別の投与量に特定の傾向を認めなかった。

有効性について、第 12 週から第 18 週まで Hb 値が目標範囲の上限を 2 回以上連続して上回った被験者での各来院時の Hb 値（平均値±SD）の推移を図 2.7.3.4-15、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 2.7.3.4-16 に示す。各来院時の Hb 値の要約統計量を表 2.7.3.6-21、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表 2.7.3.6-22 に示す。

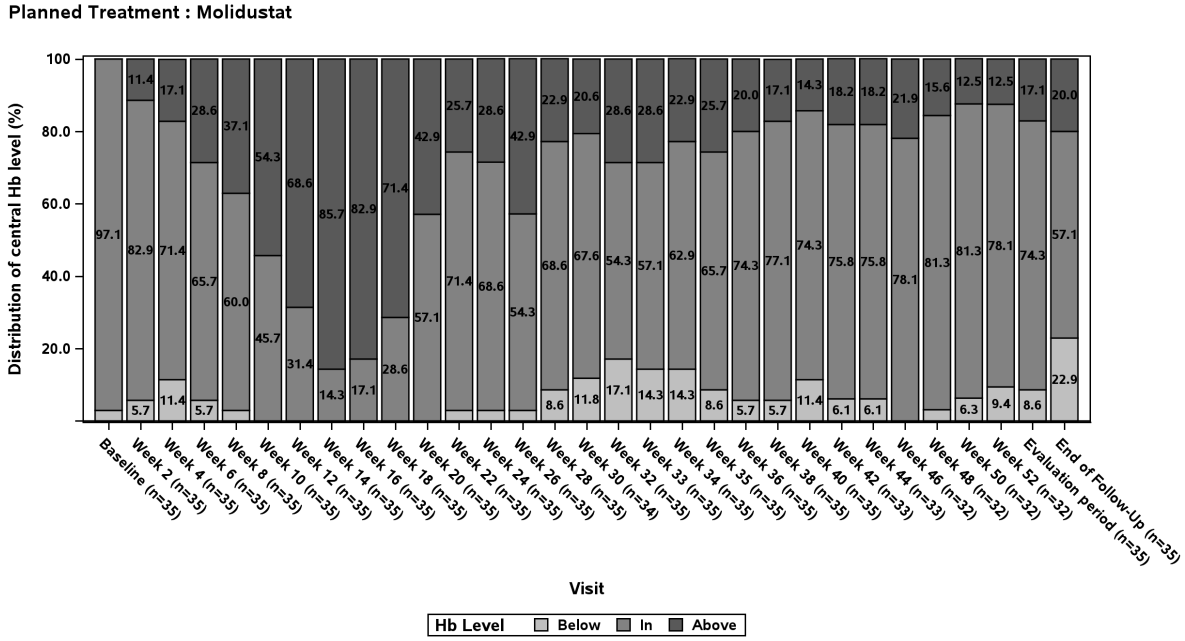
第 12 週から第 18 週まで Hb 値が目標範囲の上限を 2 回以上連続して上回った被験者での平均 Hb 値の推移はモリデュスタット群ではベースラインから第 14 週まで上昇がみられたが、第 20 週以降、第 52 週まで目標 Hb 値内で推移した。評価期間中の平均 Hb 値〔平均値（両側 95% CI）〕は、モリデュスタット群で 11.21g/dL（10.89～11.53）、ダルベポエチン群で 11.18g/dL（10.32～12.03）であり、両群とも点推定値は目標 Hb 値内であった。両側 95%CI は、その上限がダルベポエチン群で目標 Hb 値の上限をやや上回ったものの、ほぼ目標 Hb 値内であった。各時点の Hb 値がある被験者での、第 52 週の各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内であった割合は、モリデュスタット群で 78.1%（25／32 例）、ダルベポエチン群で 60.0%（3／5 例）であった。

第 12 週から第 18 週まで Hb 値が目標範囲の上限を 2 回以上連続して上回った被験者の評価期間中の平均 Hb 値は、ダルベポエチン群の結果やモリデュスタット群の全体集団の結果と比較すると、大きな差は認めず目標 Hb 値内であったこと、第 52 週の平均 Hb 値は、モリデュスタット群の全体集団の結果と同様であったこと及び第 20 週以降、第 52 週まで約 6～7 割の被験者が目標 Hb 値内で推移し全体集団の推移と比較して大きな差は認められなかったことから、被験者の状態に応じて用量調整することで、維持効果がみられたと考える。



Source: 5.3.5.3.7 IA 52w-2/Figure 1.6/7

図 2.7.3.4-15　第 12 週から第 18 週まで Hb 値が目標範囲の上限を 2 回以上連続して上回った被験者の各来院時の平均 Hb 値（g/dL、平均値±SD）の推移（HD、試験 19352、FAS）



Source: 5.3.5.3.7 IA 52w-2/Figure 1.5/5

図 2.7.3.4-16　第 12 週から第 18 週まで Hb 値が目標範囲の上限を 2 回以上連続して上回った被験者での来院時の目標 Hb 値到達状況（HD、試験 19352、FAS）

安全性について、第 12 週から第 18 週まで Hb 値が目標範囲の上限を 2 回以上連続して上回った被験者の TEAE の概要及び TEAE の発現状況について、モリデュスタット群で全体集団と比較し、大きな違いは認められなかった（それぞれ表 2.7.3.6-23 及び表 2.7.3.6-24）。

以上より、被験者の状態に応じて用量調整することで、Hb 値の維持効果がみられると考え、申請用法及び用量、投与量調整は国内第Ⅲ相試験と同様とすることが妥当であると考える。

③ 緊急治療を受けた被験者に関する検討

緊急治療を受けた被験者はモリデュスタット群で 11.1%（17/153 例）、ダルベポエチン群で 1.3%（1/76 例）であり、モリデュスタット群の約 1 割の被験者で緊急治療を要する Hb 値の低下がみられた。緊急治療を受けた被験者の詳細は 2.7.3.3.2.2.8 に示す。これらの投与開始後に Hb 値が低下し緊急治療を受けた被験者のうち、赤血球輸血による緊急治療を受けた 2 例のシャント閉塞及び不安定狭心症を除き、重篤な有害事象又は高度の有害事象の報告はなかった。すべての被験者が追跡調査来院を終了した。

臨床現場では、血液透析実施のため、通常、週 2～3 回は医療機関で医師による診察を受けることや、定期的に血液検査を受けることから、Hb 値の定期的なモニタリングが可能である。添付文書等で適切な注意喚起をすることで、過度の Hb 値低下に伴う安全性上の大きな問題が生じる可能性は低く、1 回 75mg で投与開始し、患者の状態に応じて適宜増減し、1 回 5～200mg と設定することは妥当と考えた。

2.7.3.4.3　PD 患者

PD 患者を対象とした第Ⅲ相試験の用量の設定根拠は 2.7.3.1.4.2.2.5（試験 19353）に示した。

試験 19353 で組入れられた 51 例の被験者は「現在 ESA 治療を受けていない被験者」の 2 例を除き、すべて現在 ESA 治療を受けている被験者であった。現在 ESA 治療を受けている集団での試験結果は、現在 ESA 治療を受けている HD 患者を対象とした試験 19352 の試験結果と比較し、用量の妥当性を検討した。現在 ESA 治療を受けていない集団は少数例であったものの、同様に現在 ESA 治療を受けていない HD 患者を対象とした試験 19351 と比較した。

2.7.3.4.3.1 ESA で未治療の場合の用量

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

以下の結果より、国内第Ⅲ相試験と同様に、PD 患者に対する ESA で未治療の場合のモリデュスタットの申請開始用量は、1 日 1 回 75mg と設定した。以後は患者の状態に応じて 1 回 5～200mg の範囲で適宜増減と設定した。用法及び用量に関連する注意に示す投与量調整は、国内第Ⅲ相試験の治験実施計画書で設定した基準と同一とした。

1) 被験者の状態に応じて用量調整することで貧血改善効果がみられた。

現在 ESA 治療を受けていない 2 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、それぞれ-0.43g/dL/週及び 0.50g/dL/週であった。第 8 週では 1 例がまだ目標 Hb 値に達していなかったが、第 12 週で 2 例ともに目標 Hb 値内であった。

2.7.3.4.1.1.1 に示すとおり、Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合を評価した。ベースラインから第 4 週まで及び第 8 週までの Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、いずれも 0%であり、投与初期に急激な上昇を示す被験者はみられなかった。

また、第 12 週に近い、投与開始 90 日までの TEAE は上咽頭炎のみであり、投与初期に臨床的に問題と考える安全性の懸念もみられなかった。

緊急治療を受けた被験者はみられなかった。

治験薬の曝露状況について、増減量可能な用量調整来院である第 4 週、第 8 週、第 12 週の用量は、Subject ID [redacted] で 50、0、25mg、Subject ID [redacted] では 100、150、100mg と推移し、Subject ID [redacted] は第 12 週以降、25mg を継続して投与され、Subject ID [redacted] は、100mg を継続して投与された。

個々の Hb 値を観察しながら、用量調整することで、貧血改善効果がみられ、例数が少なく比較は困難なものの、試験 19351 と大きな違いはみられなかった。

2) 安全性の大きな問題が生じる可能性は低いと考えた。

臨床的に問題と考える安全性の懸念はみられなかった。

2.7.3.4.3.2 ESA から切り替える場合の用量

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

以下の結果より、国内第Ⅲ相試験と同様に、PD 患者に対するモリデュスタットの ESA からの申請切替え開始用量は、1 日 1 回 75mg と設定した。以後は患者の状態に応じて 1 回 5～200mg の範囲で適宜増減と設定した。用法及び用量に関連する注意に示す投与量調整は、国内第Ⅲ相試験の治験実施計画書で設定した基準と同一とした。

1) 切替え初期に急激な Hb 値上昇を示すことなく、切替え可能であった。

現在 ESA 治療を受けている PD 患者では、ベースラインから第 8 週までの平均 Hb 値は、10.43～11.21g/dL であり、第 2 週以降、目標範囲の下限である 11.0g/dL を下回って推移した。切換え早期の Hb 値の推移はベースラインから第 6 週まで下降したが、以降は上昇し、第 12 週以降、目標 Hb 値内であり、概ね安定して推移した。

2.7.3.4.1.1.1 に示すとおり、Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合を評価した。ベースラインから第 4 週まで及び第 8 週までの Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、いずれも 0%であり、投与初期に急激な上昇を示す被験者はみられなかった。

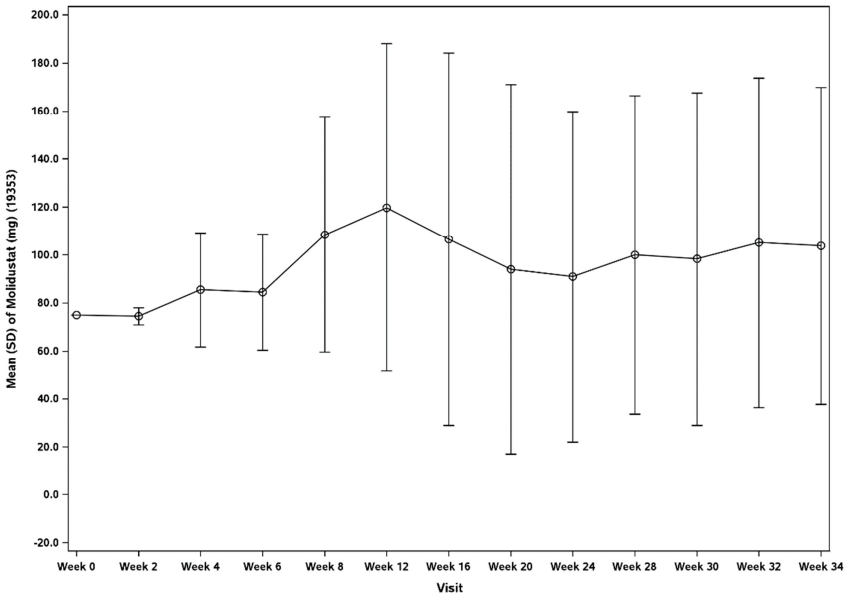
また、第 12 週に近い、投与開始 90 日までの TEAE の発現割合は 77.6%（38／49 例）であり、このうち、5%以上みられた TEAE は便秘、悪心、気管支炎、医療機器使用部位感染、上咽頭炎であり、投与初期に臨床的に問題と考える安全性の懸念もみられなかった。

治験薬の曝露状況について、平均投与量は増減量可能な用量調整来院である、第 4 週、第 8 週、第 12 週では増加傾向であり（図 2.7.3.4-17）、開始用量の 75mg より高用量を投与された被験者は、低用量を投与された被験者より多かった（図 2.7.3.4-18）。個々の Hb 値を観察しながら、低用量から徐々に増量されていた被験者が多かった結果からも適切な切替え開始用量であると考えた。

2)　被験者の状態に応じて用量調整することで維持効果がみられた。

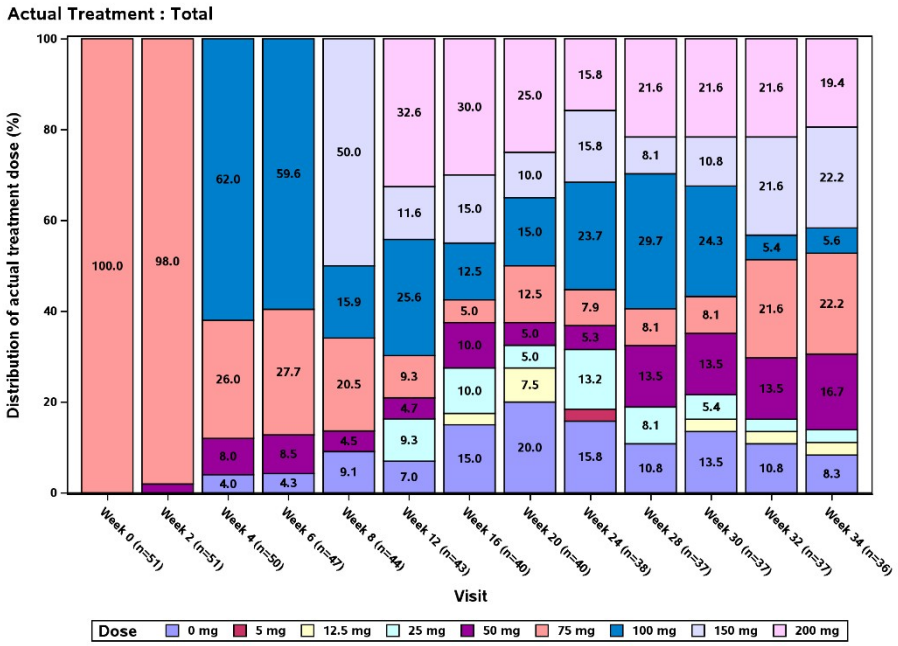
評価期間における平均 Hb 値は目標 Hb 値内に含まれた。評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内であった被験者の割合は 66.7%（34／51 例）であり、評価期間で約 6 割の被験者での維持効果がみられ、HD 患者での結果と類似していた。各時点の Hb 値がある被験者での、評価時期の平均 Hb 値が目標 Hb 値内であった割合は、63.9%（23／36 例）～70.3%（26／37 例）であった。

モリデュスタットの曝露状況について、平均投与量は 74.51～119.77mg で推移した（図 2.7.3.4-17、表 2.7.3.6-31）。また、5～200mg の用量に分布していた（図 2.7.3.4-18、表 2.7.3.6-32）。200mg までの用量で個々の Hb 値を観察しながら、用量調整することで、HD 患者での結果と類似した結果が得られたことから、PD 患者でも維持効果がみられたと考え、最高用量は 1 回 200mg と設定した。



Source: 5.3.5.3.2 IA 36w-2 /Figure 1.1/5

図 2.7.3.4-17　モリデュスタット投与量（平均値±SD）の推移（PD、試験 19353、SAF）



Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Figure 14.1.5/1

図 2.7.3.4-18　各来院時のモリデュスタット用量の分布（PD、試験 19353、SAF）

3)　安全性の大きな問題が生じる可能性は低いと考えた。

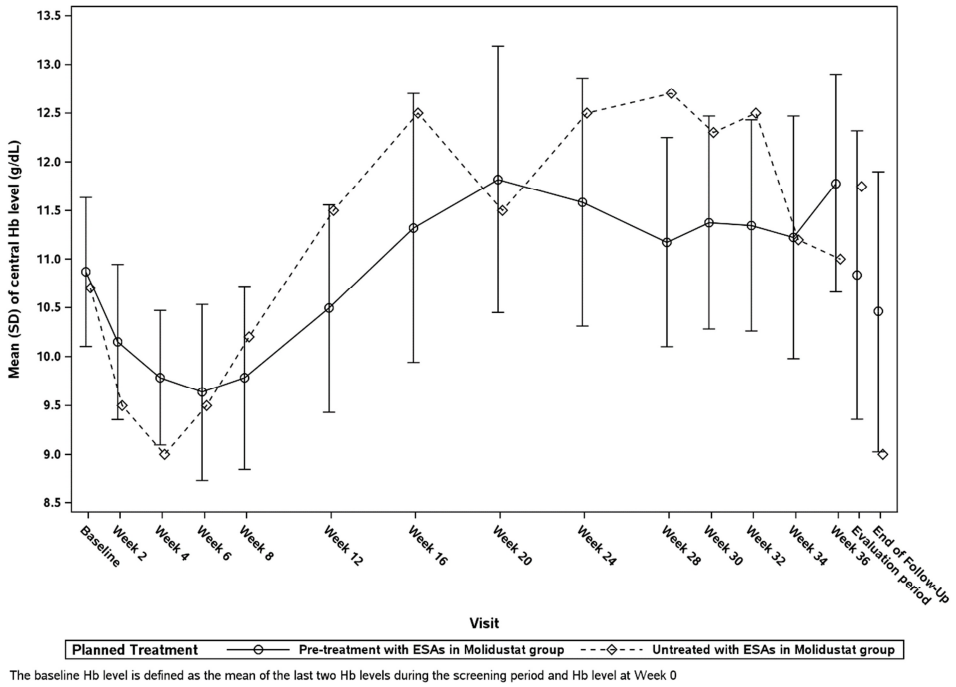
臨床的に問題と考える安全性の懸念はみられなかった。

なお、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、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かったことから、切替え用量及び用量調整の妥当性を更に検討した。

本検討にあたり、一定期間下限を下回った集団を対象とすることが適切と判断し、第 4 週から第 8 週までに連続して 2 回以上、下限を下回った被験者（28 例）における、被験者背景、有効性及び安全性を評価した。また、試験 19353 は、現在 ESA 治療を受けていない又は受けている PD 患者を対象に実施したが、前治療として使用した ESA の種類別及び投与量別の部分集団の結果を説明するため、ESA 治療を受けている PD 患者での結果を示す。

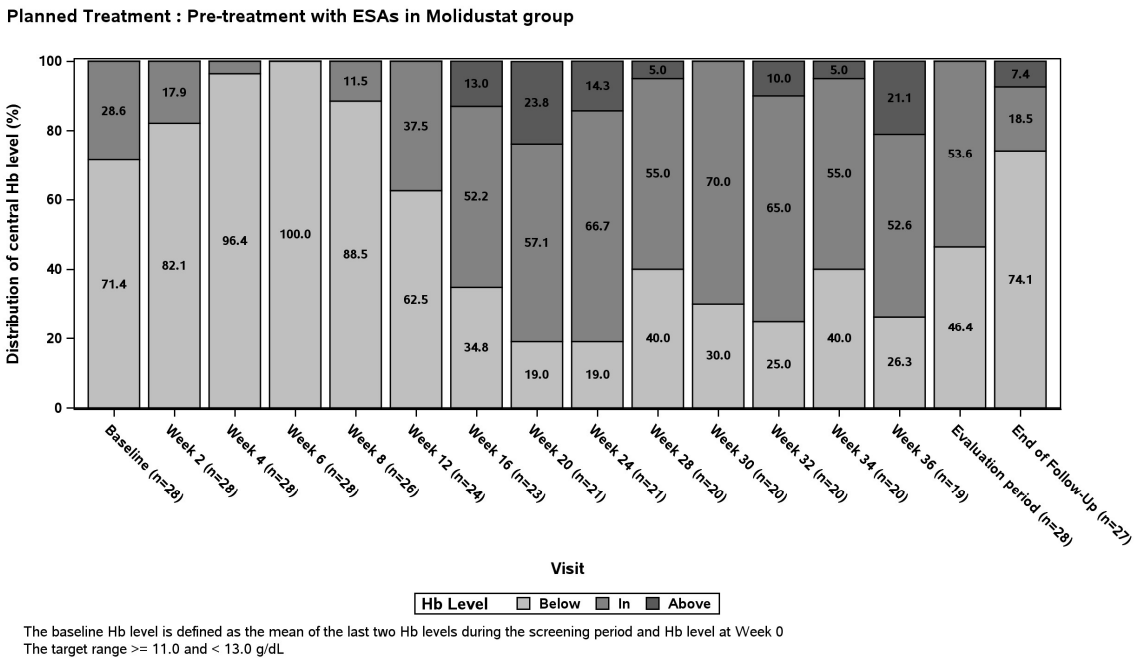
人口統計学的特性、ベースライン特性及び前治療として使用した ESA を、全体集団と上記の部分集団（表 2.7.3.6-96）とを比較した。年齢、性別、体格、原疾患、透析期間、ベースライン Hb 値、鉄代謝などにおいて、明らかな差異は認められず、モリデュスタットに切り替えた際に、第 4 週から第 8 週まで Hb 値が目標範囲の下限を下回る要因となる患者背景を特定することはできなかった。前治療として使用した ESA の種類は、全体集団ではダルベポエチン（22 例）、エポエチン ベータ ペゴル（27 例）、部分集団ではダルベポエチン（12 例）、エポエチン ベータ ペゴル（16 例）であった。また、エリスロポエチン換算した治験薬割当て前の ESA 投与量の平均投与量は、全体集団に比べ第 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群でやや高い傾向にあったが（それぞれ 3650.6IU/週、4361.7IU/週）、分布範囲は全体集団と同様に広かった。このように、前治療として使用した ESA の種類・ESA 別の投与量に特定の傾向を認めなかった。

有効性について、第 4 週から第 8 週までに Hb 値が目標範囲の下限を 2 回以上連続して下回った被験者での平均 Hb 値の推移は、モリデュスタット投与 4 週目まで低下傾向にあったが、増量が可能となる 4 週目以降は Hb 値が上昇した。評価期間中の平均 Hb 値（両側 95%CI）は 10.84g/dL（10.26～11.41）であり、全体集団の結果と同様であった（図 2.7.3.4-19、表 2.7.3.6-27）。第 4 週から第 8 週までに Hb 値が目標範囲の下限を 2 回以上連続して下回った被験者での各来院時の Hb 値が目標範囲内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合は、第 12 週以降は全体集団と類似した傾向を示し、評価期間（第 30～36 週）の Hb 値が目標範囲であった被験者の割合は 52.6%（10／19 例）～70.0%（14／20 例）であり、全体集団と同様であった（図 2.7.3.4-20、表 2.7.3.6-28）。



Source: 5.3.5.3.3 IA 36w-3 part2/Figure 1.2/1（Untreated：N=1、Pre-treated：N=28）

図 2.7.3.4-19 第 4 週から第 8 週までに Hb 値が目標範囲の下限を 2 回以上連続して下回った被験者の平均 Hb 値（g/dL、平均値±SD）の推移（PD、試験 19353、FAS）



Source: 5.3.5.3.3 IA 36w-3 part2/Figure 1.2/2（Pre-treated：N=28）

図 2.7.3.4-20 第 4 週から第 8 週までに Hb 値が目標範囲の下限を 2 回以上連続して下回った被験者での来院時の目標 Hb 値到達状況（PD、試験 19353、FAS）

安全性について、第 4 週から第 8 週までで Hb 値が目標範囲の下限を 2 回以上連続して下回った被験者における TEAE の概要及び TEAE の発現状況について、モリデュスタット群での安全性は、全体集団と比較し、大きな違いは認められなかった（それぞれ表 2.7.3.6-29 及び表 2.7.3.6-30）。

試験 19353 では、4 例の被験者で緊急治療が実施されたが、Hb 値の低下に伴う安全性の大きな懸念は示されなかった（2.7.3.3.2.3.6）。

以上より、これらの集団でも同様に、投与開始後の Hb 値の反応性に応じて患者ごとに用量を調整することが適切であると考え、申請用法及び用量、投与量調整は国内第Ⅲ相試験と同様とすることが妥当であると考える。

2.7.3.4.4　目標 Hb 値を超えた被験者（ND、HD、PD 患者共通）

治験薬投与開始後に目標 Hb 値（目標 Hb 値の上限）を超えた被験者について、目標 Hb 値を超えたことと目標 Hb 値を超える直前の用量又は用量調整との関連を示すとともに、目標 Hb 値を超え、用量調整した後の Hb 値の下降について検討した結果を示す。目標 Hb 値を超えた被験者の中には、複数回超えた被験者もみられたため、目標 Hb 値を超えたすべての被験者を同じ条件で評価することができる、初めて目標 Hb 値を超えた時点を評価する方が適切と考えた。

目標 Hb 値を超えた被験者は、試験 19349 ではモリデュスタット群 30／82 例、ダルベポエチン群 36／80 例、試験 19350 ではモリデュスタット群 48／82 例、ダルベポエチン群 23／82 例、試験 19351 では 8／25 例、試験 19352 ではモリデュスタット群 99／153 例、ダルベポエチン群 47／76 例、試験 19353 の現在 ESA 治療を受けていない被験者では 1／2 例、現在 ESA 治療を受けている被験者では 25／49 例であった。試験 19353 の現在 ESA 治療を受けていない被験者では 1 例のみにみられたため、本被験者の用量及び用量調整と Hb 値を示した。

モリデュスタット投与により Hb 値が突然、上昇し、目標 Hb 値を超えるような推移を示したかを確認するために、初めて目標 Hb 値を超える直前の用量調整来院からの目標 Hb 値を超えた時点までの Hb 値の上昇速度を確認した（表 2.7.3.4-1～表 2.7.3.4-5）。その結果、上昇速度の要約統計量は、比較対照試験（試験 19349、試験 19350 及び試験 19352）において、モリデュスタット群とダルベポエチン群とに違いはみられず、単群試験〔試験 19351 及び試験 19353（現在 ESA 治療を受けている被験者）〕でも比較対照試験のモリデュスタット群と同様であった。直前の用量調整別の部分集団（増量／維持／減量／中断／再開）でも同様であった（表 2.7.3.6-33～表 2.7.3.6-37）。これらの結果から、対照薬と比較しモリデュスタット投与により Hb 値が突然、上昇し、目標 Hb 値を超えるような想定外の推移を示すことはなかった。

初めて目標 Hb 値を超える直前の用量のうち、モリデュスタット群で最も被験者が多かったのは試験 19349、試験 19350 及び試験 19351 では 50mg であり、試験 19352 では 75mg、試験 19353 の現在 ESA 治療を受けている被験者では 150mg であった。いずれの試験でも高用量側に偏る傾向はみられず、用量依存的に目標 Hb 値を超えなかった（表 2.7.3.6-38～表 2.7.3.6-42）。ダルベポエチン群でも同様の傾向であった（5.3.5.3.7 IA 52w-2/Table 1.12/1、Table 1.12/2 及び Table 1.12/3）。

初めて目標 Hb 値を超える直前の用量調整（増量／維持／減量／休薬／再開）で、モリデュスタット群で最も被験者が多かったのは維持であり、ダルベポエチン群でも同様であった（表 2.7.3.6-43～表 2.7.3.6-47）。直前の用量調整が維持であった被験者の中には、直前の前の用量調整で増量し Hb 値が目標 Hb 値の範囲内となり、直前の用量調整は維持であったが、以降も Hb 値が徐々に上昇を続け、目標 Hb 値を超えた被験者や、一度も増量せず、開始用量のまま、徐々に Hb 値が上昇し、目標 Hb 値を超えた被験者等、様々なパターンがみられた。そこで、各被

験者の Hb 値及び用量の推移（図 2.7.3.6-13～図 2.7.3.6-17）を確認した。その結果、目標 Hb 値を超えたことと目標 Hb 値を超える前の用量及び用量調整との間には様々なパターンがみられたものの、Hb 値が突然、上昇し、目標 Hb 値を超えるような想定外の Hb 値の推移を示す被験者はみられず、用量調整した結果から想定範囲内のものであると考えた。

目標 Hb 値を超えた後、用量調整することで速やかに目標 Hb 値範囲内となるかを確認するため、初めて目標 Hb 値を超えた後に、目標 Hb 値上限未満となるまでの期間を確認した（表 2.7.3.4-6～表 2.7.3.4-10）。目標 Hb 値を超えた後、目標 Hb 値上限未満となるまでの期間の平均値は、試験 19349 及び試験 19350 ではダルベポエチン群と違いはみられなかったが、試験 19352 は、モリデュスタット群で 6.36 週、ダルベポエチン群では 3.35 週と違いがみられた。これは、用量調整の間隔がダルベポエチン群とモリデュスタット群で異なることが影響したと考えられた（モリデュスタット群：4 週ごと、ダルベポエチン群：2 週ごと）。単群試験では、目標 Hb 値を超えた後、目標 Hb 値上限未満となるまでの期間の平均値は、試験 19351 及び試験 19353（現在 ESA 治療を受けている被験者）では比較対照試験のモリデュスタット群と同様であった。また、初めて目標 Hb 値を超えた被験者の中で、目標 Hb 値を超えた後に、目標範囲内に 1 回も入らなかった被験者は、モリデュスタット群では試験 19349 で 2／30 例、試験 19350 で 5／48 例、試験 19351 で 1／8 例、試験 19352 で 5／99 例、試験 19353 の現在 ESA 治療を受けている被験者で 1／25 例であり、いずれの試験でも少数例であった（表 2.7.3.6-48～表 2.7.3.6-52）。

試験 19353 の現在 ESA 治療を受けていない被験者（Subject ID [redacted]）での、Hb 値の推移は投与開始後、上昇し、減量したものの一過性に目標 Hb 値を超えた。初めて目標 Hb 値を超える直前の用量は 50mg であり、直前の用量調整は維持であった。また、初めて目標 Hb 値を超える直前の用量調整来院からの目標 Hb 値を超えた時点までの Hb 値の上昇速度は他の国内第Ⅲ相試験でみられた値より高かったものの、目標 Hb 値を超えた後に、目標 Hb 値上限未満となるまでの期間は短く、休薬後、速やかに Hb 値は低下した。

以上より、目標 Hb 値を超える前の用量調整には様々なパターンがみられたが、対照薬と比較し、想定外の推移を示すことはなかった。また、目標 Hb 値を超えた被験者について、目標 Hb 値を超える直前の用量が高用量側に偏る傾向はみられなかった。目標 Hb 値を超えた後の用量調整により、ほとんどの被験者で目標 Hb 値範囲内を推移していることから、適切に Hb 値は調整されており、申請用法及び用量、投与量調整は国内第Ⅲ相試験と同様とすることが妥当であると考える。

表 2.7.3.4-1　初めて目標 Hb 値を超える直前の用量調整来院からの Hb 値の上昇速度（g/dL/週）（ND、試験 19349、FAS）

		Molidustat (N=82)	Darbepoetin alfa (N=80)
Rate of rise	N	30	36
	Mean	0.298	0.303
	SD	0.156	0.170
	Min	0.10	0.03
	Median	0.275	0.298
	Max	0.68	0.75

n: the number of subjects whose Hb level is above target range
Source: 5.3.5.3.7 IA 52w-2/Table 1.12/7

表 2.7.3.4-2 初めて目標 Hb 値を超える直前の用量調整来院からの Hb 値の上昇速度（g/dL/週）（ND、試験 19350、FAS）

		Molidustat (N=82)	Darbepoetin alfa (N=82)
Rate of rise	N	45	22
	Mean	0.258	0.370
	SD	0.119	0.246
	Min	0.03	0.03
	Median	0.233	0.342
	Max	0.60	1.18

n: the number of subjects whose Hb level is above target range
Source: 5.3.5.3.7 IA 52w-2/Table 1.12/8

表 2.7.3.4-3 初めて目標 Hb 値を超える直前の用量調整来院からの Hb 値の上昇速度（g/dL/週）（ND、試験 19351、FAS）

		Molidustat (N=25)
Rate of rise	N	8
	Mean	0.282
	SD	0.152
	Min	0.10
	Median	0.238
	Max	0.50

n: the number of subjects whose Hb level is above target range
Source: 5.3.5.3.4 IA 36w-4 ctd/Table 1/39

表 2.7.3.4-4 初めて目標 Hb 値を超える直前の用量調整来院からの Hb 値の上昇速度（g/dL/週）（HD、試験 19352、FAS）

		Molidustat (N=153)	Darbepoetin alfa (N=76)
Rate of rise	N	82	43
	Mean	0.308	0.334
	SD	0.216	0.251
	Min	0.03	0.05
	Median	0.250	0.300
	Max	1.35	1.50

n: the number of subjects whose Hb level is above target range
Source: 5.3.5.3.7 IA 52w-2/Table 1.12/9

表 2.7.3.4-5 初めて目標 Hb 値を超える直前の用量調整来院からの Hb 値の上昇速度（g/dL/週）（PD、試験 19353、FAS）

		Pre-treatment with ESAs in Molidustat group (N=49)	Untreated with ESAs in Molidustat group (N=2)	Total (N=51)
Rate of rise	n	24	1	25
	Mean	0.393	0.900	0.414
	SD	0.098	.	0.140
	Min	0.25	0.90	0.25
	Median	0.402	0.900	0.404
	Max	0.55	0.90	0.90

n: the number of subjects whose Hb level is above target range
Source: 5.3.5.3.4 IA 36w-4 ctd/Table 1/41

表 2.7.3.4-6 初めて目標 Hb 値を超えた被験者の中で、目標 Hb 値を超えた後に、目標 Hb 値の上限未満となるまでの期間（ND、試験 19349、FAS）

		Molidustat (N=82)	Darbepoetin alfa (N=80)
Duration (week)	N	28	33
	Mean	4.13	4.31
	SD	1.32	2.15
	Min	1.9	1.6
	Median	4.14	4.14
	Max	8.1	12.1

n: the number of subjects whose Hb level is below the upper limit of target range after the target Hb level is above target range
Source: 5.3.5.3.7 IA 52w-2/Table 1.12/16

表 2.7.3.4-7 初めて目標 Hb 値を超えた被験者の中で、目標 Hb 値を超えた後に、目標 Hb 値の上限未満となるまでの期間（ND、試験 19350、FAS）

		Molidustat (N=82)	Darbepoetin alfa (N=82)
Duration (week)	N	43	22
	Mean	4.71	3.97
	SD	1.97	2.22
	Min	1.1	2.1
	Median	4.14	4.14
	Max	9.1	10.1

n: the number of subjects whose Hb level is below the upper limit of target range after the target Hb level is above target range
Source: 5.3.5.3.7 IA 52w-2/Table 1.12/17

表 2.7.3.4-8 初めて目標 Hb 値を超えた被験者の中で、目標 Hb 値を超えた後に、目標 Hb 値の上限未満となるまでの期間（HD、試験 19351、FAS）

		Molidustat (N=25)
Duration (week)	n	7
	Mean	6.14
	SD	4.16
	Min	1.1
	Median	7.14
	Max	12.1

n: the number of subjects whose Hb level is below the upper limit of target range after the target Hb level is above target range
Source: 5.3.5.3.4 IA 36w-4 ctd/Table 1/54

表 2.7.3.4-9 初めて目標 Hb 値を超えた被験者の中で、目標 Hb 値を超えた後に、目標 Hb 値の上限未満となるまでの期間（HD、試験 19352、FAS）

		Molidustat (N=153)	Darbepoetin alfa (N=76)
Duration (week)	N	94	45
	Mean	6.36	3.35
	SD	5.36	2.06
	Min	1.1	1.1
	Median	4.14	2.14
	Max	26.1	12.1

n: the number of subjects whose Hb level is below the upper limit of target range after the target Hb level is above target range
Source: 5.3.5.3.7 IA 52w-2/Table 1.12/18

表 2.7.3.4-10 初めて目標 Hb 値を超えた被験者の中で、目標 Hb 値を超えた後に、目標 Hb 値の上限未満となるまでの期間（PD、試験 19353、FAS）

		Pre-treatment with ESAs in Molidustat group (N=49)	Untreated with ESAs in Molidustat group (N=2)	Total (N=51)
Duration (week)	N	24	1	25
	Mean	4.58	2.14	4.49
	SD	1.46	.	1.51
	Min	2.3	2.1	2.1
	Median	4.14	2.14	4.14
	Max	9.1	2.1	9.1

n: the number of subjects whose Hb level is below the upper limit of target range after the target Hb level is above target range
Source: 5.3.5.3.4 IA 36w-4 ctd/Table 1/56

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）

最終投与時点（EOT）で目標 Hb 値を下回った被験者がいたことから、EOT までに一度も目標 Hb 値に入らず、モリデュスタットを投与しても Hb 値が上昇しない又は切替え後の Hb 値が維持されない被験者の有無を確認した。EOT の Hb 値がある被験者の中で目標 Hb 値を下回った被験者での、モリデュスタット群で EOT に目標 Hb 値を下回った被験者での Hb 値の個別の推移（図 2.7.3.4-21～図 2.7.3.4-25）及び各来院時のモリデュスタット用量の分布（図 2.7.3.4-26～図 2.7.3.4-30、表 2.7.3.6-53～表 2.7.3.6-57）を示す。Hb 値（平均値±SD）の推移（図 2.7.3.6-18～図 2.7.3.6-21）、各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量を表 2.7.3.6-58～表 2.7.3.6-62 に示す。

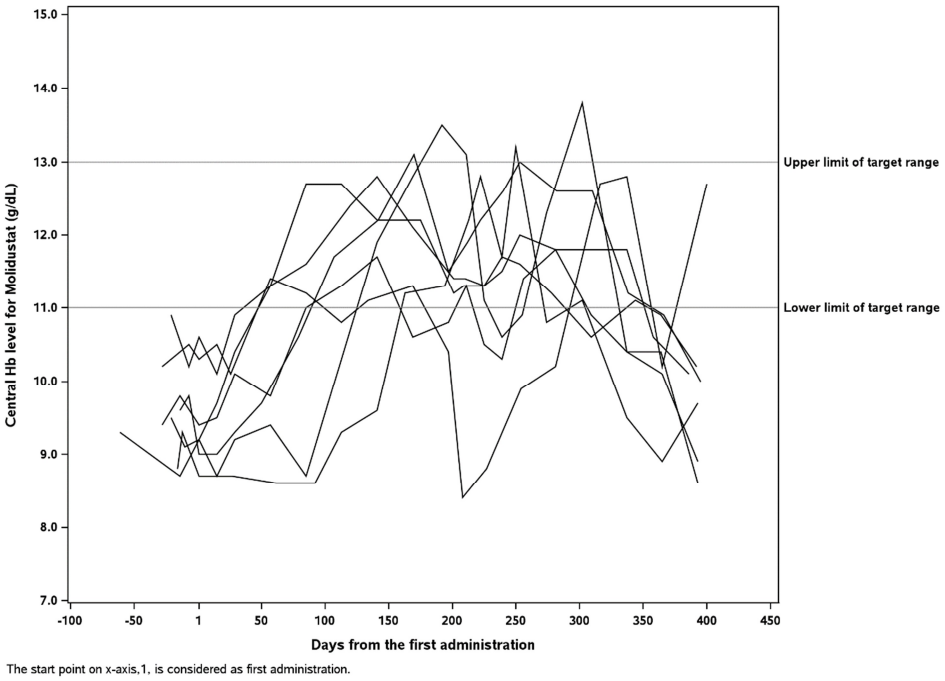
EOT で目標 Hb 値を下回った被験者は、試験 19349 ではモリデュスタット群 7／82 例、ダルベポエチン群 16／80 例、試験 19350 ではモリデュスタット群 3／82 例、ダルベポエチン群 12／82 例、試験 19351 では 1／25 例、試験 19352 ではモリデュスタット群 12／153 例、ダルベポエチン群 8／76 例、試験 19353 の現在 ESA 治療を受けていない被験者では 1／2 例、現在 ESA 治療を受けている被験者では 6／49 例であったが、いずれの試験においても、モリデュスタット群で一度も目標 Hb 値に入らなかった被験者はみられず、モリデュスタット投与後、目標 Hb 値範囲内であったものの、EOT 付近で目標 Hb 値を下回った被験者であった。

EOT でのモリデュスタットの用量（第 48 週で投与指示されたモリデュスタットの用量）は、試験 19349 では 50、100、150mg を除く、0～200mg に、試験 19350 では 25mg を除く、12.5～75mg に、試験 19352 では 100mg を除く、25～200mg に分布し、いずれの試験でも最高用量以外の

用量であった被験者が約 7 割と多くみられた。いずれの被験者でも EOT 前には、モリデュスタット投与後、目標 Hb 値範囲内となっていることから、EOT 以降も個々の Hb 値に応じて用量調整することで目標 Hb 範囲内となることが期待される。

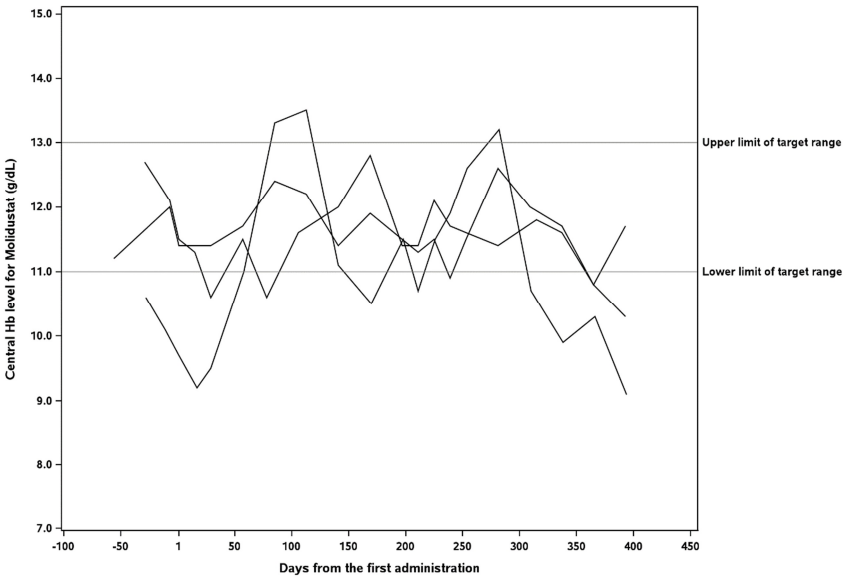
EOT でのモリデュスタットの用量は、試験 19351（Subject ID [redacted]）で第 12 週以降 EOT まで最高用量（200mg）を投与されていた。Hb 値の推移は、ベースライン以降第 4 週まで下降傾向であったが（第 4 週：8.20g/dL）、以降は上昇し、第 16 週及び第 22 週で目標 Hb 値の下限を超えた。EOT 付近（第 21～24 週）での Hb 値の推移は 9.30～10.20g/dL と約 1.0g/dL の範囲内であり、これは臨床的に日常診療の変動範囲内と考えられ [5]、モリデュスタットの貧血改善が期待される被験者であると考えた。試験 19353 の現在 ESA 治療を受けている被験者で 0、75、200mg のいずれかであり、現在 ESA 治療を受けていない被験者（Subject ID [redacted]）で 25mg であった。これらの被験者では、EOT 前には、モリデュスタットの投与後に、目標 Hb 値範囲内となっており、以降も個々の Hb 値に応じて用量調整することで目標 Hb 範囲内となることが期待される。

以上より、EOT までに一度も目標 Hb 値下限を上回らず、モリデュスタットを投与しても Hb 値が上昇しない又は切替え後の Hb 値が維持されない被験者はいずれの試験でもみられず、適切に Hb 値は調整されており、申請用法及び用量、投与量調整は国内第Ⅲ相試験での投与法と同様に設定することが妥当であると考える。



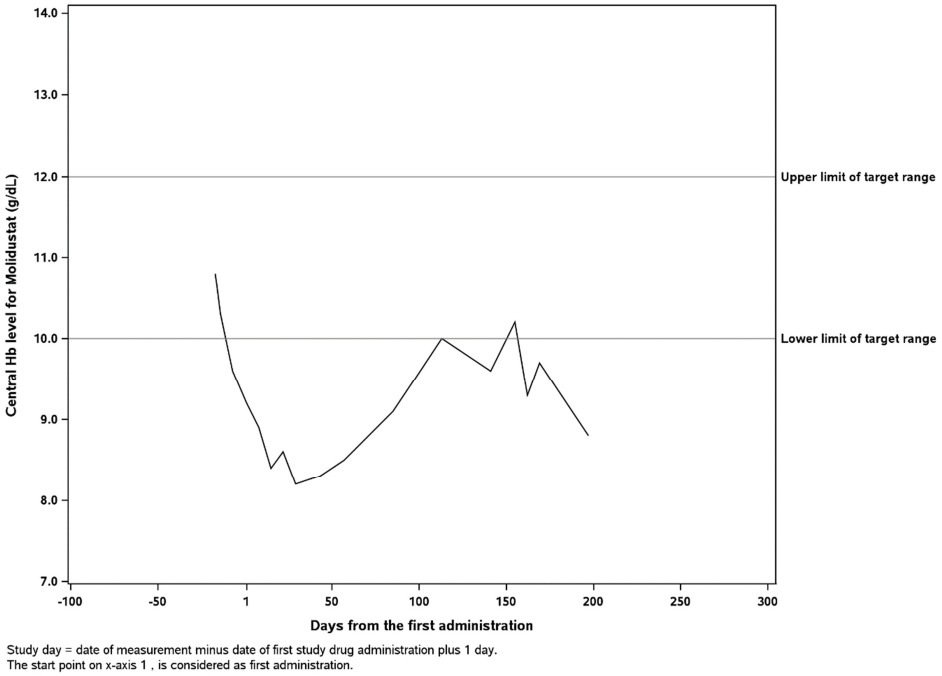
Source: 5.3.5.3.7 IA 52w-2/Figure 1.13/7

図 2.7.3.4-21　モリデュスタット群で EOT に目標 Hb 値の下限を下回った被験者での Hb 値の個別の推移図（ND、試験 19349、FAS）



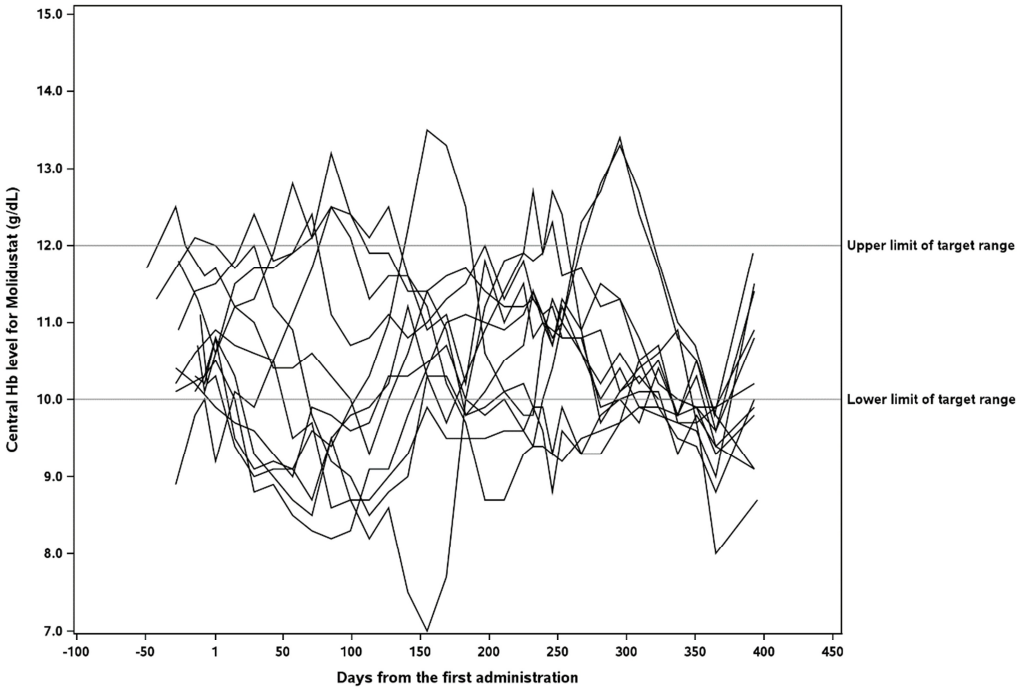
Source: 5.3.5.3.7 IA 52w-2/Figure 1.13/8

図 2.7.3.4-22　モリデュスタット群で EOT に目標 Hb 値の下限を下回った被験者での Hb 値の個別の推移図（ND、試験 19350、FAS）



Source: 5.3.5.3.4 IA 36w-4 ctd/Figure 1/33

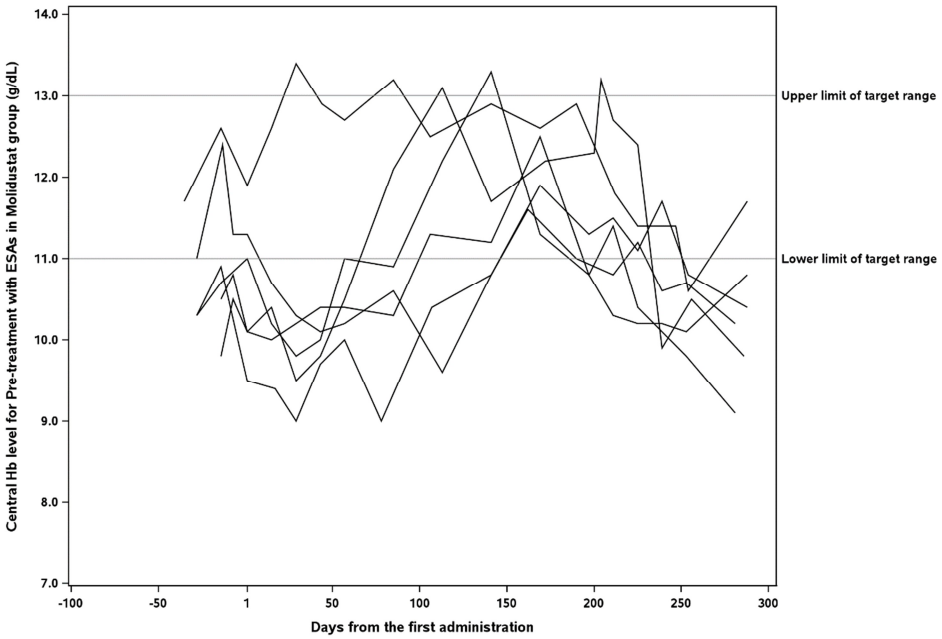
図 2.7.3.4-23　EOT で目標 Hb 値の下限を下回った被験者での Hb 値の個別の推移図（HD、試験 19351、FAS）



Study day = date of measurement minus date of first study drug administration plus 1 day.
The start point on x-axis 1 , is considered as first administration.

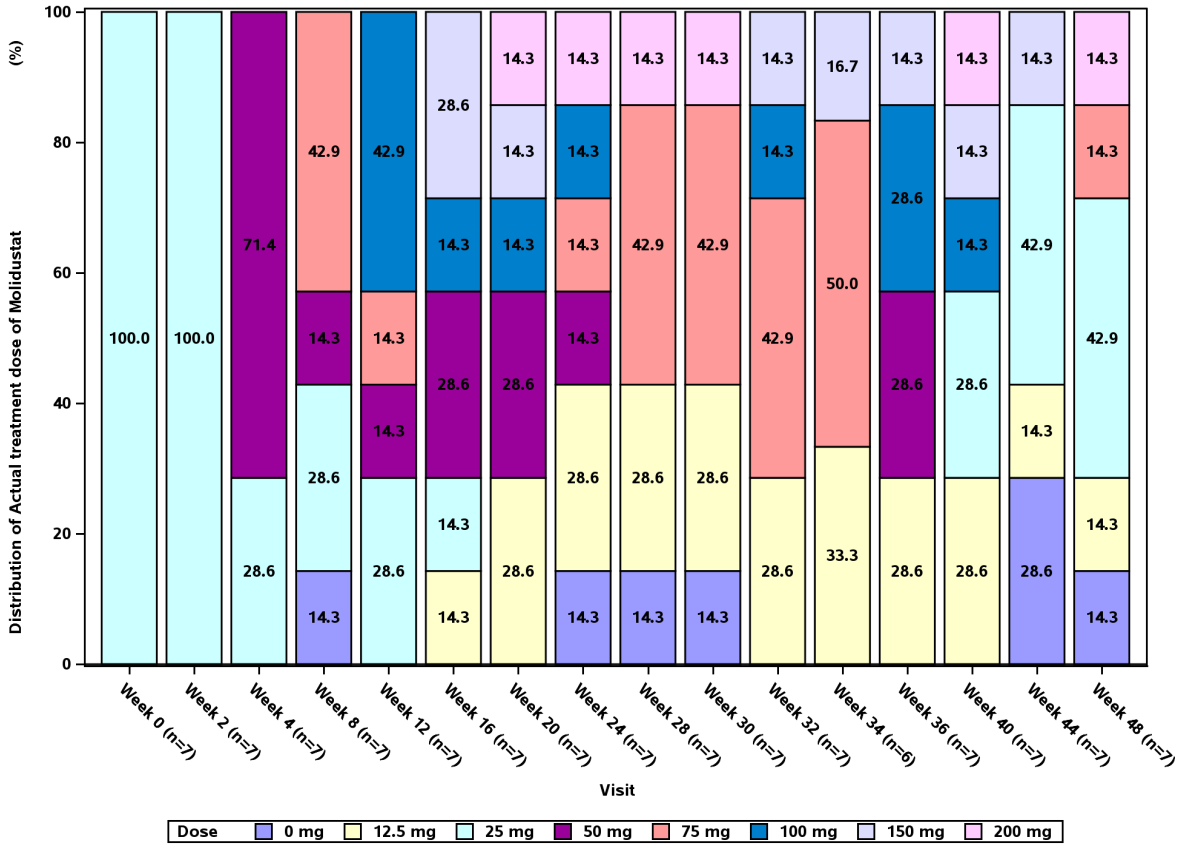
Source: 5.3.5.3.7 IA 52w-2/Figure 1.13/9

図 2.7.3.4-24 モリデュスタット群で EOT に目標 Hb 値の下限を下回った被験者での Hb 値の個別の推移図（HD、試験 19352、FAS）



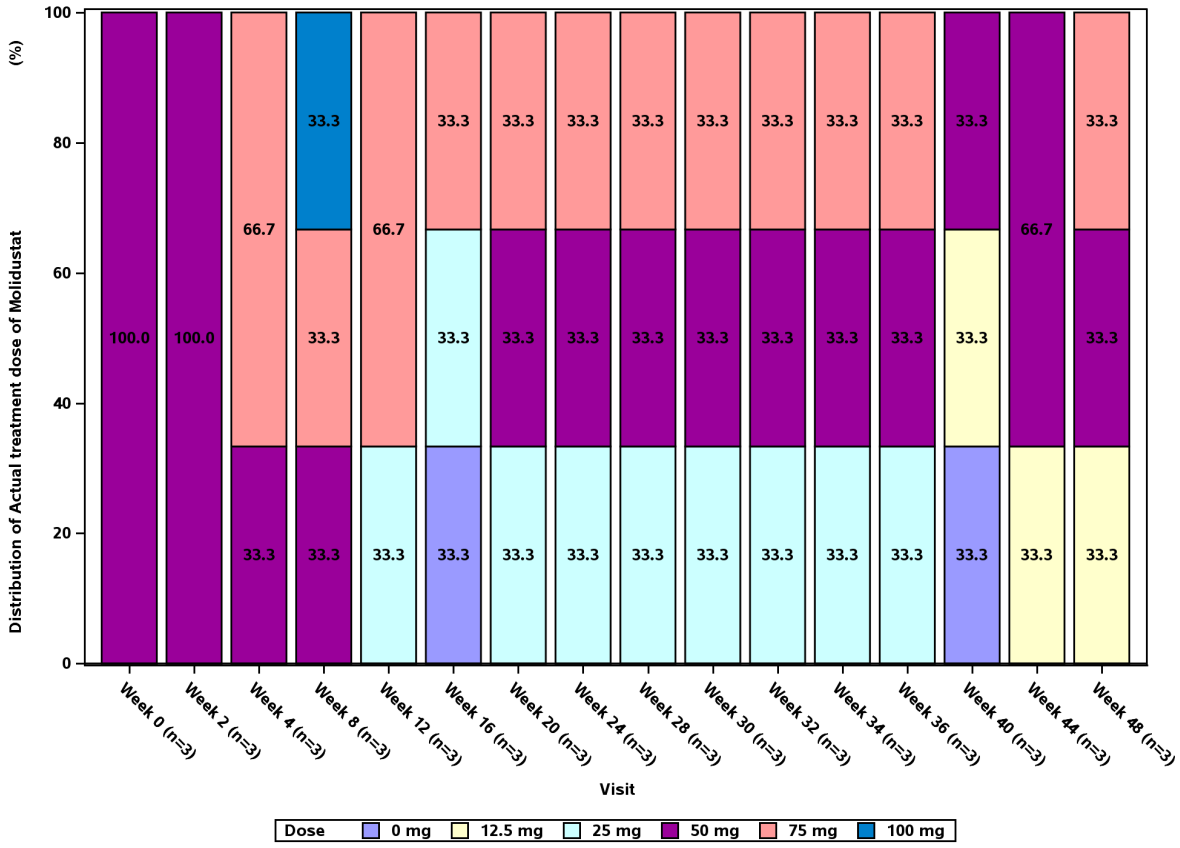
Source: 5.3.5.3.4 IA 36w-4 ctd/Figure 1/35

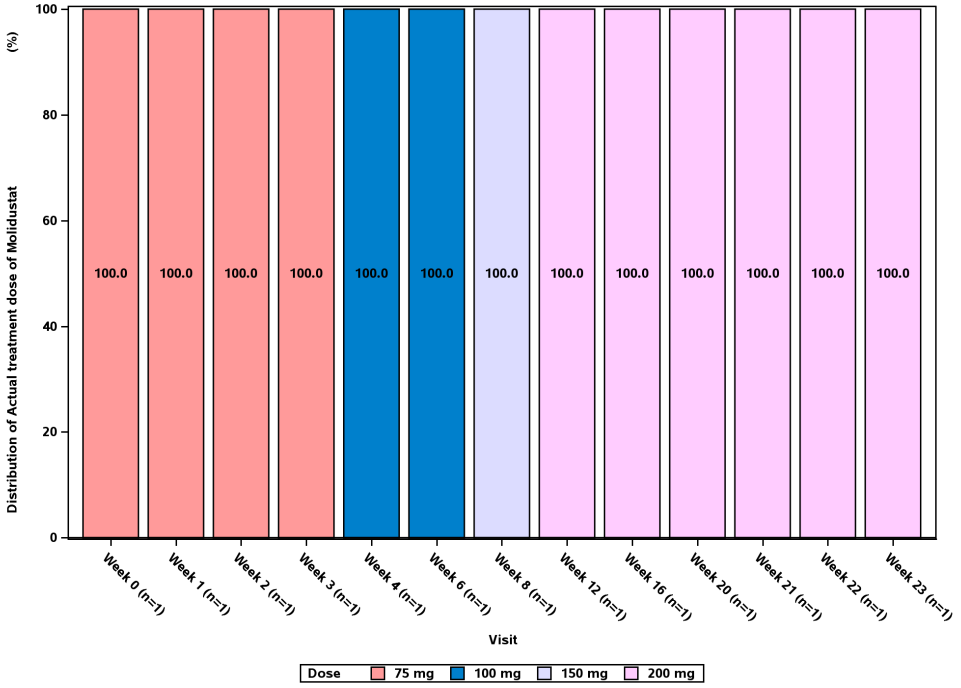
図 2.7.3.4-25 EOT で目標 Hb 値の下限を下回った被験者での Hb 値の個別の推移図（PD、試験 19353、FAS）



Source: 5.3.5.3.7 IA 52w-2/Figure 1.13/1

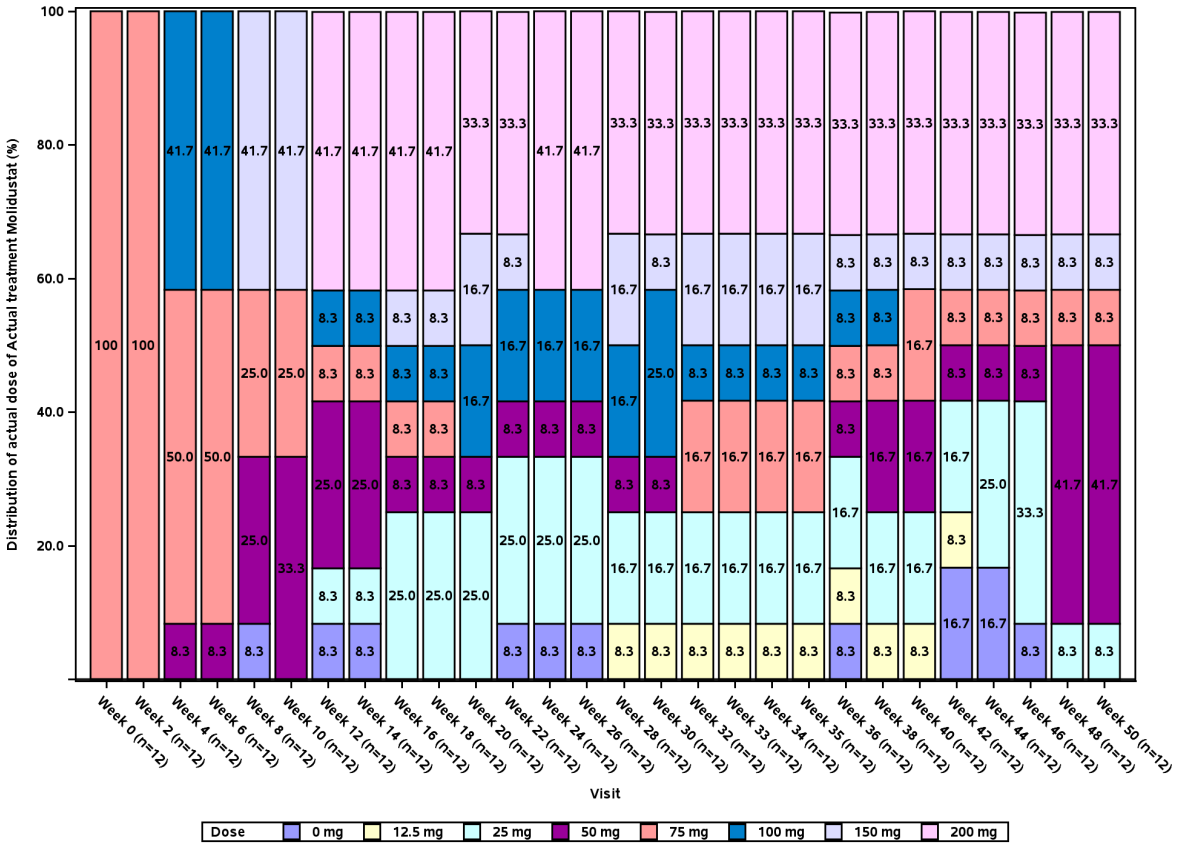
図 2.7.3.4-26　EOT で目標 Hb 値の下限を下回った被験者での各来院時のモリデュスタット用量の分布（ND、試験 19349、SAF）


Distribution of Actual treatment dose of Molidustat (%)
100
80
60
40
20
0
100.0
100.0
66.7
33.3
33.3
33.3
66.7
33.3
33.3
33.3



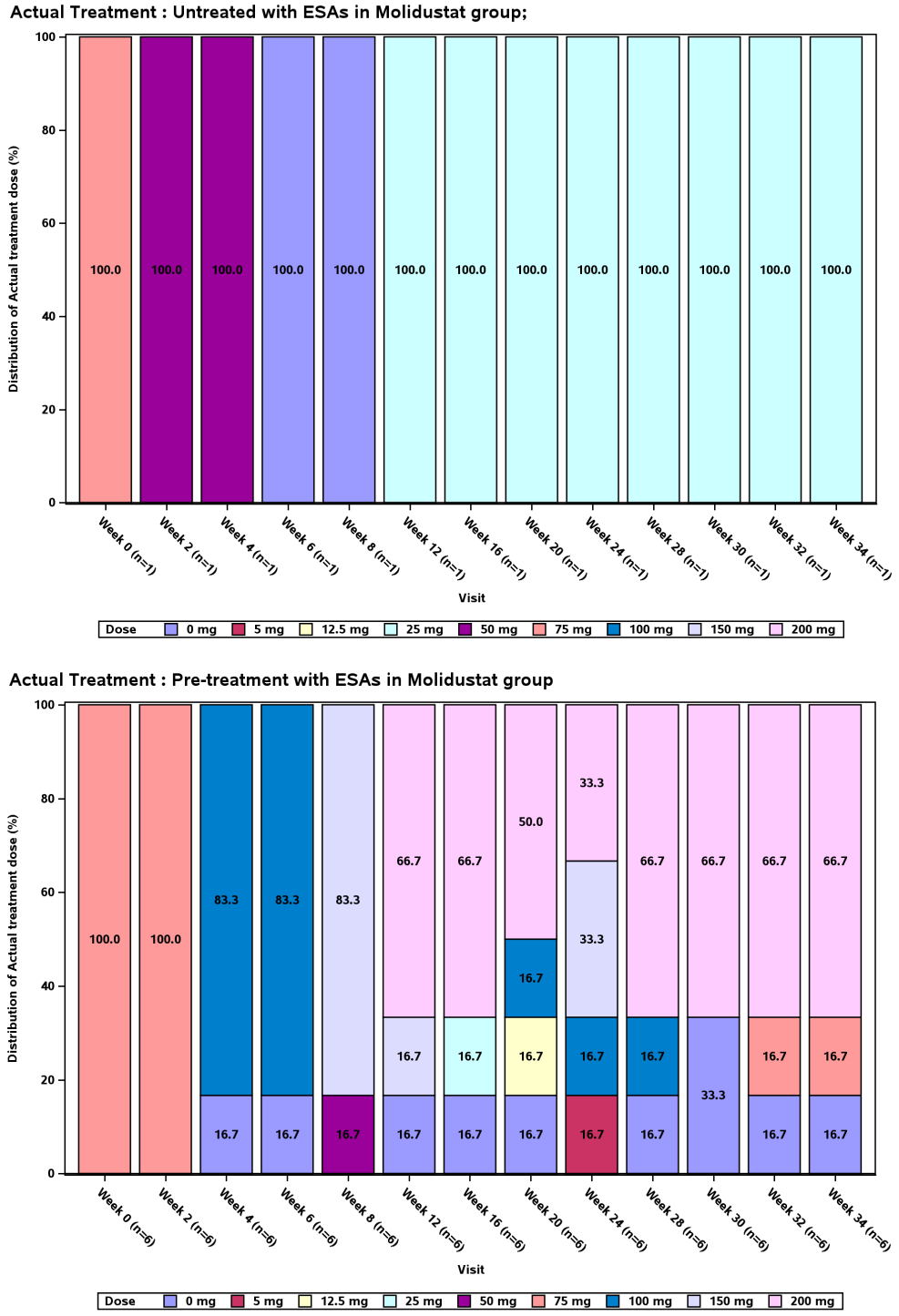
Source: 5.3.5.3.4 IA 36w-4 ctd/Figure 1/23

図 2.7.3.4-28　EOT で目標 Hb 値の下限を下回った被験者での各来院時のモリデュスタット用量の分布（HD、試験 19351、SAF）



Source: 5.3.5.3.7 IA 52w-2/Figure 1.13/3

図 2.7.3.4-29　EOT で目標 Hb 値の下限を下回った被験者での各来院時のモリデュスタット用量の分布（HD、試験 19352、SAF）



Source: 5.3.5.3.4 IA 36w-4 ctd/Figure 1/25

図 2.7.3.4-30 EOT で目標 Hb 値の下限を下回った被験者での各来院時のモリデュスタット用量の分布（PD、試験 19353、SAF）