2.7.4 臨床的安全性の目次

略号一覧 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 7
2.7.4.1.1.2 安全性の評価 11
2.7.4.1.1.2.1 有害事象 12
2.7.4.1.1.2.2 臨床検査値 18
2.7.4.1.1.2.3 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 19
2.7.4.1.1.2.4 特別な患者集団及び状況下における安全性 19
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 20
2.7.4.1.2.1 ND 患者を対象とした試験 20
2.7.4.1.2.2 HD 患者を対象とした試験 23
2.7.4.1.2.3 PD 患者を対象とした試験 26
2.7.4.1.2.4 国内第Ⅲ相試験の併合解析 27
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 28
2.7.4.1.3.1 ND 患者を対象とした試験 28
2.7.4.1.3.2 HD 患者を対象とした試験 32
2.7.4.1.3.3 PD 患者を対象とした試験 36
2.7.4.1.3.4 国際共同第Ⅱ相試験の併合解析 38
2.7.4.1.3.5 国内第Ⅲ相試験の併合解析 39
2.7.4.2 有害事象 39
2.7.4.2.1 有害事象の解析 39
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 44
2.7.4.2.1.1.1 TEAE 44
2.7.4.2.1.1.2 発現時期別の TEAE 63
2.7.4.2.1.1.3 発現直前の用量別の TEAE 67
2.7.4.2.1.1.4 最高用量別の TEAE 68
2.7.4.2.1.1.5 発現直前の Hb 値別の有害事象 68
2.7.4.2.1.1.6 発現直前の Hb 値上昇速度別の有害事象 69
2.7.4.2.1.2 死亡 70
2.7.4.2.1.2.1 ND 患者を対象とした試験 70
2.7.4.2.1.2.2 HD 患者を対象とした試験 73
2.7.4.2.1.2.3 PD 患者を対象とした試験 74
2.7.4.2.1.2.4 国内第Ⅲ相試験の併合解析 74

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 75
2.7.4.2.1.3.1　ND 患者を対象とした試験..... 76
2.7.4.2.1.3.2　HD 患者を対象とした試験..... 82
2.7.4.2.1.3.3　PD 患者を対象とした試験..... 86
2.7.4.2.1.3.4　国内第Ⅲ相試験の併合解析 88
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 89
2.7.4.2.1.4.1　ND 患者を対象とした試験..... 89
2.7.4.2.1.4.2　HD 患者を対象とした試験..... 90
2.7.4.2.1.4.3　PD 患者を対象とした試験..... 92
2.7.4.2.1.4.4　国内第Ⅲ相試験の併合解析 92
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 92
2.7.4.2.1.5.1　特に注目すべき有害事象として報告された事象 92
2.7.4.2.1.5.2　MACE..... 93
2.7.4.2.1.5.3　血栓に関する有害事象 97
2.7.4.2.1.5.4　悪性腫瘍に関する有害事象 100
2.7.4.2.1.5.5　眼に関する有害事象 105
2.7.4.2.1.5.6　腎機能低下に関する有害事象 117
2.7.4.2.1.5.7　血圧低下又は Hb 値低下に関する有害事象 118
2.7.4.2.1.6　有害事象の部分集団解析 120
2.7.4.2.1.6.1　年齢.....120
2.7.4.2.1.6.2　性別.....122
2.7.4.2.1.6.3　体重.....123
2.7.4.2.1.6.4　CKD の病因.....124
2.7.4.2.1.6.5　透析歴.....125
2.7.4.2.1.6.6　投与開始時の Hb 値.....126
2.7.4.2.1.6.7　血栓塞栓症の既往.....128
2.7.4.2.1.6.8　eGFR.....129
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明.....130
2.7.4.3　臨床検査値の評価.....130
2.7.4.3.1　血液学的検査.....130
2.7.4.3.2　血液生化学検査.....131
2.7.4.3.3　血液凝固検査.....131
2.7.4.3.4　その他の臨床検査.....131
2.7.4.3.5　ND 患者における腎機能に関するパラメータ.....131
2.7.4.3.6　VEGF.....133
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 134
2.7.4.4.1　バイタルサイン.....134

2.7.4.4.1.1　収縮期血圧 135
2.7.4.4.1.2　拡張期血圧 137
2.7.4.4.1.3　心拍数 139
2.7.4.4.2　心電図 141
2.7.4.4.2.1　心電図パラメータ 141
2.7.4.4.2.2　第Ⅰ相 thorough QT/QTc 試験 142
2.7.4.4.2.3　QT 延長に関する有害事象 142
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 142
2.7.4.5.1　内因性要因 142
2.7.4.5.1.1　年齢 142
2.7.4.5.1.2　性別 143
2.7.4.5.1.3　体重 143
2.7.4.5.1.4　CKD の病因としての糖尿病性腎症 143
2.7.4.5.1.5　透析歴 143
2.7.4.5.1.6　投与開始時の Hb 値 143
2.7.4.5.1.7　血栓塞栓症の既往 144
2.7.4.5.1.8　腎機能障害 144
2.7.4.5.1.9　肝機能障害 144
2.7.4.5.2　外因性要因 145
2.7.4.5.3　薬物相互作用 146
2.7.4.5.3.1　他剤がモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響 146
2.7.4.5.3.2　モリデュスタットが他剤の薬物動態に及ぼす影響 147
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 147
2.7.4.5.5　過量投与 147
2.7.4.5.6　薬物乱用 147
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 147
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 147
2.7.4.6　市販後データ 148
参考文献一覧 149

略号一覧

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
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
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	twice daily	1日2回
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
c	－	貧血改善試験又は貧血改善・改善維持試験
CAC	Central Adjudication Committee	中央判定委員会
CI	confidence interval	信頼区間
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
C_{max}	maximum concentration	最高血漿中濃度
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影法
D	darbepoetin alfa	ダルベポエチン アルファ
DA	darbepoetin alfa	ダルベポエチン アルファ
E	epoetin alfa / beta	エポエチン アルファ又はベータ
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EGFR-TKI	Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor	上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬
EOF	end of follow-up	追跡調査終了
EOS	end of study	試験終了時
EOT	end of treatment	治験薬投与終了
EPO	erythropoietin	エリスロポエチン
ESA	erythropoiesis-stimulating agent	赤血球造血刺激因子製剤
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FGF23	fibroblast growth factor 23	線維芽細胞増殖因子23
G-Ⅱ	－	国際共同第Ⅱ相試験
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン

略語	英語名称	日本語名称
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
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
HDL	high-density lipoprotein	高比重リポタンパク
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 Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ID	identifier	識別子
iv	intravenous	静脈内投与
J-Ⅲ	－	国内第Ⅲ相試験
l	－	長期継続投与試験
LDL	low-density lipoprotein	低比重リポタンパク
LS-mean	least square mean	最小二乗平均
m	－	切替え維持試験
M	molidustat	モリデュスタット
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events	主要心血管イベント
Max	maximum	最大値
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Min	minimum	最小値
mITT	modified intention-to-treat analysis	modified intent-to-treat 解析対象集団
Moli	molidustat	モリデュスタット
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
ND	non-dialysis	保存期慢性腎臓病
OD	once daily	1 日 1 回
P	molidustat placebo	モリデュスタットプラセボ
PBMQ	Project Bayer MedDRA query	－
PD	peritoneal dialysis	腹膜透析

略語	英語名称	日本語名称
PDV	premature discontinuation visit	投与中止時来院
po	per os,oral administration	経口投与
PT	preferred term	基本語
PTH	parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected (Fridericia’s formula)	補正 QT 間隔 (Fridericia 法)
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
sc	subcutaneous	皮下投与
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	standard MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
sST2	soluble suppression of tumorigenicity 2	可溶性 ST2
$t_{1/2}$	biological half-life	血中濃度半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TIA	transient ischemic attack	一過性脳虚血発作
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
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
UACR	urine albumin/creatinine ratio	尿中アルブミン／クレアチニン比
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
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

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

モリデュスタットの臨床的安全性データは、健康成人及び腎機能障害又は肝機能障害を有する患者を対象とした第Ⅰ相試験 25 試験、並びに腎性貧血患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 5 試験及び国内第Ⅲ相試験 5 試験の計 35 試験から得られている。

本 2.7.4 項では、主に国内第Ⅲ相試験 5 試験の成績に基づいて、日本人の腎性貧血患者を対象としたモリデュスタットの安全性を評価した。また、国際共同第Ⅱ相試験には日本も参加しており、各試験で得られた日本人集団と全体集団の結果を比較検討した結果、日本人集団の安全性は全体集団とおおむね類似していた（試験 15141：2.7.6.26、試験 16208：2.7.6.27、試験 15261：2.7.6.28、試験 16209：2.7.6.29、試験 15653：2.7.6.30）ことから、本 2.7.4 項において日本人での安全性評価に当たり外国人を含む全体集団の安全性を用いることは妥当と考えた。

安全性評価に用いた第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

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
国際共同第Ⅱ相試験	15141 /PH-38680 /5.3.5.1.1	評価	保存期 CKD 患者 /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 患者 /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	
	16208 /PH-39007 /5.3.5.1.2	評価	血液透析患者 /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	
	15653 /PH-39317 /5.3.5.1.5	参考	保存期 CKD 患者 /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	118 例/32 例
					D	各国の添付文書に従い iv 又は sc	42 例/5 例
						/6 ヵ月～最長 36 ヵ月	
	16209 /PH-39318 /5.3.5.1.4	参考	血液透析患者 /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	57 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	
国内第Ⅲ相試験	19349 /PH-40448 PH-41089 /5.3.5.1.6 5.3.5.1.9	評価	保存期 CKD 患者 /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	79 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 患者 /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	血液透析患者 /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	血液透析患者 /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	腹膜透析患者 /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項参照

（解析対象例数）各試験において、治験薬を割当て又は無作為割付けされ、少なくとも1回の治験薬の投与を受けた被験者数。安全性の解析に用いた解析対象集団の定義の詳細は2.7.4.1.1.2参照

a　切替え前のESA投与量分類に基づく

安全性評価に用いた第Ⅱ相試験

国際共同第Ⅱ相試験は、保存期慢性腎臓病（ND）患者を対象とした3試験（試験15141、15261及び試験15653）及び血液透析（HD）患者を対象とした2試験（試験16208及び試験16209）の5試験であった。試験15141（ND患者対象）は貧血改善試験、試験15261（ND患者対象）及び試験16208（HD患者対象）は赤血球造血刺激因子製剤（ESA）からの切替え維持試験であり、治験薬投与期間は3試験とも16週間であった。試験15653（ND患者対象）は試験15141及び試験15261からの長期継続投与試験、試験16209（HD患者対象）は試験16208からの長期継続投与試験であり、治験薬投与期間は6ヵ月～最長36ヵ月であった。

試験15141はプラセボを対照とする二重盲検比較試験であり、試験15261及び試験15653はダルベポエチン アルファ、試験16208及び試験16209はエポエチン アルファ又はベータを対照とする非盲検比較試験であった。モリデュスタット群は、試験15141では固定用量の5用量群とし、ヘモグロビン（Hb）値が低値（8.0g/dL未満）若しくは高値（13.0g/dL以上）又は過剰上昇（2週間で1g/dL超）を示した被験者では投与を中止したのに対し、試験15261では3開始用量群、試験16208では4開始用量群とし、各被験者のHb値に基づき用量調節を行った（用量調節の詳細は各試験の2.7.6項参照）。

試験15653では、Main PhaseとMain Phaseの前にHb Stabilization（HbS） Phase（最長16週間）を設定した。HbS phaseには、主試験（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、及び試験15141でプラセボ群に割付けられ投与完了した被験者又はHb値に関する中止基準に該当した被験者を組み入れた。Main Phaseには、主試験で治験薬投与終了（EOT）来院を完了し主試験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組み入れた。試験15653では、主試験又は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り付けた。

試験16209では、主試験（試験16208）のEOT来院を完了し、主試験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、主試験と同じ投与群に被験者を割付けた。

本2.7.4項では、国際共同第Ⅱ相試験の結果は、有害事象の一般的な解析の各項〔treatment-emergent adverse event（TEAE）（2.7.4.2.1.1.1）、死亡（2.7.4.2.1.2）、その他の重篤な有害事象（2.7.4.2.1.3）及びその他の重要な有害事象（治験薬の投与中止に至った有害事象）（2.7.4.2.1.4）〕での評価に加え、モリデュスタット又はESAの薬理作用から留意すべきと考えられ、発現割合は低いものの重篤度は高いことが懸念される有害事象について、治験薬投与後に認められた主要心血管イベント（MACE）（2.7.4.2.1.5.2.1）、血栓に関する有害事象（2.7.4.2.1.5.3.1）、悪性腫瘍に関する有害事象（2.7.4.2.1.5.4.1）及び眼に関する有害事象（2.7.4.2.1.5.5.1）を評価した。

安全性評価に用いた第Ⅲ相試験

国内第Ⅲ相試験は、ND 患者を対象とした 2 試験（試験 19349 及び試験 19350）、HD 患者を対象とした 2 試験（試験 19351 及び試験 19352）及び腹膜透析（PD）患者を対象とした 1 試験（試験 19353）の 5 試験であった。試験 19351（HD 患者対象）は貧血改善試験、試験 19349（ND 患者対象）は貧血改善・改善維持試験、試験 19350（ND 患者対象）及び試験 19352（HD 患者対象）は ESA からの切替え維持試験であり、試験 19353（PD 患者対象）は貧血改善と ESA からの切替え維持の両方を検討する試験であった。治験薬投与期間は試験 19351 が 24 週間、試験 19353 が 36 週間であり、その他の 3 試験では 52 週間であった。また、試験 19351 及び試験 19353 は非盲検単群試験であり、試験 19349 及び試験 19350 はダルベポエチン アルファを対照とする非盲検比較試験、試験 19352 はダルベポエチン アルファを対照とするダブルダミー法による二重盲検比較試験であった。モリデュスタットの開始用量は、試験 19350 では切替え前の ESA 投与量分類に基づく 2 用量とし、その他の 4 試験では 1 用量として、5 試験すべてで各被験者の Hb 値に基づき用量調節を行った（用量調節の詳細は各試験の 2.7.6 項参照：試験 19349：2.7.6.31、試験 19350：2.7.6.32、試験 19352：2.7.6.33、試験 19351：2.7.6.34、試験 19353：2.7.6.35）。

安全性データの併合解析

国内第Ⅲ相試験の併合解析

国内第Ⅲ相試験の試験間で、対象集団（ND 患者、HD 患者、又は PD 患者）を限定するための基準以外の組入れ基準や、モリデュスタットの用量調節範囲、安全性項目の評価方法などは共通の試験デザインとした（2.7.3.1、2.7.4.1.1.2）。試験デザインが類似していることから、第Ⅲ相試験について、以下の安全性データの併合解析を行った。

国内第Ⅲ相試験の併合解析に用いた試験一覧を表 2.7.4.1-2 に示す。

- 「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成 23 年 9 月 30 日薬食審査発 0930 第 1 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知別添）」を踏まえ、保存期慢性腎臓病（CKD）患者における長期投与時の安全性評価に必要とされる、1 年以上の投与例 100 例以上を確保するよう、保存期 CKD 患者を対象とした試験 19349 及び試験 19350 の 2 試験の併合解析を実施した。以下「ND 2 試験併合解析」と表記する。

- 対照薬との比較のために、実薬対照試験である試験 19349、試験 19350 及び試験 19352 の 3 試験の併合解析を実施した。以下「実薬対照 3 試験併合解析」と表記する。

- モリデュスタットの投与を受けた全被験者における安全性評価を対照薬との比較も含めて行うために、非対照試験 19351 及び試験 19353 を含む 5 試験すべてのモリデュスタット群の併合解析を実施した。以下「全 5 試験併合解析」と表記する。

表 2.7.4.1-2　国内第Ⅲ相試験の併合解析に用いた試験

		ND 患者対象		HD 患者対象		PD 患者対象
		貧血改善・改善維持	切替え維持	貧血改善	切替え維持	貧血改善・切替え維持
		実薬対照	実薬対照	単群	実薬対照	単群
併合解析	投与群	試験 19349	試験 19350	試験 19351	試験 19352	試験 19353
A	モリデュスタット群	○	○	○	○	○
B	モリデュスタット群 ダルベポエチン群	○	○		○	
C	モリデュスタット群 ダルベポエチン群	○	○			

（併合解析）A：全 5 試験併合解析、B：実薬対照 3 試験併合解析、C：ND 2 試験併合解析
（対象）ND：保存期慢性腎臓病、HD：血液透析、PD：腹膜透析

国際共同第Ⅱ相試験の併合解析

国際共同第Ⅱ相試験において、主試験及び主試験から投与を継続し長期継続投与試験に参加した被験者を対象に、モリデュスタットの長期投与時の安全性を検討するため、主試験及び長期継続投与試験でのデータを併合した解析を実施した。表 2.7.4.1-3 に示すように、対象集団別に、保存期 CKD 患者対象の 3 試験の併合解析（以下「ND 長期継続投与試験併合解析」と表記する）と、血液透析患者対象の 2 試験の併合解析（以下「HD 長期継続投与試験併合解析」）の 2 つの併合解析を実施した。

表 2.7.4.1-3　国際共同第Ⅱ相試験の併合解析に用いた試験

		ND 患者対象			HD 患者対象	
		貧血改善	切替え維持	長期継続投与	切替え維持	長期継続投与
		プラセボ対照	実薬対照	実薬対照	実薬対照	実薬対照
併合解析	投与群	試験 15141	試験 15261	試験 15653	試験 16208	試験 16209
D	モリデュスタット群 ダルベポエチン群 プラセボ群	○	○	○		
E	モリデュスタット群 エポエチン群				○	○

（併合解析）D：ND 長期継続投与試験併合解析、E：HD 長期継続投与試験併合解析
（対象）ND：保存期慢性腎臓病、HD：血液透析

第Ⅰ相試験の安全性データ

健康成人及び腎機能障害又は肝機能障害を有する患者を対象とした第Ⅰ相試験 25 試験について、試験の概要及び安全性の結果の要約を表 2.7.4.7-1 に添付した。本 2.7.4 項では、必要に応じて、他のモジュールに示した第Ⅰ相試験の成績〔薬物相互作用、QT 間隔／補正 QT 間隔（QT/QTc）への影響など〕を適宜参照しながら、第Ⅰ相試験で得られた安全性データを示した。

2.7.4.1.1.2　　安全性の評価

安全性の解析には、安全性解析対象集団（SAF）を用いた。治験薬を割当て又は無作為割付けされ、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた被験者を SAF と定義した。

なお、国際共同第Ⅱ相試験のうち、試験 15653 では、Main Phase で少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた被験者を SAF と定義し、HbS Phase で少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた被験者（Main Phase に直接組入れられなかった被験者）を HbS 安全性解析対象集団（HbSS）と定義した。試験 15653 について、本 2.7.4 項では、主に SAF 及び HbSS の併合集団において全試験期間（HbS Phase 及び Main Phase）で得られた安全性データを示した。

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 週解析時の安全性成績を用いて初回申請を行ったが、本 2.7.4 項では 52 週投与終了後の最終解析の結果を示した。

併合解析では、それぞれの併合解析に含めた個々の試験の SAF（試験 15653 のみ、SAF 及び HbSS の併合集団）を集約した解析対象集団を、併合解析の SAF として用いた。

2.7.4.1.1.2.1 有害事象

2.7.4.1.1.2.1.1 有害事象の評価

国内第Ⅲ相試験 5 試験では、各被験者の同意書への署名時点から追跡調査終了（EOF）来院〔EOT 来院又は治験薬投与中止時来院（PDV）後から 4 週間〕の終了までに発現したすべての有害事象を収集した。国際共同第Ⅱ相試験 5 試験では、各被験者の同意書への署名時点から治験薬の最終投与の 30 日後までに発現したすべての有害事象を収集した。ただし、試験 15141 若しくは試験 15261 から試験 15653 への移行基準又は試験 16208 から試験 16209 への移行基準を満たし、それぞれの長期継続投与試験へ移行した被験者の場合、それぞれの主試験では EOT 来院日を試験終了時（EOS）来院日とした。

有害事象のうち、各試験での治験薬投与開始から EOT 来院又は PDV の 3 日後までに発現した有害事象を「治験薬投与下で発現した有害事象」〔treatment-emergent adverse event（TEAE）〕、各試験での治験薬投与開始後に発現した有害事象を「治験薬投与後の有害事象」と定義した。なお、2 つの Phase を含む試験 15653 では、治験薬投与開始（Phase を問わない）から EOT 来院又は PDV の 3 日後までに発現した有害事象を「全試験期間における TEAE」と定義したのに加え、Main Phase での治験薬投与開始（Main Phase に直接組み入れられた被験者）又は HbS Phase の最終日（HbS Phase から Main Phase に移行した被験者）から EOT 来院又は PDV の 3 日後までに発現した有害事象を「Main Phase における TEAE」と定義した。

有害事象は、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。国内第Ⅲ相試験の解析に用いた MedDRA のバージョンは、試験 19351 では 21.1、試験 19349、試験 19350 及び試験 19352 の 36 週解析（第 36 週までのデータを用いた解析）、試験 19349 の最終解析（52 週投与終了後）、並びに試験 19353 では 22.0、試験 19350 及び試験 19352 の最終解析（52 週投与終了後）では 22.1 であった。また、国際共同第Ⅱ相試験の解析に用いた MedDRA のバージョンは、試験 15141 では 18.0、試験 15261 及び試験 16208 では 18.1、試験 15653 及び試験 16209 では 19.1 であった。国内第Ⅲ相試験の併合の 36 週解析及び国際共同第Ⅱ相試験の併合解析では 22.0、国内第Ⅲ相試験の併合の最終解析（52 週投与終了後）では 22.1 を用いた。

治験責任（分担）医師は、有害事象及びその発現日を特定し、有害事象の重篤度、重症度、治験薬との因果関係、及び治験実施計画書に規定された手順との因果関係を評価した。

有害事象の重篤度は、重篤度分類基準に従って治験責任（分担）医師が評価した。

有害事象の重症度は、軽度、中等度及び高度の 3 段階で評価した。

有害事象と治験薬との因果関係、及び有害事象と治験実施計画書に規定された手順との因果関係はいずれも、「関連あり」又は「関連なし」の2段階で評価した。

2.7.4.1.1.2.1.2 特に注目すべき有害事象

国際共同第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験のすべての試験で、治験実施計画書に「特に注目すべき有害事象」を以下のとおり定義し、重篤な有害事象と同様の手順による報告の対象とした。

国際共同第Ⅱ相試験

特に注目すべき有害事象

- 肝機能に関連する有害事象（肝機能検査値の異常を含む）
- あらゆる入院（社会的理由による入院を除くが、重篤度分類基準の「入院」に該当しない12時間未満の病院滞在を含む）

中央判定委員会が判定した重篤な有害事象

国際共同第Ⅱ相試験では、独立した医学専門家で構成される中央判定委員会（Central Adjudication Committee、CAC）を設置し、この CAC による評価対象は、「特に注目すべき有害事象」とは別途、治験実施計画書に規定した。以下に該当し、CAC により中央判定マニュアルに従って盲検下で評価された有害事象を「中央判定委員会が判定した重篤な有害事象」と定義した。

- 死亡
- 治験責任（分担）医師から重篤な有害事象として報告された、以下の有害事象
    - 高度の不整脈
    - 血栓塞栓事象（血液透析用血管アクセス事象、すなわち動静脈シャント及び動静脈グラフトの事象を除く）
    - 失神又は症候性低血圧
    - 心不全

MACE

長期継続投与試験の試験 15653 及び試験 16209 において、中央判定委員会が判定した重篤な有害事象のうち、以下に挙げる事象を MACE と定義した。

- 死亡
- 心筋梗塞
- 脳卒中

国際共同第Ⅱ相試験の各試験では、「中央判定委員会が判定した重篤な有害事象」及び MACE について、国内第Ⅲ相試験と同様に、治験薬投与後の有害事象を評価した。本 2.7.4 項には、治験薬投与後の MACE について、国際共同第Ⅱ相試験の ND 及び HD の長期継続投与試験併合解析の結果を示した。

国内第Ⅲ相試験

特に注目すべき有害事象

- 転帰が死亡となった有害事象

- 心筋梗塞
- 不安定狭心症
- 脳卒中（虚血性、出血性及び分類不能）及び一過性脳虚血発作
- 肺血栓塞栓症
- 急性下肢虚血

中央判定委員が判定した有害事象

国内第Ⅲ相試験では、治験責任（分担）医師から報告された「特に注目すべき有害事象」は、独立した医学専門家である中央判定委員により中央判定マニュアルに従って盲検下で評価された。このように評価した有害事象を、国内第Ⅲ相試験では「中央判定委員が判定した有害事象」と定義した。中央判定委員は、以下の臨床イベントを判定した。

- 心筋梗塞
  心筋梗塞は、急性の心筋虚血と一致して心筋壊死のエビデンス（所見）が臨床的に存在するものとする。以下の組合せに基づき、心筋梗塞の診断を下すこととする。
  - 心筋壊死のエビデンス（心臓バイオマーカーの変化又は剖検時の病理所見のいずれか）
  及び
  - 臨床像、心電図の変化又は心筋・冠動脈画像検査の結果からの裏付け情報

- 不安定狭心症
  新たに発生した又は増悪型の労作性狭心症、又は新たに発生した安静時狭心症のいずれかで、心筋壊死のエビデンスがないもの。

- 脳卒中
  脳卒中は、局所又は全体の脳血管損傷により生じる神経機能障害の急性エピソードであり、虚血性脳卒中、出血性脳卒中及び分類不能の脳卒中を含む。徴候及び症状が 24 時間以内に消失した場合の脳卒中では、急性脳虚血の神経学的画像所見のエビデンスを必要とする。

- 肺血栓塞栓症
  血栓塞栓症により、急激に肺血管が閉塞するもの。以下のいずれかにより診断される。
  - 肺血管造影、コンピュータ断層撮影法（CT）、肺換気血流シンチ、磁気共鳴画像法（MRI）又は剖検

- 急性下肢虚血
  入院を要する下肢灌流の突然の明らかな悪化に合致する病歴及び臨床像があり、以下に該当する場合を急性下肢虚血と定義する。
  - 安静時疼痛、蒼白、錯感覚又は麻痺を伴う新規の脈拍欠損、及び以下のいずれか
  - 画像、下肢血行動態、術中所見又は病理学的評価から動脈閉塞が確認される。
  又は
  - 血栓溶解、血栓切除又は緊急血行再建術を必要とする。

主要心血管イベント（MACE）

中央判定委員が判定した有害事象のうち、以下に挙げる事象を「主要心血管イベント」（MACE）と定義した。

- 心血管死又は原因不明の死亡
- 心筋梗塞

- 不安定狭心症
- 虚血性脳卒中（虚血性脳卒中、又は梗塞後の出血性変化を伴う虚血性脳卒中）
- 肺血栓塞栓症
- 急性下肢虚血

特に注目すべき有害事象として報告された事象、「中央判定委員が判定した有害事象」及び MACE については、治験薬投与から事象発現までに時間を要する可能性があると考えられることから、治験薬投与後のすべての有害事象を評価対象とした。本 2.7.4 項には、国内第Ⅲ相試験の特に注目すべき有害事象として報告された治験薬投与後の有害事象及び治験薬投与後の MACE について、主に併合解析の結果を示した。

上記の国内第Ⅲ相試験の特に注目すべき有害事象と、国際共同第Ⅱ相試験の中央判定委員会が判定した重篤な有害事象で共通した事象及び異なる事象を表 2.7.4.1-4 に示す。

第Ⅲ相試験の特に注目すべき有害事象と第Ⅱ相試験の中央判定委員会が判定した重篤な有害事象で共通した事象は「転帰が死亡となった有害事象」、「心筋梗塞」、「不安定狭心症」、「脳卒中」、「一過性脳虚血発作」、「肺血栓塞栓症」である。

表 2.7.4.1-4　国内第Ⅲ相試験の特に注目すべき有害事象と国際共同第Ⅱ相試験の中央判定委員会が判定した重篤な有害事象

	第Ⅱ相試験の中央判定委員会が判定した重篤な有害事象	第Ⅲ相試験の特に注目すべき有害事象
共通	「転帰が死亡となった有害事象」 「脳卒中」* 「一過性脳虚血発作」* 「心筋梗塞」* 「不安定狭心症」* 「肺血栓塞栓症」*	「転帰が死亡となった有害事象」 「脳卒中（虚血性、出血性及び分類不能）及び一過性脳虚血発作」 「心筋梗塞」 「不安定狭心症」 「肺血栓塞栓症」
異なる	「末梢動脈血栓症又は血栓塞栓」* 「深部静脈血栓症」* 「高度の不整脈」 「失神又は症候性低血圧」 「心不全」	「急性下肢虚血」

*血栓塞栓事象（血液透析用血管アクセス事象、すなわち動静脈シャント及び動静脈グラフトの事象を除く）に含まれる事象

2015 年版の慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドラインにおいて、同じ腎性貧血の治療薬である ESA の危惧すべき合併症として、血栓塞栓症があげられている。海外では Hb 値の増加がバスキュラーアクセス閉塞のリスクとなること、死亡や非致死性心筋梗塞発症リスクの増加につながることが報告され、Hb 値の上昇と関係すると考えられている[1)]。日本では、ダルベポエチン投与に伴う血栓塞栓症発症の検討結果より、Hb 値の増加と血栓塞栓症増加に関連性は認められていないとの報告もある[2)]。しかしながら、「心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞等の患者、又はそれらの既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者」は、国内既承認 ESA の添付文書で慎重投与とされている。一般的に日本では欧米と比較して、CKD 患者の心血管イベント発現率は低く、脳・心血管病の既往を有する患者の割合が異なることを考慮する必要はあるが、特に血管疾患の既往又は合併症を有するハイリスク患者に対する ESA 投与の際は、過度な造血にならないよう注意を要するとされている。

ESA と同じく、モリデュスタットは Hb 値を増加させることから、血栓塞栓症の発現状況に注目する必要があると考え、国内第Ⅲ相試験では転帰が死亡となった有害事象及び血栓塞栓症に関連する事象を特に注目すべき有害事象とした。そのため、中央判定委員会が判定した重篤な有害事象のうち国際共同第Ⅱ相試験にて特に問題となることがみられなかったことが確認されている「高度の不整脈」、「失神又は症候性低血圧」及び「心不全」は、国内第Ⅲ相試験では特に注目すべき有害事象には含めず、評価しないこととした。国際共同第Ⅱ相試験の「血栓塞栓事象（血液透析用血管アクセス事象、すなわち動静脈シャント及び動静脈グラフトの事象を除く）」は、「脳卒中」、「一過性脳虚血発作」、「心筋梗塞」、「不安定狭心症」、「末梢動脈血栓症又は血栓塞栓」、「深部静脈血栓症」及び「肺血栓塞栓症」を含めている。国内第Ⅲ相試験では、国際共同第Ⅱ相試験で収集した「末梢動脈血栓症又は血栓塞栓」の中でも重症度の高く、予後の悪い「急性下肢虚血」を特に注目すべき有害事象に含めた。国内第Ⅲ相試験の「急性下肢虚血」は、入院を要する下肢灌流の突然の明らかな悪化に合致する症状（安静時疼痛、蒼白、錯感覚又は麻痺を伴う新規の脈拍欠損）があり、画像、下肢血行動態、術中所見若しくは病理学的評価から動脈閉塞が確認される又は、血栓溶解、血栓切除若しくは緊急血行再建術を必要とするに該当する場合と定義した。国際共同第Ⅱ相試験で収集した「深部静脈血栓症」について、国内第Ⅲ相試験では、より重症度の高い「肺血栓塞栓症」を評価することとした。

2.7.4.1.1.2.1.3 その他の注目すべき有害事象

「特に注目すべき有害事象」及び MACE に加え、モリデュスタットの薬理作用、同じく腎性貧血の治療薬である ESA のクラスエフェクト又は対象患者の特性に基づき、以下の有害事象について評価した。

国際共同第Ⅱ相試験

本 2.7.4 項には、国際共同第Ⅱ相試験で認められた以下に該当する事象について、ND 及び HD の長期継続投与試験併合解析の結果を示した。

- 血栓に関する有害事象
  国内第Ⅲ相試験で用いた定義に該当する治験薬投与後の有害事象
- 悪性腫瘍に関する有害事象
  国内第Ⅲ相試験で用いた定義に該当する治験薬投与後の有害事象
- 眼に関する有害事象
  SOC が「眼障害」の治験薬投与後の有害事象及び眼に発症したと考えられる治験薬投与後の有害事象〔結膜炎及び眼圧上昇（PT 名）〕

国内第Ⅲ相試験

- 血栓に関する有害事象
  貧血改善薬による過度な貧血改善には血栓症リスクを伴うことから、モリデュスタット投与に伴う血栓症リスクについて検討した。
  MedDRA 標準検索式（SMQ）の「塞栓および血栓（SMQ）」に含まれる有害事象と定義した。
- 悪性腫瘍に関する有害事象
  モリデュスタットは低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素（HIF-PH）阻害薬であり、低酸素誘導因子（HIF）は腫瘍組織内でのがん細胞の低酸素環境への適応、がんの転移や治療抵抗性に関わる遺伝子の制御などに関与していることが報告されている[3)]。また、ESA では「腫瘍進行の促進」はクラスエフェクトとされており、腫瘍関連の貧血で ESA を用いて治療した患者の生存率を調査する種々の臨床試験の結果から、高用量の ESA 使用において腫瘍患者の生

存率が悪化したことが示されている。米国食品医薬品局（FDA）は、ESA の使用に対して添付文書に「警告」欄を追加し、腫瘍患者における死亡率の増加、腫瘍進行又は再発リスクに関して注意喚起している。これらを踏まえ、モリデュスタット投与に伴う悪性腫瘍の発現リスクについて検討した。悪性腫瘍は「悪性腫瘍（SMQ）」に含まれる有害事象と定義した。

- 眼に関する有害事象

  HIF-PH 阻害薬の使用に伴い、HIF の標的遺伝子産物の 1 つである血管内皮増殖因子（VEGF）が増加する可能性がある。VEGF は、腫瘍や眼疾患における血管透過性及び血管新生の促進に関するエビデンスが十分に確立されている。モリデュスタットの非臨床試験及び第 I 相臨床試験の結果から、VEGF に臨床的に意味のある増加は認められなかった。しかし、腎性貧血患者の多くが CKD の病因として糖尿病を有していることから、糖尿病網膜症における脈絡膜新生血管の増殖リスクも勘案し、網膜に関する事象について、網膜出血に関する有害事象として網膜出血及び眼出血（PT 名）の発現割合を評価した。

  国内第Ⅲ相試験では、治験責任（分担）医師が電子症例報告書（eCRF）に有害事象を記録する際、個々の事象が「眼に関する有害事象」に該当するか否かを判定した。
  なお、眼に関する異常の発現の有無を観察するため、国内第Ⅲ相試験のすべての試験で、眼科医による眼科検査（眼底検査、前眼部検査、及び眼圧測定）をスクリーニング期間及び EOT 来院又は PDV 時（EOT 来院と同日に実施できない場合は EOT 来院日の前 14 日以内でも可）に実施した。国内第Ⅲ相試験のうち、治験薬投与期間を 52 週間とした試験 19349、試験 19350 及び試験 19352 の 3 試験では、第 24 週の来院時（同日に実施できない場合は第 24 週来院日の前後 14 日の範囲内でも可）にも同様に、眼科医による眼科検査（眼底検査、前眼部検査、及び眼圧測定）を実施した。

- 腎機能低下に関する有害事象（ND 患者対象試験のみ）

  「急性腎不全（SMQ）」に含まれる有害事象、又は「慢性腎臓病（SMQ）」に含まれる有害事象〔ただし、腎性貧血に関する PT（腎性貧血、血中エリスロポエチン異常、及び血中エリスロポエチン減少）を除く〕と定義した。

- 血圧低下又は Hb 値低下に関する有害事象

  モリデュスタットの血圧低下への影響、及び Hb 値の低下に伴う症状の発現の有無を検討するために、「血圧低下又は Hb 値低下に関する有害事象」の定義として Project Bayer MedDRA query を設定した。Project Bayer MedDRA query に含まれる MedDRA PT を表 2.7.4.1-5 に示す。
  これらの事象は、事象名のみでは、血管拡張作用による血圧低下に起因する事象又は Hb 値低下に起因する事象の判別が困難であることから、1 つのカテゴリーにまとめて検討した。

表 2.7.4.1-5 「血圧低下又は Hb 値低下に関する有害事象」の定義－Project Bayer MedDRA query

器官別大分類		基本語	
Cardiac disorders	心臓障害	Sinus tachycardia	洞性頻脈
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Procedural hypotension	処置による低血圧
Investigations	臨床検査	Blood pressure ambulatory decreased	外来血圧低下
		Blood pressure decreased	血圧低下
		Blood pressure diastolic decreased	拡張期血圧低下
		Blood pressure orthostatic decreased	起立血圧低下
		Blood pressure systolic decreased	収縮期血圧低下
Nervous system disorders	神経系障害	Altered state of consciousness	意識変容状態
		Consciousness fluctuating	意識変動
		Depressed level of consciousness	意識レベルの低下
		Dizziness	浮動性めまい
		Dizziness postural	体位性めまい
		Loss of consciousness	意識消失
		Presyncope	失神寸前の状態
		Syncope	失神
Vascular disorders	血管障害	Blood pressure fluctuation	血圧変動
		Diastolic hypotension	拡張期低血圧
		Hypotension	低血圧
		Orthostatic hypotension	起立性低血圧

国内第Ⅲ相試験のすべての試験で、「血栓に関する有害事象」、「悪性腫瘍に関する有害事象」及び「眼に関する有害事象」は、「中央判定委員が判定した有害事象」及び MACE と同様に、治験薬投与後の有害事象を評価対象とし、これらの事象については、本 2.7.4 項では主に併合解析の結果を示した。

2.7.4.1.1.2.2 臨床検査値

国際共同第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験のすべての試験で、安全性評価項目として、血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査及び電解質検査、並びにヘモグロビン A1c（HbA1c）、副甲状腺ホルモン（PTH）及び甲状腺刺激ホルモン（TSH）の測定を実施した。

国際共同第Ⅱ相試験では、探索的評価項目として、国内第Ⅲ相試験と同様に鉄代謝に関するパラメータの測定を実施し、腎機能及び腎機能低下に関するバイオマーカー〔soluble suppression of tumorigenicity 2（sST2）、線維芽細胞増殖因子 23（FGF23）、プロレニンなど〕の測定を実施した。VEGF の測定は、試験 16208 及び試験 16209 を除く 3 試験で実施した。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、国内第Ⅲ相試験と同様に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、推算糸球体ろ過量（eGFR）及び尿中アルブミン/クレアチニン比（UACR）〕の測定も実施した。

国内第Ⅲ相試験では、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 VEGF の測定を実施した。ND 患者を対象とした 2 試験（試験 19349 及び試験 19350）では、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）の測定も実施した。

なお、国内第Ⅲ相試験では、中央検査機関及び治験実施医療機関の両方で Hb 値を測定したが、2.7.4.3 には治験実施医療機関測定の Hb 値を用いた評価の結果を示した。治験実施医療機関測定の Hb 値は、治験薬の用量調節の際に安全性も考慮するために用いたほか、治験責任（分担）医師が有害事象を評価する際に用いた。発現直前の Hb 値又は Hb 値上昇速度別の有害事象及び治験薬投与開始時の Hb 値別の有害事象の評価では、中央検査機関測定の Hb 値を層別に用いた。国際共同第Ⅱ相試験では、中央検査機関測定の Hb 値は補足的に用い、安全性のすべての評価に治験実施医療機関測定値を用いた。

臨床検査値の連続変数について測定値及びベースラインからの変化量の来院ごとの要約統計量を算出した。また、治験薬投与下で認められた基準範囲外の臨床検査値の発現割合を算出した。

2.7.4.1.1.2.3　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

国際共同第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験のすべての試験で、バイタルサインとして、血圧及び脈拍数（国際共同第Ⅱ相試験では心拍数）を評価した。また、国内第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅱ相試験のすべての試験で、12 誘導心電図検査を実施した。更に、国内第Ⅲ相試験では、眼科医による眼底検査、前眼部検査及び眼圧測定を実施した。

バイタルサイン及び心電図の計量パラメータについては、測定値及びベースラインからの変化量を、来院ごとに要約統計量を用いて示した。バイタルサイン及び心電図のカテゴリカルパラメータについては発現割合を算出した。眼科検査については、各項目を来院ごとに要約した。

なお、ICH E14 ガイドライン「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」を踏まえ、日本人健康成人男性被験者を対象とした QT/QTc 評価試験として、試験 19408（報告書番号 PH-40297）を実施した。試験 19408 における薬力学的作用及び薬物動態に関する結果の詳細は 2.7.2.2.6.1 及び 2.7.6.25 に示し、全般的な安全性に関する結果の要約は表 2.7.4.7-1 に含めた。

2.7.4.1.1.2.4　特別な患者集団及び状況下における安全性

国内第Ⅲ相試験の各試験及び併合解析にて、以下の項目について、背景因子による部分集団解析を実施した（表 2.7.4.1-6）。

- TEAE の要約、TEAE の発現例数及び発現割合（SOC 及び PT 別集計）、治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合

本 2.7.4 項には、以下の背景因子による部分集団解析の結果について要約を示した。

表 2.7.4.1-6 部分集団解析に用いた背景因子

背景因子	区分	解析対象とした国内第Ⅲ相試験の試験番号又は併合解析							
		19349	19350	19351	19352	19353	A	B	C
年齢（歳）	＜65、65≦；＜75、75≦	○	○	○	○	○	○	○	○
性別	男性、女性	○	○	○	○	○	○	○	○
体重（kg）[a]	＜55、55≦	○	○	○	○	○	○	○	○
CKD の病因	糖尿病性腎症、その他、不明	○	○	○	○	○	○	○	○
透析歴（年）[b]	透析歴なし、＜中央値、中央値≦；透析歴なし、＜5、5≦			○	○	○	○		
Hb 値（g/dL）[a]	＜9.0、9.0≦	○		○					
	＜11.0、11.0≦		○		○	○[d]			
血栓塞栓症の既往[c]	有、無	○	○	○	○	○	○	○	○
eGFR（mL/min/1.73m²）[a]	＜15、15≦～＜30、30≦	○	○						○
ALT 値[a]	≦基準値上限、基準値上限＜						○	○	○

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、CKD：慢性腎臓病、eGFR：推算糸球体ろ過量、Hb：ヘモグロビン

（併合解析）A：全 5 試験併合解析、B：実薬対照 3 試験併合解析、C：ND 2 試験併合解析

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 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

c 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。

d 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。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 ND 患者を対象とした試験

国際共同第Ⅱ相試験

試験 15141（貧血改善試験）

試験 15141 の SAF は、全モリデュスタット群 101 例〔25mg 1 日 1 回（OD）群 19 例、50mg OD 群 21 例、75mg OD 群 22 例、25mg 1 日 2 回（BID）群 19 例、50mg BID 群 20 例〕及びプラセボ群 20 例から成る。治験薬の投与期間の平均値（中央値）は、モリデュスタット 25mg OD 群 88.7 日（112.0 日）、50mg OD 群 73.8 日（112.0 日）、75mg OD 群 60.5 日（61.5 日）、25mg BID 群 84.9 日（112.0 日）、50mg BID 群 68.5 日（66.5 日）、これらを併合した全モリデュスタット群 74.7 日（85.0 日）、プラセボ群 108.9 日（113.0 日）であった。モリデュスタット総投与量の平均値は、モリデュスタット 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 であり、全モリデュスタット群では 4327.0mg であった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3/1）。

試験 15261（切替え維持試験）

試験 15261 の SAF は、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）及びダルベポエチン群 32 例から成る。治験薬の投与期間の平均値（中央値）は、モリデュスタット開始用量 25mg 群 102.6 日（112.0 日）、50mg 群 104.6 日（113.0 日）、75mg 群 107.7 日（113.0 日）、全モリデュスタット群 105.0 日（113.0 日）、ダルベポエチン群 103.2 日（113.0 日）であった。モリデュスタットの総投与量の平均値は、モリデュスタット開

始用量 25mg 群 2679.2mg、50mg 群 4700.0mg、75mg 群 6914.4mg であり、全モリデュスタット群では 4811.3mg であった。ダルベポエチン群の総投与量の平均値は、3.48μg/kg であった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3/1）。

試験 15653（長期継続投与試験）

試験 15653 の SAF 及び HbSS の併合集団は、モリデュスタット群 118 例及びダルベポエチン群 42 例から成る。全試験期間（HbS Phase 及び Main Phase）を通した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 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、1 日あたりの平均投与量の平均値は 40.19mg/日であった。ダルベポエチン群の総投与量の平均値は、959.9μg であった（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.3/2）。

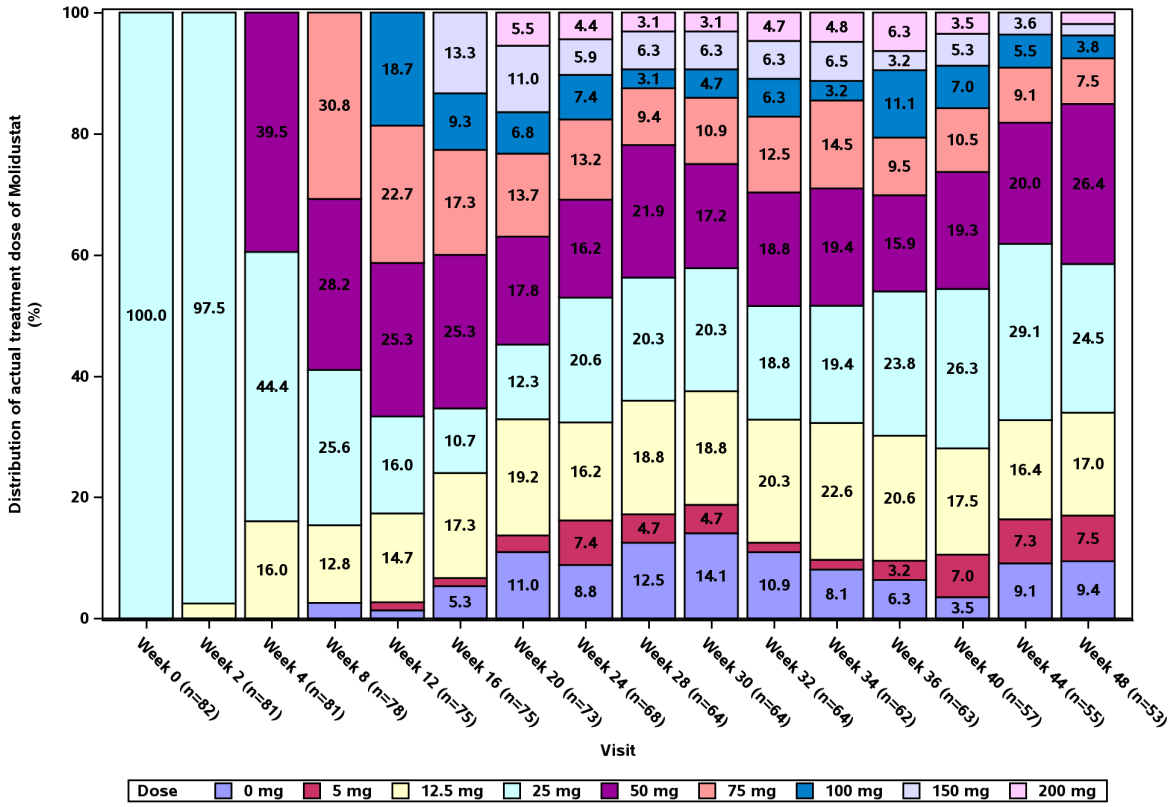
ND 長期継続投与試験併合解析

国際共同第Ⅱ相試験の ND 長期継続投与試験併合解析の SAF は、モリデュスタット長期併合群 193 例及びダルベポエチン長期併合群 49 例から成る。治験薬の投与期間の平均値（中央値）はモリデュスタット長期併合群 316.6 日（218.0 日）、ダルベポエチン長期併合群 432.4 日（441.0 日）であった。最初及び最後の治験薬投与日のモリデュスタットの実投与量が 0mg であった場合を含めた投与期間を算出した場合の平均値（中央値）は 328.6 日（234.0 日）であった（5.3.5.3.1 IA 36w-1/Table 1.1.2/7）。また、モリデュスタットの総投与量の平均値は 13369.9mg であり、1 日あたりの平均投与量の平均値は 53.35mg/日であった。ダルベポエチン長期併合群の総投与量の平均値は、6584.2μg であった（5.3.5.3.1 IA 36w-1/Table 1.1.2/15、Table 1.1.2/19）。治験薬投与期間中に投与されたモリデュスタットの最高用量の平均値は 73.6mg であった（5.3.5.3.1 IA 36w-1/Table 1.1.2/11）。

国内第Ⅲ相試験

試験 19349（貧血改善・改善維持試験）

試験 19349 の SAF は、モリデュスタット群 82 例及びダルベポエチン群 79 例から成る。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（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.1.5/1）。また、モリデュスタットの総投与量の平均値は 13626.3mg であり、1 日あたりの平均投与量〔最初及び最後の治験薬投与日の投与量が 0 mgであった場合を含む（0mg を含む）〕の平均値は 46.30mg/日であった。ダルベポエチン群の総投与量の平均値は 891.3μg であり、1 週あたりの平均投与量（0μg を含む）の平均値は 18.32μg/週であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.1.5/2、Table 14.1.5/3）。各来院時におけるモリデュスタットの用量分布を図 2.7.4.1-1 に示す。

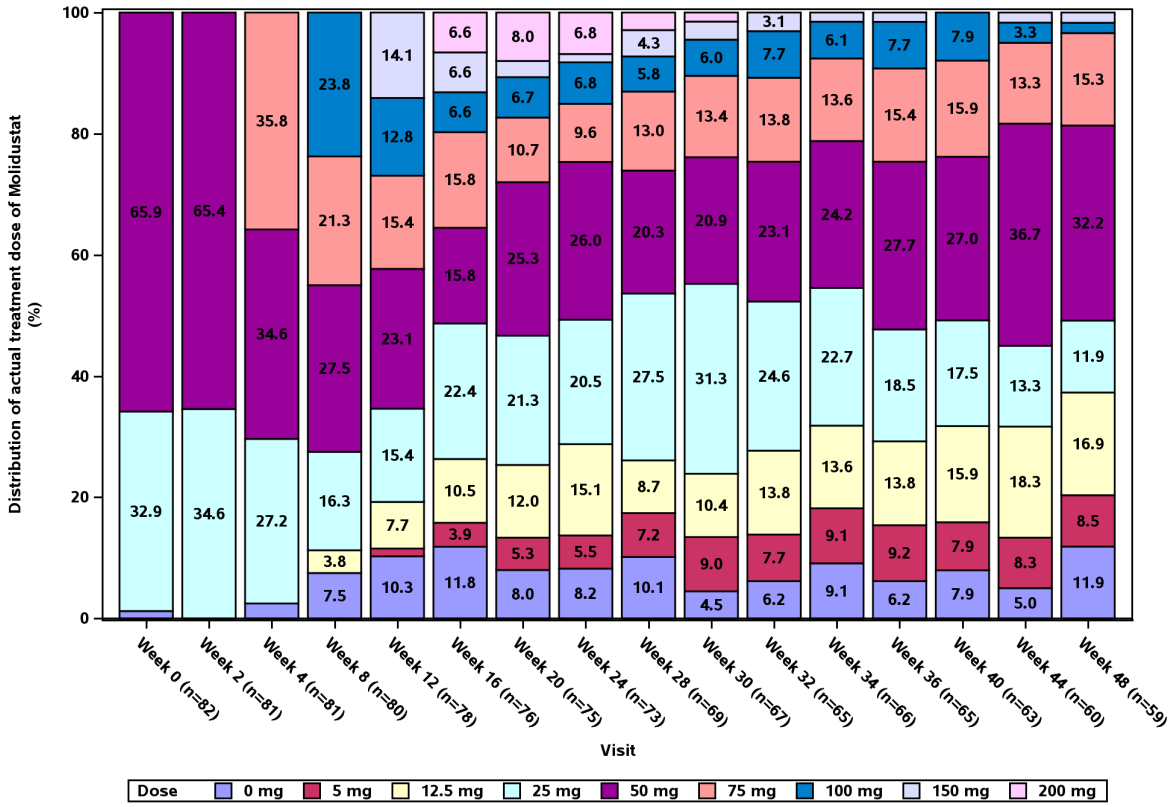


Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Figure 14.1.5/1

図 2.7.4.1-1　各来院時におけるモリデュスタットの用量分布（試験 19349、SAF）

試験 19350（切替え維持試験）

試験 19350 の SAF は、モリデュスタット群 82 例及びダルベポエチン群 82 例から成る。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（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.1.5/1）。また、モリデュスタットの総投与量の平均値は 14848.0mg であり、1 日あたりの平均投与量（0mg を含む）の平均値は 51.21mg/日であった。ダルベポエチン群の総投与量の平均値は 1006.5μg であり、1 週あたりの平均投与量（0μg を含む）の平均値は 22.01μg/週であった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.1.5/2、Table 14.1.5/3）。各来院時におけるモリデュスタットの用量分布を図 2.7.4.1-2 に示す。



Source: 5.3.5.1.10 PH-41298/Figure 14.1.5/1

図 2.7.4.1-2　各来院時におけるモリデュスタットの用量分布（試験 19350、SAF）

ND 2 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析の SAF は、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 例から成る。治験薬の投与期間の平均値（中央値）は、モリデュスタット併合群 299.6 日（363.0 日）、ダルベポエチン併合群 326.4 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、モリデュスタット併合群 307.2 日（364.0 日）、ダルベポエチン併合群 330.9 日（364.0 日）であった。また、モリデュスタットの総投与量の平均値は 14237.1mg であり、1 日あたりの平均投与量の平均値は 48.75mg/日であった。ダルベポエチン併合群の総投与量の平均値は 949.9μg であり、1 週あたりの平均投与量の平均値は 20.20μg/週であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.1.2/4、Table 1.1.2/8、Table 1.1.2/10）。

2.7.4.1.2.2　HD 患者を対象とした試験

国際共同第Ⅱ相試験

試験 16208（切替え維持試験）

試験 16208 の SAF は、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）及びエポエチン群 42 例から成る。治験薬の投与期間の平均値（中央値）は、モリデュスタット開始用量 25mg 群 95.3 日（113.0 日）、50mg 群 91.8 日（113.0

日）、75mg 群 97.5 日（113.0 日）、150mg 群 94.3 日（113.0 日）、これらを併合した全モリデュスタット群 94.8 日（113.0 日）、エポエチン群 111.7 日（113.0 日）であった。モリデュスタットの総投与量の平均値は、モリデュスタット開始用量 25mg 群 3716.4mg、50mg 群 5595.6mg、75mg 群 7153.0mg、150mg 群 11465.5mg であり、全モリデュスタット群では 6589.6mg であった。エポエチン群の総投与量の平均値は、1443.25IU/kg であった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3/1）。

試験 16209（長期継続投与試験）

試験 16209 の SAF は、モリデュスタット群 57 例及びエポエチン群 30 例から成る。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 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、1 日あたりの平均投与量の平均値は 69.69mg/日であった。エポエチン群の総投与量の平均値は、515837.1IU であった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.3/1）。

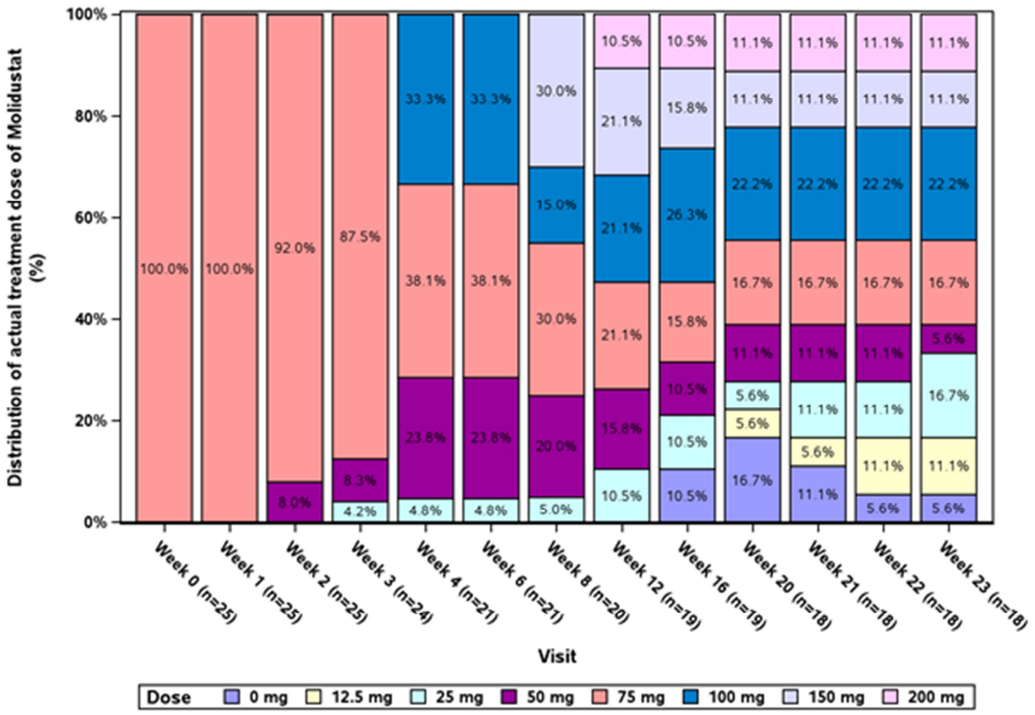
HD 長期継続投与試験併合解析

国際共同第Ⅱ相試験の HD 長期継続投与試験併合解析の SAF は、モリデュスタット長期併合群 157 例及びエポエチン長期併合群 42 例から成る。治験薬の投与期間の平均値（中央値）はモリデュスタット長期併合群 221.1 日（113.0 日）、エポエチン長期併合群 444.8 日（447.5 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長期併合群 231.3 日（113.0 日）、エポエチン長期併合群 464.9 日（499.0 日）であった。また、モリデュスタットの総投与量の平均値は 14836.2mg であり、1 日あたりの平均投与量の平均値は 66.18mg/日であった。エポエチン長期併合群の総投与量の平均値は 3393877.6IU であり、1 週あたりの平均投与量の平均値は 52406.05IU/週であった（5.3.5.3.1 IA 36w-1/Table 1.1.2/8、Table 1.1.2/16、Table 1.1.2/20）。

国内第Ⅲ相試験

試験 19351（貧血改善試験）

試験 19351 の SAF は、25 例（モリデュスタット投与の単群）から成る。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。また、モリデュスタットの総投与量の平均値は 11478.0mg であり、1 日あたりの平均投与量（0mg を含む）の平均値は 83.19mg/日であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.1.5/1、14.1.5/2、14.1.5/3）。各来院時におけるモリデュスタットの用量分布を図 2.7.4.1-3 に示す。なお、1 回用量 5mg を投与された被験者はいなかった。

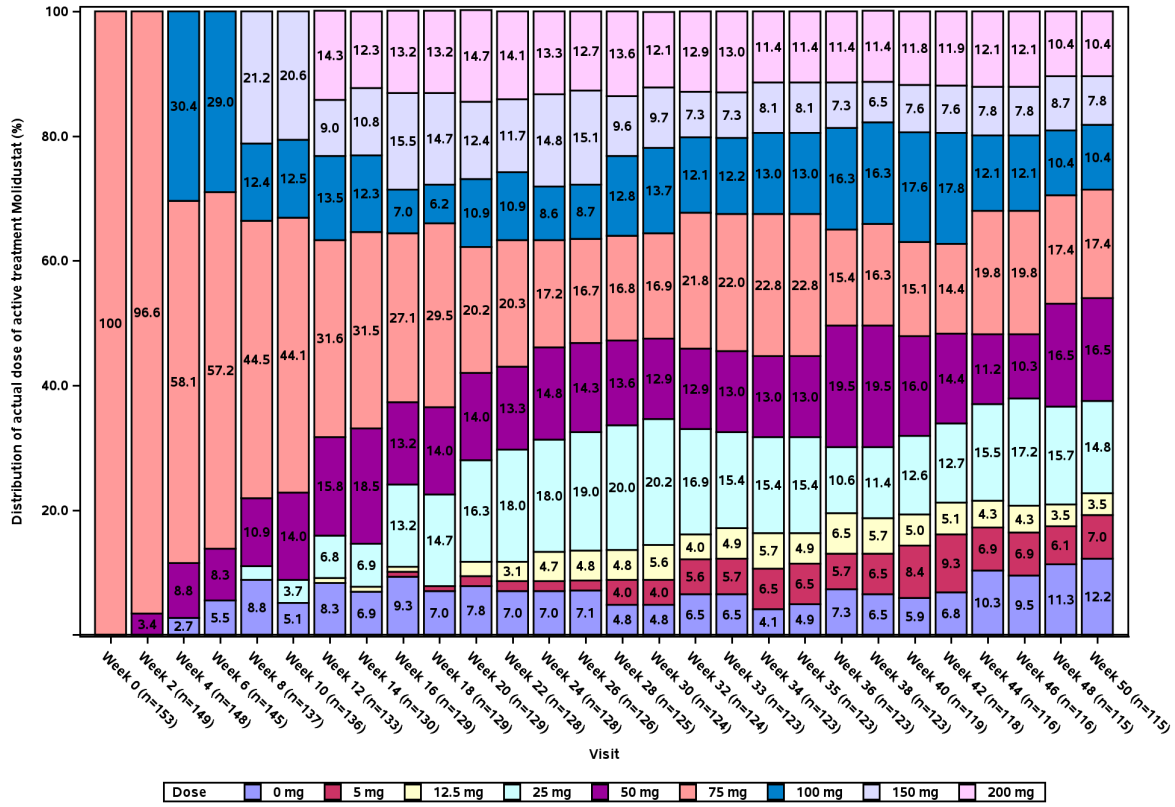


Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Figure 14.1.5/1

図 2.7.4.1-3　各来院時におけるモリデュスタットの用量分布（試験 19351、SAF）

試験 19352（切替え維持試験）

試験 19352 の SAF は、モリデュスタット群 153 例及びダルベポエチン群 76 例から成る。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。また、モリデュスタットの総投与量の平均値は 24006.0mg であり、1 日あたりの平均投与量（0mg を含む）の平均値は 79.02mg/日であった。ダルベポエチン群の総投与量の平均値は 953.6μg であり、1 週あたりの平均投与量（0μg を含む）の平均値は 20.16μg/週であった（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.1.5/1、Table 14.1.5/2、Table 14.1.5/3）。各来院時におけるモリデュスタットの用量分布を図 2.7.4.1-4 に示す。



Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Figure 14.1.5/1

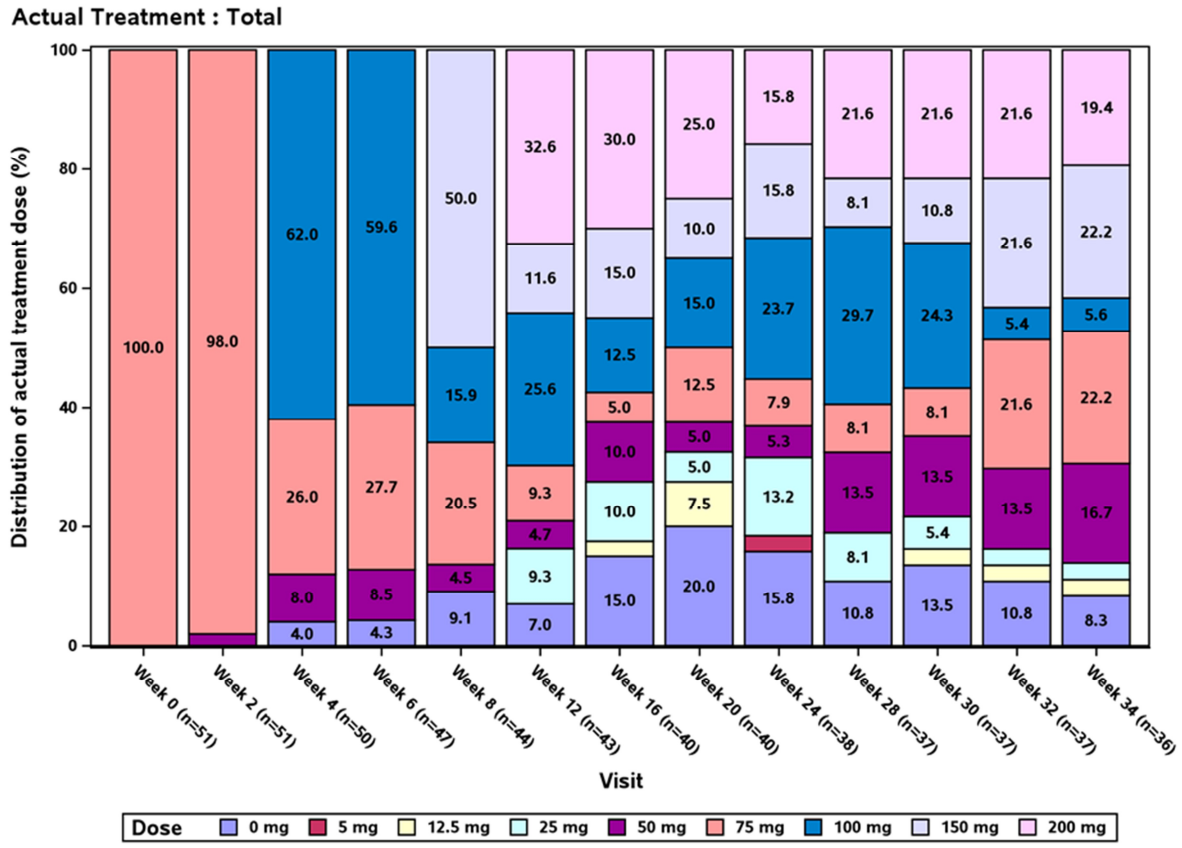
図 2.7.4.1-4　各来院時におけるモリデュスタットの用量分布（試験 19352、SAF）

2.7.4.1.2.3　　PD 患者を対象とした試験

国内第Ⅲ相試験

試験 19353（貧血改善・切替え維持試験）

試験 19353 の SAF は、51 例（モリデュスタット投与の単群）から成る。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。また、モリデュスタットの総投与量の平均値は 19697.4mg であり、1 日あたりの平均投与量（0mg を含む）の平均値は 93.82mg/日であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.5/1、Table 14.1.5/2、Table 14.1.5/3）。各来院時におけるモリデュスタットの用量分布を図 2.7.4.1-5 に示す。



Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Figure 14.1.5/1

図 2.7.4.1-5　各来院時におけるモリデュスタットの用量分布（試験 19353、SAF）

2.7.4.1.2.4　　国内第Ⅲ相試験の併合解析

全 5 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析の SAF は、モリデュスタット併合群 393 例から成る。治験薬の投与期間の平均値（中央値）は、モリデュスタット併合群 274.9 日（357.0 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、モリデュスタット併合群 282.2 日（364.0 日）であった。また、モリデュスタットの総投与量の平均値は 18573.3mg であり、1 日あたりの平均投与量の平均値は 68.58mg/日であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.1.2/3、Table 1.1.2/7、Table 1.1.2/9）。

実薬対照 3 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析の SAF は、モリデュスタット併合群 317 例及びダルベポエチン併合群 237 例から成る。治験薬の投与期間の平均値（中央値）は、モリデュスタット併合群 298.0 日（364.0 日）、ダルベポエチン併合群 323.0 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、モリデュスタット併合群 306.2 日（364.0 日）、ダルベポエチン併合群 330.5 日（364.0 日）であった。また、モリデュスタットの総投与量の平均値は 18952.1mg であり、1 日あたりの平均投与量の平均値は 63.36mg/日であった。ダルベポエチン併合群の総投与量の平均値は 951.1μg

であり、1 週あたりの平均投与量の平均値は 20.19μg/週であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.1.2/3、Table 1.1.2/7、Table 1.1.2/9）。

国際共同第Ⅱ相試験、国内第Ⅲ相試験、及びこれらの併合解析結果の全体を通して、曝露状況について投与量の幅広い分布がみられた。国内第Ⅲ相試験では、モリデュスタットの 1 日あたりの平均投与量（0mg を含む）は、PD 患者で高く、ND 患者で低い傾向がみられた。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

貧血改善試験と切替え維持試験では組入れ時の ESA 治療の有無に伴い被験者のベースラインの特性が異なることから、本項では、対象集団（ND 患者、HD 患者、又は PD 患者）ごとに、貧血改善試験、切替え維持試験の順に、それぞれの国際共同第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験について記述する。

2.7.4.1.3.1 ND 患者を対象とした試験

ND 患者を対象とした試験の SAF における人口統計学的及びベースラインの疾患特性を表 2.7.4.1-7 に示す。

貧血改善試験

試験 15141（第Ⅱ相）

試験 15141 の SAF 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（治験実施医療機関測定）の平均値はそれぞれ 9.481g/dL 及び 9.535g/dL、スクリーニング時の eGFR の平均値はそれぞれ 23.414mL/min/1.73m^2 及び 22.994mL/min/1.73m^2 であり、いずれも群間で大きな差異はみられなかった。

試験 19349（第Ⅲ相）

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）において、男性はそれぞれ 61.0%及び 62.0%、平均年齢はそれぞれ 72.1 歳及び 71.1 歳であった。ベースラインの Hb 値（中央検査機関測定）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 22.2mL/min/1.73m^2 であった。

ベースラインの eGFR の平均値を含む、腎機能に関連する検査項目に群間差がみられた。腎機能に関連する検査項目のベースラインを表 2.7.4.7-2 に示す。いずれの項目においても、ダルベポエチン群と比べてモリデュスタット群で腎機能がより低い傾向であった。

切替え維持試験

試験 15261（第Ⅱ相）

試験 15261 の SAF 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、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（治験実施医療機関測定）の平均値はそれぞれ 10.75g/dL 及び 10.85g/dL、スクリーニング時の eGFR の平均値はそれぞれ 20.353mL/min/1.73m^2 及び 21.929mL/min/1.73m^2 であり、いずれも群間で大きな差異はみられなかった。

試験 19350（第Ⅲ相）

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）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（中央検査機関測定）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。男性の割合にわずかな差がみられたが、その他はいずれも群間で大きな差異はみられなかった。

腎機能に関連する検査項目のベースラインを表 2.7.4.7-3 に示す。腎機能に関連する検査項目についても群間差はみられなかった。

長期継続投与試験

試験 15653（第Ⅱ相）

試験 15653 については、modified intent-to-treat 解析対象集団（mITT）及び HbSS の併合集団における人口統計学的及びベースラインの特性を示した。なお、当該試験の SAF と mITT の採用例は一致したため、mITT 及び HbSS の併合集団は、SAF 及び HbSS の併合集団〔全試験期間（HbS Phase 及び Main Phase）の安全性評価に用いた解析対象集団、定義は 2.7.4.1.1.2 参照〕に相等する。

試験 15653 の mITT 及び HbSS の併合集団のモリデュスタット群（118 例）及びダルベポエチン群（42 例）において、男性はそれぞれ 48.3%及び 52.4%、平均年齢〔主試験（試験 15141 及び試験 15261）のベースライン時〕はそれぞれ 69.6 歳及び 68.5 歳であった。ベースラインの Hb 値（治験実施医療機関測定）の平均値はそれぞれ 11.18g/dL 及び 10.48g/dL、ベースラインの eGFR の平均値はそれぞれ 23.41mL/min/1.73m^2 及び 22.04mL/min/1.73m^2 であり、いずれも群間で大きな差異はみられなかった。

表 2.7.4.1-7 人口統計学的及びベースラインの特性—ND 患者（SAF、試験 15653：mITT 及び HbSS の併合集団）

	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		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	79	92	32	82	82	118	42
性別 [n (%)]	男性	56 (55.4)	9 (45.0)	50 (61.0)	49 (62.0)	45 (48.9)	18 (56.3)	45 (54.9)	54 (65.9)	57 (48.3)	22 (52.4)
	女性	45 (44.6)	11 (55.0)	32 (39.0)	30 (38.0)	47 (51.1)	14 (43.8)	37 (45.1)	28 (34.1)	61 (51.7)	20 (47.6)
年齢[a] (歳)	n	101	20	82	79	92	32	82	82	118	42
	Mean	68.7	67.1	72.1	71.1	67.6	68.8	69.0	72.4	69.6	68.5
	SD	11.97	15.92	9.3	10.0	10.46	8.74	10.3	10.3	10.11	12.26
	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	70.0	71.0
	Max	88	93	88	89	88	83	91	92	89	94
体重[a] (kg)	n	101	20	82	79	92	32	82	82	116	41
	Mean	71.00	71.63	61.10	60.56	75.33	74.75	60.67	60.18	70.99	73.67
	SD	14.087	13.289	10.00	10.45	17.925	16.913	11.31	11.06	15.126	14.562
	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	58.00	74.25	73.00	59.65	59.45	68.60	71.00
	Max	123.5	110.0	89.8	95.8	124.0	109.0	99.6	94.6	124.5	108.2
Hb 値[a] (g/dL)	n	101	20	82	79	92	32	82	82	118	42
	Mean	9.481	9.535	9.84	10.00	10.75	10.85	11.31	11.27	11.180	10.480
	SD	0.7348	0.6473	0.64	0.61	0.720	0.678	0.68	0.64	1.1300	1.1104
	Min	6.10	8.10	8.1	8.4	8.8	9.6	10.0	9.8	6.80	8.00
	Median	9.533	9.683	9.83	9.97	10.73	11.02	11.25	11.27	11.200	10.500
	Max	11.40	10.43	10.9	10.9	12.1	11.9	12.9	12.7	13.60	13.00
血栓塞栓症の既往[b] [n (%)]	有	11 (10.9)	2 (10.0)	8 (9.8)	7 (8.9)	15 (16.3)	6 (18.7)	10 (12.2)	10 (12.2)	-	-
	無	90 (89.1)	18 (90.0)	74 (90.2)	72 (91.1)	77 (83.7)	26 (81.3)	72 (87.8)	72 (87.8)	-	-
eGFR[a, c, d] ($mL/min/1.73m^2$)	n	101	20	82	79	91	31	82	82	111	42
	Mean	23.414	22.994	19.0	22.2	20.353	21.929	18.7	17.5	23.41	22.04
	SD	12.2698	11.5534	8.5	12.0	11.3699	12.0731	10.7	9.0	13.710	13.147
	Min	4.60	7.51	7	8	5.82	8.02	5	6	4.7	6.8
	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
収縮期血圧 (mmHg)	n	101	20	82	79	92	32	82	82	103	30
	Mean	135.9	139.9	138.2	132.8	138.50	145.90	132.3	132.9	138.61	134.89
	SD	17.18	23.83	17.0	15.3	15.218	16.919	16.1	16.5	17.895	17.138
	Min	95	96	91	101	102.3	107.7	95	98	100.0	107.5
	Median	136.0	143.0	138.0	130.0	138.79	145.67	134.0	132.5	136.00	135.35
	Max	180	194	210	182	170.7	181.4	165	184	190.0	190.0
拡張期血圧 (mmHg)	n	101	20	82	79	92	32	82	82	103	30
	Mean	73.8	75.2	71.6	68.9	73.13	78.09	71.5	70.4	73.56	73.00
	SD	10.78	11.40	13.2	10.1	10.009	10.384	13.3	10.6	11.475	10.272
	Min	45	56	49	49	50.7	59.3	46	50	48.5	53.5
	Median	75.0	75.5	71.0	68.0	72.83	76.67	71.0	70.0	73.50	74.50
	Max	92	95	97	91	97.0	100.0	104	97	95.5	96.0

表 2.7.4.1-7 人口統計学的及びベースラインの特性—ND 患者（SAF、試験 15653：mITT 及び HbSS の併合集団）（続き）

	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		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	79	92	32	82	82	118	42
CKD の病因区分-1	糖尿病性腎症	-	-	34 (41.5)	21 (26.6)	-	-	29 (35.4)	22 (26.8)	-	-
[n (%)]	その他	-	-	44 (53.7)	56 (70.9)	-	-	50 (61.0)	57 (69.5)	-	-
	不明	-	-	4 (4.9)	2 (2.5)	-	-	3 (3.7)	3 (3.7)	-	-
CKD の病因区分-2	自己免疫疾患	3 (3.0)	1 (5.0)	-	-	10 (10.9)	3 (9.4)	-	-	9 (7.6)	5 (11.9)
[n (%)]	心疾患	2 (2.0)	0	-	-	1 (1.1)	1 (3.1)	-	-	5 (4.2)	1 (2.4)
	糖尿病	45 (44.6)	9 (45.0)	-	-	31 (33.7)	10 (31.3)	-	-	43 (36.4)	16 (38.1)
	糸球体腎炎	3 (3.0)	0	-	-	4 (4.3)	3 (9.4)	-	-	4 (3.4)	1 (2.4)
	高血圧症	45 (44.6)	6 (30.0)	-	-	31 (33.7)	13 (40.6)	-	-	48 (40.7)	15 (35.7)
	感染症	5 (5.0)	1 (5.0)	-	-	8 (8.7)	3 (9.4)	-	-	9 (7.6)	3 (7.1)
	虚血性腎疾患	NC	NC	-	-	NC	NC	-	-	2 (1.7)	0
	多発性嚢胞腎	6 (5.9)	1 (5.0)	-	-	3 (3.3)	2 (6.3)	-	-	5 (4.2)	3 (7.1)
	代謝障害	NC	NC	-	-	NC	NC	-	-	5 (4.2)	2 (4.8)
	その他	8 (7.9)	1 (5.0)	-	-	10 (10.9)	2 (6.3)	-	-	2 (1.7)	1 (2.4)
	不明	1 (1.0)	2 (10.0)	-	-	7 (7.6)	1 (3.1)	-	-	1 (0.8)	1 (2.4)
治験薬投与直近の ESA 投与量（EPO 換算値）	n	-	-	-	-	-	-	82	82	-	-
	Mean	-	-	-	-	-	-	2161.6	2349.1	-	-
(IU/week)	SD	-	-	-	-	-	-	1412.0	1478.2	-	-
	Min	-	-	-	-	-	-	625	625	-	-
	Median	-	-	-	-	-	-	1500.0	2250.0	-	-
	Max	-	-	-	-	-	-	6000	9000	-	-
治験薬投与直近の ESA 投与量	n	-	-	-	-	92	32	-	-	-	-
	Mean	-	-	-	-	0.219	0.249	-	-	-	-
(μg/kg/week)	SD	-	-	-	-	0.2056	0.1622	-	-	-	-
	Min	-	-	-	-	0.02	0.02	-	-	-	-
	Median	-	-	-	-	0.176	0.221	-	-	-	-
	Max	-	-	-	-	1.33	0.64	-	-	-	-

CKD：慢性腎臓病、eGFR：推算糸球体ろ過量、EPO：エリスロポエチン、ESA：赤血球造血刺激因子製剤、Hb：ヘモグロビン、HbSS：HbS 安全性解析対象集団、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、SAF：安全性解析対象集団、SD：標準偏差

注 2 つの Phase を含む試験 15653 のみ SAF の定義が異なるため、当該試験については、全試験期間（HbS Phase 及び Main Phase）の安全性評価に用いた解析対象集団「SAF 及び HbSS の併合集団」に相等する「mITT 及び HbSS の併合集団」のデータを示した。

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、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。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 国内第Ⅲ相試験では血栓塞栓症として、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。国際共同第Ⅱ相試験の試験 15141 及び試験 15261 では、血栓塞栓症の既往（血液透析に伴う血管アクセスイベントを除く脳卒中、心筋梗塞、一過性脳虚血発作及び深部静脈血栓症）の有無別の SAF における被験者の内訳は集計していないが、無作為割付けの際に層別割付け因子の 1 つとして血栓塞栓症の既往の有無を用い、層別割付け因子による mITT における被験者の内訳を集計していることから、その集計データを示した。

c 国内第Ⅲ相試験の eGFR 値は、松尾ら[4]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。

d 試験 15141 及び試験 15261 はスクリーニング時の値。

Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.1/8, Table 14.1/11, Table 14.1/14, Table 14.1/17, Table 14.1/20; 5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.1.2/3, Table 14.1.2/10; 5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.1/8, Table 14.1/11, Table 14.1/14, Table 14.1/17, Table 14.1/20; 5.3.5.1.7 PH-40449/ Table 14.1.2/3, Table 14.1.2/10, Table 14.1.4/9; 5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.1/5, Table 14.1/8, Table 14.1/12, Table 14.1/15

2.7.4.1.3.2 HD 患者を対象とした試験

HD 患者を対象とした試験の SAF における人口統計学的及びベースラインの疾患特性を表 2.7.4.1-8 に示す。

貧血改善試験

試験 19351（第Ⅲ相）

試験 19351 の SAF のモリデュスタット群（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（中央検査機関測定）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）であり、範囲は 0.07～35.17 年であった。

切替え維持試験

試験 16208（第Ⅱ相）

試験 16208 の SAF 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（治験実施医療機関測定）の平均値はそれぞれ 10.47g/dL 及び 10.56g/dL であった。無作為割付けまでの透析歴の平均値（中央値）はそれぞれ 5.00 年（3.00 年）及び 5.30 年（4.05 年）であり、範囲はそれぞれ 0.2～32.9 年及び 0.3～14.2 年であった。いずれも群間で大きな差異はみられなかった。

試験 19352（第Ⅲ相）

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）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（中央検査機関測定）の平均値はそれぞれ 10.77g/dL 及び 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）はそれぞれ 8.065 年（5.350 年）及び 7.706 年（5.677 年）であり、範囲はそれぞれ 0.31～34.39 年及び 0.24～32.59 年であった。いずれも群間で大きな差異はみられなかった。

長期継続投与試験

試験 16209（第Ⅱ相）

試験 16209 の SAF のモリデュスタット群（57 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（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（治験実施医療機関測定）の平均値はそれぞれ 10.46g/dL 及び 10.49g/dL であった。男性の割合にわずかに差がみられたが、その他はいずれも群間で大きな差異はみられなかった。

表 2.7.4.1-8 人口統計学的及びベースラインの特性—HD 患者（SAF）

	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	57	30
性別	男性	15 (60.0)	91 (58.0)	29 (69.0)	91 (59.5)	49 (64.5)	33 (57.9)	23 (76.7)
[n (%)]	女性	10 (40.0)	66 (42.0)	13 (31.0)	62 (40.5)	27 (35.5)	24 (42.1)	7 (23.3)
年齢[a]	n	25	157	42	153	76	57	30
(歳)	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	11.89	9.08
	Min	45	25	38	32	36	25	39
	Median	67.0	61.0	59.5	66.0	65.5	63.0	59.0
	Max	86	85	73	86	84	82	74
民族	日本人	-	26 (16.6)	6 (14.3)	-	-	9 (15.8)	5 (16.7)
[n (%)]	日本人以外	-	131 (83.4)	36 (85.7)	-	-	48 (84.2)	25 (83.3)
体重[a]	n	25	157	42	153	76	56	30
(kg)	Mean	59.32	77.77	84.90	58.52	58.62	81.23	83.81
	SD	11.59	19.419	23.319	10.25	12.38	20.189	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	79.35	90.00
	Max	79.4	124.0	123.0	92.1	127.5	131.0	128.0
Hb 値[a]	n	25	157	42	153	76	57	30
(g/dL)	Mean	9.21	10.47	10.56	10.77	10.84	10.46	10.49
	SD	0.55	0.635	0.529	0.64	0.65	0.806	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]	有	3 (12.0)	18 (11.5)	3 (7.1)	12 (7.8)	7 (9.2)	-	-
[n (%)]	無	22 (88.0)	139 (88.5)	39 (92.9)	141 (92.2)	69 (90.8)	-	-
収縮期血圧	n	25	157	42	153	76	53	26
(mmHg)	Mean	147.2	142.31	148.73	149.8	148.1	143.00	146.42
	SD	17.6	19.362	18.266	17.2	18.5	22.849	16.223
	Min	120	92.8	100.5	105	107	95.5	119.5
	Median	146.0	143.33	148.80	149.0	147.5	145.00	147.50
	Max	174	196.7	183.0	197	191	190.5	173.0
拡張期血圧	n	25	157	42	153	76	53	26
(mmHg)	Mean	73.9	74.89	77.96	78.7	79.7	74.31	75.83
	SD	12.9	12.041	11.299	11.2	10.3	13.749	9.945
	Min	51	46.3	55.3	49	53	43.0	55.5
	Median	75.0	73.33	77.00	78.0	79.5	75.00	76.50
	Max	103	105.0	107.5	112	100	110.0	94.0

表 2.7.4.1-8 人口統計学的及びベースラインの特性—HD 患者（SAF）（続き）

	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	57	30
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	-	-
透析歴区分-1 (年) [n (%)]	< 5	16 (64.0)	-	-	74 (48.4)	33 (43.4)	-	-
	>= 5	9 (36.0)	-	-	79 (51.6)	43 (56.6)	-	-
CKD の病因区分-1 [n (%)]	糖尿病性腎症	9 (36.0)	-	-	48 (31.4)	24 (31.6)	-	-
	その他	13 (52.0)	-	-	93 (60.8)	51 (67.1)	-	-
	不明	3 (12.0)	-	-	12 (7.8)	1 (1.3)	-	-
CKD の病因区分-2 [n (%)]	自己免疫疾患	-	7 (4.5)	1 (2.4)	-	-	1 (1.8)	1 (3.3)
	心疾患	-	0	0	-	-	0	0
	糖尿病	-	86 (54.8)	24 (57.1)	-	-	30 (52.6)	18 (60.0)
	糸球体腎炎	-	9 (5.7)	2 (4.8)	-	-	4 (7.0)	2 (6.7)
	高血圧症	-	48 (30.6)	18 (42.9)	-	-	19 (33.3)	12 (40.0)
	感染症	-	1 (0.6)	0	-	-	0	0
	虚血性腎疾患	-	NC	NC	-	-	0	0
	多発性嚢胞腎	-	3 (1.9)	0	-	-	1 (1.8)	0
	代謝障害	-	NC	NC	-	-	0	0
	その他	-	2 (1.3)	1 (2.4)	-	-	7 (12.3)	0
	不明	-	9 (5.7)	1 (2.4)	-	-	-	-
治験薬投与直近の ESA 投与量 (EPO 換算値) (IU/week)	n	25	-	-	153	76	-	-
	Mean	2953.3	-	-	3411.8	3305.9	-	-
	SD	2196.3	-	-	2336.5	2120.3	-	-
	Min	0	-	-	625	625	-	-
	Median	2000.0	-	-	2500.0	2500.0	-	-
	Max	9000	-	-	12000	9000	-	-

表 2.7.4.1-8 人口統計学的及びベースラインの特性—HD 患者（SAF）（続き）

	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	57	30
治験薬投与直近の	n	25	157	42	-	-	-	-
ESA 投与量	Mean	50.7	114.35	103.19	-	-	-	-
(IU/week/kg)	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	-	-	-	-

CKD：慢性腎臓病、EPO：エリスロポエチン、ESA：赤血球造血刺激因子製剤、Hb：ヘモグロビン、HD：血液透析、Max：最大値、Min：最小値、SAF：安全性解析対象集団、SD：標準偏差

a ベースライン時の値。なお、長期継続投与試験 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、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。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 国内第Ⅲ相試験では血栓塞栓症として、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。国際共同第Ⅱ相試験の試験 16208 では、血栓塞栓症の既往（血液透析に伴う血管アクセスイベントを除く脳卒中、心筋梗塞、一過性脳虚血発作及び深部静脈血栓症）の有無別の SAF における被験者の内訳は集計していないが、無作為割付けの際に層別割付け因子の 1 つとして血栓塞栓症の既往の有無を用い、層別割付け因子による mITT における被験者の内訳を集計していることから、その集計データを示した。

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 14.1.2/3, Table 14.1.2/10, Table 14.3.5/1, Table 14.3.5/2; 5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.1/8, Table 14.1/12, Table 14.1/15, Table 14.1/19, Table 14.1/22; 5.3.5.1.8 PH-40450/ Table 14.1.2/3, Table 14.1.2/10, Table 14.1.2/14, Table 14.1.4/9; 5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.1/4, Table 14.1/6, Table 14.1/8, Table 14.1/10

2.7.4.1.3.3 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 SAF における人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.4.1-9 に示す。

試験 19353 の SAF のモリデュスタット群（51 例）の全被験者において、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（中央検査機関測定）の平均値は 11.19g/dL であった。治験薬割当て時の ESA 前治療の有無別では、ESA の前治療を受けていない被験者（2 例）及び前治療を受けている被験者（49 例）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（中央検査機関測定）の平均値はそれぞれ 10.55g/dL 及び 11.21g/dL であった。

表 2.7.4.1-9 人口統計学的及びベースラインの特性—PD 患者（SAF）

	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
CKD の病因区分-1	糖尿病性腎症	14 (27.5)	0	14 (28.6)
[n (%)]	その他	31 (60.8)	1 (50.0)	30 (61.2)
	不明	6 (11.8)	1 (50.0)	5 (10.2)
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)
収縮期血圧	n	51	2	49
(mmHg)	Mean	140.2	131.0	140.6
	SD	17.6	0.0	17.8
	Min	102	131	102
	Median	141.0	131.0	141.0
	Max	179	131	179
拡張期血圧	n	51	2	49
(mmHg)	Mean	81.7	75.5	82.0
	SD	13.9	0.7	14.1
	Min	50	75	50
	Median	84.0	75.5	86.0
	Max	124	76	124

表 2.7.4.1-9 人口統計学的及びベースラインの特性—PD 患者（SAF）（続き）

	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
透析歴 [c] (年)	n	51	2	49
	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
透析歴区分-1 (年)	< 5	44 (86.3)	2 (100.0)	42 (85.7)
	>= 5	7 (13.7)	0	7 (14.3)
治験薬投与直近の ESA 投与量（EPO 換算値） (IU/week)	n	50	1	49
	Mean	3652.6	3750.0	3650.6
	SD	2409.3	-	2434.3
	Min	625	3750	625
	Median	3000.0	3750.0	3000.0
	Max	9000	3750	9000

CKD：慢性腎臓病、EPO：エリスロポエチン、ESA：赤血球造血刺激因子製剤、Hb：ヘモグロビン、Max：最大値、Min：最小値、PD：腹膜透析、SAF：安全性解析対象集団、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

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

2.7.4.1.3.4 国際共同第Ⅱ相試験の併合解析

国際共同第Ⅱ相試験の長期継続投与試験とその主試験とを併合する際、人口統計学的及びベースラインの特性の集計には主試験のベースラインのデータを用いた。

ND 長期継続投与試験併合解析

国際共同第Ⅱ相試験の ND 長期継続投与試験併合解析の SAF のモリデュスタット長期併合群（193 例）及びダルベポエチン長期併合群（32 例）において、男性はそれぞれ 52.3%及び 56.3%、平均年齢はそれぞれ 68.2 歳及び 68.8 歳であった（5.3.5.3.1 IA 36w-1/Table 1.1.1/4）。ベースラインの血栓塞栓症の既往がありの被験者はそれぞれ 16.6%（32 例）及び 25.0%（8 例）であった（5.3.5.3.1 IA 36w-1/Table 1.1.1/20）。いずれも群間で大きな差異はみられなかった。

HD 長期継続投与試験併合解析

国際共同第Ⅱ相試験の HD 長期継続投与試験併合解析の SAF のモリデュスタット長期併合群（157 例）及びエポエチン長期併合群（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（5.3.5.3.1 IA 36w-1/Table 1.1.1/5）。ベースラインの Hb 値（中央検査機関測定）の平均値はそれぞれ 10.44g/dL 及び 10.62g/dL であった（5.3.5.3.1 IA 36w-1/Table 1.1.1/21）。男性の割合にわずかに差がみられたが、その他はいずれも群間で大きな差異はみられなかった。

2.7.4.1.3.5 国内第Ⅲ相試験の併合解析

ND 2 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析の 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、男性はそれぞれ 57.9%及び 64.0%、平均年齢はそれぞれ 70.5 歳及び 71.8 歳であり、いずれも群間で差はみられなかった。ベースラインでの eGFR の平均値が、モリデュスタット併合群及びダルベポエチン併合群でそれぞれ 18.9mL/min/1.73m^2 及び 19.8mL/min/1.73m^2、血清クレアチニン値がそれぞれ 3.043mg/dL 及び 3.033mg/dL、シスタチン C がそれぞれ 3008.0μg/L 及び 2930.4μg/L であった。ベースラインの血栓塞栓症の既往がありの被験者は、モリデュスタット併合群及びダルベポエチン併合群でそれぞれ 11.0%（18 例）及び 10.6%（17 例）であった（5.3.5.3.1 IA 36w-1/Table 1.1.1/2、Table 1.1.1/18、Table 1.3.5/3、Table 1.3.5/4）。ベースラインの腎機能に関連する検査項目（eGFR、血清クレアチニン及びシスタチン C）に明らかな群間差はみられなかった。

全 5 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析の SAF のモリデュスタット併合群（393 例）において、男性は 59.3%、平均年齢は 67.6 歳であった。ベースラインの血栓塞栓症の既往がありの被験者は 9.7%（38 例）であった（5.3.5.3.1 IA 36w-1/Table 1.1.1/1、Table 1.1.1/17）。

実薬対照 3 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析の SAF のモリデュスタット併合群（317 例）及びダルベポエチン併合群（237 例）において、男性はそれぞれ 58.7%及び 64.1%、平均年齢はそれぞれ 68.4 歳及び 69.5 歳であり、いずれも群間で差はみられなかった。ベースラインの血栓塞栓症の既往がありの被験者はそれぞれ 9.5%（30 例）及び 10.1%（24 例）であった（5.3.5.3.1 IA 36w-1/Table 1.1.1/1、Table 1.1.1/17）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

安全性評価に用いた第Ⅱ相及び第Ⅲ相の各試験における TEAE の要約を表 2.7.4.2-1 に、国内第Ⅲ相試験の併合解析における TEAE の要約を表 2.7.4.2-2 に示す。

国際共同第Ⅱ相試験のうち、ND 患者を対象としたプラセボ対照の二重盲検比較試験である試験 15141 について、TEAE の発現割合は全モリデュスタット群と比べてプラセボ群でわずかに高く、重篤な TEAE の発現割合についても同様に全モリデュスタット群と比べてプラセボ群でわずかに高かった。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合はモリデュスタット群で 8.9%、プラセボ群で 0%であった。実薬対照の非盲検比較試験である試験 15261 について、TEAE の発現割

合は全モリデュスタット群でダルベポエチン群と比べてわずかに高く、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は全モリデュスタット群で 8.7%、ダルベポエチン群では 0%であった。重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は両群に差はみられなかった。これら 2 試験の長期継続投与試験である試験 15653 について、TEAE の発現割合はモリデュスタット群とダルベポエチン群で同程度であり、重篤な TEAE の発現割合についても両群に差はみられなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット群で 21.2%、ダルベポエチン群では 9.5%であった。詳細は 2.7.4.2.1.3.1 に示す。

HD 患者を対象とした実薬対照の非盲検比較試験である試験 16208 について、TEAE の発現割合は全モリデュスタット群とエポエチン群で同程度であったものの、治験薬と関連のある TEAE の発現割合はモリデュスタット群で高かった。重篤な TEAE の発現割合は両群で同程度であり、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は全モリデュスタット群でエポエチン群と比べて高かった。試験 16208 の長期継続投与試験である試験 16209 について、TEAE の発現割合はモリデュスタット群とエポエチン群で同程度であり、治験薬と関連のある TEAE の発現割合にも両群で差はみられなかった。重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合はモリデュスタット群でエポエチン群と比べてわずかに高かった。詳細は 2.7.4.2.1.3.2 に示す。

国内第Ⅲ相試験のうち、ND 患者を対象とした実薬対照の非盲検比較試験である試験 19349 及び試験 19350 について、TEAE の発現割合はモリデュスタット群とダルベポエチン群で同程度であった。いずれの試験でも治験薬と関連のある 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て高かったが、特定の事象の発現割合が高い傾向はなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は試験 19349 ではモリデュスタット群でダルベポエチン群と比べて高かったが、特定の事象の発現割合が高い傾向はなかった。試験 19350 では治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は同程度であった。これらは、試験 19349 及び試験 19350 が非盲検試験であり、治験薬が腎性貧血の標準治療であるダルベポエチンか否かがわかることで、治験責任（分担）医師にとって既に豊富な使用経験があるダルベポエチンと、新規の薬剤であるモリデュスタットの間で、治験薬との因果関係の判断及び有害事象による治験薬の投与中止の判断に差が生じた可能性が考えられた。いずれの試験でも、重篤な TEAE の発現割合はモリデュスタット群とダルベポエチン群で同程度であった。詳細は 2.7.4.2.1.3.1 に示す。

HD 患者を対象とした実薬対照の二重盲検比較試験である試験 19352 では、TEAE、治験薬と関連のある TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合はモリデュスタット群とダルベポエチン群で大きな差異はみられなかった。治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現はダルベポエチン群でのみみられた。治験薬の投与中止に至った TEAE はモリデュスタット群にのみ発現し、発現割合は 8.5%であった。詳細は 2.7.4.2.1.3.2 に示す。

表 2.7.4.2-1 TEAE の要約（第Ⅱ相及び第Ⅲ相の各試験；SAF、又は、SAF 及び HbSS の併合集団）

種類	ND-c				ND-m				ND-l		HD-c	HD-m				HD-l		PD	PD-c	PD-m
相	G-Ⅱ		J-Ⅲ		G-Ⅱ		J-Ⅲ		G-Ⅱ		J-Ⅲ	G-Ⅱ		J-Ⅲ		G-Ⅱ		J-Ⅲ		
試験番号	15141		19349		15261		19350		15653		19351	16208		19352		16209		19353		
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	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	モリデュスタット		
																		Total	ESA 前治療無	ESA 前治療有
N	101	20	82	79	92	32	82	82	118	42	25	157	42	153	76	57	30	51	2	49
TEAE	67 (66.3)	16 (80.0)	77 (93.9)	74 (93.7)	64 (69.6)	17 (53.1)	76 (92.7)	79 (96.3)	101 (85.6)	36 (85.7)	21 (84.0)	126 (80.3)	32 (76.2)	146 (95.4)	72 (94.7)	52 (91.2)	28 (93.3)	50 (98.0)	2 (100.0)	48 (98.0)
軽度[a]	44 (43.6)	7 (35.0)	45 (54.9)	50 (63.3)	30 (32.6)	7 (21.9)	40 (48.8)	54 (65.9)	27 (22.9)	8 (19.0)	16 (64.0)	50 (31.8)	12 (28.6)	93 (60.8)	54 (71.1)	10 (17.5)	4 (13.3)	25 (49.0)	2 (100.0)	23 (46.9)
中等度[a]	18 (17.8)	8 (40.0)	18 (22.0)	18 (22.8)	29 (31.5)	6 (18.8)	18 (22.0)	11 (13.4)	44 (37.3)	21 (50.0)	4 (16.0)	43 (27.4)	13 (31.0)	40 (26.1)	13 (17.1)	19 (33.3)	11 (36.7)	19 (37.3)	0	19 (38.8)
高度[a]	5 (5.0)	1 (5.0)	14 (17.1)	6 (7.6)	5 (5.4)	4 (12.5)	18 (22.0)	14 (17.1)	30 (25.4)	7 (16.7)	1 (4.0)	33 (21.0)	7 (16.7)	13 (8.5)	5 (6.6)	23 (40.4)	13 (43.3)	6 (11.8)	0	6 (12.2)
治験薬と関連のある TEAE	12 (11.9)	2 (10.0)	16 (19.5)	3 (3.8)	8 (8.7)	0	6 (7.3)	1 (1.2)	8 (6.8)	2 (4.8)	0	41 (26.1)	4 (9.5)	8 (5.2)	5 (6.6)	11 (19.3)	4 (13.3)	12 (23.5)	0	12 (24.5)
軽度[a]	10 (9.9)	2 (10.0)	12 (14.6)	3 (3.8)	6 (6.5)	0	5 (6.1)	0	4 (3.4)	0	0	15 (9.6)	2 (4.8)	6 (3.9)	4 (5.3)	4 (7.0)	3 (10.0)	7 (13.7)	0	7 (14.3)
中等度[a]	2 (2.0)	0	3 (3.7)	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (2.5)	2 (4.8)	0	22 (14.0)	2 (4.8)	2 (1.3)	0	5 (8.8)	0	3 (5.9)	0	3 (6.1)
高度[a]	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	4 (2.5)	0	0	1 (1.3)	2 (3.5)	1 (3.3)	2 (3.9)	0	2 (4.1)
治験手順と関連のある TEAE	0	0	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (2.2)	0	0	0	2 (1.7)	1 (2.4)	2 (8.0)	4 (2.5)	0	2 (1.3)	1 (1.3)	2 (3.5)	1 (3.3)	0	0	0
死亡に至った TEAE	0	0	2 (2.4)	0	1 (1.1)	1 (3.1)	2 (2.4)	0	5 (4.2)	1 (2.4)	0	1 (0.6)	0	2 (1.3)	2 (2.6)	5 (8.8)	1 (3.3)	0	0	0
重篤な TEAE	14 (13.9)	5 (25.0)	29 (35.4)	27 (34.2)	19 (20.7)	6 (18.8)	27 (32.9)	22 (26.8)	56 (47.5)	22 (52.4)	3 (12.0)	34 (21.7)	7 (16.7)	37 (24.2)	14 (18.4)	29 (50.9)	11 (36.7)	17 (33.3)	0	17 (34.7)
治験薬と関連のある重篤な TEAE	0	0	2 (2.4)	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (1.7)	1 (2.4)	0	2 (1.3)	0	0	1 (1.3)	3 (5.3)	0	2 (3.9)	0	2 (4.1)
治験手順と関連のある重篤な TEAE	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.8)	1 (2.4)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った TEAE	9 (8.9)	0	13 (15.9)	3 (3.8)	10 (10.9)	2 (6.3)	8 (9.8)	6 (7.3)	25 (21.2)	4 (9.5)	3 (12.0)	28 (17.8)	2 (4.8)	13 (8.5)	0	13 (22.8)	2 (6.7)	10 (19.6)	0	10 (20.4)

n (%)

（種類）ND：保存期 CKD 患者対象、HD：血液透析患者対象、PD：腹膜透析患者対象、c：貧血改善試験又は貧血改善・改善維持試験（試験 19349）、m：切替え維持試験、l：長期継続投与試験

（相）G-Ⅱ：国際共同第Ⅱ相試験、J-Ⅲ：国内第Ⅲ相試験

CKD：慢性腎臓病、TEAE：治験薬投与下で発現した有害事象、n：有害事象発現例数、N：解析対象例数

注 2 つの Phase を含む試験 15653 のみ SAF の定義が異なるため、当該試験については、全試験期間（HbS Phase 及び Main Phase）の安全性評価に用いた解析対象集団「SAF 及び HbSS の併合集団」のデータを示した。

a 各被験者に発現した最も高い重症度別に集計した。

Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.1/1; 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.1/2; 5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/1; 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.1/2; 5.3.5.1.5 PH-39317/ Table 14.3.1/3; 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.1/2; 5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.1/1; 5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.1/2; 5.3.5.1.4 PH-39318/ Table 14.3.1/1; 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/2

国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析について、TEAE の発現割合はモリデュスタット併合群とダルベポエチン併合群で同程度であった。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、いずれの併合解析でもモリデュスタット併合群でダルベポエチン併合群と比べて高かった。重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、いずれの併合解析でもモリデュスタット併合群とダルベポエチン併合群に大きな差異はみられなかった。

表 2.7.4.2-2　TEAE の要約（国内第Ⅲ相試験の併合解析、SAF）

併合解析	ND 2 試験併合解析		全 5 試験併合解析	実薬対照 3 試験併合解析	
投与群	モリデュスタット	ダルベポエチン	モリデュスタット	モリデュスタット	ダルベポエチン
N	164	161	393	317	237
TEAE	153 (93.3)	153 (95.0)	370 (94.1)	299 (94.3)	225 (94.9)
軽度 [a]	85 (51.8)	104 (64.6)	219 (55.7)	178 (56.2)	158 (66.7)
中等度 [a]	36 (22.0)	29 (18.0)	99 (25.2)	76 (24.0)	42 (17.7)
高度 [a]	32 (19.5)	20 (12.4)	52 (13.2)	45 (14.2)	25 (10.5)
治験薬と関連のある TEAE	22 (13.4)	4 (2.5)	42 (10.7)	30 (9.5)	9 (3.8)
軽度 [a]	17 (10.4)	3 (1.9)	30 (7.6)	23 (7.3)	7 (3.0)
中等度 [a]	4 (2.4)	1 (0.6)	9 (2.3)	6 (1.9)	1 (0.4)
高度 [a]	1 (0.6)	0	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.4)
治験手順と関連のある TEAE	1 (0.6)	1 (0.6)	5 (1.3)	3 (0.9)	2 (0.8)
死亡に至った TEAE	4 (2.4)	0	6 (1.5)	6 (1.9)	2 (0.8)
重篤な TEAE	56 (34.1)	49 (30.4)	113 (28.8)	93 (29.3)	63 (26.6)
治験薬と関連のある重篤な TEAE	2 (1.2)	0	4 (1.0)	2 (0.6)	1 (0.4)
治験手順と関連のある重篤な TEAE	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0
投与中止に至った TEAE	21 (12.8)	9 (5.6)	47 (12.0)	34 (10.7)	9 (3.8)

n (%)

TEAE：治験薬投与下で発現した有害事象、n：有害事象発現例数、N：解析対象例数

a　各被験者に発現した最も高い重症度別に集計した。

Source: 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/1, Table 1.3.1/2

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 TEAE

2.7.4.2.1.1.1.1 ND 患者を対象とした試験

比較的よくみられた TEAE として、国際共同第Ⅱ相試験の各試験いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の TEAE を表 2.7.4.2-3（試験 15141）、表 2.7.4.2-5（試験 15261）及び表 2.7.4.2-7（試験 15653）に、国内第Ⅲ相試験の各試験いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の TEAE を表 2.7.4.2-4（試験 19349）及び表 2.7.4.2-6（試験 19350）に示す。

個々の試験におけるすべての TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE は、各試験の 2.7.6 項又は 2.7.6 付録に示した。

2.7.4.2.1.1.1.1.1 貧血改善試験における TEAE

試験 15141（第Ⅱ相）

試験 15141 の SAF 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、TEAE は、それぞれ 66.3%（67 例）及び 80.0%（16 例）に認められ、プラセボ群で高かった。全モリデュスタット群で最もよくみられた TEAE は高血圧 9.9%（10 例）であり、次いで鼻咽頭炎が 6.9%（7 例）、便秘及び浮動性めまいが各 5.0%（5 例）に認められた。プラセボ群で最もよくみられた TEAE は高血圧 25.0%（5 例）であり、次いで続発性副甲状腺機能亢進症、尿路感染、高カリウム血症及び浮動性めまいが各 15.0%（3 例）に認められた（表 2.7.4.2-3）。ほとんどの被験者で TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。また、全モリデュスタット群及びプラセボ群における高度の TEAE の発現割合はいずれも 5.0%（それぞれ 5 例及び 1 例）であり、全モリデュスタット群とプラセボ群で TEAE の重症度に大きな差異はみられなかった（表 2.7.4.2-1）。

治験薬と関連のある TEAE は、全モリデュスタット群及びプラセボ群でそれぞれ 11.9%（12 例）及び 10.0%（2 例）に認められ、両群で発現割合に大きな差異はみられなかった（表 2.7.4.2-1）。全モリデュスタット群で最もよくみられた治験薬と関連のある TEAE は浮動性めまい 3.0%（3 例）であり、次いで便秘及び心電図 QT 延長が各 2.0%（2 例）、血小板減少症、期外収縮、心室性期外収縮、続発性副甲状腺機能亢進症、上腹部痛、下痢、アミラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血圧上昇、リパーゼ増加及びそう痒症が各 1.0%（1 例）に認められた。プラセボ群では、2 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE はなく、悪心及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 5.0%（1 例）に認められた（2.7.6.26.a/付表 2.7.6.26.a.1-2）。

表 2.7.4.2-3 いずれかの投与群で発現割合 10%以上の TEAE（試験 15141、SAF）

System Organ Class Preferred Term MedDRA version 18.0	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 18.0	Molidustat						Placebo	Total
		25 mg OD N=19	50 mg OD N=21	75 mg OD N=22	25 mg BID N=19	50 mg BID N=20	Combined N=101	N=20	N=121
Number (%) of subjects with any TEAEs		13 (68.4)	12 (57.1)	15 (68.2)	14 (73.7)	13 (65.0)	67 (66.3)	16 (80.0)	83 (68.6)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (5.3)	0	0	0	1 (5.0)	2 (2.0)	4 (20.0)	6 (5.0)
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.0)	3 (15.0)	4 (3.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (31.6)	3 (14.3)	4 (18.2)	2 (10.5)	1 (5.0)	16 (15.8)	6 (30.0)	22 (18.2)
Constipation	便秘	2 (10.5)	1 (4.8)	2 (9.1)	0	0	5 (5.0)	1 (5.0)	6 (5.0)
Diarrhoea	下痢	2 (10.5)	2 (9.5)	0	0	0	4 (4.0)	1 (5.0)	5 (4.1)
Vomiting	嘔吐	2 (10.5)	0	0	0	0	2 (2.0)	1 (5.0)	3 (2.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (15.8)	4 (19.0)	4 (18.2)	1 (5.3)	5 (25.0)	17 (16.8)	8 (40.0)	25 (20.7)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (5.3)	0	2 (9.1)	1 (5.3)	3 (15.0)	7 (6.9)	2 (10.0)	9 (7.4)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (5.3)	2 (9.5)	0	0	1 (5.0)	4 (4.0)	3 (15.0)	7 (5.8)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (10.5)	5 (23.8)	3 (13.6)	2 (10.5)	1 (5.0)	13 (12.9)	6 (30.0)	19 (15.7)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (5.3)	2 (9.5)	0	0	1 (5.0)	4 (4.0)	3 (15.0)	7 (5.8)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (5.3)	2 (9.5)	3 (13.6)	2 (10.5)	1 (5.0)	9 (8.9)	6 (30.0)	15 (12.4)
Dizziness	浮動性めまい	1 (5.3)	0	2 (9.1)	1 (5.3)	1 (5.0)	5 (5.0)	3 (15.0)	8 (6.6)
Vascular disorders	血管障害	3 (15.8)	1 (4.8)	2 (9.1)	3 (15.8)	2 (10.0)	11 (10.9)	6 (30.0)	17 (14.0)
Hypertension	高血圧	3 (15.8)	1 (4.8)	2 (9.1)	2 (10.5)	2 (10.0)	10 (9.9)	5 (25.0)	15 (12.4)

Abbreviations: AE=adverse event, BID=twice daily, N=number, OD=once daily, SAF=safety analysis set, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Every subject was counted a single time for each applicable specific AE / preferred term. A subject with multiple AEs within a SOC was counted a single time for that SOC.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.1/6

試験 19349（第Ⅲ相）

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）において、TEAE は、それぞれ 93.9%（77 例）及び 93.7%（74 例）に認められ、両群で同程度であった（表 2.7.4.2-1）。モリデュスタット群でダルベポエチン群と比べて発現割合が 5%以上高かった TEAE は下痢、上咽頭炎、挫傷、背部痛及び慢性腎臓病であった（表 2.7.4.2-4）。下痢、上咽頭炎、挫傷及び背部痛は、いずれの投与群においてもすべて軽度であり、モリデュスタット群の下痢及び背部痛の各 1 例を除き治験薬との関連なしと判断された。慢性腎臓病は、モリデュスタット群及びダルベポエチン群でそれぞれ、軽度 1 例及び 2 例、中等度 8 例及び 6 例、高度 7 例及び 1 例であり、いずれの投与群においてもすべて治験薬との関連なしと判断された（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.1/24、Table 14.3.1.1/27）。慢性腎臓病の 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て高かったことは、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と考えた。

ほとんどの被験者で TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。また、モリデュスタット群及びダルベポエチン群における高度の TEAE の発現割合はそれぞれ 17.1%（14 例）及び 7.6%（6 例）であり、モリデュスタット群とダルベポエチン群で TEAE の重症度に大きな差異はみられなかった（表 2.7.4.2-1）。モリデュスタット群に認められた高度の TEAE は、慢性腎臓病 8.5%（7 例）、並びに急性心筋梗塞、うっ血性心不全、心筋梗塞、胃潰瘍、大腸穿孔、肺炎、細菌性肺炎、大腿骨頚部骨折、体液貯留、自殺既遂及び間質性肺疾患が各 1.2%（1 例）であり、いずれも重篤な TEAE であった。ダルベポエチン群に認められた高度の TEAE は、狭心症、急性心不全、出血性十二指腸潰瘍、低ナトリウム血症、慢性腎臓病、急速進行性糸球体腎炎及び外科的血管シャントが各 1.3%（1 例）であり、いずれも重篤な TEAE であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.1/24、Table 14.3.1.1/34）。

治験薬と関連のある TEAE は、モリデュスタット群及びダルベポエチン群でそれぞれ 19.5%（16 例）及び 3.8%（3 例）に認められ、モリデュスタット群でダルベポエチン群と比べて高かった（表 2.7.4.2-1）。モリデュスタット群で 2 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE は鉄欠乏及び間質性肺疾患が各 2.4%（2 例）であり、その他の事象は各 1 例に認められ、特定の事象の発現割合が高い傾向はなかった。ダルベポエチン群では 2 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE はなかった（2.7.6.31.a/付表 2.7.6.31.a.1-10）。

なお、本試験のデザインが非盲検試験であり、治験責任（分担）医師は治験薬が腎性貧血の標準治療であるダルベポエチンか否かがわかることで、治験責任（分担）医師にとって既に豊富な使用経験があるダルベポエチンと、新規の薬剤であるモリデュスタットの間で、有害事象の判断に差が生じた可能性もあると考えた。また、より客観的な指標として、血液検査による腎機能の増悪傾向を比較した。eGFR の推移は、ベースライン値に違いがあるものの、モリデュスタット群でダルベポエチン群と比べて eGFR が大きく悪化することはなく、シスタチン C、血清クレアチニン、UACR も同様の結果であった。

表 2.7.4.2-4 いずれかの投与群で発現割合 5%以上の TEAE（試験 19349、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 22.0	Molidustat N=82	Darbepoetin alfa N=79	Total N=161
Eye disorders	眼障害			
Cataract	白内障	1 (1.2%)	6 (7.6%)	7 (4.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Constipation	便秘	10 (12.2%)	8 (10.1%)	18 (11.2%)
Dental caries	齲歯	1 (1.2%)	4 (5.1%)	5 (3.1%)
Diarrhoea	下痢	8 (9.8%)	3 (3.8%)	11 (6.8%)
Nausea	悪心	6 (7.3%)	4 (5.1%)	10 (6.2%)
Stomatitis	口内炎	1 (1.2%)	4 (5.1%)	5 (3.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態			
Pyrexia	発熱	1 (1.2%)	5 (6.3%)	6 (3.7%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症			
Bronchitis	気管支炎	5 (6.1%)	3 (3.8%)	8 (5.0%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	26 (31.7%)	21 (26.6%)	47 (29.2%)
Pneumonia	肺炎	6 (7.3%)	2 (2.5%)	8 (5.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症			
Contusion	挫傷	10 (12.2%)	3 (3.8%)	13 (8.1%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害			
Hyperkalaemia	高カリウム血症	10 (12.2%)	9 (11.4%)	19 (11.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害			
Back pain	背部痛	8 (9.8%)	3 (3.8%)	11 (6.8%)
Muscle spasms	筋痙縮	2 (2.4%)	5 (6.3%)	7 (4.3%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害			
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	16 (19.5%)	9 (11.4%)	25 (15.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Cough	咳嗽	2 (2.4%)	4 (5.1%)	6 (3.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害			
Eczema	湿疹	3 (3.7%)	4 (5.1%)	7 (4.3%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置			
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	3 (3.7%)	5 (6.3%)	8 (5.0%)
Vascular disorders	血管障害			
Hypertension	高血圧	8 (9.8%)	4 (5.1%)	12 (7.5%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.1/8

2.7.4.2.1.1.1.1.2 切替え維持試験における TEAE

試験 15261（第Ⅱ相）

試験 15261 の SAF 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、TEAE は、それぞれ 69.6%（64 例）及び 53.1%（17 例）に認められ、モリデュスタット群で高かった。全モリデュスタット群で最もよくみられた TEAE は高血圧 15.2%（14 例）であり、次いで慢性腎臓病が 10.9%（10 例）及び末梢性浮腫が 8.7%（8 例）に認められた。ダルベポエチン群で最もよくみられた TEAE は高血圧 12.5%（4 例）であり、次いで末梢性浮腫及び肺炎が各 6.3%（2 例）に認められた（表 2.7.4.2-5、5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/10）。ほとん

どの被験者で TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。また、全モリデュスタット群及びダルベポエチン群における高度の TEAE の発現割合はそれぞれ 5.4%（5 例）及び 12.5%（4 例）であり、全モリデュスタット群とダルベポエチン群で TEAE の重症度に大きな差異はみられなかった（表 2.7.4.2-1）。

治験薬と関連のある TEAE は、全モリデュスタット群で 8.7%（8 例）に認められ、ダルベポエチン群では認められなかったものの、両群で大きな差異はみられなかった（表 2.7.4.2-1）。全モリデュスタット群で最もよくみられた治験薬と関連のある TEAE は心電図 QT 延長 2.2%（2 例）であり、その他は各 1.1%（1 例）に胃潰瘍、悪心、嘔吐、ヘモグロビン増加、低ナトリウム血症、浮動性めまい、傾眠、不眠症及び慢性腎臓病が認められた（2.7.6.28.a/付表 2.7.6.28.a.1-4）。

表 2.7.4.2-5 いずれかの投与群で発現割合 10%以上の TEAE（試験 15261、SAF）

System Organ Class Preferred Term MedDRA Version 18.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 18.1	Molidustat				Darbepoetin	Total
		25 mg N=30	50 mg N=30	75 mg N=32	Combined N=92	N=32	N=124
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		20 (66.7%)	23 (76.7%)	21 (65.6%)	64 (69.6%)	17 (53.1%)	81 (65.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (13.3%)	6 (20.0%)	5 (15.6%)	15 (16.3%)	6 (18.8%)	21 (16.9%)
Diarrhoea	下痢	1 (3.3%)	4 (13.3%)	0	5 (5.4%)	1 (3.1%)	6 (4.8%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (10.0%)	8 (26.7%)	5 (15.6%)	16 (17.4%)	3 (9.4%)	19 (15.3%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (6.7%)	4 (13.3%)	2 (6.3%)	8 (8.7%)	2 (6.3%)	10 (8.1%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	5 (16.7%)	4 (13.3%)	7 (21.9%)	16 (17.4%)	1 (3.1%)	17 (13.7%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	2 (6.7%)	2 (6.7%)	6 (18.8%)	10 (10.9%)	0	10 (8.1%)
Vascular disorders	血管障害	5 (16.7%)	7 (23.3%)	7 (21.9%)	19 (20.7%)	5 (15.6%)	24 (19.4%)
Hypertension	高血圧	3 (10.0%)	6 (20.0%)	5 (15.6%)	14 (15.2%)	4 (12.5%)	18 (14.5%)

Abbreviations: AE=adverse event, N=number, SAF=safety analysis set, SOC=system organ class
Note: Every subject was counted a single time for each applicable specific AE / preferred term. A subject with multiple AEs within a SOC was counted a single time for that SOC.
Source: 5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/16

試験 19350（第Ⅲ相）

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）において、TEAE は、それぞれ 92.7%（76 例）及び 96.3%（79 例）に認められ、両群で同程度であった（表 2.7.4.2-1）。モリデュスタット群でダルベポエチン群と比べて発現割合が 5%以上高かった TEAE は末梢性浮腫、インフルエンザ、低血糖及び慢性腎臓病であった（表 2.7.4.2-6）。これらのうち、モリデュスタット群に認められた低血糖（7.3%、6 例）の重症度は、いずれも軽度（5 例）又は中等度（1 例）であり、すべて治験薬との関連なしと判断された。低血糖に関連する臨床検査項目については、血漿中グルコース及び HbA1c のベースラインからの変動に投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。また、すべての被験者に合併症として糖尿病があった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.4/160、Table 14.3.4/161）。治験薬投与後のいずれかの来院時に血糖の異常低値が認められた被験者の割合はモリデュスタット群（7.3%、6 例）とダルベポエチン群（4.9%、4 例）で意味のある違いは認められず（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.4/54）、治験薬投与後に HbA1c の異常低値が認められた被験者はいずれの投与群でもいなかった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.4/55）。末梢性浮腫及びインフルエンザは、いずれの投与群においてもすべて軽度又は中等度であり、いずれの投与群においてもすべて治験薬との関連なしと判断された。慢性腎臓病は、モリデュスタット群及びダルベポエチン群でそれぞれ、軽度 2 例及び 0 例、中等度 5 例及び 4 例、高度 8 例及び 4 例であり、いずれの投与群においてもすべて治験薬との関連なしと判断された（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.1/24、Table 14.3.1.1/27）。慢性腎臓病の 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て高かったことは、試験デザインが非盲検試験であり、治験責任（分担）医師は治験薬が腎性貧血の標準治療であるダルベポエチンか否かがわかることで、治験責任（分担）医師にとって既に豊富な使用経験があるダルベポエチンと、新規の薬剤であるモリデュスタットの間で、有害事象の判断に差が生じたことが要因と考えられた。また、より客観的な指標として、血液検査による腎機能の増悪傾向を比較した。eGFR の推移は、モリデュスタット群でダルベポエチン群と比べて eGFR が大きく悪化することはなく、シスタチン C、血清クレアチニン、UACR も同様の結果であった。

ほとんどの被験者で TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。また、モリデュスタット群及びダルベポエチン群における高度の TEAE の発現割合はそれぞれ 22.0%（18 例）及び 17.1%（14 例）であり、モリデュスタット群とダルベポエチン群で TEAE の重症度に大きな差異はみられなかった（表 2.7.4.2-1）。モリデュスタット群に認められた高度の TEAE は、慢性腎臓病 9.8%（8 例）、急性心不全 2.4%（2 例）、並びに急性心筋梗塞、不整脈、心筋梗塞、細菌性関節炎、感染性胸水、肺炎、レンサ球菌性菌血症、糖尿病性ケトアシドーシス、直腸癌、急性腎障害、高窒素血症、末期腎疾患、腎不全、喘息、誤嚥性肺炎、動静脈瘻手術及び動静脈瘻が各 1.2%（1 例）であり、慢性腎臓病 1 例を除き重篤な TEAE であった。ダルベポエチン群に認められた高度の TEAE は、慢性腎臓病 4.9%（4 例）、動静脈瘻手術 2.4%（2 例）、並びに心房細動、慢性心不全、うっ血性心不全、洞結節機能不全、十二指腸潰瘍、胆管結石、薬物性肝障害、肺炎、肝細胞癌、急性腎障害、腎機能障害、鼠径部ヘルニア修復及び大動脈瘤が各 1.2%（1 例）であり、いずれも重篤な TEAE であった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.1/24、Table 14.3.1.1/34）。

治験薬と関連のある TEAE は、モリデュスタット群及びダルベポエチン群でそれぞれ 7.3%（6 例）及び 1.2%（1 例）に認められ、モリデュスタット群でダルベポエチン群と比べて高かった（表 2.7.4.2-1）。いずれの事象も発現例数は各 1 例であり、特定の事象の発現割合が高い傾向はなかった（2.7.6.32.a/付表 2.7.6.32.a.1-9）。

表 2.7.4.2-6 いずれかの投与群で発現割合 5%以上の TEAE（試験 19350、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 22.1	Molidustat N=82	Darbepoetin alfa N=82	Total N=164
Eye disorders	眼障害			
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	4 (4.9%)	5 (6.1%)	9 (5.5%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Constipation	便秘	7 (8.5%)	7 (8.5%)	14 (8.5%)
Diarrhoea	下痢	7 (8.5%)	10 (12.2%)	17 (10.4%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	5 (6.1%)	5 (3.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態			
Oedema peripheral	末梢性浮腫	7 (8.5%)	2 (2.4%)	9 (5.5%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症			
Influenza	インフルエンザ	6 (7.3%)	1 (1.2%)	7 (4.3%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	28 (34.1%)	33 (40.2%)	61 (37.2%)
Pneumonia	肺炎	4 (4.9%)	5 (6.1%)	9 (5.5%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害			
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (2.4%)	7 (8.5%)	9 (5.5%)
Hypoglycaemia	低血糖	6 (7.3%)	0	6 (3.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害			
Back pain	背部痛	6 (7.3%)	3 (3.7%)	9 (5.5%)
Psychiatric disorders	精神障害			
Insomnia	不眠症	5 (6.1%)	4 (4.9%)	9 (5.5%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害			
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	15 (18.3%)	8 (9.8%)	23 (14.0%)
Vascular disorders	血管障害			
Hypertension	高血圧	2 (2.4%)	5 (6.1%)	7 (4.3%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.1/8

2.7.4.2.1.1.1.3 長期継続投与試験における TEAE

試験 15653（第Ⅱ相）

試験 15653 の SAF 及び HbSS の併合集団のモリデュスタット群（118 例）及びダルベポエチン群（42 例）において、全試験期間（HbS Phase 及び Main Phase）を通した TEAE は、それぞれ 85.6%（101 例）及び 85.7%（36 例）に認められ、両群で同程度であった。モリデュスタット群で最もよくみられた TEAE は高血圧 20.3%（24 例）であり、次いで慢性腎臓病が 17.8%（21 例）及び鼻咽頭炎が 12.7%（15 例）に認められた。ダルベポエチン群で最もよくみられた TEAE は高血圧 33.3%（14 例）であり、次いで慢性腎臓病が 19.0%（8 例）及び鼻咽頭炎が 16.7%（7 例）に認められた（表 2.7.4.2-7）。70%を超える被験者で TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。また、モリデュスタット群及びダルベポエチン群における高度の TEAE の発現割合はそれぞれ 25.4%（30 例）及び 16.7%（7 例）であり、モリデュスタット群とダルベポエチン群で TEAE の重症度に大きな差異はみられなかった（表 2.7.4.2-1）。

治験薬と関連のある TEAE は、モリデュスタット群及びダルベポエチン群でそれぞれ 6.8%（8 例）及び 4.8%（2 例）に認められ、両群で大きな差異はみられなかった（表 2.7.4.2-1）。いずれの投与群でも 2 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE はなく、モリデュスタット群で

は各 0.8%（1 例）に心房頻脈、メレナ、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血圧上昇、グリコヘモグロビン増加、ヘモグロビン増加、代謝障害及び腸管腺癌が認められ、ダルベポエチン群では各 2.4%（1 例）に鉄欠乏性貧血及び高血圧が認められた（2.7.6.30.a/付表 2.7.6.30.a.1-6）。

モリデュスタットの投与期間の長期化に伴い、TEAE の発現割合が増加又は新たな TEAE の発現がみられるといった明らかな傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2-7 いずれかの投与群で発現割合 10%以上の TEAE（試験 15653、SAF 及び HbSS の併合集団）

System Organ Class Preferred Term MedDRA Version 19.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.1	Molidustat combined N=118	Darbepoetin N=42
Number (%) of subjects with at least one such AE		101 (85.6)	36 (85.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	53 (44.9)	17 (40.5)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	15 (12.7)	7 (16.7)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	36 (30.5)	15 (35.7)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	21 (17.8)	8 (19.0)
Vascular disorders	血管障害	34 (28.8)	17 (40.5)
Hypertension	高血圧	24 (20.3)	14 (33.3)

Abbreviations: AE=adverse event, N=number, SAF=safety analysis set, SOC=system organ class
Note: A subject with multiple adverse events within a system organ class or preferred term is counted a single time for that SOC or preferred term.
TEAE is defined as event occurred between first dose date (regardless of phases) and the EoT date plus 3 days in extension study
Source: 5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.3.1/7

2.7.4.2.1.1.1.4 ND 2 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析の 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、TEAE はそれぞれ 93.3%（153 例）及び 95.0%（153 例）に認められ、両群で同程度であった（表 2.7.4.2-2）。モリデュスタット併合群でダルベポエチン併合群と比べて発現割合が 5%以上高かった TEAE は慢性腎臓病であった。慢性腎臓病は、モリデュスタット併合群及びダルベポエチン併合群でそれぞれ、軽度 3 例及び 2 例、中等度 13 例及び 10 例、高度 15 例及び 5 例であり、いずれの併合群においてもすべて治験薬との関連なしと判断された。いずれかの併合群で発現割合 5%以上の TEAE の重症度は、モリデュスタット併合群及びダルベポエチン併合群のいずれにおいても、肺炎のそれぞれ 2 例及び 1 例、慢性腎臓病のそれぞれ 15 例及び 5 例、並びに動静脈瘻手術のそれぞれ 1 例及び 2 例を除き、いずれも軽度又は中等度であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/16, Table 1.3.1/18）。すべての TEAE は表 2.7.4.7-4 に示す。

治験薬と関連のある TEAE は、モリデュスタット併合群及びダルベポエチン併合群でそれぞれ 13.4%（22 例）及び 2.5%（4 例）に認められ、モリデュスタット併合群でダルベポエチン併合群と比べて高かった（表 2.7.4.2-2）。モリデュスタット併合群で最もよくみられた治験薬と関連のある TEAE は鉄欠乏 1.8%（3 例）であった。その他の事象はいずれも 1 又は 2 例での発現であり、特定の事象の発現割合が高い傾向はなかった。ダルベポエチン併合群でみられた治験薬と関連のある TEAE はいずれも 1 例での発現であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/6）。

2.7.4.2.1.1.1.2 HD 患者を対象とした試験

比較的よくみられた TEAE として、国際共同第Ⅱ相試験の各試験いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の TEAE を表 2.7.4.2-9（試験 16208）及び表 2.7.4.2-11（試験 16209）に、国内第Ⅲ相試験の各試験いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の TEAE を表 2.7.4.2-8（試験 19351）及び表 2.7.4.2-10（試験 19352）に示す。

すべての TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE は、各試験の 2.7.6 項又は 2.7.6 付録に示した。

2.7.4.2.1.1.1.2.1 貧血改善試験における TEAE

試験 19351（第Ⅲ相）

試験 19351 の SAF のモリデュスタット群（25 例）において、TEAE は 84.0%（21 例）に発現した。最もよくみられた TEAE は上咽頭炎 12.0%（3 例）であり、複数例に発現した TEAE は、結膜炎、挫傷、熱傷、関節痛及び不眠症が各 8.0%（2 例）に認められた（表 2.7.4.2-8）。

ほとんどの被験者で TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、高度の TEAE の発現割合は 4.0%（1 例）であった（表 2.7.4.2-1）。高度の TEAE は、遠隔転移を伴う胃癌（4.0%、1 例）のみであった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.1/20）。当該事象は、重篤な TEAE であった（2.7.4.2.1.3.2）。

治験薬と関連のある TEAE は認められなかった（表 2.7.4.2-1）。

表 2.7.4.2-8 発現割合 5%以上の TEAE（試験 19351、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 21.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 21.1	Molidustat N=25
Number (%) of subjects with at least one adverse event		21 (84.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	10 (40.0%)
Contusion	挫傷	2 (8.0%)
Thermal burn	熱傷	2 (8.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	6 (24.0%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	3 (12.0%)
Conjunctivitis	結膜炎	2 (8.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (12.0%)
Arthralgia	関節痛	2 (8.0%)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (8.0%)
Insomnia	不眠症	2 (8.0%)

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC=system organ class
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.1/7

2.7.4.2.1.1.1.2.2 切替え維持試験における TEAE

試験 16208（第Ⅱ相）

試験 16208 の SAF 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、TEAE は、それぞれ 80.3%（126 例）及び 76.2%（32 例）に認められ、両群で同程度であった。全モリデュスタット群で最もよくみられた TEAE は高血圧 10.8%（17 例）であり、次いでヘモグロビン減少が 9.6%（15 例）、ヘモグロビン増加が 8.3%（13 例）及び下痢が 7.6%（12 例）に

認められた。エポエチン群で最もよくみられた TEAE は高血圧 19.0%（8 例）であった（表 2.7.4.2-9）。70%を超える被験者で TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。また、全モリデュスタット群及びエポエチン群における高度の TEAE の発現割合はそれぞれ 21.0%（33 例）及び 16.7%（7 例）であり、全モリデュスタット群とエポエチン群で TEAE の重症度に大きな差異はみられなかった（表 2.7.4.2-1）。

治験薬と関連のある TEAE は、全モリデュスタット群及びエポエチン群でそれぞれ 26.1%（41 例）及び 9.5%（4 例）に認められた（表 2.7.4.2-1）。全モリデュスタット群で最もよくみられた治験薬と関連のある TEAE はヘモグロビン減少及びヘモグロビン増加が各 5.1%（8 例）に認められ、次いで、貧血、浮動性めまい及び低血圧が各 2.5%（4 例）、高血圧が 1.9%（3 例）、下痢、悪心、血圧上昇及び心電図 QT 延長が各 1.3%（2 例）、冠動脈攣縮、徐脈、動悸、便秘、口内乾燥、嘔吐、活力増進、疲労、倦怠感、処置による低血圧、心電図Ｔ波逆転、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、リパーゼ増加、食欲亢進、失神、落ち着きのなさ、そう痒症及びほてりが各 0.6%（1 例）に認められた。エポエチン群では、2 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE はなく、処置による低血圧、ヘモグロビン増加、呼吸困難及び高血圧が各 2.4%（1 例）に認められた（2.7.6.27.a/付表 2.7.6.27.a.1-4）。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、全モリデュスタット群でエポエチン群と比べて高かったものの、有害事象の発現に特定の傾向はみられなかった。

表 2.7.4.2-9 いずれかの投与群で発現割合 10%以上の TEAE（試験 16208、SAF）

System organ class Preferred term MedDRA version 18.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 18.1	Molidustat					Epoetin	Total
		25 mg OD N=44	50 mg OD N=40	75 mg OD N=44	150 mg OD N=29	Combined N=157	N=42	N=199
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		33 (75.0%)	32 (80.0%)	36 (81.8%)	25 (86.2%)	126 (80.3%)	32 (76.2%)	158 (79.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7 (15.9%)	6 (15.0%)	17 (38.6%)	6 (20.7%)	36 (22.9%)	7 (16.7%)	43 (21.6%)
Diarrhoea	下痢	1 (2.3%)	2 (5.0%)	9 (20.5%)	0	12 (7.6%)	2 (4.8%)	14 (7.0%)
Nausea	悪心	1 (2.3%)	0	3 (6.8%)	4 (13.8%)	8 (5.1%)	2 (4.8%)	10 (5.0%)
Vomiting	嘔吐	1 (2.3%)	0	2 (4.5%)	3 (10.3%)	6 (3.8%)	0	6 (3.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	12 (27.3%)	11 (27.5%)	8 (18.2%)	6 (20.7%)	37 (23.6%)	8 (19.0%)	45 (22.6%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (9.1%)	5 (12.5%)	0	0	9 (5.7%)	1 (2.4%)	10 (5.0%)
Investigations	臨床検査	9 (20.5%)	13 (32.5%)	13 (29.5%)	10 (34.5%)	45 (28.7%)	7 (16.7%)	52 (26.1%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	5 (11.4%)	4 (10.0%)	5 (11.4%)	1 (3.4%)	15 (9.6%)	2 (4.8%)	17 (8.5%)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	2 (4.5%)	2 (5.0%)	4 (9.1%)	5 (17.2%)	13 (8.3%)	2 (4.8%)	15 (7.5%)
Vascular disorders	血管障害	3 (6.8%)	6 (15.0%)	15 (34.1%)	3 (10.3%)	27 (17.2%)	11 (26.2%)	38 (19.1%)
Hypertension	高血圧	1 (2.3%)	3 (7.5%)	10 (22.7%)	3 (10.3%)	17 (10.8%)	8 (19.0%)	25 (12.6%)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number; SAF = safety analysis set
A subject with multiple adverse events within a system organ class or preferred term is counted a single time for that system organ class or preferred term.
Source: 5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.1/16

試験 19352（第Ⅲ相）

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）において、TEAE はそれぞれ 95.4%（146 例）及び 94.7%（72 例）に認められ、両群で大きな差異はみられなかった（表 2.7.4.2-1）。モリデュスタット群でダルベポエチン群と比べて発現割合が 5%以上高かった TEAE はインフルエンザであった（表 2.7.4.2-10）。

ほとんどの被験者で TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。また、モリデュスタット群及びダルベポエチン群における高度の TEAE の発現割合はそれぞれ 8.5%（13 例）及び 6.6%（5 例）であり、モリデュスタット群とダルベポエチン群で TEAE の重症度に大きな差異はみられなかった（表 2.7.4.2-1）。モリデュスタット群に認められた高度の TEAE は、シャント閉塞及び大動脈解離が各 1.3%（2 例）、並びに急性心筋梗塞、狭心症、網膜動脈狭窄、鼡径ヘルニア、肺炎、駆出率減少、胃癌、腎癌及び脳幹出血が各 0.7%（1 例）であり、いずれも重篤な TEAE であった。ダルベポエチン群に認められた高度の TEAE は、吐血、心突然死、膝蓋骨骨折、シャント閉塞、腰部脊柱管狭窄症、脊椎炎性脊髄症、末梢動脈閉塞性疾患及び出血性ショックが各 1.3%（1 例）であり、いずれも重篤な TEAE であった（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.1/24、Table 14.3.1.1/34）。

治験薬と関連のある TEAE は、モリデュスタット群及びダルベポエチン群でそれぞれ 5.2%（8 例）及び 6.6%（5 例）に認められ、両群で大きな差異はみられなかった（表 2.7.4.2-1）。いずれの事象も発現例数は各 1 例であり、特定の事象の発現割合が高い傾向はなかった（2.7.6.33.a/付表 2.7.6.33.a.1-9）。

表 2.7.4.2-10 いずれかの投与群で発現割合 5%以上の TEAE（試験 19352、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 22.1	Molidustat N=153	Darbepoetin alfa N=76	Total N=229
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Abdominal discomfort	腹部不快感	4 (2.6%)	4 (5.3%)	8 (3.5%)
Constipation	便秘	12 (7.8%)	6 (7.9%)	18 (7.9%)
Dental caries	齲歯	5 (3.3%)	7 (9.2%)	12 (5.2%)
Diarrhoea	下痢	24 (15.7%)	16 (21.1%)	40 (17.5%)
Nausea	悪心	6 (3.9%)	11 (14.5%)	17 (7.4%)
Periodontal disease	歯周病	2 (1.3%)	4 (5.3%)	6 (2.6%)
Toothache	歯痛	8 (5.2%)	3 (3.9%)	11 (4.8%)
Vomiting	嘔吐	18 (11.8%)	8 (10.5%)	26 (11.4%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態			
Malaise	倦怠感	1 (0.7%)	6 (7.9%)	7 (3.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症			
Influenza	インフルエンザ	12 (7.8%)	2 (2.6%)	14 (6.1%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	75 (49.0%)	42 (55.3%)	117 (51.1%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (0.7%)	4 (5.3%)	5 (2.2%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症			
Contusion	挫傷	18 (11.8%)	10 (13.2%)	28 (12.2%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	6 (3.9%)	4 (5.3%)	10 (4.4%)
Procedural hypotension	処置による低血圧	10 (6.5%)	3 (3.9%)	13 (5.7%)
Shunt stenosis	シャント狭窄	15 (9.8%)	8 (10.5%)	23 (10.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害			
Hyperkalaemia	高カリウム血症	3 (2.0%)	4 (5.3%)	7 (3.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害			
Arthralgia	関節痛	13 (8.5%)	5 (6.6%)	18 (7.9%)
Back pain	背部痛	10 (6.5%)	5 (6.6%)	15 (6.6%)
Muscle spasms	筋痙縮	5 (3.3%)	4 (5.3%)	9 (3.9%)
Pain in extremity	四肢痛	9 (5.9%)	2 (2.6%)	11 (4.8%)
Nervous system disorders	神経系障害			
Dizziness	浮動性めまい	7 (4.6%)	5 (6.6%)	12 (5.2%)
Headache	頭痛	5 (3.3%)	5 (6.6%)	10 (4.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害			
Dermatitis contact	接触皮膚炎	6 (3.9%)	4 (5.3%)	10 (4.4%)
Erythema	紅斑	1 (0.7%)	5 (6.6%)	6 (2.6%)
Pruritus	そう痒症	5 (3.3%)	6 (7.9%)	11 (4.8%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.1/8

2.7.4.2.1.1.1.2.3 長期継続投与試験における TEAE

試験 16209（第Ⅱ相）

試験 16209 の SAF のモリデュスタット群（57 例）及びエポエチン群（30 例）において、TEAE はそれぞれ 91.2%（52 例）及び 93.3%（28 例）に認められ、両群で同程度であった。モリデュスタット群で最もよくみられた TEAE は下痢 17.5%（10 例）であり、次いで、高カリウム血症が 15.8%（9 例）、咳嗽及び体重減少が各 14.0%（8 例）、悪心及び高血圧が各 12.3%（7 例）に認められた。エポエチン群で最もよくみられた TEAE は、悪心及び便秘であり、各 16.7%（5 例）に認められた（表 2.7.4.2-11）。過半数の被験者で TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。また、モリデュスタット群及びエポエチン群における高度の TEAE の発現割合はそれぞれ 40.4%（23 例）及び 43.3%（13 例）であり、モリデュスタット群とエポエチン群で TEAE の重症度に大きな差異はみられなかった（表 2.7.4.2-1）。

モリデュスタット群及びエポエチン群において、治験薬と関連のある TEAE はそれぞれ 19.3%（11 例）及び 13.3%（4 例）に認められ、両群で大きな差異はみられなかった（表 2.7.4.2-1）。モリデュスタット群で最もよくみられた治験薬と関連のある TEAE はヘモグロビン増加 5.3%（3 例）であり、そのほかに 2 例以上に発現した事象はなく、各 1.8%（1 例）に貧血、腎性貧血、左脚ブロック、下痢、腹部圧痛、動静脈グラフト血栓症、血管確保部位血栓、心電図 QT 延長、リパーゼ増加、体重減少、平衡傷害、脳血管発作、浮動性めまい、呼吸困難及び高血圧が認められた。エポエチン群では、2 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE はなく、各 3.3%（1 例）に下痢、ヘモグロビン増加、血圧上昇及び高血圧が認められた（2.7.6.29.a/付表 2.7.6.29.a.1-4）。

モリデュスタットの投与期間の長期化に伴い、TEAE の発現割合が増加又は新たな TEAE の発現がみられるといった明らかな傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2-11 いずれかの投与群で発現割合 10%以上の TEAE（試験 16209、SAF）

System Organ Class Preferred Term MedDRA Version 19.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 19.1	Molidustat N=57	Epoetin alfa / beta N=30
Number (%) of subjects with at least one TEAE		52 (91.2%)	28 (93.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	28 (49.1%)	17 (56.7%)
Diarrhoea	下痢	10 (17.5%)	4 (13.3%)
Nausea	悪心	7 (12.3%)	5 (16.7%)
Constipation	便秘	5 (8.8%)	5 (16.7%)
Vomiting	嘔吐	6 (10.5%)	4 (13.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	23 (40.4%)	18 (60.0%)
Arteriovenous fistula site complication	動静脈瘻部位合併症	6 (10.5%)	4 (13.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (40.4%)	9 (30.0%)
Cough	咳嗽	8 (14.0%)	3 (10.0%)
Dyspnoea	呼吸困難	6 (10.5%)	1 (3.3%)
Investigations	臨床検査	18 (31.6%)	13 (43.3%)
Weight decreased	体重減少	8 (14.0%)	2 (6.7%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	23 (40.4%)	7 (23.3%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	9 (15.8%)	1 (3.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	13 (22.8%)	12 (40.0%)
Pain in extremity	四肢痛	4 (7.0%)	4 (13.3%)
Back pain	背部痛	6 (10.5%)	1 (3.3%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (1.8%)	4 (13.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	15 (26.3%)	7 (23.3%)
Pruritus	そう痒症	6 (10.5%)	1 (3.3%)
Vascular disorders	血管障害	11 (19.3%)	6 (20.0%)
Hypertension	高血圧	7 (12.3%)	4 (13.3%)

Abbreviations: N=number, SAF=safety analysis set; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
A subject with multiple adverse events within a system organ class or preferred term is counted a single time for that system organ class or preferred term.
Source: 5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.3.1/5

2.7.4.2.1.1.1.3 PD 患者を対象とした試験

比較的よくみられた TEAE として、国内第Ⅲ相試験 19353 の SAF において発現割合が 5%以上の TEAE を表 2.7.4.2-12 に示す。

すべての TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE は、2.7.6 項に示した。

試験 19353 の SAF のモリデュスタット群（51 例）の全被験者において、TEAE は 98.0%（50 例）に認められた（表 2.7.4.2-1）。全被験者の発現割合 5%以上の TEAE（表 2.7.4.2-12）のうち、最もよくみられた TEAE は上咽頭炎 35.3%（18 例）、次いで便秘及び医療機器使用部位感染が各 11.8%（6 例）であった。上咽頭炎及び便秘は、他の国内第Ⅲ相試験でもよくみられる TEAE であったが、医療機器使用部位感染の発現はみられなかった。そのほかに、腹膜炎 9.8%（5 例）も国内第Ⅲ相試験のうち、試験 19353 でのみ発現がみられた TEAE であった。

ほとんどの被験者で TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、高度の TEAE の発現割合は 11.8%（6 例）であった（表 2.7.4.2-1）。高度の TEAE は、腎性貧血、好中球減少症、心室性頻脈、腹膜炎、ラクナ梗塞及び動静脈瘻手術が各 1 例（2.0%）であり、いずれも重篤な TEAE であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/24、Table 14.3.1.1/34）。

治験薬と関連のある TEAE は、モリデュスタット群の全被験者で 23.5%（12 例）に認められた（表 2.7.4.2-1）。複数例に発現した治験薬と関連のある TEAE はうっ血性心不全 2 例（3.9%）のみであった（2.7.6.35）。

治験薬割当て時の ESA 治療の有無別の TEAE の要約は表 2.7.4.2-1 を、比較的よくみられた TEAE は表 2.7.4.2-12 を参照のこと。

表 2.7.4.2-12 全被験者の発現割合 5%以上の TEAE（試験 19353、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 22.0	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group N=49	Untreated with ESAs in Molidustat group N=2	Total N=51
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害			
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Cardiac disorders	心臓障害			
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Constipation	便秘	6 (12.2%)	0	6 (11.8%)
Diarrhoea	下痢	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Nausea	悪心	4 (8.2%)	0	4 (7.8%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害			
Gallbladder polyp	胆嚢ポリープ	4 (8.2%)	0	4 (7.8%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症			
Bronchitis	気管支炎	4 (8.2%)	0	4 (7.8%)
Gastroenteritis	胃腸炎	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Medical device site infection	医療機器使用部位感染	6 (12.2%)	0	6 (11.8%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	17 (34.7%)	1 (50.0%)	18 (35.3%)
Peritonitis	腹膜炎	5 (10.2%)	0	5 (9.8%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害			
Hyperkalaemia	高カリウム血症	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	4 (8.2%)	0	4 (7.8%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Psychiatric disorders	精神障害			
Insomnia	不眠症	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害			
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害			
Asteatosis	皮脂欠乏症	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	1 (2.0%)	2 (100.0%)	3 (5.9%)
Vascular disorders	血管障害			
Hypertension	高血圧	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/8

2.7.4.2.1.1.1.4 国内第Ⅲ相試験の併合解析

全 5 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析の SAF のモリデュスタット併合群（393 例）において、TEAE は 94.1%（370 例）に認められた（表 2.7.4.2-2）。モリデュスタット併合群で実薬対照 3 試験併合解析のダルベポエチン併合群と比べて発現割合が 5%以上高かった TEAE はみられなかった（表 2.7.4.2-13）。また、モリデュスタット併合群で発現割合 5%以上の TEAE の重症度

は、慢性腎臓病の 15 例を除き、いずれも軽度又は中等度であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/15）。すべての TEAE は表 2.7.4.7-5 に添付した。

治験薬と関連のある TEAE は 10.7%（42 例）に認められた（表 2.7.4.2-2）。最もよくみられた治験薬と関連のある TEAE は鉄欠乏 1.0%（4 例）であった。その他の事象はいずれも 1 又は 2 例での発現であり、特定の事象の発現割合が高い傾向はなかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/5）。

実薬対照 3 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析の SAF のモリデュスタット併合群（317 例）及びダルベポエチン併合群（237 例）において、TEAE はそれぞれ 94.3%（299 例）及び 94.9%（225 例）に認められ、両群で同程度であった（表 2.7.4.2-2）。モリデュスタット併合群でダルベポエチン併合群と比べて発現割合が 5%以上高かった TEAE はみられなかった（表 2.7.4.2-13）。また、いずれかの併合群で発現割合 5%以上の TEAE の重症度は、モリデュスタット併合群及びダルベポエチン併合群のいずれにおいても、慢性腎臓病のそれぞれ 15 例及び 5 例を除き、いずれも軽度又は中等度であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/15）。すべての TEAE は表 2.7.4.7-5 に添付した。

治験薬と関連のある TEAE は、モリデュスタット併合群及びダルベポエチン併合群でそれぞれ 9.5%（30 例）及び 3.8%（9 例）に認められ、モリデュスタット併合群でダルベポエチン併合群と比べて高かった（表 2.7.4.2-2）。モリデュスタット併合群で最もよくみられた治験薬と関連のある TEAE は鉄欠乏 0.9%（3 例）であった。その他の事象はいずれも 1 又は 2 例での発現であり、特定の事象の発現割合が高い傾向はなかった。ダルベポエチン併合群でみられた治験薬と関連のある TEAE はいずれも 1 例での発現であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/5）。

表 2.7.4.2-13 いずれかの併合群で発現割合 5%以上の TEAE（国内第Ⅲ相試験、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析、SAF）

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

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

2.7.4.2.1.1.2 発現時期別の TEAE

国内第Ⅲ相試験の各試験及び併合解析にて、時期別の有害事象発現状況を検討した。なお、同一被験者で有害事象が複数回発現した場合、初発の時点を発現時期として集計した。

2.7.4.2.1.1.2.1 ND 患者を対象とした試験

ND 患者を対象とした各試験及び ND 2 試験併合解析では、モリデュスタットの投与期間の長期化に伴い、発現割合が明らかに増加する傾向がある事象はみられなかった。

試験 19349（第Ⅲ相）

試験 19349 の SAF の TEAE の第 1～90、91～180、181～270、271～360 日及び 360 日超における発現割合は、モリデュスタット群（82 例）でそれぞれ 61.0%（50／82 例）、55.3%（42／76

例）、63.2%（43／68 例）、50.8%（32／63 例）及び 20.8%（11／53 例）、ダルベポエチン群（79 例）でそれぞれ 72.2%（57／79 例）、57.7%（45／78 例）、48.0%（36／75 例）、46.5%（33／71 例）及び 15.2%（10／66 例）であった。モリデュスタット群で発現割合 5%以上の TEAE〔上咽頭炎、慢性腎臓病、便秘、挫傷、高カリウム血症、下痢、背部痛、高血圧、悪心、肺炎及び気管支炎（表 2.7.4.2-4）〕について、モリデュスタットの投与期間の長期化に伴い、発現割合が増加する傾向のある事象はみられなかった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.2/8）。

治験薬と関連のある TEAE の第 1～90、91～180、181～270、271～360 日及び 360 日超における発現割合は、モリデュスタット群でそれぞれ 9.8%（8／82 例）、3.9%（3／76 例）、5.9%（4／68 例）、0.0%（0／63 例）及び 3.8%（2／53 例）、ダルベポエチン群でそれぞれ 1.3%（1／79 例）、1.3%（1／78 例）、0.0%（0／75 例）、1.4%（1／71 例）及び 0.0%（0／66 例）であった。モリデュスタット群でみられた治験薬と関連のある TEAE について、各時期別での発現例数は 2 例以下で大きな違いはなかった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.2/13）。

試験 19350（第Ⅲ相）

試験 19350 の SAF の TEAE の第 1～90、91～180、181～270、271～360 日及び 360 日超における発現割合は、モリデュスタット群（82 例）でそれぞれ 69.5%（57／82 例）、53.2%（42／79 例）、49.3%（36／73 例）、51.5%（34／66 例）及び 15.8%（9／57 例）、ダルベポエチン群（82 例）でそれぞれ 52.4%（43／82 例）、55.1%（43／78 例）、47.9%（35／73 例）、52.2%（35／67 例）及び 11.1%（7／63 例）であった。モリデュスタット群で発現割合 5%以上の TEAE〔上咽頭炎、慢性腎臓病、便秘、下痢、末梢性浮腫、インフルエンザ、低血糖、背部痛及び不眠症（表 2.7.4.2-6）〕のうち、慢性腎臓病を除き、モリデュスタットの投与期間の長期化に伴い、発現割合が増加する傾向のある事象はみられなかった。慢性腎臓病のモリデュスタット群での発現割合は、第 1～90、91～180、181～270、271～360 日及び 360 日超でそれぞれ 1.2%（1／82 例）、5.1%（4／79 例）、6.8%（5／73 例）、7.6%（5／66 例）及び 0.0%（0／57 例）と第 360 日まで発現割合が増加する傾向であったが、ダルベポエチン群ではそれぞれ 1.2%（1／82 例）、5.1%（4／78 例）、1.4%（1／73 例）、3.0%（2／67 例）及び 0.0%（0／63 例）と、増加傾向はみられなかった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.2/8）。

治験薬と関連のある TEAE の第 1～90、91～180、181～270、271～360 日及び 360 日超における発現割合は、モリデュスタット群でそれぞれ 3.7%（3／82 例）、1.3%（1／79 例）、0.0%（0／73 例）、3.0%（2／66 例）及び 0.0%（0／57 例）であり、ダルベポエチン群でそれぞれ 0.0%（0／82 例）、0.0%（0／78 例）、1.4%（1／73 例）、0.0%（0／67 例）及び 0.0%（0／63 例）であった。モリデュスタット群でみられた治験薬と関連のある TEAE は、いずれも 1 例での発現であった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.2/13）。

ND 2 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析の SAF の TEAE の第 1～90、91～180、181～270、271～360 日及び 360 日超における発現割合は、モリデュスタット併合群（164 例）でそれぞれ 65.2%（107／164 例）、54.2%（84／155 例）、56.0%（79／141 例）、51.2%（66／129 例）及び 18.2%（20／110 例）、ダルベポエチン併合群（161 例）でそれぞれ 62.1%（100／161 例）、56.8%（88／155 例）、48.0%（71／148 例）、49.3%（68／138 例）及び 13.2%（17／129 例）であった。モリデュスタット併合群で発現割合 5%以上の TEAE〔上咽頭炎、慢性腎臓病、便秘、下痢、背部痛、挫傷、高カリウム血症、末梢性浮腫、肺炎、低血糖、高血圧及び不眠症（表 2.7.4.7-4）〕について、モリデュスタットの投与期間の長期化に伴い、発現割合が増加する傾向のある事象はみられなかった（表 2.7.4.7-6）。

治験薬と関連のある TEAE の第 1～90、91～180、181～270、271～360 日及び 360 日超における発現割合は、モリデュスタット併合群でそれぞれ 6.7%（11／164 例）、2.6%（4／155 例）、2.8%（4／141 例）、1.6%（2／129 例）及び 1.8%（2／110 例）、ダルベポエチン併合群でそれぞれ 0.6%（1／161 例）、0.6%（1／155 例）、0.7%（1／148 例）、0.7%（1／138 例）及び 0.0%（0／129 例）であった。モリデュスタット併合群でみられた治験薬と関連のある TEAE について、各時期別での発現例数は 2 例以下で大きな違いはなかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/40）。

2.7.4.2.1.1.2.2 HD 患者を対象とした試験

HD 患者を対象とした各試験では、モリデュスタットの投与期間の長期化に伴い、発現割合が明らかに増加する傾向がある事象はみられなかった。

試験 19351（第Ⅲ相）

試験 19351 の SAF のモリデュスタット群（25 例）において、TEAE の第 1～90 及び 91～180 日における発現割合はそれぞれ 64.0%（16／25 例）及び 57.9%（11／19 例）であった。発現割合 5%以上の TEAE〔上咽頭炎、結膜炎、挫傷、熱傷、関節痛、及び不眠症（表 2.7.4.2-8）〕について、初発の被験者が認められた時期は、結膜炎、及び熱傷は第 1～90 日のみ、不眠症は第 91～180 日のみであり、その他の事象は第 1～90 及び 91～180 日で 1 又は 2 例の初発の被験者がみられた。いずれの事象も発現例数は 2 又は 3 例と少なく、明らかに発現時期に偏りがある事象はみられなかった（5.3.5.2.1 PH-40447/Supplement 1 Table 1.2.1/10）。

治験薬と関連のある TEAE は、発現時期によらず、試験 19351 では認められなかった（表 2.7.4.2-1）。

試験 19352（第Ⅲ相）

試験 19352 の SAF の TEAE の第 1～90、91～180、181～270、271～360 日及び 360 日超における発現割合は、モリデュスタット群（153 例）でそれぞれ 75.8%（116／153 例）、67.4%（89／132 例）、65.9%（85／129 例）、65.0%（80／123 例）及び 10.3%（12／116 例）、ダルベポエチン群（76 例）でそれぞれ 69.7%（53／76 例）、71.4%（50／70 例）、73.9%（51／69 例）、68.7%（46／67 例）及び 7.6%（5／66 例）であった。モリデュスタット群で発現割合 5%以上の TEAE〔上咽頭炎、下痢、嘔吐、挫傷、シャント狭窄、関節痛、便秘、インフルエンザ、処置による低血圧、背部痛、四肢痛及び歯痛（表 2.7.4.2-10）〕について、モリデュスタットの投与期間の長期化に伴い、発現割合が増加する傾向のある事象はみられなかった（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.2/8）。

治験薬と関連のある TEAE の第 1～90、91～180、181～270、271～360 日及び 360 日超における発現割合は、モリデュスタット群でそれぞれ 2.6%（4／153 例）、2.3%（3／132 例）、0.8%（1／129 例）、0.8%（1／123 例）及び 0.0%（0／116 例）、ダルベポエチン群でそれぞれ 0.0%（0／76 例）、2.9%（2／70 例）、2.9%（2／69 例）、1.5%（1／67 例）及び 0.0%（0／66 例）であった。モリデュスタット群でみられた治験薬と関連のある TEAE は、いずれも 1 例での発現であった（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.2/13）。

2.7.4.2.1.1.2.3 PD 患者を対象とした試験

PD 患者を対象とした試験 19353 では、モリデュスタットの投与期間の長期化に伴い、発現割合が明らかに増加する傾向がある事象はみられず、ND 患者及び HD 患者を対象とした他の国内第Ⅲ相試験と明らかな違いはみられなかった。

試験 19353 の SAF のモリデュスタット群（51 例）の被験者全体集団において、TEAE の第 1～90、91～180 及び 181～270 日における発現割合はそれぞれ 76.5%（39／51 例）、74.4%（32／43 例）及び 69.2%（27／39 例）であった。全被験者の発現割合 5%以上の TEAE〔上咽頭炎、便秘、医療機器使用部位感染、腹膜炎、悪心、胆嚢ポリープ、気管支炎、高リン酸塩血症、鉄欠乏性貧血、うっ血性心不全、下痢、胃腸炎、高カリウム血症、低カリウム血症、不眠症、慢性腎臓病、皮脂欠乏症、皮脂欠乏性湿疹及び高血圧（表 2.7.4.2-12）〕について、皮脂欠乏症を除き、モリデュスタットの投与期間の長期化に伴い、発現割合が増加する傾向のある事象はみられなかった。皮脂欠乏症の発現割合は、第 1～90、91～180 及び 181～270 日でそれぞれ 0.0%（0／51 例）、2.3%（1／43 例）及び 5.1%（2／39 例）と発現割合が増加する傾向であったが、皮脂欠乏症の発現例数は 3 例と少なく、他の国内第Ⅲ相試験でも皮脂欠乏症の発現割合はいずれも 1 例以下であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.2/6）。

治験薬と関連のある TEAE の第 1～90、91～180 及び 181～270 日における発現割合はそれぞれ 17.6%（9／51 例）、7.0%（3／43 例）及び 5.1%（2／39 例）であった。モリデュスタット群でみられた治験薬と関連のある TEAE について、各時期別での発現例数は 2 例以下で大きな違いはなかった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.2/11）。

治験薬割当て時の ESA 治療の有無別に集計した発現時期別の TEAE は、5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.2/6 及び Table 14.3.1.2/11 を参照のこと。

2.7.4.2.1.1.2.4　国内第Ⅲ相試験の併合解析

国内第Ⅲ相試験の併合解析において、モリデュスタットの投与期間の長期化に伴い、発現割合が明らかに増加する傾向がある事象はみられなかった。

全 5 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析の SAF のモリデュスタット併合群（393 例）において、TEAE の第 1～90、91～180、181～270、271～360 日及び 360 日超における発現割合はそれぞれ 70.7%（278／393 例）、61.9%（216／349 例）、61.8%（191／309 例）、57.9%（146／252 例）及び 14.2%（32／226 例）であった。モリデュスタット併合群で発現割合 5%以上の TEAE〔上咽頭炎、下痢、便秘、慢性腎臓病、挫傷、嘔吐、背部痛、関節痛、インフルエンザ及び不眠症（表 2.7.4.2-13）〕について、モリデュスタットの投与期間の長期化に伴い、発現割合が増加する傾向のある事象はみられなかった（表 2.7.4.7-7）。

治験薬と関連のある TEAE の第 1～90、91～180、181～270、271～360 日及び 360 日超における発現割合はそれぞれ 6.1%（24／393 例）、2.9%（10／349 例）、2.3%（7／309 例）、1.2%（3／252 例）及び 0.9%（2／226 例）であった。治験薬と関連のある TEAE について、各投与期間での発現例数は 1～3 例で大きな違いはなかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/39）。

実薬対照 3 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析の SAF の TEAE の第 1～90、91～180、181～270、271～360 日及び 360 日超における発現割合は、モリデュスタット併合群（317 例）でそれぞれ 70.3%（223／317 例）、60.3%（173／287 例）、60.7%（164／270 例）、57.9%（146／252 例）及び 14.2%（32／226 例）、ダルベポエチン併合群（237 例）でそれぞれ 64.6%（153／237 例）、61.3%（138／225 例）、56.2%（122／217 例）、55.6%（114／205 例）及び 11.3%（22／195 例）であった。モリデュスタット併合群で発現割合 5%以上の TEAE〔上咽頭炎、下痢、慢性腎臓病、挫傷、便秘、嘔吐、背部痛、インフルエンザ、関節痛、シャント狭窄及び不眠症（表

2.7.4.2-13）〕について、モリデュスタットの投与期間の長期化に伴い、発現割合が増加する傾向のある事象はみられなかった（表 2.7.4.7-7）。

治験薬と関連のある TEAE の第 1～90、91～180、181～270、271～360 日及び 360 日超における発現割合は、モリデュスタット併合群でそれぞれ 4.7%（15／317 例）、2.4%（7／287 例）、1.9%（5／270 例）、1.2%（3／252 例）及び 0.9%（2／226 例）、ダルベポエチン併合群でそれぞれ 0.4%（1／237 例）、1.3%（3／225 例）、1.4%（3／217 例）、1.0%（2／205 例）及び 0.0%（0／195 例）であった。モリデュスタット併合群及びダルベポエチン併合群のいずれも、治験薬と関連のある TEAE について、各時期別での発現例数は 2 例以下で大きな違いはなかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/39）。

2.7.4.2.1.1.3 発現直前の用量別の TEAE

モリデュスタットの用量を調節する試験デザインを用いたことから、国内第Ⅲ相試験の各試験及び併合解析にて、発現直前のモリデュスタットの用量別の有害事象発現状況を検討した。

2.7.4.2.1.1.3.1 ND 患者を対象とした試験

ND 患者を対象とした試験 19349 及び試験 19350 では、発現直前の用量別で TEAE の発現割合に差異がみられたものの、用量が高いほど発現割合が高くなる傾向はみられなかった。各用量別の被験者数、曝露期間などは一定ではなく種々の要因の関連が考えられるため、結果の解釈には注意を要する。

試験 19349 の SAF のモリデュスタット群（82 例）において、発現直前のモリデュスタットの用量が 0、5、12.5、25、50、75、100、150 及び 200mg であった被験者での TEAE の発現割合はそれぞれ 41.5%（34／82 例）、22.2%（2／9 例）、53.6%（15／28 例）、56.1%（46／82 例）、58.6%（34／58 例）、54.8%（23／42 例）、66.7%（18／27 例）、63.2%（12／19 例）及び 88.9%（8／9 例）であり、発現直前の用量が高いほど発現割合が高くなる傾向はみられなかった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.2/5）。

試験 19350 の SAF のモリデュスタット群（82 例）において、発現直前のモリデュスタットの用量が 0、5、12.5、25、50、75、100、150 及び 200mg であった被験者での TEAE の発現割合はそれぞれ 42.7%（35／82 例）、55.6%（5／9 例）、63.0%（17／27 例）、55.1%（27／49 例）、53.4%（39／73 例）、48.8%（21／43 例）、57.1%（16／28 例）、41.2%（7／17 例）及び 83.3%（5／6 例）であり、発現直前の用量が高いほど発現割合が高くなる傾向はみられなかった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.2/5）。

2.7.4.2.1.1.3.2 HD 患者を対象とした試験

HD 患者を対象とした試験 19351 及び試験 19352 では、発現直前の用量別で TEAE の発現割合に差異がみられず、用量が高いほど発現割合が高くなる傾向はみられなかった。

試験 19351 では、1 回用量 5mg を投与された被験者はいなかった（2.7.4.1.2.2）。SAF のモリデュスタット群（25 例）において、発現直前のモリデュスタットの用量が 0、12.5、50、75、100、150 及び 200mg であった被験者での TEAE の発現割合はそれぞれ 32.0%（8/25 例）、50.0%（1／2 例）、37.5%（3／8 例）、48.0%（12／25 例）、66.7%（8／12 例）、57.1%（4／7 例）及び 100.0%（2／2 例）であり、発現直前の用量が高いほど発現割合が高くなる傾向はみられなかった（5.3.5.2.1 PH-40447/Supplement 1 Table 1.2.1/12）。

試験 19352 の SAF のモリデュスタット群（153 例）において、発現直前のモリデュスタットの用量が 0、5、12.5、25、50、75、100、150 及び 200mg であった被験者での TEAE の発現割合はそ

れぞれ 28.1%（43／153 例）、55.6%（10／18 例）、34.8%（8／23 例）、57.7%（30／52 例）、67.5%（52／77 例）、71.9%（110／153 例）、63.8%（51／80 例）、69.8%（37／53 例）及び 75.0%（24／32 例）であり、発現直前の用量が高いほど発現割合が高くなる傾向はみられなかった（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.2/5）。

2.7.4.2.1.1.3.3 PD 患者を対象とした試験

PD 患者を対象とした試験 19353 では、発現直前の用量別で TEAE の発現割合に大きな差異はみられなかったが、各用量別の被験者数、曝露期間などは一定ではなく種々の要因の関連が考えられるため、結果の解釈には注意を要する。

試験 19353 の SAF のモリデュスタット群（51 例）の被験者全体集団において、発現直前のモリデュスタットの用量が 0、12.5、25、50、75、100、150 及び 200mg であった被験者での TEAE の発現割合はそれぞれ 54.9%（28／51 例）、33.3%（1／3 例）、50.0%（4／8 例）、53.8%（7／13 例）、60.8%（31／51 例）、55.3%（21／38 例）、61.5%（16／26 例）及び 68.8%（11／16 例）であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.2/3）。

治験薬割当て時の ESA 治療の有無別に集計した発現直前の用量別の TEAE は、5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.2/3 及び Table 14.3.1.2/8 を参照のこと。

2.7.4.2.1.1.4 最高用量別の TEAE

モリデュスタットの用量を調節する試験デザインを用いたことから、国内第Ⅲ相試験の各試験及び併合解析にて、発現までのモリデュスタットの最高用量別の有害事象発現状況を検討した。

国内第Ⅲ相試験の併合解析において、発現までの最高用量別の TEAE の発現割合に差異がみられ、用量が高いほど発現割合が高くなる傾向がみられたが、各最高用量別の被験者数、曝露期間などは一定ではなく種々の要因の関連が考えられるため、結果の解釈には注意を要する。

全 5 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析の SAF のモリデュスタット併合群（393 例）において、発現までのモリデュスタットの最高用量が 15mg 超 75mg 以下及び 75mg 超の TEAE の発現割合はそれぞれ 75.3%（296／393 例）及び 90.8%（168／185 例）であり、発現までの最高用量が高いほど発現割合が高くなる傾向がみられた（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/21、Table 1.3.1/31）。

実薬対照 3 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析の SAF のモリデュスタット併合群（317 例）において、発現までのモリデュスタットの最高用量が 15mg 超 75mg 以下及び 75mg 超の TEAE の発現割合はそれぞれ 79.2%（251／317 例）及び 91.9%（124／135 例）であり、発現までの最高用量が高いほど発現割合が高くなる傾向がみられた（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/21、Table 1.3.1/31）。

2.7.4.2.1.1.5 発現直前の Hb 値別の有害事象

Hb 値又は Hb 値上昇速度が高血圧症や血栓塞栓症などの心血管イベント発症に関係することが知られていることから [1)]、国内第Ⅲ相試験の各試験及び併合解析にて、発現直前の Hb 値別の有害事象発現状況を検討した。

国内第Ⅲ相試験の併合解析において、発現直前の Hb 値が目標 Hb 値下限未満、目標 Hb 値内、及び目標 Hb 値上限超であったときの TEAE の発現割合には差がみられたものの、発現直前の Hb 値別の被験者数、曝露期間などは一定ではなく種々の要因の関連が考えられるため、結果の解釈には注意を要する。

全 5 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析の発現直前の Hb 値が目標 Hb 値下限未満、目標 Hb 値内、及び目標 Hb 値上限超での TEAE の発現割合は、SAF のモリデュスタット併合群（393 例）においてそれぞれ 54.7%（215 例）、79.9%（314 例）及び 26.2%（103 例）であり、発現直前の Hb 値が目標 Hb 値内の被験者で発現割合が高かった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/25、Table 1.3.1/35）。

実薬対照 3 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析の発現直前の Hb 値が目標 Hb 値下限未満、目標 Hb 値内、及び目標 Hb 値上限超での TEAE の発現割合は、SAF のモリデュスタット併合群（317 例）においてそれぞれ 51.7%（164 例）、81.7%（259 例）及び 27.4%（87 例）であり、ダルベポエチン併合群（237 例）においてそれぞれ 49.4%（117 例）、90.3%（214 例）及び 15.6%（37 例）であり、モリデュスタット併合群及びダルベポエチン併合群のいずれにおいても、発現直前の Hb 値が目標 Hb 値内の被験者で発現割合が高い傾向がみられた（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/25、Table 1.3.1/35）。

2.7.4.2.1.1.6　発現直前の Hb 値上昇速度別の有害事象

Hb 値又は Hb 値上昇速度が高血圧症や血栓塞栓症などの心血管イベント発症に関係することが知られていることから [1)]、国内第Ⅲ相試験の各試験及び併合解析にて、発現直前の Hb 値上昇速度別の有害事象発現状況を検討した。

国内第Ⅲ相試験の併合解析において、発現直前の Hb 値上昇速度が－0.5g/dL/週以上 0.5g/dL/週以下で TEAE の発現割合が高かったものの、Hb 値上昇速度がこの範囲内になるよう用量調節されていたことに一因があると考えられ、発現直前の Hb 値上昇速度と TEAE の発現割合との間に一定の傾向は認められなかった。

全 5 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析の発現直前の Hb 値上昇速度が－0.5g/dL/週未満、－0.5g/dL/週以上 0.5g/dL/週以下、及び 0.5g/dL/週超での TEAE の発現割合は、SAF のモリデュスタット併合群（393 例）においてそれぞれ 14.0%（55 例）、90.1%（354 例）及び 10.7%（42 例）であり、発現直前の Hb 値上昇速度が－0.5g/dL/週以上 0.5g/dL/週以下で発現割合が高かった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/27、Table 1.3.1/37）。

実薬対照 3 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析の発現直前の Hb 値上昇速度が－0.5g/dL/週未満、－0.5g/dL/週以上 0.5g/dL/週以下、及び 0.5g/dL/週超での TEAE の発現割合は、SAF のモリデュスタット併合群（317 例）においてそれぞれ 13.2%（42 例）、90.9%（288 例）及び 10.1%（32 例）であり、ダルベポエチン併合群（237 例）においてそれぞれ 13.5%（32 例）、93.2%（221 例）及び 11.0%（26 例）であり、モリデュスタット併合群とダルベポエチン併合群のいずれにおいても発現直前の Hb 値上昇速度が－0.5g/dL/週以上 0.5g/dL/週以下で発現割合が高い傾向がみられた（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/27、Table 1.3.1/37）。

2.7.4.2.1.2 死亡

国内第Ⅲ相試験で死亡した被験者のうち、モリデュスタット群では、試験 19349 の間質性肺疾患の 1 例のみが治験責任（分担）医師により治験薬との関連ありと判断されたが、治験依頼者は患者背景や併用薬を含めて、他の要因の関与が否定できないと考えた。また、治験薬投与開始後に死亡に至った被験者の Hb 値の推移に急激な変動は認められなかった。

国内第Ⅲ相試験の対象患者である ND 患者、HD 患者及び PD 患者は、心血管イベントの発現リスクが高く、死亡率も高い患者集団である。国内の CKD 患者を対象としたコホート研究[5]において、eGFR 39mL/min/1.73m^2 以下の CKD 患者では、死亡率が男性で約 6～8%人年、女性で約 4～6%人年であることが報告されている。死亡率は、試験 19349 ではモリデュスタット群及びダルベポエチン群でそれぞれ、4.02％人年及び 1.24％人年（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.2/1）、試験 19350 ではそれぞれ 3.87%人年及び 0%人年(5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.2/1)、試験 19352 ではそれぞれ 1.41％人年及び 2.68％人年（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.2/1）であった。ND 患者を対象にミルセラを 48 週間投与した国内第Ⅲ相試験(JH20566)において、死亡割合は約 3%（3／101 例）、死亡及び血栓塞栓症に関連する有害事象（不安定狭心症 1 例、脳梗塞 1 例）の発現割合は約 5%（5／101 例）であった[6]。患者背景や試験デザインも異なることから厳密な比較はできないものの、国内第Ⅲ相試験全体におけるモリデュスタットでの死亡に至った治験薬投与後の有害事象の発現割合は、2.0%（8／393 例）（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/19）〔ND 患者 3.7%（6／164 例）、HD 患者 1.1%（2／178 例）、PD 患者 0.0%（0／51 例）〕であり、上記に示したコホート研究や ESA の治験成績と比較して、特段高いものではなく、想定される範囲内と考える。

2.7.4.2.1.2.1 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 SAF 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、治験薬投与後に発現した有害事象（治験薬投与開始から治験薬の最終投与の 30 日後までに発現した有害事象）により死亡した被験者はいなかった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.2/1）。

試験 19349（第Ⅲ相）

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）において、治験薬投与後の有害事象により死亡した被験者は、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、両群で同程度であった。死亡に至った治験薬投与後の有害事象は、モリデュスタット群では自殺既遂の 1 例、敗血症性ショックの 1 例、間質性肺疾患、播種性血管内凝固及び脳梗塞の 1 例に認められ、ダルベポエチン群では溺死（36 週解析のデータベースロック後に入手された剖検結果を踏まえ、事象名が「死亡」から「溺死」に変更された。その結果、中央判定委員による判定結果が原因不明の死亡から非心血管系の死亡に変更され、MACE から除外された）の 1 例であった（表 2.7.4.2-14）。これらのうち、TEAE は、モリデュスタット群に認められた自殺既遂及び間質性肺疾患（各 1 例）であった。モリデュスタット群の 1 例に認められた間質性肺疾患は、治験薬との関連ありと判断された（2.7.6.31）。この 1 例について、治験責任医師は、間質性肺炎は培養検査の結果などを考慮すると非感染性の肺炎がメインの病態であったと考えられることから、治験薬との関連ありと判断した。治験依頼者は、高齢の男性患者の長期にわたる肝硬変は肺疾患の素因となり得るが、検査結果より細菌感染の疑いは除外されていることから、治験薬との関連を完全には否定できないと判断した。なお、間質性肺炎の原因として、ウイルス感染や薬剤性を含め多様な原因が考えられ、モリデュスタット以外の関

与を否定できないと考える。実施可能性を考慮すると、ウイルス感染評価のために間質性肺炎の原因となるすべてのウイルス検査の実施は不可能であり、ウイルス感染が原因であることを完全に否定できないと考える。また、併用薬の関与も否定できないと考える。なお、海外の臨床試験で心血管リスクが指摘されたフェブキソスタットの公開資料[7]において、販売開始から 2015 年 4 月 20 日に医薬品医療機器総合機構へ報告した重篤な副作用として、間質性肺炎が 5 件報告されていることが記載されている。本被験者では、間質性肺疾患はモリデュスタット投与開始 193 日後に発現しているが、間質性肺疾患の発現の約 2 週間前から、新たにフェブキソスタットの投与が開始されている。フェブキソスタット投与と間質性肺炎の発現との関連は不明であるものの、フェブキソスタットを含めた併用薬の影響を完全には否定できないと考える。なお、間質性肺炎に関する重篤副作用疾患別対応マニュアル（厚生労働省）には、「投与から間質性肺炎の発症までの期間は、一般的には、免疫反応の関与が考えられる抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬、抗リウマチ薬（金製剤、メトトレキサート）、インターフェロン、漢方薬（小柴胡湯）などでは 1～2 週間、細胞傷害性薬剤である抗悪性腫瘍薬、抗不整脈薬（アミオダロン）では数週間から数年で発症することが多いとされる。上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）であるゲフィチニブでは 4 週間（特に 2 週間）以内に発症することが多い。アミオダロンやシクロホスファミドなどでは薬剤投与後数年を経て発症する場合もある。また、実際には、同じ薬剤でも発症までの期間に幅がみられる。」との記載がある。間質性肺炎発症までにモリデュスタット投与開始から 193 日が経過しており、1～2 週間とされる一般的な発症時期とは一致していない。

死亡した被験者の叙述は 2.7.4.7.2.1　(1)に、死亡例の一覧は 2.7.6.31 に示す。

表 2.7.4.2-14　死亡に至った有害事象（試験 19349、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 22.0	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=79 (100%)	Total N=161 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		3 (3.7%)	1 (1.3%)	4 (2.5%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Death	死亡	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Septic shock	敗血症性ショック	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Completed suicide	自殺既遂	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.3.3 IA 36w-3/Table 1.1/1
第 36 週までにダルベポエチン群の 1 例に報告された「死亡（基本語）」は、36 週解析のデータベースロック後に入手された剖検結果を踏まえ、事象名が「溺死（基本語）」に変更された（2.7.6.31）。

切替え維持試験

試験 15261（第Ⅱ相）

試験 15261 の SAF 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、TEAE により死亡した被験者は、全モリデュスタット群 1 例（1.1%）及びダルベポエチン群 1 例（3.1%）の計 2 例であった（表 2.7.4.2-1）。死亡に至った TEAE は、全モリデュスタット群では気管支肺炎（1 例）、ダルベポエチン群では脳炎（1 例）であった。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。これらに加えて、EOT 来院又は PDV の 3 日後を過ぎてから治験薬の最終投与の 30 日後までに発現した有害事象により死亡した被験者はいなかった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.2/1）。

試験 19350（第Ⅲ相）

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）において、治験薬投与後の有害事象により死亡した被験者は、モリデュスタット群 3 例（3.7%）でダルベポエチン群では認められなかった。モリデュスタット群で発現した死亡に至った治験薬投与後の有害事象は、心筋梗塞、心突然死及び感染性胸水（各 1 例）であった（表 2.7.4.2-15）。これらのうち、TEAE は心筋梗塞及び感染性胸水（各 1 例）であった。死亡に至った治験薬投与後の有害事象は、いずれも治験薬との関連なしと判断された（2.7.6.32）。

死亡した被験者の叙述は 2.7.4.7.2.1 (2)に、死亡例の一覧を 2.7.6.32 に示す。

表 2.7.4.2-15 死亡に至った有害事象（試験 19350、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 22.1	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=82 (100%)	Total N=164 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		3 (3.7%)	0	3 (1.8%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Sudden cardiac death	心突然死	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Infectious pleural effusion	感染性胸水	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.3.7 IA 52w-2/Table 1.10/1

長期継続投与試験

試験 15653（第Ⅱ相）

試験 15653 の SAF 及び HbSS の併合集団のモリデュスタット群（118 例）及びダルベポエチン群（42 例）において、TEAE により死亡した被験者は、モリデュスタット群 5 例（4.2%）及びダルベポエチン群 1 例（2.4%）の計 6 例であり、両群で大きな差異はみられなかった（表 2.7.4.2-1）。死亡に至った TEAE は、モリデュスタット群では心不全（2 例、うち 1 例の医師報告名は worsening of heart failure）、急性呼吸不全、肺炎及び壊疽（各 1 例）であり、ダルベポエチン群では遠隔転移を伴う胃癌（1 例）であった。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。これらに加えて、EOT 来院又は PDV の 3 日後を過ぎてから EOS 来院（EOT 来院の 30

日後）の 3 日後までに発現した有害事象により死亡した被験者はいなかった（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.3.1/21、Table 14.3.2/1）。

2.7.4.2.1.2.2 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 の SAF のモリデュスタット群（25 例）において、治験薬投与後に発現した有害事象により死亡した被験者はいなかった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.2/1）。

切替え維持試験

試験 16208（第Ⅱ相）

試験 16208 の SAF 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、TEAE により死亡した被験者は、全モリデュスタット群 1 例（0.6%）であり、エポエチン群では認められなかった（表 2.7.4.2-1）。死亡に至った TEAE は心停止（1 例）であり、治験薬との関連なしと判断された。当該事象に加えて、EOT 来院又は PDV の 3 日後を過ぎてから治験薬の最終投与の 30 日後までに発現した有害事象により死亡した被験者はいなかった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.1/34、Table 14.3.2/1）。

試験 19352（第Ⅲ相）

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）において、治験薬投与後の有害事象により死亡した被験者は、モリデュスタット群 2 例（1.3%）及びダルベポエチン群 2 例（2.6%）の計 4 例であり、両群で同程度であった。死亡に至った治験薬投与後の有害事象は、モリデュスタット群では脳幹出血及び大動脈解離が各 1 例であり、ダルベポエチン群では出血性ショック及び心突然死が各 1 例に発現した（表 2.7.4.2-16）。これらは、いずれも TEAE であった。治験薬と関連のある死亡に至った有害事象は、ダルベポエチン群の 1 例に認められた心突然死であった（2.7.6.33）。

死亡した被験者の叙述は 2.7.4.7.2.1 (3)に、死亡例の一覧は 2.7.6.33 に示す。

表 2.7.4.2-16 死亡に至った有害事象（試験 19352、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 22.0	Molidustat N=153 (100%)	Darbepoetin alfa N=76 (100%)	Total N=229 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		2 (1.3%)	2 (2.6%)	4 (1.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Sudden cardiac death	心突然死	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Brain stem haemorrhage	脳幹出血	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Vascular disorders	血管障害	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Aortic dissection	大動脈解離	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Shock haemorrhagic	出血性ショック	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.3.3 IA 36w-3/Table 1.1/4

長期継続投与試験

試験 16209（第Ⅱ相）

試験 16209 の SAF のモリデュスタット群（57 例）及びエポエチン群（30 例）において、TEAE により死亡した被験者は、モリデュスタット群 5 例（8.8%）及びエポエチン群 1 例（3.3%）の計 6 例であり、両群で大きな差異はみられなかった（表 2.7.4.2-1）。死亡に至った TEAE は、モリデュスタット群では心停止（3 例）、腸管虚血及び移植血管合併症（各 1 例）であり、エポエチン群では心肺停止（1 例）であった。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。これらに加えて、EOT 来院又は PDV の 3 日後を過ぎてから治験薬の最終投与の 30 日後までに発現した有害事象により死亡した被験者はいなかった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.3.1/12、Table 14.3.2/1）。

2.7.4.2.1.2.3 PD 患者を対象とした試験

試験 19353 の SAF のモリデュスタット群（51 例）において、治験薬投与後の有害事象により死亡した被験者はいなかった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.2/1）。

2.7.4.2.1.2.4 国内第Ⅲ相試験の併合解析

ND 2 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析の 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、TEAE により死亡した被験者はそれぞれ 2.4%（4 例）及び 0.0%（0 例）であり、両群で大きな差異はみられなかった（表 2.7.4.2-2）。

全 5 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析の SAF のモリデュスタット併合群（393 例）において、TEAE により死亡した被験者は 1.5%（6 例）であった（表 2.7.4.2-2）。

実薬対照 3 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析の SAF のモリデュスタット併合群（317 例）及びダルベポエチン併合群（237 例）において、TEAE により死亡した被験者はそれぞれ 1.9%（6 例）及び 0.8%(2 例）であり、両群で同程度であった（表 2.7.4.2-2）。

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析の死亡に至った治験薬投与後に発現した有害事象を表 2.7.4.7-8 に添付した。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析において、モリデュスタット併合群の重篤な TEAE の発現割合は、実薬対照 3 試験併合解析のダルベポエチン併合群と比べてやや高かった。いずれかの併合群で発現割合 2%以上の重篤な TEAE は慢性腎臓病、動静脈瘻手術、大腸ポリープ及び肺炎であり、これらのうちモリデュスタット併合群で実薬対照 3 試験併合解析のダルベポエチン併合群と比べて発現割合がやや高かった事象は慢性腎臓病であった（全 5 試験併合解析のモリデュスタット併合群 7.4%、実薬対照 3 試験併合解析のモリデュスタット併合群 8.2%、ダルベポエチン併合群 6.8%）。慢性腎臓病は ND 患者を対象とした実薬対照試験である試験 19349 及び試験 19350 並びに PD 患者を対象とした単群試験である試験 19353 でみられた。腎機能の客観的な判断が可能となるパラメータ（シスタチン C、血清クレアチニン、eGFR 及び UACR）は試験 19349 及び試験 19350 でのみ測定した。これらのパラメータは、モリデュスタット群でダルベポエチン群と比べて大きく悪化することはなく、試験デザインが非盲検試験であり、治験責任（分担）医師は治験薬が腎性貧血の標準治療であるダルベポエチンか否かがわかることで治験責任（分担）医師にとって既に豊富な使用経験があるダルベポエチンと、新規の薬剤であるモリデュスタットの間で、有害事象の判断に差が生じたことが考えられた。この他、モリデュスタット併合群でダルベポエチン併合群と比較して特定の事象の発現割合が高くなる傾向はみられなかった。

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

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

2.7.4.2.1.3.1 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 SAF 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、重篤な TEAE はそれぞれ 13.9%（14 例）及び 25.0%（5 例）に認められ、モリデュスタット群に比べてプラセボ群で高かった（表 2.7.4.2-1）。全モリデュスタット群で 2 例以上に発現した重篤な TEAE は、不安定狭心症及び慢性腎臓病（各 2 例、2.0%）であった。プラセボ群では 2 例以上に発現した重篤な TEAE はなかった（2.7.6.26）。いずれの投与群でも、治験薬と関連のある重篤な TEAE は認められなかった。

試験 19349（第Ⅲ相）

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）において、重篤な TEAE（死亡に至った TEAE を含む）はそれぞれ 35.4%（29 例）及び 34.2%（27 例）に認められた（表 2.7.4.2-1）。モリデュスタット群で 2 例以上に発現した重篤な TEAE 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%）であった。ダルベポエチン群で 2 例以上に発現した重篤な TEAE 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（表 2.7.4.2-17）。重篤な TEAE のうち、治験薬との関連ありと判断された事象は、モリデュスタット群の 2 例（2.4%）に認められた間質性肺疾患であった（表 2.7.4.2-18）。このうち、死亡に至った間質性肺疾患の 1 例の詳細は、2.7.4.7.2.1 (1)に示した。

表 2.7.4.2-17 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（試験 19349、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 22.0	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=79 (100%)	Total N=161 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		29 (35.4%)	27 (34.2%)	56 (34.8%)
Cardiac disorders	心臓障害	5 (6.1%)	2 (2.5%)	7 (4.3%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Angina pectoris	狭心症	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Cardiac failure	心不全	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Cardiac failure acute	急性心不全	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (2.4%)	4 (5.1%)	6 (3.7%)
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	2 (2.5%)	2 (1.2%)
Large intestine perforation	大腸穿孔	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5 (6.1%)	4 (5.1%)	9 (5.6%)
Abscess limb	四肢膿瘍	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Bacteraemia	菌血症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Cellulitis	蜂巣炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Pneumonia	肺炎	2 (2.4%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (4.9%)	1 (1.3%)	5 (3.1%)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Shunt blood flow excessive	シャント血流過剰	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Shunt occlusion	シャント閉塞	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	3 (3.7%)	1 (1.3%)	4 (2.5%)
Fluid retention	体液貯留	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hypoglycaemia	低血糖	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Gastric cancer	胃癌	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Sciatica	坐骨神経痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Completed suicide	自殺既遂	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)

表 2.7.4.2-17 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（試験 19349、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 22.0	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=79 (100%)	Total N=161 (100%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	14 (17.1%)	9 (11.4%)	23 (14.3%)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	13 (15.9%)	8 (10.1%)	21 (13.0%)
Glomerulonephritis rapidly progressive	急速進行性糸球体腎炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (4.9%)	0	4 (2.5%)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Pulmonary oedema	肺水腫	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	5 (6.1%)	10 (12.7%)	15 (9.3%)
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	3 (3.7%)	5 (6.3%)	8 (5.0%)
Bunion operation	バニオン手術	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Cataract operation	白内障手術	0	2 (2.5%)	2 (1.2%)
Insertion of ambulatory peritoneal catheter	携行式腹膜カテーテル挿入	0	2 (2.5%)	2 (1.2%)
Surgical vascular shunt	外科的血管シャント	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Vascular disorders	血管障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.1/30

表 2.7.4.2-18 治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（試験 19349、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 22.0	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=79 (100%)	Total N=161 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.1/32

切替え維持試験

試験 15261（第Ⅱ相）

試験 15261 の SAF 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、重篤な TEAE（死亡に至った TEAE を含む）はそれぞれ 20.7%（19 例）及び 18.8%（6 例）に認められ、両群で大きな差異はみられなかった（表 2.7.4.2-1）。全モリデュスタット群で 2 例以上に発現した重篤な TEAE は、慢性腎臓病（7 例、7.6%）、並びに胸水及び肺炎（各 2 例、2.2%）であった。ダルベポエチン群で 2 例以上に発現した重篤な TEAE は、肺炎（2 例、6.3%）であった（2.7.6.28.a/付表 2.7.6.28.a.1-5）。重篤な TEAE のうち、治験薬との関連ありと判

断された事象は、全モリデュスタット群に認められた低ナトリウム血症（1 例、1.1%）であった（2.7.6.28）。

試験 19350（第Ⅲ相）

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）において、重篤な TEAE（死亡に至った TEAE を含む）はそれぞれ 27 例（32.9%）及び 22 例（26.8%）に認められた（表 2.7.4.2-1）。2 例以上に発現した重篤な 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が各 3 例（3.7%）、並びに末期腎疾患及び動静脈瘻手術が各 2 例（2.4%）であり、ダルベポエチン群では慢性腎臓病が 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が各 3 例（3.7%）であった（表 2.7.4.2-19）。重篤な TEAE のうち、治験薬との関連ありと判断された事象は、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認められなかった（表 2.7.4.2-1）。

表 2.7.4.2-19 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（試験 19350、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 22.1	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=82 (100%)	Total N=164 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		27 (32.9%)	22 (26.8%)	49 (29.9%)
Cardiac disorders	心臓障害	7 (8.5%)	4 (4.9%)	11 (6.7%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Arrhythmia	不整脈	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Atrial fibrillation	心房細動	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Cardiac failure acute	急性心不全	3 (3.7%)	0	3 (1.8%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Sinus node dysfunction	洞結節機能不全	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Sudden hearing loss	突発性難聴	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	4 (4.9%)	4 (2.4%)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	3 (3.7%)	3 (1.8%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)
Bile duct stone	胆管結石	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5 (6.1%)	4 (4.9%)	9 (5.5%)
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Bronchitis	気管支炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Infectious pleural effusion	感染性胸水	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Otitis media chronic	慢性中耳炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Pneumonia	肺炎	3 (3.7%)	3 (3.7%)	6 (3.7%)
Streptococcal bacteraemia	レンサ球菌性菌血症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Rectal cancer	直腸癌	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Delirium	譫妄	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	18 (22.0%)	10 (12.2%)	28 (17.1%)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Azotaemia	高窒素血症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	13 (15.9%)	8 (9.8%)	21 (12.8%)
End stage renal disease	末期腎疾患	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Renal failure	腎不全	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Renal impairment	腎機能障害	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)

表 2.7.4.2-19 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（試験 19350、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 22.1	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=82 (100%)	Total N=164 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Asthma	喘息	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	3 (3.7%)	7 (8.5%)	10 (6.1%)
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	2 (2.4%)	4 (4.9%)	6 (3.7%)
Inguinal hernia repair	鼠径部ヘルニア修復	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Insertion of ambulatory peritoneal catheter	携行式腹膜カテーテル挿入	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Ptosis repair	眼瞼下垂修復	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Surgical vascular shunt	外科的血管シャント	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Vascular disorders	血管障害	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Aortic aneurysm	大動脈瘤	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.1/30

長期継続投与試験

試験 15653（第Ⅱ相）

試験 15653 の SAF 及び HbSS の併合集団のモリデュスタット群（118 例）及びダルベポエチン群（42 例）において、全試験期間（HbS Phase 及び Main Phase）を通した重篤な TEAE（死亡に至った TEAE を含む）はそれぞれ 47.5%（56 例）及び 52.4%（22 例）に認められ、両群で大きな差異はみられなかった（表 2.7.4.2-1）。最もよくみられた重篤な TEAE は、いずれの投与群でも慢性腎臓病であり、発現割合はそれぞれ 13.6%（16 例）及び 14.3%（6 例）であった（2.7.6.30）。重篤な TEAE のうち、治験薬との関連ありと判断された事象は、モリデュスタット群で認められたメレナ及び腸管腺癌（各 1 例、0.8%）、並びにダルベポエチン群で認められた高血圧（1 例、2.4%）であった（2.7.6.30）。

モリデュスタットの投与期間の長期化に伴い、重篤な TEAE の発現割合の増加又は新たな重篤な TEAE が発現する傾向はなかった。

ND 2 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析の 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、重篤な TEAE（死亡に至った TEAE を含む）はそれぞれ 34.1%（56 例）及び 30.4%（49 例）に認められた。モリデュスタット併合群で最もよくみられた重篤な TEAE は慢性腎臓病 15.9%（26 例）であり、次いで肺炎及び動静脈瘻手術が各 3.0%（5 例）に認められた。ダルベポエチン併合群で最もよくみられた重篤な TEAE は慢性腎臓病 9.9%（16 例）であり、次いで動静脈瘻手術が 5.6%（9 例）、肺炎が 3.1%（5 例）、大腸ポリープが 2.5%（4 例）に認められた（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/8）。

治験薬と関連のある重篤な TEAE は、モリデュスタット併合群で認められた間質性肺疾患 1.2%（2 例）のみであり、ダルベポエチン併合群ではみられなかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/10）。

2.7.4.2.1.3.2 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 の SAF のモリデュスタット群（25 例）において、重篤な TEAE は 12.0%（3 例）に発現した（表 2.7.4.2-1）。2 例以上に発現した重篤な TEAE はなく、肺炎、シャント閉塞、遠隔転移を伴う胃癌及び鎖骨下静脈血栓症が各 1 例（4.0%）に認められた（表 2.7.4.2-20）。これらのうち、シャント閉塞及び鎖骨下静脈血栓症は同一被験者に発現した。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断され、治験薬と関連のある重篤な TEAE は認められなかった（表 2.7.4.2-1）。

表 2.7.4.2-20 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（試験 19351、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 21.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 21.1	Molidustat N=25 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		3 (12.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (4.0%)
Pneumonia	肺炎	1 (4.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (4.0%)
Shunt occlusion	シャント閉塞	1 (4.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (4.0%)
Metastatic gastric cancer	遠隔転移を伴う胃癌	1 (4.0%)
Vascular disorders	血管障害	1 (4.0%)
Subclavian vein thrombosis	鎖骨下静脈血栓症	1 (4.0%)

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC=system organ class
Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.1/27

切替え維持試験

試験 16208（第Ⅱ相）

試験 16208 の SAF 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、重篤な TEAE（死亡に至った TEAE を含む）はそれぞれ 21.7%（34 例）及び 16.7%（7 例）に認められ、両群で大きな差異はみられなかった（表 2.7.4.2-1）。全モリデュスタット群で 2 例以上に発現した重篤な TEAE 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。エポエチン群では 2 例以上に発現した重篤な TEAE はなかった（2.7.6.27）。重篤な TEAE のうち、治験薬との関連ありと判断された事象は、全モリデュスタット群に認められた低血圧及び心電図 QT 延長（各 1 例、0.6%）であった（2.7.6.27）。

試験 19352（第Ⅲ相）

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）において、重篤な TEAE（死亡に至った TEAE を含む）はそれぞれ 24.2%（37 例）及び 18.4%（14 例）に認められ両群で大きな差異はみられなかった（表 2.7.4.2-1）。モリデュスタット群で 2 例以上に発現した重篤な TEAE 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%）であった（表 2.7.4.2-21）。ダルベポエチン群で 2 例以上に発現した重篤な TEAE 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。重篤な TEAE のうち、治験薬と関連ありと判断された事象は、ダルベポエチン群の心突然死（1 例、1.3%）であった（表 2.7.4.2-22）。本被験者の詳細は 2.7.4.7.2.1　(3)に示した。

表 2.7.4.2-21 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（試験 19352、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 22.1	Molidustat N=153 (100%)	Darbepoetin alfa N=76 (100%)	Total N=229 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		37 (24.2%)	14 (18.4%)	51 (22.3%)
Blood and lymphatic system disorders	血管およびリンパ系障害	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Blood loss anaemia	失血性貧血	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Cardiac disorders	心臓障害	5 (3.3%)	3 (3.9%)	8 (3.5%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Angina pectoris	狭心症	1 (0.7%)	2 (2.6%)	3 (1.3%)
Angina unstable	不安定狭心症	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Cardiac failure acute	急性心不全	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Vertigo	回転性めまい	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Eye disorders	眼障害	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Cataract	白内障	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Retinal artery stenosis	網膜動脈狭窄	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (1.3%)	5 (6.6%)	7 (3.1%)
Haematemesis	吐血	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1 (0.7%)	2 (2.6%)	3 (1.3%)
Vomiting	嘔吐	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (2.6%)	2 (0.9%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Malaise	倦怠感	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Sudden cardiac death	心突然死	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5 (3.3%)	1 (1.3%)	6 (2.6%)
Cellulitis	蜂巣炎	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Diverticulitis	憩室炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Localised infection	限局性感染	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Pneumonia	肺炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Septic shock	敗血症性ショック	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	11 (7.2%)	4 (5.3%)	15 (6.6%)
Head injury	頭部損傷	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Lower limb fracture	下肢骨折	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Patella fracture	膝蓋骨骨折	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Seroma	漿液腫	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Shunt occlusion	シャント閉塞	4 (2.6%)	1 (1.3%)	5 (2.2%)
Shunt stenosis	シャント狭窄	5 (3.3%)	2 (2.6%)	7 (3.1%)
Vascular access site pain	血管確保部位疼痛	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)

表 2.7.4.2-21 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（試験 19352、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 22.1	Molidustat N=153 (100%)	Darbepoetin alfa N=76 (100%)	Total N=229 (100%)
Investigations	臨床検査	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Ejection fraction decreased	駆出率減少	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (1.3%)	3 (3.9%)	5 (2.2%)
Arthralgia	関節痛	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Back pain	背部痛	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Muscular weakness	筋力低下	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Periarthritis	関節周囲炎	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Sacroiliitis	仙腸骨炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (4.6%)	1 (1.3%)	8 (3.5%)
Breast cancer	乳癌	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Colon cancer	結腸癌	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Gastric cancer	胃癌	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Prostate cancer	前立腺癌	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Renal cancer	腎癌	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Renal cell carcinoma	腎細胞癌	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Tumour inflammation	腫瘍炎症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (2.0%)	1 (1.3%)	4 (1.7%)
Brain stem haemorrhage	脳幹出血	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Cerebral infarction	脳梗塞	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Spondylitic myelopathy	脊椎炎性脊髄症	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Product issues	製品の問題	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Device dislocation	医療機器位置異常	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Prostatitis	前立腺炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Pulmonary oedema	肺水腫	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Vascular disorders	血管障害	3 (2.0%)	3 (3.9%)	6 (2.6%)
Aortic dissection	大動脈解離	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Hypotension	低血圧	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	2 (2.6%)	2 (0.9%)
Shock haemorrhagic	出血性ショック	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.1/30

表 2.7.4.2-22 治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（試験 19352、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 22.1	Molidustat N=153 (100%)	Darbepoetin alfa N=76 (100%)	Total N=229 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Sudden cardiac death	心突然死	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.1/32

長期継続投与試験

試験 16209（第Ⅱ相）

試験 16209 の SAF のモリデュスタット群（57 例）及びエポエチン群（30 例）において、重篤な TEAE（死亡に至った TEAE を含む）はそれぞれ 50.9%（29 例）及び 36.7%（11 例）に認められた（表 2.7.4.2-1）。モリデュスタット群で 2 例以上に発現した重篤な TEAE 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%）であった。エポエチン群で 2 例以上に発現した重篤な TEAE は、敗血症、壊疽、狭心症及び脳梗塞（各 2 例、6.7%）であった（2.7.6.29）。重篤な TEAE のうち、治験薬との関連ありと判断された事象は、モリデュスタット群に認められた腎性貧血、左脚ブロック、心電図 QT 延長及び脳血管発作（各 1 例、1.8%）であり、これらのうち、左脚ブロック及び心電図 QT 延長は同一被験者に発現した（2.7.6.29）。重篤な TEAE の発現割合は、モリデュスタット群でエポエチン群と比べてわずかに高かったものの、特定の事象の発現割合が高くなる傾向はみられなかった。

モリデュスタットの投与期間の長期化に伴い、重篤な TEAE の発現割合が増加又は新たな重篤な TEAE が発現する傾向はみられなかった。

2.7.4.2.1.3.3 PD 患者を対象とした試験

試験 19353 の SAF のモリデュスタット群（51 例）において、重篤な TEAE（死亡に至った TEAE を含む）は 33.3%（17 例）に認められた（表 2.7.4.2-1）。2 例以上に発現した重篤な TEAE は、腹膜炎 5 例（9.8%）及び慢性腎臓病 3 例（5.9%）であり、他の重篤な TEAE は各 1 例（2.0%）に発現した（表 2.7.4.2-23）。これらのうち、慢性腎臓病及び肺炎が同一被験者に発現した（2.7.6.35）。重篤な TEAE のうち、治験薬との関連ありと判断された事象は、好中球減少症及びラクナ梗塞（各 1 例、2.0%）であった（表 2.7.4.2-24）であった。ラクナ梗塞の 1 例について、詳細を 2.7.4.7.2.1 (4)に示した。また、好中球減少症の 1 例の詳細を以下に示す。

8[redacted]歳男性：モリデュスタット投与開始 116 日後に、腹膜炎が発現したため、抗生剤（セファゾリン、セフタジジム）の腹腔内投与を開始した。モリデュスタット投与開始 143 日後に慢性腎臓病の悪化を認めたため、モリデュスタットを投与中止した。モリデュスタット投与開始 154 日後に好中球減少症が発現した。治験責任医師は治験薬との関連ありと判断した。治験依頼者は、被験者が添付文書に汎血球減少症及び無顆粒球症に対する注意喚起が記載されている抗生剤（セファゾリン、セフタジジム）、ネキシウム、フェキソフェナジン等の薬剤を含め多剤を併用しており、好中球減少症の発現に他剤が影響している可能性も否定できず、好中球減少症がモリデュ

スタットの投与中止後に発現していることも踏まえて、治験薬との関連なしと判断した。転帰は軽快となった。

表 2.7.4.2-23 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（試験 19353、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 22.0	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group N=49 (100%)	Untreated with ESAs in Molidustat group N=2 (100%)	Total N=51 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		17 (34.7%)	0	17 (33.3%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Neutropenia	好中球減少症	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Peritoneal cloudy effluent	腹膜透析排液混濁	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Generalised oedema	全身性浮腫	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (16.3%)	0	8 (15.7%)
Device related infection	医療機器関連感染	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Peritonitis	腹膜炎	5 (10.2%)	0	5 (9.8%)
Pneumonia	肺炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Wound infection	創傷感染	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Syncope	失神	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Pleural effusion	胸水	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/30

表 2.7.4.2-24 治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（試験 19353、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 22.0	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group N=49 (100%)	Untreated with ESAs in Molidustat group N=2 (100%)	Total N=51 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		2 (4.1%)	0	2 (3.9%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Neutropenia	好中球減少症	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/32

2.7.4.2.1.3.4 国内第Ⅲ相試験の併合解析

全 5 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析の SAF のモリデュスタット併合群（393 例）において、重篤な TEAE（死亡に至った TEAE を含む）は 28.8%（113 例）に認められた（表 2.7.4.2-2）。最もよくみられた重篤な TEAE は慢性腎臓病 7.4%（29 例）であり、次いで肺炎 2.0%（8 例）、シャント閉塞 1.8%（7 例）、動静脈瘻手術 1.5%（6 例）、並びに腹膜炎及びシャント狭窄が各 1.3%（5 例）に認められた（表 2.7.4.7-9）。

治験薬と関連のある重篤な TEAE は 1.0%（4 例）に認められた（表 2.7.4.2-2）。該当する事象は、間質性肺疾患が 0.5%（2 例）、並びに好中球減少症及びラクナ梗塞が各 0.3%（1 例）であった（表 2.7.4.7-10）。

実薬対照 3 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析の SAF のモリデュスタット併合群（317 例）及びダルベポエチン併合群（237 例）において、重篤な TEAE（死亡に至った TEAE を含む）はそれぞれ 29.3%（93 例）及び 26.6%（63 例）に認められ、両群で大きな差異はみられなかった（表 2.7.4.2-2）。モリデュスタット併合群で最もよくみられた重篤な TEAE は慢性腎臓病 8.2%（26 例）であり、次いで肺炎及びシャント閉塞が各 1.9%（6 例）、並びにシャント狭窄及び動静脈瘻手術が各 1.6%（5 例）に認められた。ダルベポエチン併合群で最もよくみられた重篤な TEAE は慢性腎臓病 6.8%（16 例）であり、次いで動静脈瘻手術が 3.8%（9 例）、大腸ポリープが 2.5%（6 例）及び肺炎が 2.1%（5 例）に認められた（表 2.7.4.7-9）。

治験薬と関連のある重篤な TEAE は、モリデュスタット併合群及びダルベポエチン併合群でそれぞれ 0.6%（2 例）及び 0.4%（1 例）に認められた（表 2.7.4.2-2）。モリデュスタット併合群でみられた治験薬と関連のある重篤な TEAE は間質性肺疾患 0.6%（2 例）、ダルベポエチン併合群では心突然死 0.4%（1 例）であった（表 2.7.4.7-10）。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を以下に示す。

2.7.4.2.1.4.1 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 SAF 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、治験薬の投与中止に至った TEAE は、全モリデュスタット群 8.9%（9 例）に認められ、プラセボ群では認められなかった（表 2.7.4.2-1）。全モリデュスタット群で 2 例以上に発現した投与中止に至った TEAE はなかった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.1/14）。全モリデュスタット群で投与中止に至った TEAE のうち、治験薬との関連ありと判断された事象は、心電図 QT 延長及び上腹部痛（各 1 例、1.0%）であった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.2/4）。

試験 19349（第Ⅲ相）

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）において、治験薬の投与中止に至った TEAE は、それぞれ 15.9%（13 例）及び 3.8%（3 例）に認められた（表 2.7.4.2-1）。治験薬の投与中止に至った TEAE のうち、2 例以上に発現した事象は、モリデュスタット群では間質性肺疾患〔2 例（2.4%）〕のみで、ダルベポエチン群では認められなかった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.1/20）。この結果は、試験 19349 が非盲検試験であり、治験薬が腎性貧血の標準治療であるダルベポエチンか否かがわかることで、治験責任（分担）医師にとって既に豊富な使用経験があるダルベポエチンと、新規の薬剤であるモリデュスタットの間で、治験薬の投与中止の判断に差が生じた可能性が考えられた。治験薬と関連のある投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット群で 7.3%（6 例）に認められた。該当する事象は、間質性肺疾患（2 例）、並びに心嚢液貯留、下痢、悪心、嘔吐、倦怠感、胸水及び蕁麻疹（各 1 例）であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.1/22）。

切替え維持試験

試験 15261（第Ⅱ相）

試験 15261 の SAF 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、治験薬の投与中止に至った TEAE はそれぞれ 10.9%（10 例）及び 6.3%（2 例）に認められ、両群で大きな差異はみられなかった（表 2.7.4.2-1）。全モリデュスタット群で 2 例以上に発現した投与中止に至った TEAE は、慢性腎臓病（3 例、3.3%）であった。ダルベポエチン群では 2 例以上に発現した投与中止に至った TEAE はなかった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/40）。投与中止に至った TEAE のうち、治験薬との関連ありと判断された事象は、全モリデュスタット群に認められた低ナトリウム血症及び不眠症（各 1 例、1.1%）であった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.2/4）。

試験 19350（第Ⅲ相）

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）において、治験薬の投与中止に至った TEAE はそれぞれ 9.8%（8 例）及び 7.3%（6 例）に認められた（表 2.7.4.2-1）。治験薬の投与中止に至った TEAE のうち、2 例以上に発現した事象は、モリデュスタット群では慢性腎臓病 3 例（3.7%）で、ダルベポエチン群では認められなかった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.1/20）。治験薬と関連のある投与中止に至った TEAE は、

モリデュスタット群 2 例（2.4%）及びダルベポエチン群 1 例（1.2%）に発現した。該当する事象は、モリデュスタット群では糖尿病網膜症、血圧上昇及び頭痛が各 1 例（血圧上昇及び頭痛は同一被験者に発現）であり、ダルベポエチン群では急性腎障害が 1 例であった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.1/22、Table 14.3.2/4）。

長期継続投与試験

試験 15653（第Ⅱ相）

試験 15653 の SAF 及び HbSS の併合集団のモリデュスタット群（118 例）及びダルベポエチン群（42 例）において、全試験期間（HbS Phase 及び Main Phase）を通した治験薬の投与中止に至った TEAE はそれぞれ 21.2%（25 例）及び 9.5%（4 例）に認められた（表 2.7.4.2-1）。投与中止に至った TEAE が認められた Phase は、モリデュスタット群では 25 例中 7 例が HbS Phase、18 例が Main Phase であり、ダルベポエチン群では 4 例すべて Main Phase であった（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.3.1/1、Table 14.3.1/2）。したがって、Main Phase の投与中止に至った TEAE の SAF における発現割合は、モリデュスタット群（103 例）で 17.5%（18 例）、ダルベポエチン群（41 例）で 9.8%（4 例）であった。Main Phase の投与中止に至った TEAE のうち、モリデュスタット群で最もよくみられた事象は慢性腎臓病 5.8%（6 例）であり、次いで心不全及びヘモグロビン減少が各 1.9%（2 例）に認められた。ダルベポエチン群では 2 例以上に発現した投与中止に至った TEAE はなかった（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.3.1/23）。また、Main Phase の投与中止に至った TEAE のうち、治験薬との関連ありと判断された事象は、モリデュスタット群では 1.9%（2 例）に認められたのに対し、ダルベポエチン群では認められなかった。モリデュスタット群で認められた、治験薬と関連のある、Main Phase の投与中止に至った TEAE は、心房頻脈及び腸管腺癌（各 1 例、1.0%）であった（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.3.1/27）。

モリデュスタットの投与期間の長期化に伴い、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合が増加又は新たな治験薬の投与中止に至った TEAE が発現する明らかな傾向はみられなかった。

ND 2 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析の 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、治験薬の投与中止に至った TEAE はそれぞれ 12.8%（21 例）及び 5.6%（9 例）に認められた。投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット併合群では慢性腎臓病の 4 例を除き、いずれも 1 又は 2 例での発現であり、ダルベポエチン群ではいずれも 1 又は 2 例での発現であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/12）。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、モリデュスタット併合群でダルベポエチン併合群と比べてわずかに高かったものの、特定の事象の発現割合が高い傾向はなかった。

治験薬と関連のある投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット併合群及びダルベポエチン併合群でそれぞれ 4.9%（8 例）及び 0.6%（1 例）に認められ、モリデュスタット併合群ではいずれも 1 又は 2 例での発現であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/14）。

2.7.4.2.1.4.2 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 の SAF のモリデュスタット群（25 例）において、治験薬の投与中止に至った TEAE は 12.0%（3 例）に認められた（表 2.7.4.2-1）。該当する事象は、貧血、シャント閉塞及び遠

隔転移を伴う胃癌が各 4.0%（1 例）であり、2 例以上に発現した事象はなかった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.1/19）。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.2/4）。なお、貧血の 1 例について、治験責任（分担）医師は中止理由を有害事象ではなく緊急治療と判断した。

切替え維持試験

試験 16208（第Ⅱ相）

試験 16208 の SAF 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、治験薬の投与中止に至った TEAE はそれぞれ 17.8%（28 例）及び 4.8%（2 例）に認められ、モリデュスタット群でダルベポエチン群と比べて高い傾向がみられた（表 2.7.4.2-1）。2 例以上に発現した投与中止に至った TEAE は、全モリデュスタット群ではヘモグロビン減少 7.0%（11 例）及び貧血 3.8%（6 例）であり、エポエチン群では認められなかった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.1/40）。投与中止に至った TEAE のうち、治験薬との関連ありと判断された事象は、全モリデュスタット群で認められたヘモグロビン減少（6 例、3.8%）、貧血（3 例、1.9%）、嘔吐、悪心、心電図 T 波逆転、低血圧、動悸及び倦怠感（各 1 例、0.6%）であり、エポエチン群では認められなかった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.2/4）。

試験 19352（第Ⅲ相）

試験 19352 の SAF のモリデュスタット群（153 例）において、治験薬の投与中止に至った TEAE は 8.5%（13 例）に認められ、ダルベポエチン群（76 例）では認められなかった（表 2.7.4.2-1）。治験薬の投与中止に至った TEAE のうち、モリデュスタット群の 2 例以上に発現した事象はなかったが（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.1/20）、SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の事象が 13 例中 6 例でみられ、心臓の良性新生物、乳癌、胃癌、前立腺癌、腎癌及び腫瘍炎症であった。それぞれの発現日は治験薬投与開始 113、270、74、260、180 及び 78 日目であった。乳癌、胃癌、前立腺癌、腎癌及び腫瘍炎症は重篤な TEAE であった。心臓の良性新生物のみ、非重篤であり程度は軽度であった（2.7.4.2.1.5.4.1、5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.2/4）。

治験薬と関連のある投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット群の 1 例（0.7%）に発現した薬疹のみであった（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.1/22）。

長期継続投与試験

試験 16209（第Ⅱ相）

試験 16209 の SAF のモリデュスタット群（57 例）及びエポエチン群（30 例）において、治験薬の投与中止に至った TEAE はそれぞれ 22.8%（13 例）及び 6.7%（2 例）に認められた（表 2.7.4.2-1）。2 例以上に発現した投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット群では貧血 5.3%（3 例）及び腸管虚血 3.5%（2 例）であり、エポエチン群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、モリデュスタット群でエポエチン群と比べて高かったが、特定の事象の発現割合が高くなる傾向はみられなかった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.3.1/13）。投与中止に至った TEAE のうち、治験薬との関連ありと判断された事象は、モリデュスタット群で認められた貧血及び腎性貧血（各 1 例、1.8%）であり、エポエチン群では認められなかった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.3.1.17）。

モリデュスタットの投与期間の長期化に伴い、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合が増加又は新たな治験薬の投与中止に至った TEAE が発現する明らかな傾向はみられなかった。

2.7.4.2.1.4.3 PD 患者を対象とした試験

試験 19353 の SAF のモリデュスタット群（51 例）の被験者全体集団において、治験薬の投与中止に至った TEAE は 19.6%（10 例）に認められた（表 2.7.4.2-1）。2 例以上でみられた投与中止に至った TEAE は腹膜炎 2 例（3.9%）であり、他の治験薬の投与中止に至った TEAE は各 1 例に発現した（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/20）。治験薬と関連のある投与中止に至った TEAE は 2 例（3.9%）に発現し、ラクナ梗塞及び発疹が各 1 例であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/22）。なお、腎性貧血の 1 例について、治験責任（分担）医師は中止理由を有害事象ではなく緊急治療と判断した。

2.7.4.2.1.4.4 国内第Ⅲ相試験の併合解析

全 5 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析の SAF のモリデュスタット併合群（393 例）において、治験薬の投与中止に至った TEAE は 12.0%（47 例）に認められたが、慢性腎臓病の 5 例を除き、いずれも 1 又は 2 例での発現であった（表 2.7.4.7-11）。

治験薬と関連のある投与中止に至った TEAE は 2.8%（11 例）に認められ、いずれも 1 又は 2 例での発現であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/13）。

実薬対照 3 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析の SAF のモリデュスタット併合群（317 例）及びダルベポエチン併合群（237 例）において、治験薬の投与中止に至った TEAE はそれぞれ 10.7%（34 例）及び 3.8%（9 例）に認められた。投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット併合群では慢性腎臓病の 4 例を除き、いずれも 1 又は 2 例での発現であり、ダルベポエチン併合群ではいずれも 1 又は 2 例での発現であった（表 2.7.4.7-11）。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、モリデュスタット併合群でダルベポエチン併合群と比べてわずかに高かったものの、特定の事象の発現割合が高い傾向はなかった。

治験薬と関連のある投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット併合群及びダルベポエチン併合群でそれぞれ 2.8%（9 例）及び 0.4%（1 例）に認められ、モリデュスタット併合群ではいずれも 1 又は 2 例での発現であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/13）。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

国内第Ⅲ相試験の各試験及び併合解析にて、カテゴリー別に定義した有害事象（2.7.4.1.1.2.1.2 及び 2.7.4.1.1.2.1.3）の発現状況を検討した。以下に、併合解析の結果を中心に要約する。

2.7.4.2.1.5.1 特に注目すべき有害事象として報告された事象

国内第Ⅲ相試験の「特に注目すべき有害事象」の定義（2.7.4.1.1.2.1.2）に合致して治験責任（分担）医師から報告され、中央判定委員により評価された治験薬投与後の有害事象のうち、特に注目すべき有害事象として報告された治験薬投与後の有害事象について、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析の結果は 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.2/1 に、ND 2 試験併合解析の結果は 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.2/2 に示した。特に注目すべき有害事象として報告された被験者の叙述は 2.7.4.7.2.1 に示す。

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析では、SAF のモリデュスタット併合群（393 例）において、特に注目すべき有害事象として報告された治験薬投与後の有害事象は 4.8%（19 例）に認められた。最もよくみられた事象は脳梗塞 1.3%（5 例）であり、次いで急性心筋梗塞及び不安定狭心症が 0.8%（3 例）、心筋梗塞が 0.5%（2 例）、その他の事象は各 1 例での発現であった。間質性肺疾患（1 例）及びラクナ梗塞（1 例）は治験薬との関連ありと判断された（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.2/41）。

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析では、SAF のモリデュスタット併合群（317 例）及びダルベポエチン併合群（237 例）において、特に注目すべき有害事象として報告された治験薬投与後の有害事象はそれぞれ 5.7%（18 例）及び 2.5%（6 例）に認められた。モリデュスタット併合群で最もよくみられた事象は脳梗塞 1.6%（5 例）であり、次いで急性心筋梗塞及び不安定狭心症が各 0.9%（3 例）、心筋梗塞が 0.6%（2 例）、その他の事象は各 1 例での発現であった。ダルベポエチン併合群で最もよくみられた事象は一過性脳虚血発作 0.8%（2 例）であり、その他の事象は各 1 例での発現であった。モリデュスタット併合群の間質性肺疾患（1 例）並びにダルベポエチン併合群の脳梗塞及び心突然死（各 1 例）は治験薬との関連ありと判断された（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.2/41）。

2.7.4.2.1.5.2 MACE

本項には、国内第Ⅲ相試験の「特に注目すべき有害事象」の定義（2.7.4.1.1.2.1.2）に合致して治験責任（分担）医師から報告され、中央判定委員が判定した治験薬投与後の有害事象のうち、MACE の定義に該当した事象（以下、治験薬投与後の MACE）について集計した結果を要約した。

また、国内第Ⅲ相試験の MACE に関する検討結果を補強する目的で、国際共同第Ⅱ相試験において CAC により判定された治験薬投与後の有害事象のうち、国際共同第Ⅱ相試験での MACE の定義（2.7.4.1.1.2.1.2）に該当した事象について、国際共同第Ⅱ相試験の ND 及び HD の長期継続投与試験併合解析の結果を 2.7.4.2.1.5.2.1 に含めた。

2.7.4.2.1.5.2.1 治験薬投与後の MACE

(1) 国際共同第Ⅱ相試験

ND 長期継続投与試験併合解析

国際共同第Ⅱ相試験の ND 長期継続投与試験併合解析の SAF のモリデュスタット長期併合群（193 例）及びダルベポエチン長期併合群（49 例）において、治験薬投与後の MACE はそれぞれ 4.1%（8 例）及び 6.1%（3 例）に認められた（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.2/100）。

HD 長期継続投与試験併合解析

国際共同第Ⅱ相試験の HD 長期継続投与試験併合解析の SAF のモリデュスタット長期併合群（157 例）及びエポエチン長期併合群（42 例）において、治験薬投与後の MACE はそれぞれ 7.6%（12 例）及び 4.8%（2 例）に認められた（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.2/101）。

(2) 国内第Ⅲ相試験

治験薬投与後の MACE について、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析の結果を表 2.7.4.2-25 に示す。ND2 試験併合解析における集計結果は 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.2/98 に示した。MACE を発現した被験者の叙述は 2.7.4.7.2.1 に示す。

全 5 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析では、SAF のモリデュスタット併合群（393 例）において、治験薬投与後の MACE は 3.8%（15 例）に認められた。MACE のカテゴリー別では、死亡（心血管死、又は原因不明の死亡）が 1.5%（6 例）、心筋梗塞が 1.0%（4 例）、虚血性脳卒中（虚血性脳卒中、又は梗塞後の出血性変化を伴う虚血性脳卒中）が 1.5%（6 例）に認められた（表 2.7.4.2-25）。

国内第Ⅲ相試験のうち、試験 19351 では「特に注目すべき有害事象」に該当する治験薬投与後の有害事象は認められず（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.2/1、14.3.2/2）、中央判定委員が判定した有害事象はなく、MACE に該当する有害事象も認められなかった。その他の試験において、治験薬投与後の MACE の発現割合は、試験 19349 ではモリデュスタット群 7.3%（6／82 例）及びダルベポエチン群 0.0%（0／79 例）（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 1.3/10）、試験 19350 ではモリデュスタット群 3.7%（3／82 例）及びダルベポエチン群 1.2%（1／82 例）（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.1/36）、試験 19352 ではモリデュスタット群 3.3%（5／153 例）及びダルベポエチン群 2.6%（2／76 例）（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.1/36）、試験 19353 では 2.0%（1／51 例）（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/36）であった。比較試験である、試験 19349 では MACE の発現割合は、モリデュスタット群でダルベポエチン群に比べて高く、試験 19350 ではやや高い傾向がみられたが、試験 19352 では同程度であった。

実薬対照 3 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析では、SAF のモリデュスタット併合群（317 例）及びダルベポエチン併合群（237 例）において、治験薬投与後の MACE はそれぞれ 4.4%（14 例）及び 1.3%（3 例）に認められた。MACE のカテゴリー別では、死亡（心血管死、又は原因不明の死亡）がモリデュスタット併合群に 1.9%（6 例）及びダルベポエチン併合群に 0.4%（1 例）、心筋梗塞がそれぞれ 1.3%（4 例）及び 0.0%（0 例）、虚血性脳卒中（虚血性脳卒中、又は梗塞後の出血性変化を伴う虚血性脳卒中）がそれぞれ 1.6%（5 例）及び 0.8%（2 例）に認められた（表 2.7.4.2-25）。

表 2.7.4.2-25 治験薬投与後の MACE（国内第Ⅲ相試験、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析、SAF）

Category by adjudicator Event by adjudicator		全 5 試験 Molidustat N=393 (100%)	実薬対照 3 試験 Molidustat N=317 (100%)	実薬対照 3 試験 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Number (%) of subjects with at least one MACE		15 (3.8%)	14 (4.4%)	3 (1.3%)
DEATH	死亡	6 (1.5%)	6 (1.9%)	1 (0.4%)
CARDIOVASCULAR DEATH	心血管死	3 (0.8%)	3 (0.9%)	1 (0.4%)
DEATH, UNDETERMINED	原因不明の死亡	3 (0.8%)	3 (0.9%)	0
MYOCARDIAL INFARCTION	心筋梗塞	4 (1.0%)	4 (1.3%)	0
MYOCARDIAL INFARCTION	心筋梗塞	4 (1.0%)	4 (1.3%)	0
STROKE / TIA	虚血性脳卒中	6 (1.5%)	5 (1.6%)	2 (0.8%)
ISCHEMIC STROKE	虚血性脳卒中	5 (1.3%)	4 (1.3%)	2 (0.8%)
ISCHEMIC STROKE WITH HEMORRHAGIC TRANSFORMATION	梗塞後の出血性変化を伴う虚血性脳卒中	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0

Major Adverse Cardiovascular Events:
<Phase III> Cardiovascular or undetermined death, Myocardial infarction, Unstable angina pectoris, Ischemic stroke (Ischemic stroke or Ischemic stroke with hemorrhagic transformation), Pulmonary thromboembolism, Acute limb Ischemia
<Phase II> Cardiovascular or unknown death, Serious AEs of Thromboembolic events (exclude TIA, Deep venous thrombosis)
Source: 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.2/97

発現直前のモリデュスタットの用量別の治験薬投与後の MACE について、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析の結果を 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.2/113 に、ND 2 試験併合解析の結果は 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.2/114 に示した。

治験薬投与後の MACE を発現直前の Hb 値別に集計し、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析の結果を 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.2/121 に、ND 2 試験併合解析における集計結果は 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.2/122 に示した。

治験薬投与後の MACE を発現直前の Hb 値上昇速度別に集計し、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析の結果を 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.2/129 に、ND 2 試験併合解析における集計結果は 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.2/130 に示した。

MACE のまとめ

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

試験 19349 において、モリデュスタット群でダルベポエチン群と比較して、MACE の発現割合が数値上高い傾向〔モリデュスタット群 7.3%（6／82 例）、ダルベポエチン群 0.0%（0／79 例）〕が認められたため、その原因について、心血管イベントのリスクファクターである、血圧、eGFR、低比重リポタンパク（LDL）、高比重リポタンパク（HDL）、HbA1C、C 反応性蛋白（CRP）等を比較検討した。ベースラインの収縮期血圧〔平均値±標準偏差（SD）（中央値）〕は、モリデュスタット群で 138.2±17.0（138.0）mmHg、ダルベポエチン群で 132.8±15.3（130.0）mmHg であり、モリデュスタット群で高い傾向にあった。MACE を発現した 6 例のベースラインの収縮期血圧は、91、113、133、148、135、141mmHg であり、6 例中 3 例の収縮期血圧は、全体集団の中央値（135.0mmHg）以上であった。ベースラインの eGFR〔平均値±SD（中央値）〕は、モリデュスタット群で 19.037±8.516（17.000）mL/min/1.73m^2、ダルベポエチン群で 22.241±12.005（19.000）mL/min/1.73m^2 であり、モリデュスタット群で低い傾向にあった。試験 19349 において、MACE を発現した 6 例のベースラインの eGFR は、13、32、8、10、11、21mL/min/1.73m^2 であり、6 例中 4 例の eGFR は、全体集団の中央値（18mL/min/1.73m^2）以下であった。ベースラインの CRP は、モリデュスタット群で 0.317±0.630（0.105）mg/dL、ダルベポエチン群で 0.149±0.242（0.070）mg/dL であり、モリデュスタット群で高い傾向にあった。試験 19349 において、MACE を発現した 6 例の CRP は、0.14、0.17、0.04、0.48、2.77、2.26mg/dL であり、6 例中 5 例の CRP は、全体集団の中央値（0.070mg/dL）以上であった。糖尿病性腎症の合併割合は、モリデュスタット群で 41.5%（34／82 例）、ダルベポエチン群で 26.6%（21／79 例）であり、モリデュスタット群で高い傾向にあった。試験 19349 において、MACE を発現した 6 例中 3 例で糖尿病性腎症が認められ、そのうち 2 例はインスリンによる治療が必要な症例だった。LDL、HDL、HbA1c 等については両群に明らかな差を認めなかった。以上より、試験 19349 において、MACE の発現割合に差が認められた要因として、無作為化はしているものの、リスクファクター（収縮期血圧、eGFR、CRP、糖尿病性腎症）の背景因子について、いずれもモリデュスタット群に MACE の発現リスクが高くなるような偏りが生じたことが、モリデュスタット群において MACE の発現割合が高い傾向になったことに影響した可能性は否定できないと考える。

なお、フェブキソスタットの安全対策[8)]について、2019 年 6 月に令和元年度第 4 回安全対策調査会が開催され、厚生労働省医薬安全対策課より資料が公表されている[9)]。海外の臨床試験でフェブキソスタットの心血管リスクが指摘され、米国では添付文書が改訂され、日本においても、添付文書の重要な基本的注意で、心血管疾患発現の注意喚起が追記された。このことから、試験 19349 及び試験 19350 において、心血管イベントの発現に差が認められた要因として、フェブキソスタットの MACE への影響についても検討した。試験 19349 及び試験 19350 のモリデュスタット群において、それぞれ MACE を発現した 6 例中 4 例及び 3 例中全症例がフェブキソスタットを内服しており、MACE 発現に関与した可能性は否定できないと考える。

ESA 治療による血栓症リスクの増加[10)]が、高用量の ESA に起因することが示唆されている[11,12)]が、HIF-PH 阻害薬で誘導される内因性エリスロポエチン（EPO）は、ESA と比較して EPO 濃度は低いことから[13)]、血栓症リスクが低いことが期待される。HIF-PH 阻害薬のロキサデュスタットにおいて、心血管イベントについて検討した海外第Ⅲ相試験結果が、2019 年 11 月に米国腎臓学会において、複合エンドポイント（死亡、心筋梗塞、脳卒中、入院を要する心不全、入院を要する不安定狭心症）について、非透析患者ではプラセボに対して、透析患者ではエポエチン アルファに対して、非劣性が検証されたことが報告されている。

国内第Ⅲ相試験の対象患者である ND 患者、HD 患者及び PD 患者は、心血管イベントの発現リスクが高く、死亡率も高い患者集団であるものの、モリデュスタット群での死亡に至った治験薬投与後の有害事象の発現割合は、国内の CKD 患者を対象としたコホート研究や ESA の治験成績と比較して、特段高いものではなく、想定される範囲内と考える（2.7.4.2.1.2）。

2.7.4.2.1.5.3 血栓に関する有害事象

本項には、国内第Ⅲ相試験で認められた血栓に関する治験薬投与後の有害事象について集計した結果を要約した。

また、国内第Ⅲ相試験の血栓に関する有害事象の検討結果を補強する目的で、国際共同第Ⅱ相試験で認められた血栓に関する治験薬投与後の有害事象について、国際共同第Ⅱ相試験の ND 及び HD の長期継続投与試験併合解析の結果を 2.7.4.2.1.5.3.1 に含めた。

2.7.4.2.1.5.3.1 血栓に関する治験薬投与後の有害事象

(1) 国際共同第Ⅱ相試験

ND 長期継続投与試験併合解析

国際共同第Ⅱ相試験の ND 長期継続投与試験併合解析の SAF のモリデュスタット長期併合群（193 例）及びダルベポエチン長期併合群（49 例）において、血栓に関する治験薬投与後の有害事象はそれぞれ 5.2%（10 例）及び 4.1%（2 例）に認められた。モリデュスタット長期併合群でみられた血栓に関する治験薬投与後の有害事象は、一過性脳虚血発作（2 例）のほかは、いずれの事象も 1 例での発現であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.3/3）。治験薬と関連のある血栓に関する治験薬投与後の有害事象は、モリデュスタット長期併合群及びダルベポエチン長期併合群いずれでも認められなかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.3/7）。

血栓に関する治験薬投与後の重篤な有害事象は、モリデュスタット長期併合群及びダルベポエチン長期併合群でそれぞれ 3.6%（7 例）及び 4.1%（2 例）に認められた。モリデュスタット長期併合群で認められた血栓に関する治験薬投与後の重篤な有害事象は、一過性脳虚血発作（1.0%、2 例）、並びにヘパリン起因性血小板減少症、急性心筋梗塞、心筋梗塞、頚動脈閉塞、虚血性脳卒中及び肺塞栓症（各 0.5%、1 例）であった。ダルベポエチン長期併合群で認められた血栓に関する治験薬投与後の重篤な有害事象は、急性心筋梗塞及び出血性卒中（各 2.0%、1 例）であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.3/11）。

HD 長期継続投与試験併合解析

国際共同第Ⅱ相試験の HD 長期継続投与試験併合解析の SAF のモリデュスタット長期併合群（157 例）及びエポエチン長期併合群（42 例）において、血栓に関する治験薬投与後の有害事象はそれぞれ 15.9%（25 例）及び 14.3%（6 例）に認められた。モリデュスタット長期併合群で最もよくみられた血栓に関する治験薬投与後の有害事象は、血管確保部位血栓 2.5%（4 例）であり、次いで急性心筋梗塞及び動静脈グラフト血栓症がともに 1.9%（3 例）、その他の事象はいずれも 1 又は 2 例での発現であった。エポエチン長期併合群で最もよくみられた血栓に関する治験薬投与後の有害事象は、動静脈瘻血栓症 7.1%（3 例）であり、その他の事象はいずれも 1 又は 2 例での発現であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.3/4）。治験薬と関連のある血栓に関する治験薬投与後の有害事象は、モリデュスタット長期併合群で 1.9%（3 例）に認められ、エポエチン長期併合群では認められなかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.3/8）。

血栓に関する治験薬投与後の重篤な有害事象は、モリデュスタット長期併合群及びエポエチン長期併合群でそれぞれ 7.6%（12 例）及び 7.1%（3 例）に認められた。モリデュスタット長期併合群で認められた血栓に関する治験薬投与後の重篤な有害事象は、急性心筋梗塞、大脳動脈塞栓症及び肺塞栓症が各 2 例、冠動脈閉塞、動静脈グラフト血栓症、シャント閉塞、血管確保部位血栓、脳血管発作、一過性脳虚血発作、医療機器閉塞及び深部静脈血栓症が各 1 例であった。エポエチン長期併合群で認められた血栓に関する治験薬投与後の重篤な有害事象は、脳梗塞が 2 例、

シャント血栓症及び末梢動脈閉塞性疾患が各 1 例であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.3/12）。

(2) 国内第Ⅲ相試験

血栓に関する治験薬投与後の有害事象について、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析の結果を表 2.7.4.2-26 に示す。ND2 試験併合解析における血栓に関する治験薬投与後の有害事象及び治験薬と関連のある血栓に関する治験薬投与の有害事象はそれぞれ 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.3/2 及び Table 1.3.2.3/6 に示した。

全 5 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析では、SAF のモリデュスタット併合群（393 例）において、血栓に関する治験薬投与後の有害事象は 7.6%（30 例）に認められた。最もよくみられた血栓に関する治験薬投与後の有害事象はシャント閉塞 2.8%（11 例）であり、次いで脳梗塞が 1.3%（5 例）、その他の事象はいずれも 1～3 例での発現であった（表 2.7.4.2-26）。治験薬と関連のある血栓に関する治験薬投与後の有害事象は、ラクナ梗塞（1 例）のみであった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.3/5）。

血栓に関する治験薬投与後の重篤な有害事象は 5.1%（20 例）に認められた。モリデュスタット併合群で認められた血栓に関する治験薬投与後の重篤な有害事象は、シャント閉塞（2.0%、8 例）、急性心筋梗塞、脳梗塞及び外科的血管シャント（各 0.8%、3 例）、心筋梗塞（0.5%、2 例）、並びに播種性血管内凝固、ラクナ梗塞及び鎖骨下静脈血栓症（各 0.3%、1 例）であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.3/9）。

国内第Ⅲ相試験の各試験における血栓に関する治験薬投与後の有害事象の発現割合は、試験 19349 ではモリデュスタット群 12.2%（10/82 例）及びダルベポエチン群 3.8%（3/79 例）（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.2/48）、試験 19350 ではモリデュスタット群 3.7%（3/82 例）及びダルベポエチン群 3.7%（3/82 例）（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.2/48）、試験 19351 では 4.0%（1/25 例）（5.3.5.2.1 PH-40447/Supplement 1 Table 1.2.1/32）、試験 19352 ではモリデュスタット群 8.5%（13/153 例）及びダルベポエチン群 7.9%（6/76 例）（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.2/48）、試験 19353 では 5.9%（3/51 例）（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.2/46）であった。

実薬対照 3 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析では、SAF のモリデュスタット併合群（317 例）及びダルベポエチン併合群（237 例）において、血栓に関する治験薬投与後の有害事象はそれぞれ 8.2%（26 例）及び 5.1%（12 例）に認められた。モリデュスタット併合群で最もよくみられた血栓に関する治験薬投与後の有害事象はシャント閉塞 2.8%（9 例）であり、次いで脳梗塞が 1.6%（5 例）、その他の事象はいずれも 1～3 例での発現であった。ダルベポエチン併合群で最もよくみられた血栓に関する治験薬投与後の有害事象は脳梗塞 1.3%（3 例）であり、その他の事象はいずれも 1 又は 2 例での発現であった（表 2.7.4.2-26）。治験薬と関連のある血栓に関する治験薬投与後の有害事象は、モリデュスタット併合群では認められず、ダルベポエチン併合群では脳梗塞（1 例）のみであった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.3/5）。

血栓に関する治験薬投与後の重篤な有害事象は、モリデュスタット併合群及びダルベポエチン併合群でそれぞれ 5.0%（16 例）及び 3.0%（7 例）に認められた。モリデュスタット併合群で認められた血栓に関する治験薬投与後の重篤な有害事象は、シャント閉塞（1.9%、6 例）、急性心筋梗塞及び脳梗塞（各 0.9%、3 例）、心筋梗塞及び外科的血管シャント（各 0.6%、2 例）、

並びに播種性血管内凝固（0.3%、1 例）であった。ダルベポエチン併合群で認められた血栓に関する治験薬投与後の重篤な有害事象は、外科的血管シャント及び末梢動脈閉塞性疾患（各 0.8%、2 例）、並びにシャント閉塞、脳梗塞及び一過性脳虚血発作（各 0.4%、1 例）であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.3/9）。

表 2.7.4.2-26 血栓に関する治験薬投与後の有害事象（国内第Ⅲ相試験、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 22.1	全 5 試験 Molidustat N=393 (100%)	実薬対照 3 試験 Molidustat N=317 (100%)	実薬対照 3 試験 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		30 (7.6%)	26 (8.2%)	12 (5.1%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管症	0	0	1 (0.4%)
Cardiac disorders	心臓障害	5 (1.3%)	5 (1.6%)	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	3 (0.8%)	3 (0.9%)	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Eye disorders	眼障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	11 (2.8%)	9 (2.8%)	2 (0.8%)
Shunt occlusion	シャント閉塞	11 (2.8%)	9 (2.8%)	2 (0.8%)
Shunt thrombosis	シャント血栓症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	8 (2.0%)	7 (2.2%)	5 (2.1%)
Cerebral infarction	脳梗塞	5 (1.3%)	5 (1.6%)	3 (1.3%)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	3 (0.8%)	2 (0.6%)	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	0	2 (0.8%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	3 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)
Surgical vascular shunt	外科的血管シャント	3 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)
Vascular disorders	血管障害	6 (1.5%)	5 (1.6%)	2 (0.8%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	3 (0.8%)	3 (0.9%)	2 (0.8%)
Subclavian vein thrombosis	鎖骨下静脈血栓症	1 (0.3%)	0	0

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Embolic and thrombotic events: "Embolic and thrombotic events (SMQ)" (code: 20000081)
Source: 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.3/1

血栓に関する治験薬投与後の有害事象及び治験薬と関連のある血栓に関する治験薬投与後の有害事象を発現直前のモリデュスタットの用量別に集計し、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析の結果を 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.3/17 及び Table 1.3.2/25 に、ND 2 試験併合解析における集計結果を 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.3/18 及び Table 1.3.2.3/26 に示した。

血栓に関する治験薬投与後の有害事象及び治験薬と関連のある血栓に関する治験薬投与後の有害事象を発現直前の Hb 値別に集計し、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析の結果を

5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.3/19 及び Table 1.3.2.3/27 に、ND 2 試験併合解析における集計結果を 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.3/20 及び Table 1.3.2.3/28 に示した。

血栓に関する治験薬投与後の有害事象及び治験薬と関連のある血栓に関する治験薬投与後の有害事象を発現直前の Hb 値上昇速度別に集計し、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析の結果を 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.3/21 及び Table 1.3.2.3/29 に、ND 2 試験併合解析における集計結果を 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.3/22 及び Table 1.3.2.3/30 に示した。

2.7.4.2.1.5.4 悪性腫瘍に関する有害事象

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

2.7.4.2.1.5.4.1 悪性腫瘍に関する治験薬投与後の有害事象

国内第Ⅲ相試験において、試験 19352 ではモリデュスタット群での悪性腫瘍の発現割合がダルベポエチン群と比べて数値としては大きかったものの差はわずかであり、他の試験においても、明らかな差は認められなかった。全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析においても、モリデュスタット併合群での悪性腫瘍の発現割合は、実薬対照 3 試験併合解析のダルベポエチン併合群と比べてやや高い傾向がみられたものの、各試験で報告された悪性腫瘍に関する治験薬投与後の有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された。各被験者の悪性腫瘍の発現日までのモリデュスタットの曝露期間が比較的短期間であること並びに非臨床試験では、モリデュスタットをマウス及びラットへ 2 年間経口投与した結果、がん原性は認められなかったことを考慮すると、モリデュスタットが発がんの原因となった可能性は否定的と考えられる。

国内第Ⅲ相試験の試験デザインが、悪性腫瘍の増悪に対するモリデュスタットの影響を評価できる試験としては計画されておらず、また、悪性腫瘍を有する被験者において悪性腫瘍の進行を評価するための臨床試験は倫理的に実施不可能であることから、モリデュスタットが悪性腫瘍の増悪に関与したかは不明である。

国内第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅱ相試験の結果からは、モリデュスタットの投与による VEGF 濃度への明らかな影響は認められなかった（2.7.4.3.6）。

以上より、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。

(1) 国際共同第Ⅱ相試験

ND 長期継続投与試験併合解析

国際共同第Ⅱ相試験の ND 長期継続投与試験併合解析の SAF のモリデュスタット長期併合群（193 例）及びダルベポエチン長期併合群（49 例）において、治験薬投与後に発現した悪性腫瘍に関する有害事象は、それぞれ 2.6%（5 例）及び 4.1%（2 例）に認められた。モリデュスタット長期併合群では皮膚有棘細胞癌が 2 例（1.0%）、その他の事象についてはいずれも 1 例での発現であった。ダルベポエチン長期併合群では肺の悪性新生物及び遠隔転移を伴う胃癌が各 1 例（2.0%）に発現した（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.7/3）。

HD 長期継続投与試験併合解析

国際共同第Ⅱ相試験の HD 長期継続投与試験併合解析の SAF のモリデュスタット長期併合群（157 例）及びエポエチン長期併合群（42 例）において、治験薬投与後に発現した悪性腫瘍に関する有害事象は、それぞれ 2.5%（4 例）及び 2.4%（1 例）に認められた。モリデュスタット長期併合群では、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、浸潤性乳管癌、遠隔転移を伴う腎細胞癌及び腎細胞癌が各 1 例（0.6%）に発現した。エポエチン長期併合群では、基底細胞癌が 1 例（2.4%）にのみ発現した(5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.7/4)。

(2) 国内第Ⅲ相試験

国内第Ⅲ相試験における、治験薬投与後に発現した悪性腫瘍（SMQ Malignant tumours）の発現割合を表 2.7.4.2-27、被験者の一覧を表 2.7.4.2-28 に示す。悪性腫瘍の発現割合は、試験 19352 では、モリデュスタット群 3.9%、ダルベポエチン群 1.3%であり、モリデュスタット群における発現割合が数値としては大きかったものの差はわずかであった。試験 19349 では、モリデュスタット群 1.2%及びダルベポエチン群 0.0%、試験 19350 では、モリデュスタット群及びダルベポエチン群で各 1.2%、試験 19351 では、モリデュスタット群 4.0%、試験 19353 では、モリデュスタット群 3.9%であった。すべての有害事象は、重篤であり、重症度は、軽度が 1 例、その他はいずれも中等度又は高度だった。治験薬の因果関係は、いずれの事象でも関連なしと判断された。

ND 2 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の 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、治験薬投与後に発現した悪性腫瘍に関する有害事象は、それぞれ 1.2%（2 例）及び 0.6%（1 例）に認められた（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.7/2）。モリデュスタット併合群では胃癌及び直腸癌が各 1 例で発現した。ダルベポエチン併合群では肝細胞癌が 1 例でのみ発現した。

全 5 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析では、SAF のモリデュスタット併合群（393 例）において、治験薬投与後に発現した悪性腫瘍に関する有害事象は 2.8%（11 例）に認められた（表 2.7.4.2-29）。胃癌及び腎癌が各 2 例（0.5%）、その他の事象についてはいずれも 1 例での発現であった。

実薬対照 3 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析では、SAF のモリデュスタット併合群（317 例）及びダルベポエチン併合群（237 例）において、治験薬投与後に発現した悪性腫瘍に関する有害事象は、それぞれ 2.5%（8 例）及び 0.8%（2 例）に認められた（表 2.7.4.2-29）。モリデュスタット併合群では、胃癌及び腎癌が各 2 例（0.6%）、並びに乳癌、前立腺癌、直腸癌及び腎細胞癌が各 1 例（0.3%）での発現であった。ダルベポエチン併合群では、結腸癌及び肝細胞癌が各 1 例（0.4%）に発現した。

表 2.7.4.2-27 治験薬投与後に発現した、悪性腫瘍（SMQ Malignant tumours）の発現割合（国内第Ⅲ相試験、SAF）

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

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

表 2.7.4.2-28 治験薬投与後に発現した、悪性腫瘍（SMQ Malignant tumours）の一覧（国内第Ⅲ相試験、SAF）

Study	Subject ID	Age/ Sex	MedDRA PT／ MedDRA-J	Relative to start day	発現直前 Hb (g/dL) 測定日	BL VEGF	PDV VEGF	EOF VEGF
モリデュスタット群								
19349 (ND-c)	[redacted]	7[redacted]/M	Gastric cancer／胃癌	10	10.3 Day 1	237.5	283	465.6
19350 (ND-m)	[redacted]	7[redacted]/M	Rectal cancer／直腸癌	144	10.0 Day 141	279.8	465.4	509.2
19351 (HD-c)	[redacted]	6[redacted]/M	Metastatic gastric cancer／遠隔転移を伴う胃癌	79	8.5 Day 56	429.3	1137.5	1173.4
19352 (HD-m)	[redacted]	8[redacted]/F	Gastric cancer／胃癌	74	10.9 Day 71	326.4	603.6	205.9
19352 (HD-m)	[redacted]	6[redacted]/M	Prostate cancer／前立腺癌	260	11.7 Day 254	194.8	226.9	336.8
19352 (HD-m)	[redacted]	6[redacted]/F	Breast cancer／乳癌	270	10.2 Day 267	393.1	517.9	508.5
19352 (HD-m)	[redacted]	6[redacted]/F	Renal cancer／腎癌	180	10.8 Day 169	175.6	439.9	148.2
19352 (HD-m)	[redacted]	8[redacted]/M	Renal cell carcinoma／腎細胞癌	190	9.1 Day 183	673.4	-	404.1
19352 (HD-m)	[redacted]	7[redacted]/F	Renal cancer／腎癌	156	9.7 Day 141	252.4	132.9	96.4
19353 (PD)	[redacted]	6[redacted]/F	Gastric cancer stage 0／胃癌第０期	130	11.0 Day 104	422.4	590.9	330.7
19353 (PD)	[redacted]	7[redacted]/M	Oesophageal adenocarcinoma／食道腺癌	260	12.9 Day 253	231.9	408.5*	194.9
ダルベポエチン群								
19350 (ND-m)	[redacted]	7[redacted]/M	Hepatocellular carcinoma／肝細胞癌	134	12.3 Day 114	581.1	605.6	1561
19352 (HD-m)	[redacted]	5[redacted]/M	Colon cancer／結腸癌	237	11.2 Day 232	365.7	333.3	-

BL: baseline, PDV: premature discontinuation visit, EOF: end of follow-up
Hb:g/dL, VEGF:pg/mL
MedDRA version: 試験 19349 ver. 22.0、試験 19350 ver. 22.1、試験 19351 ver. 21.1、試験 19352 ver. 22.1、試験 19353 ver. 22.0
Source: 5.3.5.1.9 PH-41089, 5.3.5.1.10 PH-41298, 5.3.5.1.11 PH-41299, 5.3.5.2.2 PH-40451: Listing 16.2.7/1, Listing 16.2.6/1, Listing 16.2.8.1.3/7, 5.3.5.2.1 PH-40447: Listing 16.2.7/1, Listing 16.2.6/1, Listing 16.2.8.1/9

表 2.7.4.2-29 治験薬投与後に発現した、悪性腫瘍（SMQ Malignant tumours）の発現割合
（国内第Ⅲ相試験、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 22.1	全 5 試験 Molidustat N=393 (100%)	実薬対照 3 試験 Molidustat N=317 (100%)	実薬対照 3 試験 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		11 (2.8%)	8 (2.5%)	2 (0.8%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	11 (2.8%)	8 (2.5%)	2 (0.8%)
Breast cancer	乳癌	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Colon cancer	結腸癌	0	0	1 (0.4%)
Gastric cancer	胃癌	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Gastric cancer stage 0	胃癌第０期	1 (0.3%)	0	0
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	0	0	1 (0.4%)
Metastatic gastric cancer	遠隔転移を伴う胃癌	1 (0.3%)	0	0
Oesophageal adenocarcinoma	食道腺癌	1 (0.3%)	0	0
Prostate cancer	前立腺癌	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Rectal cancer	直腸癌	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Renal cancer	腎癌	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Renal cell carcinoma	腎細胞癌	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term r any primary SOC.
Malignant tumours: "Malignant tumours (SMQ)" (code: 20000194)
Souce: 5.3.5.3.6 IA 52-1/Table 1.3.2.7/1

国内第Ⅲ相試験において、悪性腫瘍を発現した被験者における VEGF 濃度は、表 2.7.4.2-28 に示す。悪性腫瘍を発現した被験者における VEGF 濃度の推移と、試験全体の被験者における VEGF 濃度の推移（表 2.7.4.3-2）に明らかな違いは認められなかった。

なお、試験 19352 のモリデュスタット群の腎細胞癌（PT 名）を発現した 1 例について、36 週解析のデータベースロック後に治験責任（分担）医師は新たに他院での病理検査結果の情報を入手したところ、本所見は良性であった。本所見の医師報告名は right renal cell carcinoma から inflammatory tumor に変更され、52 週投与終了後の最終解析の悪性腫瘍（SMQ Malignant tumours）には含まれなかった。また、悪性腫瘍（SMQ Malignant tumours）には含まれていないが、試験 19352 のモリデュスタット群の SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」のうち、詳細不明の心臓新生物を発現した 1 例について、36 週解析のデータベースロック後に治験責任（分担）医師は新たに他院での病理検査結果の情報を入手し良性であることが判明した。この結果を踏まえ、cardiac tumor であった医師報告名は benign cardiac tumor に変更された。

2.7.4.2.1.5.5 眼に関する有害事象

モリデュスタットの作用機序として HIF 経路を活性化することから VEGF の発現を亢進する可能性がある。血管新生の亢進を介する眼疾患への影響を検討するため、治験薬投与後の眼に関する有害事象を評価した。

本項には、国内第Ⅲ相試験で治験責任（分担）医師により判定された眼に関する治験薬投与後の有害事象について集計した結果を要約した。

また、国内第Ⅲ相試験の眼に関する治験薬投与後の有害事象の検討結果を補強する目的で、国際共同第Ⅱ相試験で認められた眼に関する治験薬投与後の有害事象として、SOC が「眼障害」の治験薬投与後の有害事象及び眼に発症したと考えられる治験薬投与後の有害事象（結膜炎及び眼圧上昇）について、国際共同第Ⅱ相試験の ND 及び HD の長期継続投与試験併合解析の結果を 2.7.4.2.1.5.5.1 に示した。

更に、国内第Ⅲ相試験で実施した眼科医による眼科検査の結果を 2.7.4.2.1.5.5.2 に要約した。

2.7.4.2.1.5.5.1 眼に関する治験薬投与後の有害事象

(1) 国際共同第Ⅱ相試験

ND 長期継続投与試験併合解析

国際共同第Ⅱ相試験の ND 長期継続投与試験併合解析の SAF のモリデュスタット長期併合群（193 例）及びダルベポエチン長期併合群（49 例）において、眼に関する治験薬投与後の有害事象はそれぞれ 6.7%（13 例）及び 2.0%（1 例）に認められ、両群で大きな差異はみられなかった。モリデュスタット長期併合群で最もよくみられた眼に関する治験薬投与後の有害事象は白内障及び結膜炎の各 2.1%（4 例）であり、その他の事象は各 1 例での発現であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.4/3）。モリデュスタット長期併合群及びダルベポエチン長期併合群のいずれでも、治験薬と関連のある眼に関する治験薬投与後の有害事象は認められなかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.4/7）。

眼に関する治験薬投与後の有害事象の第 1～90、91～180、181～270、271～360 日及び 360 日超における発現割合は、モリデュスタット長期併合群でそれぞれ 1.6%（3／193 例）、0.6%（1／173 例）、0.0%（0／112 例）、4.3%（4／94 例）及び 4.7%（4／85 例）であった。モリデュスタット長期併合群では、第 360 日超に、加齢黄斑変性、結膜出血及び黄斑変性の初発が各 1 例に認められた。ダルベポエチン長期併合群で認められた 1 例は、第 360 日超に発現した白内障であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.4/11）。

HD 長期継続投与試験併合解析

国際共同第Ⅱ相試験の HD 長期継続投与試験併合解析の SAF のモリデュスタット長期併合群（157 例）及びエポエチン長期併合群（42 例）において、眼に関する治験薬投与後の有害事象はそれぞれ 7.0%（11 例）及び 9.5%（4 例）に認められ、両群で大きな差異はみられなかった。モリデュスタット長期併合群で最もよくみられた眼に関する治験薬投与後の有害事象は白内障 1.9%（3 例）、次いで結膜出血 1.3%（2 例）であり、その他の事象は各 1 例での発現であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.4/4）。モリデュスタット長期併合群及びエポエチン長期併合群のいずれでも、治験薬と関連のある眼に関する治験薬投与後の有害事象は認められなかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.4/8）。

眼に関する治験薬投与後の有害事象の第 1～90、91～180、181～270、271～360 日及び 360 日超における発現割合は、モリデュスタット長期併合群でそれぞれ 2.5%（4／157 例）、2.1%（3／140 例）、1.9%（1／52 例）、2.2%（1／46 例）及び 7.3%（3／41 例）であり、エポエチン長期併合群でそれぞれ 2.4%（1／42 例）、4.8%（2／42 例）、0.0%（0／31 例）、0.0%（0／28 例）及び 3.8%（1／26 例）であった。第 360 日超に初発が認められた事象は、モリデュスタット長期併合群で結膜出血（2 例）、エポエチン長期併合群で眼充血（1 例）であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.4/12）。

(2) 国内第Ⅲ相試験

国内第Ⅲ相試験の各試験における治験責任（分担）医師により判定された眼に関する治験薬投与後の有害事象の発現割合は、試験 19349 ではモリデュスタット群 22.0%（18／82 例）及びダルベポエチン群 32.9%（26／79 例）（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.1/4）、試験 19350 ではモリデュスタット群 23.2%（19／82 例）及びダルベポエチン群 23.2%（19／82 例）（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.1/4）、試験 19351 では 20.0%（5／25 例）（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.1/4）、試験 19352 ではモリデュスタット群 30.1%（46／153 例）及びダルベポエチン群 18.4%（14／76 例）（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.1/4）、試験 19353 では 23.5%（12／51 例）（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/4）であった。ND 患者を対象とした非盲検比較試験である試験 19349 では、モリデュスタット群と比べてダルベポエチン群で発現割合が高く、試験 19350 では、モリデュスタット群とダルベポエチン群の発現割合は同程度であった。HD 患者を対象とした二重盲検比較試験である試験 19352 では、他の試験と比べて全体の発現割合に大きな差異は認められなかったものの、モリデュスタット群でダルベポエチン群と比べて発現割合が高かった。また、単群試験である試験 19351（HD 患者対象）、試験 19353（PD 患者対象）の発現割合は、他の比較試験と比べて大きな差は認められなかった。

治験責任（分担）医師により判定された眼に関する治験薬投与後の有害事象について、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析の結果を表 2.7.4.2-30 に示す。ND 2 試験併合解析における眼に関する治験薬投与後の有害事象及び治験薬と関連のある眼に関する治験薬投与後の有害事象の集計結果はそれぞれ 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.4/2 及び Table 1.3.2.4/6 に示した。

全 5 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析では、SAF のモリデュスタット併合群（393 例）において、治験責任（分担）医師により判定された眼に関する治験薬投与後の有害事象は 26.2%（103 例）に認められた。最もよくみられた眼に関する治験薬投与後の有害事象は結膜炎 3.6%（14 例）であり、次いで白内障が 2.5%（10 例）、アレルギー性結膜炎、糖尿病網膜症、ドライアイ及び網膜出血が各 2.3%（9 例）、結膜出血が 2.0%（8 例）に認められた（表 2.7.4.2-30）。治験薬と関連のある眼に関する治験薬投与後の有害事象は 2.0%（8 例）に認められた。治験薬と関連のある眼に関する治験薬投与後の有害事象は、糖尿病網膜症及び網膜出血が各 2 例に認められたほかは、いずれも 1 例での発現であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.4/5）。

眼に関する治験薬投与後の有害事象の第 1～90、91～180、181～270、271～360 日及び 360 日超における発現割合は、モリデュスタット併合群でそれぞれ 7.1%（28／393 例）、9.9%（36／365 例、6.0%（20／331 例）、7.6%（22／291 例）及び 5.2%（12／233 例）であり、投与期間の長期化に伴い、発現割合が増加する傾向はみられなかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.4/9）。

実薬対照 3 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析では、SAF のモリデュスタット併合群（317 例）及びダルベポエチン併合群（237 例）において、治験責任（分担）医師により判定された眼に関する治験薬投与後の有害事象はそれぞれ 26.5%（84 例）及び 24.9%（59 例）に認められ、両群で大きな差はなかった。モリデュスタット併合群で 5 例以上に発現した眼に関する治験薬投与後の有害事象は結膜炎が 3.8%（12 例）、白内障が 3.2%（10 例）、アレルギー性結膜炎が 2.8%（9 例）、結膜出血、糖尿病網膜症及びドライアイが各 2.5%（8 例）、網膜出血が 1.9%（6 例）であった。ダルベポエチン併合群で 5 例以上に発現した眼に関する治験薬投与後の有害事象は白内障が 3.4%（8 例）、ドライアイが 3.0%（7 例）、アレルギー性結膜炎が 2.5%（6 例）、糖尿病網膜症が 2.1%（5 例）であった（表 2.7.4.2-30）。治験薬と関連のある眼に関する治験薬投与後の有害事象は、モリデュスタット併合群及びダルベポエチン併合群でそれぞれ 1.6%（5 例）及び 0.4%（1 例）に認められ、いずれも 1 又は 2 例での発現であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.4/5）。

眼に関する治験薬投与後の有害事象の第 1～90、91～180、181～270、271～360 日及び 360 日超における発現割合は、モリデュスタット併合群でそれぞれ 5.4%（17／317 例）、10.7%（32／299 例）、5.5%（15／273 例）、8.3%（21／254 例）及び 5.2%（12／232 例）であり、投与期間の長期化に伴い、発現割合が増加する傾向はみられなかった。ダルベポエチン併合群では、それぞれ 5.5%（13／237 例）、6.9%（16／231 例）、5.5%（12／220 例）、7.7%（16／208 例）及び 4.5%（9／201 例）であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.4/9）。

表 2.7.4.2-30 眼に関する治験薬投与後の有害事象（国内第Ⅲ相試験、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 22.1	全 5 試験 Molidustat N=393 (100%)	実薬対照 3 試験 Molidustat N=317 (100%)	実薬対照 3 試験 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		103 (26.2%)	84 (26.5%)	59 (24.9%)
Eye disorders	眼障害	90 (22.9%)	72 (22.7%)	54 (22.8%)
Angle closure glaucoma	閉塞隅角緑内障	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Asthenopia	眼精疲労	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)
Blepharitis	眼瞼炎	4 (1.0%)	2 (0.6%)	0
Borderline glaucoma	境界域緑内障	0	0	1 (0.4%)
Cataract	白内障	10 (2.5%)	10 (3.2%)	8 (3.4%)
Chalazion	霰粒腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Conjunctival deposit	結膜沈着物	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	8 (2.0%)	8 (2.5%)	4 (1.7%)
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	9 (2.3%)	9 (2.8%)	6 (2.5%)
Corneal erosion	角膜びらん	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0
Corneal opacity	角膜混濁	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Dacryostenosis acquired	後天性涙道狭窄	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Diabetic retinal oedema	糖尿病性網膜浮腫	0	0	1 (0.4%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	9 (2.3%)	8 (2.5%)	5 (2.1%)
Dry eye	ドライアイ	9 (2.3%)	8 (2.5%)	7 (3.0%)
Entropion	眼瞼内反	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Eye allergy	眼のアレルギー	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Eye discharge	眼脂	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)
Eye haemorrhage	眼出血	1 (0.3%)	0	0
Eye pain	眼痛	0	0	1 (0.4%)
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Eyelid rash	眼瞼発疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Glaucoma	緑内障	3 (0.8%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)
Keratitis	角膜炎	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0
Lacrimation increased	流涙増加	1 (0.3%)	0	0
Lenticular opacities	水晶体混濁	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Macular oedema	黄斑浮腫	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Macular pseudohole	黄斑偽円孔	1 (0.3%)	0	0
Normal tension glaucoma	正常眼圧緑内障	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Ocular hyperaemia	眼充血	3 (0.8%)	3 (0.9%)	2 (0.8%)
Ocular hypertension	高眼圧症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (1.7%)
Open angle glaucoma	開放隅角緑内障	0	0	1 (0.4%)
Optic disc haemorrhage	視神経乳頭出血	0	0	3 (1.3%)
Periorbital inflammation	眼窩周囲の炎症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	2 (0.5%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)
Punctate keratitis	点状角膜炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Retinal artery stenosis	網膜動脈狭窄	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Retinal detachment	網膜剥離	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)

表 2.7.4.2-30 眼に関する治験薬投与後の有害事象（国内第Ⅲ相試験、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 22.1	全 5 試験 Molidustat N=393 (100%)	実薬対照 3 試験 Molidustat N=317 (100%)	実薬対照 3 試験 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Retinal exudates	網膜滲出物	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	9 (2.3%)	6 (1.9%)	3 (1.3%)
Retinal tear	網膜裂孔	0	0	2 (0.8%)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Retinopathy hypertensive	高血圧性網膜症	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Rhegmatogenous retinal detachment	裂孔原性網膜剥離	0	0	1 (0.4%)
Trichiasis	睫毛乱生	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Uveitis	ぶどう膜炎	0	0	1 (0.4%)
Visual acuity reduced	視力低下	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Vitreous detachment	硝子体剥離	1 (0.3%)	0	0
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0	0	1 (0.4%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	0	1 (0.4%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	18 (4.6%)	16 (5.0%)	4 (1.7%)
Conjunctivitis	結膜炎	14 (3.6%)	12 (3.8%)	3 (1.3%)
Conjunctivitis bacterial	細菌性結膜炎	3 (0.8%)	3 (0.9%)	0
Hordeolum	麦粒腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (0.8%)	3 (0.9%)	1 (0.4%)
Eye contusion	眼挫傷	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Eye injury	眼外傷	0	0	1 (0.4%)
Injury corneal	角膜損傷	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Product issues	製品の問題	0	0	1 (0.4%)
Device dislocation	医療機器位置異常	0	0	1 (0.4%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.3%)
Cataract operation	白内障手術	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.3%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.4/1

眼に関する治験薬投与後の有害事象及び治験薬と関連のある眼に関する治験薬投与後の有害事象を、発現までのモリデュスタットの最高用量別に集計し、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析の結果を 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.4/13 及び Table 1.3.2.4/17 に、ND 2 試験併合解析の結果を 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.4/14 及び Table 1.3.2.4/18 に示した。

2.7.4.2.1.5.5.2 眼科医による眼科検査

国内第Ⅲ相試験で実施した眼科医による眼科検査結果について、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析の結果を表 2.7.4.2-31（眼底検査）、表 2.7.4.2-32（前眼部検査）及び表 2.7.4.2-33（眼圧測定）に示す。ND 2 試験併合解析における眼科医による眼科検査結果の要約を、5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.4/2（眼底検査）、5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.4/4（前眼部検査）及び 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.4/6（眼圧測定）に示した。

国内第Ⅲ相試験の各試験における眼圧の測定値の平均値及び範囲について、ベースラインから治験薬投与後の評価時〔第 24 週時（試験 19351）、第 36 週時（試験 19353）又は第 52 週時（試

験 19349、試験 19350 及び試験 19352）〕に、明らかな変化は認められなかった（表 2.7.4.2-34）。

国内第Ⅲ相試験の各試験における眼科医による眼科検査結果について、試験間で特記すべき違いはみられなかった〔試験 19349（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.5/18～22）、試験 19350（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.5/18～22）、試験 19351（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.5/18～22）、試験 19352（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.5/18～22）、試験 19353（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.5/18～22）〕。

全 5 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析では、SAF のモリデュスタット併合群（393 例）において、眼底検査（表 2.7.4.2-31）、前眼部検査（表 2.7.4.2-32）及び眼圧測定（表 2.7.4.2-33）のいずれの検査でも、眼科医により臨床的に意味がある異常と判断された被験者の割合にベースライン時とベースライン以降の評価時で大きな違いは認められなかった。

実薬対照 3 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析では、SAF のモリデュスタット併合群（317 例）及びダルベポエチン併合群（237 例）ともに、眼底検査（表 2.7.4.2-31）、前眼部検査（表 2.7.4.2-32）及び眼圧測定（表 2.7.4.2-33）のいずれの検査でも、眼科医により臨床的に意味がある異常と判断された被験者の割合にベースライン時とベースライン以降の評価時で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.2-31 眼科医による眼科検査結果—眼底検査（国内第Ⅲ相試験、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析、SAF）

全 5 試験

Actual treatment	Visit	n	Normal or normal variant	Abnormal Total	Abnormal	Abnormal, clinically significant
Molidustat (N=393)	Baseline	393 (100.0%)	186 (47.3%)	207 (52.7%)	3 (0.8%)	204 (51.9%)
	Week 24	289 (100.0%)	138 (47.8%)	151 (52.2%)	3 (1.0%)	148 (51.2%)
	Week 36	36 (100.0%)	20 (55.6%)	16 (44.4%)	1 (2.8%)	15 (41.7%)
	Week 52	225 (100.0%)	103 (45.8%)	122 (54.2%)	2 (0.9%)	120 (53.3%)
	PREMATURE DISCONTINUATION	88 (100.0%)	39 (44.3%)	49 (55.7%)	0	49 (55.7%)
	Worst interpretation after baseline visit	379 (100.0%)	174 (45.9%)	205 (54.1%)	2 (0.5%)	203 (53.6%)

Worst interpretation in both eyes
n: the number of subjects who has valid measurement
Source: 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.4/1

実薬対照 3 試験

Actual treatment	Visit	n	Normal or normal variant	Abnormal Total	Abnormal	Abnormal, clinically significant
Molidustat (N=317)	Baseline	317 (100.0%)	145 (45.7%)	172 (54.3%)	2 (0.6%)	170 (53.6%)
	Week 24	271 (100.0%)	130 (48.0%)	141 (52.0%)	3 (1.1%)	138 (50.9%)
	Week 52	225 (100.0%)	103 (45.8%)	122 (54.2%)	2 (0.9%)	120 (53.3%)
	PREMATURE DISCONTINUATION	68 (100.0%)	32 (47.1%)	36 (52.9%)	0	36 (52.9%)
	Worst interpretation after baseline visit	305 (100.0%)	139 (45.6%)	166 (54.4%)	1 (0.3%)	165 (54.1%)
Darbepoetin alfa (N=237)	Baseline	237 (100.0%)	127 (53.6%)	110 (46.4%)	2 (0.8%)	108 (45.6%)
	Week 24	215 (100.0%)	113 (52.6%)	102 (47.4%)	3 (1.4%)	99 (46.0%)
	Week 52	193 (100.0%)	98 (50.8%)	95 (49.2%)	2 (1.0%)	93 (48.2%)
	PREMATURE DISCONTINUATION	35 (100.0%)	20 (57.1%)	15 (42.9%)	1 (2.9%)	14 (40.0%)
	Worst interpretation after baseline visit	232 (100.0%)	118 (50.9%)	114 (49.1%)	2 (0.9%)	112 (48.3%)

Worst interpretation in both eyes
n: the number of subjects who has valid measurement
Source: 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.4/1

表 2.7.4.2-32 眼科医による眼科検査結果—前眼部検査（国内第Ⅲ相試験、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析、SAF）

全 5 試験

Actual treatment	Visit	n	Normal or normal variant	Abnormal Total	Abnormal	Abnormal, clinically significant
Molidustat (N=393)	Baseline	393 (100.0%)	227 (57.8%)	166 (42.2%)	1 (0.3%)	165 (42.0%)
	Week 24	289 (100.0%)	163 (56.4%)	126 (43.6%)	1 (0.3%)	125 (43.3%)
	Week 36	36 (100.0%)	24 (66.7%)	12 (33.3%)	0	12 (33.3%)
	Week 52	225 (100.0%)	123 (54.7%)	102 (45.3%)	2 (0.9%)	100 (44.4%)
	PREMATURE DISCONTINUATION	88 (100.0%)	54 (61.4%)	34 (38.6%)	0	34 (38.6%)
	Worst interpretation after baseline visit	379 (100.0%)	218 (57.5%)	161 (42.5%)	0	161 (42.5%)

Worst interpretation in both eyes
n: the number of subjects who has valid measurement
Source: 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.4/3

実薬対照 3 試験

Actual treatment	Visit	n	Normal or normal variant	Abnormal Total	Abnormal	Abnormal, clinically significant
Molidustat (N=317)	Baseline	317 (100.0%)	172 (54.3%)	145 (45.7%)	1 (0.3%)	144 (45.4%)
	Week 24	271 (100.0%)	151 (55.7%)	120 (44.3%)	1 (0.4%)	119 (43.9%)
	Week 52	225 (100.0%)	123 (54.7%)	102 (45.3%)	2 (0.9%)	100 (44.4%)
	PREMATURE DISCONTINUATION	68 (100.0%)	38 (55.9%)	30 (44.1%)	0	30 (44.1%)
	Worst interpretation after baseline visit	305 (100.0%)	166 (54.4%)	139 (45.6%)	0	139 (45.6%)
Darbepoetin alfa (N=237)	Baseline	237 (100.0%)	131 (55.3%)	106 (44.7%)	2 (0.8%)	104 (43.9%)
	Week 24	215 (100.0%)	122 (56.7%)	93 (43.3%)	2 (0.9%)	91 (42.3%)
	Week 52	193 (100.0%)	105 (54.4%)	88 (45.6%)	3 (1.6%)	85 (44.0%)
	PREMATURE DISCONTINUATION	35 (100.0%)	18 (51.4%)	17 (48.6%)	0	17 (48.6%)
	Worst interpretation after baseline visit	232 (100.0%)	125 (53.9%)	107 (46.1%)	3 (1.3%)	104 (44.8%)

Worst interpretation in both eyes
n: the number of subjects who has valid measurement
Source: 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.4/3

表 2.7.4.2-33 眼科医による眼科検査結果—眼圧測定（国内第Ⅲ相試験、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析、SAF）

全 5 試験

Actual treatment	Visit	n	missing	Normal or normal variant	Abnormal Total	Abnormal	Abnormal, clinically significant	Not assessable
Molidustat (N=393)	Baseline	393 (100.0%)	0	385 (98.0%)	8 (2.0%)	1 (0.3%)	7 (1.8%)	0
	Week 24	289 (100.0%)	0	283 (97.9%)	5 (1.7%)	0	5 (1.7%)	1 (0.3%)
	Week 36	36 (100.0%)	0	36 (100.0%)	0	0	0	0
	Week 52	225 (100.0%)	0	222 (98.7%)	3 (1.3%)	0	3 (1.3%)	0
	PREMATURE DISCONTINUATION	88 (100.0%)	0	87 (98.9%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0
	Worst interpretation after baseline visit	379 (100.0%)	1 (0.3%)	371 (97.9%)	7 (1.8%)	0	7 (1.8%)	0

Worst interpretation in both eyes
n: the number of subjects who has valid measurement
Source: 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.4/5

実薬対照 3 試験

Actual treatment	Visit	n	missing	Normal or normal variant	Abnormal Total	Abnormal, clinically significant	Not assessable
Molidustat (N=317)	Baseline	317 (100.0%)	0	312 (98.4%)	5 (1.6%)	5 (1.6%)	0
	Week 24	271 (100.0%)	0	267 (98.5%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)
	Week 52	225 (100.0%)	0	222 (98.7%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)	0
	PREMATURE DISCONTINUATION	68 (100.0%)	0	67 (98.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0
	Worst interpretation after baseline visit	305 (100.0%)	1 (0.3%)	299 (98.0%)	5 (1.6%)	5 (1.6%)	0
Darbepoetin alfa (N=237)	Baseline	237 (100.0%)	0	232 (97.9%)	5 (2.1%)	5 (2.1%)	0
	Week 24	215 (100.0%)	0	212 (98.6%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
	Week 52	193 (100.0%)	1 (0.5%)	188 (97.4%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	0
	PREMATURE DISCONTINUATION	35 (100.0%)	0	35 (100.0%)	0	0	0
	Worst interpretation after baseline visit	232 (100.0%)	1 (0.4%)	227 (97.8%)	5 (2.2%)	5 (2.2%)	0

Worst interpretation in both eyes
n: the number of subjects who has valid measurement
Souce : 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.4/5

表 2.7.4.2-34 眼科医による眼科検査結果―眼圧（mmHg）の要約統計量（国内第Ⅲ相試験、SAF）

		モリデュスタット群				ダルベポエチン群			
		ベースライン		投与後		ベースライン		投与後	
		n	Mean (SD) [Min-Max]	n	Mean (SD) [Min-Max]	n	Mean (SD) [Min-Max]	n	Mean (SD) [Min-Max]
19349	右眼	82	12.6 (3.1) [5-19]	53	12.0 (2.9) [6-20]	79	13.8 (5.1) [7-50]	65	13.6 (4.7) [6-37]
	左眼	82	13.2 (4.3) [6-40]	53	12.2 (2.7) [6-18]	79	13.2 (3.2) [4-21]	65	13.2 (2.9) [7-20]
19350	右眼	81	12.3 (2.8) [7-19]	57	11.9 (2.5) [6-18]	82	12.4 (3.0) [7-19]	62	12.2 (2.7) [6-19]
	左眼	82	12.4 (3.1) [7-21]	57	12.1 (2.6) [7-18]	82	12.6 (3.1) [7-21]	62	12.5 (3.4) [6-29]
19351	右眼	25	12.6 (2.2) [8-16]	18	12.6 (2.0) [9-16]	-	-	-	-
	左眼	25	13.2 (3.4) [7-23]	18	12.8 (2.8) [8-18]	-	-	-	-
19352	右眼	152	13.6 (3.0) [7-25]	115	12.9 (3.2) [5-21]	76	13.5 (3.7) [5-32]	65	13.2 (3.7) [6-32]
	左眼	153	13.4 (3.0) [2-21]	114	13.0 (3.1) [6-25]	76	13.2 (2.7) [7-20]	65	13.2 (2.7) [8-19]
19353	右眼	51	13.6 (2.9) [7-22]	36	13.4 (3.4) [8-22]	-	-	-	-
	左眼	51	13.6 (3.4) [8-24]	36	13.3 (3.2) [8-20]	-	-	-	-

Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.5/21, Table 14.3.5/22; 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.5/21, Table 14.3.5/22; 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.5/21, Table 14.3.5/22; 5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.5/21, Table 14.3.5/22; 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.5/21, Table 14.3.5/22

2.7.4.2.1.5.5.3 網膜出血

国内第Ⅲ相試験での HIF-PH 阻害薬による網膜への影響を検討するため、網膜出血に関する有害事象に着目し検討した。

網膜出血に関する有害事象として、網膜出血及び眼出血（PT 名）の発現割合を表 2.7.4.2-35 に示す。

網膜出血（PT 名）の TEAE の発現割合は、非盲検比較試験である試験 19349 でモリデュスタット群 2.4%（2／82 例）、ダルベポエチン群 3.8%（3／79 例）、試験 19350 でモリデュスタット群 1.2%（1／82 例）、ダルベポエチン群 0.0%（0／82 例）であり、二重盲検比較試験である試験 19352 でモリデュスタット群 1.3%（2／153 例）、ダルベポエチン群 0.0%（0／76 例）であった。単群試験である試験 19351 及び試験 19353 での網膜出血の TEAE では、それぞれ 4.0%（1／25 例）及び 2.0%（1／51 例）であった。

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

治験責任（分担）医師が治験薬との関連ありと判断した網膜出血の TEAE は、試験 19352 のモリデュスタット群で 1 例、眼出血は試験 19353 の 1 例であった。

なお、試験 19352 と試験 19353 では、TEAE 以外の治験薬投与後に発現した網膜出血がそれぞれの試験で各 1 例に報告されている。

表 2.7.4.2-35 網膜出血及び眼出血の TEAE の発現割合（国内第Ⅲ相試験、SAF）

	19349 (ND-c)		19350 (ND-m)		19351 (HD-c)	19352 (HD-m)		19353 (PD)
	Moli	DA	Moli	DA	Moli	Moli	DA	Moli
網膜出血	2/82 (2.4%)	3/79 (3.8%)	1/82 (1.2%)	0/82 (0%)	1/25 (4.0%)	2/153 (1.3%)	0/76 (0%)	1/51 (2.0%)
眼出血	0/82 (0%)	0/79 (0%)	0/82 (0%)	0/82 (0%)	0/25 (0%)	0/153 (0%)	0/76 (0%)	1※/51 (2.0%)

※治験実施施設への確認により出血部位は網膜と確認された。
DA: ダルベポエチン アルファ Moli: モリデュスタット
Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.1/7, 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.1/7, 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.1/7, 5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.1/7, 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/7

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析において、網膜出血に関する治験薬投与後の有害事象について、網膜出血既往の有無別での発現割合を表 2.7.4.2-36 に示す。網膜出血に関する治験薬投与後の有害事象を発現した被験者（10 例）の、網膜出血既往の有無別での発現割合は、既往ありで 0.3%（1 例）、既往なしで 2.3%（9 例）であり、網膜疾患既往の有無別では、既往ありで 1.0%（4 例）、既往なしで 1.5%（6 例）であった。また、治験薬投与後に網膜疾患を発現した被験者（27 例）の、網膜出血既往の有無別による発現割合は、既往ありで 0.5%（2 例）、既往なしで 6.4%（25 例）であり、網膜疾患既往の有無別では、既往ありで 4.3%（17 例）、既往なしで 2.5%（10 例）であった（5.3.5.3.7 IA 52w-2/Table /1）。

表 2.7.4.2-36 網膜出血に関する有害事象の、網膜出血既往の有無別での発現割合（国内第Ⅲ相試験、全 5 試験併合解析、SAF）

Shift table of Retinal hemorrhage before the start of study drug

				Before the start of study drug Retinal hemorrhage		
Visit		Actual Treatment		YES	NO	Total
After the start of study drug	Retinal hemorrhage	Molidustat	YES	1 (0.3%)	9 (2.3%)	10 (2.5%)
			NO	8 (2.0%)	375 (95.4%)	383 (97.5%)
			Total	9 (2.3%)	384 (97.7%)	393 (100.0%)

Source: 5.3.5.3.7 IA 52w-2/Table /1

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析において、網膜出血に関する治験薬投与後の有害事象について、網膜出血既往の有無別での発現割合を表 2.7.4.2-37 に示す。モリデュスタット併合群の網膜出血に関する治験薬投与後の有害事象を発現した被験者（6 例）の、網膜出血既往の有無別での発現割合は、既往ありで 0.3%（1 例）、既往なしで 1.6%（5 例）であり、網膜疾患既往の有無別では、既往ありで 0.9%（3 例）、既往なしで 0.9%（3 例）であった。また、治験薬投与後に網膜疾患を発現した被験者（20 例）の、網膜出血既往の有無別による発現割合は、既往ありで 0.6%（2 例）、既往なしで 5.7%（18 例）であり、網膜疾患既往の有無別では、既往ありで 4.4%（14 例）、既往なしで 1.9%（6 例）であった（5.3.5.3.7 IA 52w-2/Table /2）。

表 2.7.4.2-37 網膜出血に関する有害事象の、網膜出血既往の有無別での発現割合（国内第Ⅲ相試験、実薬対照 3 試験併合解析、SAF）

Shift table of Retinal hemorrhage before the start of study drug

Visit		Actual Treatment		Before the start of study drug Retinal hemorrhage YES	NO	Total
After the start of study drug	Retinal hemorrhage	Molidustat	YES	1 (0.3%)	5 (1.6%)	6 (1.9%)
			NO	8 (2.5%)	303 (95.6%)	311 (98.1%)
			Total	9 (2.8%)	308 (97.2%)	317 (100.0%)
		Darbepoetin alfa	YES	0	3 (1.3%)	3 (1.3%)
			NO	7 (3.0%)	227 (95.8%)	234 (98.7%)
			Total	7 (3.0%)	230 (97.0%)	237 (100.0%)

Source: 5.3.5.3.7 IA 52w-2/Table /2

各試験での治験薬投与後の網膜出血及び網膜疾患の、網膜出血既往の有無別及び網膜疾患既往の有無別での発現割合は 5.3.5.3.4 IA 36w-4/Table 1/69 及び Table 1/71、並びに 5.3.5.3.7 IA 52w-2/Table 1.4/1、Table 1.4/2 及び Table 1.4/3 に示す。

治験薬投与後に網膜出血に関する有害事象を発現した被験者の叙述を 2.7.4.7.2.2 に示す。ND 患者、HD 患者及び PD 患者での網膜出血の発現には、糖尿病、高血圧、眼疾患（糖尿病網膜症など）などの合併症や、Hb 値及び VEGF 値の上昇などがリスク因子として考えられる。そのため、網膜出血が発現した被験者に関して、これらのリスク因子と事象発現の関連を個別に評価した。

TEAE 以外の治験薬投与後に発現した網膜出血が、試験 19352 及び試験 19353 で各 1 例に報告されていることから、本項では TEAE として報告された被験者に加えて、これらの被験者の詳細も記載した。

国内第Ⅲ相試験では、表 2.7.4.3-2 に示す通り、いずれの試験においても治験薬投与前と比べて血中 VEGF 値が上昇する傾向を示し、モリデュスタット群でダルベポエチン群と比べて高かった。網膜出血が発現した被験者の血中 VEGF 値の治験薬投与前からの変化量は、それぞれの試験の全体の集団が示す傾向と大きな差は認められなかった。また、Hb 値や血圧の急激な上昇も、網膜出血が発現したすべての被験者で確認されなかった。合併症に関しては、すべての被験者で網膜出血のリスク因子と考えられる糖尿病、高血圧、眼疾患（糖尿病網膜症など）のいずれかを有していた。

網膜出血は、いずれの事象も軽度であった。また、処置が必要となる事象は存在せず、自然経過により回復した被験者や、その他の被験者についても事象発現からの経過により治験によるフォローアップの必要性は低いとされ、日常診療での経過観察となっている。

以上より、HIF-PH 阻害薬で危惧される VEGF の活性化などによる網膜への影響に関しては、ESA による治療と比較して大きな差異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。網膜出血に関する有害事象を発現したモリデュスタット群の 10 例中 4 例が糖尿病を合併し、高血圧はすべての被験者、糖尿病網膜症は 10 例中 2 例が合併症として有していた。そのため、ND 患者、HD 患者及び PD 患者の多くが有する糖尿病、高血圧、眼疾患（糖尿病網膜症など）などの合併症の寄与が高いと考えられる。

2.7.4.2.1.5.6 腎機能低下に関する有害事象

国内第Ⅲ相試験のうち、ND 患者を対象とした試験 19349 及び試験 19350 の 2 試験を対象に、腎機能低下に関する有害事象として、「急性腎不全（SMQ）」に含まれる有害事象、又は「慢性腎臓病（SMQ）」に含まれる有害事象〔ただし、腎性貧血に関する PT（腎性貧血、血中エリスロポエチン異常、及び血中エリスロポエチン減少）を除く〕の発現状況を検討した結果を以下に示す。

なお、試験 19349 及び試験 19350 では、探索的評価項目として、末期腎不全への移行（eGFR＜15mL/min/1.73m^2 又は維持透析の開始）、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 UACR）を評価した。これらのうち、腎機能に関する各パラメータの変化について検討した結果は 2.7.4.3.5 に示す。

2.7.4.2.1.5.6.1 腎機能低下に関する TEAE

国内第Ⅲ相試験の 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、腎機能低下に関する TEAE はそれぞれ 36.0%（59 例）及び 27.3%（44 例）に認められた。モリデュスタット併合群で最もよくみられた腎機能低下に関する TEAE は慢性腎臓病 18.9%（31 例）であり、次いで高カリウム血症が 7.3%（12 例）、急性腎障害が 2.4%（4 例）、その他の事象はいずれも 1～3 例での発現であった。ダルベポエチン併合群で最もよくみられた腎機能低下に関する TEAE は慢性腎臓病 10.6%（17 例）であり、次いで高カリウム血症が 9.9%（16 例）であった（表 2.7.4.7-12）。治験薬と関連のある腎機能低下に関する TEAE は、モリデュスタット併合群では認められず、ダルベポエチン併合群では急性腎障害（1 例）のみであった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.5/2）。腎機能低下に関する重篤な TEAE は、モリデュスタット併合群及びダルベポエチン併合群でそれぞれ 19.5%（32 例）及び 12.4%（20 例）に認められた。モリデュスタット併合群及びダルベポエチン併合群のいずれでも、最もよく認められた腎機能低下に関する重篤な TEAE は慢性腎臓病であり、発現割合はそれぞれ 15.9%（26 例）及び 9.9%（16 例）と、モリデュスタット併合群でダルベポエチン併合群と比べて高かった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.5/3）。ND 患者を対象とした試験 19349 及び試験 19350 では腎機能の客観的な判断が可能となるパラメータを測定した。これらのパラメータはいずれにおいてもモリデュスタット群でダルベポエチン群と比べて大きく悪化することはなく、試験デザインが非盲検であり、治験責任（分担）医師にとって既に豊富な使用経験があるダルベポエチンと、新規の薬剤であるモリデュスタットの間で、有害事象の判断に差が生じたことが考えられた。

測定したパラメータの要約統計量は試験 19349 及び試験 19350 で、UACR はそれぞれ 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.5.2/1 及び 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.5.2/1、血清クレアチニンはそれぞれ 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.5.2/2 及び 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.5.2/2、シスタチン C はそれぞれ 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.5.2/3 及び 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.5.2/3、eGFR はそれぞれ 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.5.2/4 及び 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.5.2/4 に示した。

国内第Ⅲ相 ND 患者対象の各試験における腎機能低下に関する TEAE の発現割合は、試験 19349 ではモリデュスタット群 36.6%（30／82 例）及びダルベポエチン群 27.8%（22／79 例）（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.2/64）、試験 19350 ではモリデュスタット群 35.4%（29／82 例）及びダルベポエチン群 26.8%（22／82 例）（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.2/64）であった。試験間で特記すべき違いはみられなかった。

腎機能低下に関する TEAE 及び治験薬と関連のある腎機能低下に関する TEAE を発現までの最高用量別に集計し、国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析の結果を 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table

1.3.2.5/4 及び Table 1.3.2.5/7 に示した。また、国内第Ⅲ相 ND 患者対象の各試験における結果を、試験 19349 では 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.2/68 及び Table 14.3.1.2/71、試験 19350 では 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.2/68 及び Table 14.3.1.2/71 に示した。

腎機能低下に関する TEAE 及び治験薬と関連のある腎機能低下に関する TEAE を発現直前の Hb 値別に集計し、国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析の結果を 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.5/5 及び Table 1.3.2.5/8 に示した。また、国内第Ⅲ相 ND 患者対象の各試験における結果を、試験 19349 では 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.2/69 及び Table 14.3.1.2/72、試験 19350 では 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.2/69 及び Table 14.3.1.2/72 に示した。

腎機能低下に関する TEAE 及び治験薬と関連のある腎機能低下に関する TEAE を発現直前の Hb 値上昇速度別に集計し、国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析の結果を 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.5/6 及び Table 1.3.2.5/9 に示した。また、国内第Ⅲ相 ND 患者対象の各試験における結果を、試験 19349 では 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.2/70 及び Table 14.3.1.2/73、試験 19350 では 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.2/70 及び Table 14.3.1.2/73 に示した。

2.7.4.2.1.5.7 血圧低下又は Hb 値低下に関する有害事象

2.7.4.2.1.5.7.1 血圧低下又は Hb 値低下に関する TEAE

血圧低下又は Hb 値低下に関する TEAE について、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析の結果を表 2.7.4.2-38 に示す。ND 2 試験併合解析における血圧低下又は Hb 値低下に関する TEAE 及び治験薬と関連のある血圧低下又は Hb 値低下に関する TEAE の集計結果はそれぞれ 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.1/2 及び Table 1.3.2.1/4 に示した。

全 5 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析では、SAF のモリデュスタット併合群（393 例）において、血圧低下又は Hb 値低下に関する TEAE は 11.7%（46 例）に認められた。最もよくみられた血圧低下又は Hb 値低下に関する TEAE は浮動性めまい 4.1%（16 例）であり、次いで処置による低血圧が 2.5%（10 例）、血圧低下及び低血圧が各 1.8%（7 例）、起立性低血圧が 1.3%（5 例）で、その他の事象はいずれも 1 又は 2 例での発現であった（表 2.7.4.2-38）。治験薬と関連のある血圧低下又は Hb 値低下に関する TEAE は、浮動性めまい（1 例）のみであった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.1/3）。

国内第Ⅲ相試験の各試験における血圧低下又は Hb 値低下に関する TEAE の発現割合は、試験 19349 ではモリデュスタット群 7.3%（6／82 例）及びダルベポエチン群 3.8%（3／79 例）（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.2/25）、試験 19350 ではモリデュスタット群 7.3%（6／82 例）及びダルベポエチン群 2.4%（2／82 例）（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.2/25）、試験 19351 では 8.0%（2／25 例）（5.3.5.2.1 PH-40447/Supplement 1 Table 1.2.1/22）、試験 19352 ではモリデュスタット群 17.0%（26／153 例）及びダルベポエチン群 19.7%（15／76 例）（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.2/25）、試験 19353 では 11.8%（6／51 例）（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.2/23）であった。

実薬対照 3 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析では、SAF のモリデュスタット併合群（317 例）及びダルベポエチン併合群（237 例）において、血圧低下又は Hb 値低下に関する TEAE はそれぞれ 12.0%（38 例）及び 8.4%（20 例）に認められ、両群で同程度であった。モリデュスタット併合群で最もよくみられた血圧低下又は Hb 値低下に関する TEAE は、浮動性めまいが 4.1%（13 例）

であり、次いで処置による低血圧が 3.2%（10 例）、低血圧が 1.9%（6 例）、血圧低下が 1.6%（5 例）、起立性低血圧が 1.3%（4 例）で、その他の事象はいずれも 1 例での発現であった。ダルベポエチン併合群で最もよくみられた血圧低下又は Hb 値低下に関する TEAE は、浮動性めまい 3.0%（7 例）であり、その他の事象はいずれも 1～3 例での発現であった（表 2.7.4.2-38）。治験薬と関連のある血圧低下又は Hb 値低下に関する TEAE は、モリデュスタット併合群では浮動性めまい（1 例）、ダルベポエチン併合群では体位性めまい（1 例）のみであった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.1/3）。

表 2.7.4.2-38 血圧低下又は Hb 値低下に関する TEAE（国内第Ⅲ相試験、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 22.1	全 5 試験 Molidustat N=393 (100%)	実薬対照 3 試験 Molidustat N=317 (100%)	実薬対照 3 試験 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		46 (11.7%)	38 (12.0%)	20 (8.4%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	1 (0.4%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	0	1 (0.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	10 (2.5%)	10 (3.2%)	3 (1.3%)
Procedural hypotension	処置による低血圧	10 (2.5%)	10 (3.2%)	3 (1.3%)
Investigations	臨床検査	7 (1.8%)	5 (1.6%)	0
Blood pressure decreased	血圧低下	7 (1.8%)	5 (1.6%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	19 (4.8%)	15 (4.7%)	12 (5.1%)
Dizziness	浮動性めまい	16 (4.1%)	13 (4.1%)	7 (3.0%)
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	1 (0.4%)
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Syncope	失神	2 (0.5%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)
Vascular disorders	血管障害	12 (3.1%)	10 (3.2%)	4 (1.7%)
Hypotension	低血圧	7 (1.8%)	6 (1.9%)	3 (1.3%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	5 (1.3%)	4 (1.3%)	1 (0.4%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Hypotension or decrease in Hb level: Project Bayer MedDRA query (PBMQ) "Specific clinical outcome of renal anemia and hypotension (Molidustat)" (code: SMQ_1689)
Source: 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.1/1

血圧低下又は Hb 値低下に関する TEAE 及び治験薬と関連のある血圧低下又は Hb 値低下に関する TEAE を発現直前のモリデュスタットの用量別に集計し、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析の結果を 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.1/5 及び Table 1.3.2.1/11 に、ND 2 試験併合解析における集計結果を 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.1/6 及び Table 1.3.2.1/12 に示した。

血圧低下又は Hb 値低下に関する TEAE 及び治験薬と関連のある血圧低下又は Hb 値低下に関する TEAE を発現直前の Hb 値別に集計し、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析の結果を 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.1/7 及び Table 1.3.2.1/13 に、ND 2 試験併合解析における集計結果を 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.1/8 及び Table 1.3.2.1/14 に示した。

血圧低下又は Hb 値低下に関する TEAE 及び治験薬と関連のある血圧低下又は Hb 値低下に関する TEAE を発現直前の Hb 値上昇速度別に集計し、全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析の結果を 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.1/9 及び Table 1.3.2.1/15 に、ND 2 試験併合解析における集計結果を 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.1/10 及び Table 1.3.2.1/16 に示した。

2.7.4.2.1.6 有害事象の部分集団解析

国内第Ⅲ相試験の各試験及び併合解析にて、背景因子による部分集団解析（2.7.4.1.1.2.4）を実施した。以下に、併合解析の結果を中心に要約する。なお、ベースライン時のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の値による部分集団解析の結果は 2.7.4.5.1.9 に示す。

国内第Ⅲ相試験の各試験における TEAE の背景因子別の部分集団解析の結果は、試験 19349（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.1/5、Table 14.3.1.1/11、Table 14.3.1.1/17）、試験 19350（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.1/5、Table 14.3.1.1/11、Table 14.3.1.1/17）、試験 19351（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.1/5、Table 14.3.1/11、Table 14.3.1/16）、試験 19352（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.1/5、Table 14.3.1.1/11、Table 14.3.1.1/17）、試験 19353（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/5、Table 14.3.1.1/11、Table 14.3.1.1/17）に示した。

2.7.4.2.1.6.1 年齢

ND 2 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析では、SAF における TEAE の年齢別の発現割合は、モリデュスタット併合群（164 例）では 65 歳未満 100.0%（38／38 例）、65 歳以上 91.3%（115／126 例）であり、ダルベポエチン併合群（161 例）では 65 歳未満 100.0%（33／33 例）、65 歳以上 93.8%（120／128 例）であった。また、モリデュスタット併合群では 75 歳未満 93.0%（93／100 例）、75 歳以上 93.8%（60／64 例）であり、ダルベポエチン併合群では 75 歳未満 97.7%（86／88 例）、75 歳以上 91.8%（67／73 例）であった。65 歳未満と 65 歳以上で発現割合の差が 5%以上であった TEAE（発現例数の差が 1 例以下のものは除く）は、モリデュスタット併合群では、上咽頭炎〔65 歳未満 50.0%（19／38 例）、65 歳以上 27.8%（35／126 例）；以下同順〕、慢性腎臓病〔7.9%（3／38 例）、22.2%（28／126 例）〕、背部痛〔15.8%（6／38 例）、6.3%（8／126 例）〕、肺炎〔10.5%（4／38 例）、4.8%（6／126 例）〕、挫傷〔2.6%（1／38 例）、8.7%（11／126 例）〕、高カリウム血症〔2.6%（1／38 例）、8.7%（11／126 例）〕、低血糖〔0.0%（0／38 例）、7.9%（10／126 例）〕及び上腹部痛〔5.3%（2／38 例）、0.0%（0／126 例）〕であり、ダルベポエチン併合群では、上咽頭炎〔39.4%（13／33 例）、32.0%（41／128 例）〕、慢性腎臓病〔18.2%（6／33 例）、8.6%（11／128 例）〕、便秘〔3.0%（1／33 例）、10.9%（14／128 例）〕及び咽頭炎〔9.1%（3／33 例）、0.0%（0／128 例）〕であった。その他の事象の発現割合は 65 歳未満と 65 歳以上で大きな違いはなかった。75 歳未満と 75 歳以上で発現割合の差が 5%以上であった TEAE（発現例数の差が 1 例以下のものは除く）は、モリデュスタット併合群では、上咽頭炎〔35.0%（35／100 例）、29.7%（19／64 例）〕、挫傷〔2.0%（2／100 例）、15.6%（10／64 例）〕、気管支炎〔0.0%（0／100 例）、9.4%（6／64 例）〕、高血圧〔9.0%（9／100 例）、1.6%（1／64 例）〕、アレルギー性結膜炎〔1.0%（1／100 例）、7.8%（5／64 例）〕、皮膚擦過傷〔0.0%（0／100 例）、7.8%（5／64 例）〕、白内障〔1.0%（1／100 例）、6.3%（4／64 例）〕、鉄欠乏〔1.0%（1／100 例）、6.3%（4／64 例）〕及び動静脈瘻手術〔5.0%（5／100 例）、0.0%（0／64 例）〕であり、ダルベポエチン併合群では、上咽頭炎〔40.9%（36／88 例）、24.7%（18／73 例）〕、便秘〔4.5%（4／88 例）、15.1%（11／73 例）〕、動静脈瘻手術〔8.0%（7／88 例）、2.7%（2／73 例）〕、悪心〔6.8%（6／88 例）、1.4%（1／73 例）〕、そう痒症〔1.1%（1／88 例）、6.8%（5／73 例）〕及び鉄欠乏性貧血〔0.0%（0／88 例）、6.8%（5／73 例）〕であった。そ

の他の事象の発現割合は 75 歳未満と 75 歳以上で大きな違いはなかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/64、Table 1.3.1/66）。

治験薬と関連のある TEAE の年齢別の発現割合は、モリデュスタット併合群では 65 歳未満 7.9%（3／38 例）、65 歳以上 15.1%（19／126 例）であり、ダルベポエチン併合群では 65 歳未満 6.1%（2／33 例）、65 歳以上 1.6%（2／128 例）であった。また、モリデュスタット併合群では 75 歳未満 12.0%（12／100 例）、75 歳以上 15.6%（10／64 例）であり、ダルベポエチン併合群では 75 歳未満 2.3%（2／88 例）、75 歳以上 2.7%（2／73 例）であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/64）。

全 5 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析では、SAF のモリデュスタット併合群（393 例）における TEAE の年齢別の発現割合は、65 歳未満 95.3%（123／129 例）、65 歳以上 93.6%（247／264 例）であり、75 歳未満 93.6%（263／281 例）、75 歳以上 95.5%（107／112 例）であった。65 歳未満と 65 歳以上で発現割合の差が 5%以上であった TEAE は、上咽頭炎〔65 歳未満 45.7%（59／129 例）、65 歳以上 34.5%（91／264 例）；以下同順〕及び慢性腎臓病〔3.9%（5／129 例）、11.0%（29／264 例）〕であり、その他の事象の発現割合は 65 歳未満と 65 歳以上で大きな違いはなかった。75 歳未満と 75 歳以上で発現割合の差が 5%以上であった TEAE は、上咽頭炎〔75 歳未満 40.6%（114／281 例）、75 歳以上 32.1%（36／112 例）；以下同順〕、挫傷〔5.3%（15／281 例）、15.2%（17／112 例）〕、慢性腎臓病〔7.1%（20／281 例）、12.5%（14／112 例）〕及び皮膚擦過傷〔1.8%（5／281 例）、8.0%（9／112 例）〕であった。その他の事象の発現割合は 75 歳未満と 75 歳以上で大きな違いはなかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/63、Table 1.3.1/65）。

治験薬と関連のある TEAE の年齢別の発現割合は、65 歳未満 10.9%（14／129 例）、65 歳以上 10.6%（28／264 例）であり、75 歳未満 10.3%（29／281 例）、75 歳以上 11.6%（13／112 例）であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/63）。

実薬対照 3 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析では、SAF における TEAE の年齢別の発現割合は、モリデュスタット併合群（317 例）では 65 歳未満 93.8%（90／96 例）、65 歳以上 94.6%（209／221 例）であり、ダルベポエチン併合群（237 例）では 65 歳未満 97.0%（65／67 例）、65 歳以上 94.1%（160／170 例）であった。また、モリデュスタット併合群では 75 歳未満 93.5%（203／217 例）、75 歳以上 96.0%（96／100 例）であり、ダルベポエチン併合群では 75 歳未満 96.0%（144／150 例）、75 歳以上 93.1%（81／87 例）であった。65 歳未満と 65 歳以上で発現割合の差が 5%以上であった TEAE は、モリデュスタット併合群では、上咽頭炎〔65 歳未満 50.0%（48／96 例）、65 歳以上 36.7%（81／221 例）；以下同順〕及び慢性腎臓病〔3.1%（3／96 例）、12.7%（28／221 例）〕であり、ダルベポエチン併合群では、上咽頭炎〔49.3%（33／67 例）、37.1%（63／170 例）〕、悪心〔14.9%（10／67 例）、4.7%（8／170 例）〕、便秘〔4.5%（3／67 例）、10.6%（18／170 例）〕、高カリウム血症〔3.0%（2／67 例）、10.6%（18／170 例）〕及び頭痛〔7.5%（5／67 例）、1.8%（3／170 例）〕であった。その他の事象の発現割合は 65 歳未満と 65 歳以上で大きな違いはなかった。75 歳未満と 75 歳以上で発現割合の差が 5%以上であった TEAE は、モリデュスタット併合群では、上咽頭炎〔75 歳未満 44.2%（96／217 例）、75 歳以上 33.0%（33／100 例）；以下同順〕、挫傷〔6.5%（14／217 例）、16.0%（16／100 例）〕、皮膚擦過傷〔1.8%（4／217 例）、8.0%（8／100 例）〕、結膜炎〔1.4%（3／217 例）、7.0%（7／100 例）〕及び気管支炎〔0.5%（1／217 例）、7.0%（7／100 例）〕であり、ダルベポエチン併合群では、上咽頭炎〔46.7%（70／150 例）、29.9%（26／87 例）〕、便秘〔5.3%（8／150 例）、14.9%（13／87 例）〕、悪心〔10.0%（15／150 例）、

3.4%（3／87 例）〕、齲歯〔7.3%（11／150 例）、2.3%（2／87 例）〕、鉄欠乏性貧血〔0.7%（1／150 例）、5.7%（5／87 例）〕及び頭痛〔5.3%（8／150 例）、0.0%（0／87 例）〕であった。その他の事象の発現割合は 75 歳未満と 75 歳以上で大きな違いはなかった（5.3.5.3.6 IA 52w-１/Table 1.3.1/63、Table 1.3.1/65）。

治験薬と関連のある TEAE の年齢別の発現割合は、モリデュスタット併合群では 65 歳未満 8.3%（8／96 例）、65 歳以上 10.0%（22／221 例）であり、ダルベポエチン併合群では 65 歳未満 9.0%（6／67 例）、65 歳以上 1.8%（3／170 例）であった。また、モリデュスタット併合群では 75 歳未満 8.8%（19／217 例）、75 歳以上 11.0%（11／100 例）であり、ダルベポエチン併合群では 75 歳未満 4.7%（7／150 例）、75 歳以上 2.3%（2／87 例）であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/63）。

2.7.4.2.1.6.2　　性別

ND 2 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析では、SAF における TEAE の性別の発現割合は、モリデュスタット併合群（164 例）では男性 92.6%（88／95 例）、女性 94.2%（65／69 例）であり、ダルベポエチン併合群（161 例）では男性 94.2%（97／103 例）、女性 96.6%（56／58 例）であった。男性と女性で発現割合の差が 5%以上であった TEAE は、モリデュスタット併合群では上咽頭炎〔男性 27.4%（26／95 例）、女性 40.6%（28／69 例）；以下同順〕、慢性腎臓病〔22.1%（21／95 例）、14.5%（10／69 例）〕、末梢性浮腫〔4.2%（4／95 例）、10.1%（7／69 例）〕、高血圧〔3.2%（3／95 例）、10.1%（7／69 例）〕、高カリウム血症〔9.5%（9／95 例）、4.3%（3／69 例）〕、肺炎〔8.4%（8／95 例）、2.9%（2／69 例）〕、嘔吐〔2.1%（2／95 例）、7.2%（5／69 例）〕、関節痛〔1.1%（1／95 例）、7.2%（5／69 例）〕、頭痛〔0.0%（0／95 例）、7.2%（5／69 例）〕及び糖尿病網膜症〔0.0%（0／95 例）、5.8%（4／69 例）〕であった。ダルベポエチン併合群では上咽頭炎〔31.1%（32／103 例）、37.9%（22／58 例）〕、高カリウム血症〔5.8%（6／103 例）、17.2%（10／58 例）〕、慢性腎臓病〔12.6%（13／103 例）、6.9%（4／58 例）〕、アレルギー性結膜炎〔1.9%（2／103 例）、6.9%（4／58 例）〕、変形性関節症〔1.9%（2／103 例）、6.9%（4／58 例）〕、膀胱炎〔0.0%（0／103 例）、6.9%（4／58 例）〕、白内障〔6.8%（7／103 例）、1.7%（1／58 例）〕、十二指腸炎〔0.0%（0／103 例）、5.2%（3／58 例）〕及び接触皮膚炎〔0.0%（0／103 例）、5.2%（3／58 例）〕であった。その他の事象の発現割合は男性と女性で大きな違いはなかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/64、Table 1.3.1/66）。

治験薬と関連のある TEAE の性別の発現割合は、モリデュスタット併合群では男性 10.5%（10／95 例）、女性 17.4%（12／69 例）であり、ダルベポエチン併合群では男性 3.9%（4／103 例）、女性 0.0%（0／58 例）であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/64）。

全 5 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析では、SAF のモリデュスタット併合群（393 例）における TEAE の性別の発現割合は、男性 94.4%（220／233 例）、女性 93.8%（150／160 例）であった。男性と女性で発現割合の差が 5%以上であった TEAE は、上咽頭炎〔男性 35.2%（82／233 例）、女性 42.5%（68／160 例）；以下同順〕、インフルエンザ〔7.7%（18／233 例）、1.9%（3／160 例）〕及び高血圧〔2.1%（5／233 例）、7.5%（12／160 例）〕であり、その他の事象の発現割合は男性と女性で大きな違いはなかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/63、Table 1.3.1/65）。

治験薬と関連のある TEAE の性別の発現割合は、男性 10.3%（24／233 例）、女性 11.3%（18／160 例）であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/63）。

実薬対照 3 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析では、SAF における TEAE の性別の発現割合は、モリデュスタット併合群（317 例）では男性 95.2%（177／186 例）、女性 93.1%（122／131 例）であり、ダルベポエチン併合群（237 例）では男性 94.1%（143／152 例）、女性 96.5%（82／85 例）であった。男性と女性で発現割合の差が 5%以上であった TEAE は、モリデュスタット併合群では上咽頭炎〔男性 38.2%（71／186 例）、女性 44.3%（58／131 例）；以下同順〕、インフルエンザ〔8.6%（16／186 例）、2.3%（3／131 例）〕、高血圧〔2.2%（4／186 例）、7.6%（10／131 例）〕、浮動性めまい〔1.6%（3／186 例）、7.6%（10／131 例）〕及び頭痛〔1.1%（2／186 例）、6.1%（8／131 例）〕であり、ダルベポエチン併合群では上咽頭炎〔37.5%（57／152 例）、45.9%（39／85 例）〕、高カリウム血症〔5.9%（9／152 例）、12.9%（11／85 例）〕、筋痙縮〔2.6%（4／152 例）、9.4%（8／85 例）〕及び膀胱炎〔0.0%（0／152 例）、7.1%（6／85 例）〕であり、その他の事象の発現割合は男性と女性で大きな違いはなかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/63、Table 1.3.1/65）。

治験薬と関連のある TEAE の性別の発現割合は、モリデュスタット併合群では男性 8.6%（16／186 例）、女性 10.7%（14／131 例）であり、ダルベポエチン併合群では男性 4.6%（7／152 例）、女性 2.4%（2／85 例）であった。（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/63）。

2.7.4.2.1.6.3　体重

ND 2 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析では、SAF における TEAE の体重別の発現割合は、モリデュスタット併合群（164 例）では 55kg 未満 87.8%（43／49 例）、55kg 以上 95.7%（110／115 例）であり、ダルベポエチン併合群（161 例）では 55kg 未満 88.9%（48／54 例）、55kg 以上 98.1%（105／107 例）であった。体重別の発現割合の差が 5%以上であった TEAE（発現例数の差が 1 例以下のものは除く）は、モリデュスタット併合群では上咽頭炎〔55kg 未満 38.8%（19／49 例）、55kg 以上 30.4%（35／115 例）；以下同順〕、慢性腎臓病〔8.2%（4／49 例）、23.5%（27／115 例）〕、便秘〔6.1%（3／49 例）、12.2%（14／115 例）〕、筋痙縮〔8.2%（4／49 例）、0.9%（1／115 例）〕、頭痛〔8.2%（4／49 例）、0.9%（1／115 例）〕、血圧上昇〔8.2%（4／49 例）、0.0%（0／115 例）〕、インフルエンザ〔0.0%（0／49 例）、6.1%（7／115 例）〕及び浮腫〔0.0%（0／49 例）、5.2%（6／115 例）〕であり、ダルベポエチン併合群では上咽頭炎〔25.9%（14／54 例）、37.4%（40／107 例）〕、慢性腎臓病〔1.9%（1／54 例）、15.0%（16／107 例）〕、動静脈瘻手術〔0.0%（0／54 例）、8.4%（9／107 例）〕、高血圧〔1.9%（1／54 例）、7.5%（8／107 例）〕、湿疹〔0.0%（0／54 例）、7.5%（8／107 例）〕、骨粗鬆症〔7.4%（4／54 例）、0.0%（0／107 例）〕、アレルギー性結膜炎〔0.0%（0／54 例）、5.6%（6／107 例）〕及び視神経乳頭出血〔5.6%（3／54 例）、0.0%（0／107 例）〕であった。その他の事象の発現割合は体重別で大きな違いはなかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/64、Table 1.3.1/66）。

治験薬と関連のある TEAE の体重別の発現割合は、モリデュスタット併合群では 55kg 未満 14.3%（7／49 例）、55kg 以上 13.0%（15／115 例）であり、ダルベポエチン併合群では 55kg 未満 3.7%（2／54 例）、55kg 以上 1.9%（2／107 例）であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/64）。

全 5 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析では、SAF のモリデュスタット併合群（393 例）における TEAE の体重別の発現割合は、55kg 未満 90.7%（117／129 例）、55kg 以上 95.8%（253／264 例）であった。体重別で発現割合の差が 5%以上であった TEAE は、慢性腎臓病〔55 kg未満 3.1%（4／129 例）、55 kg以上 11.4%（30／264 例）；以下同順〕、便秘〔5.4%（7／129 例）、11.0%（29／264 例）〕、高血圧〔7.8%（10／129 例）、2.7%（7／264 例）〕及び上腹部痛〔5.4%（7／129 例）、0.0%（0／264 例）〕であった。（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/63、Table 1.3.1/65）。

治験薬と関連のある TEAE の体重別の発現割合は、55kg 未満 7.8%（10／129 例）、55kg 以上 12.1%（32／264 例）であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/63）。

実薬対照 3 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析では、SAF における TEAE の体重別の発現割合は、モリデュスタット併合群（317 例）では 55kg 未満 89.8%（97／108 例）、55kg 以上 96.7%（202／209 例）であり、ダルベポエチン併合群（237 例）では 55kg 未満 92.2%（83／90 例）、55kg 以上 96.6%（142／147 例）であった。体重別の発現割合の差が 5%以上であった TEAE は、モリデュスタット併合群では慢性腎臓病〔55kg 未満 3.7%（4／108 例）、55kg 以上 12.9%（27／209 例）；以下同順〕、便秘〔5.6%（6／108 例）、11.0%（23／209 例）〕及び上腹部痛〔6.5%（7／108 例）、0.0%（0／209 例）〕であり、ダルベポエチン併合群では便秘〔14.4%（13／90 例）、5.4%（8／147 例）〕、挫傷〔11.1%（10／90 例）、2.7%（4／147 例）〕、慢性腎臓病〔1.1%（1／90 例）、10.9%（16／147 例）〕、湿疹〔1.1%（1／90 例）、6.8%（10／147 例）〕、口内炎〔6.7%（6／90 例）、0.7%（1／147 例）〕及び動静脈瘻手術〔0.0%（0／90 例）、6.1%（9／147 例）〕であり、その他の事象の発現割合は体重別で大きな違いはなかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/63、Table 1.3.1/65）。

治験薬と関連のある TEAE の体重別の発現割合は、モリデュスタット併合群では 55kg 未満 7.4%（8／108 例）、55kg 以上 10.5%（22／209 例）であり、ダルベポエチン併合群では 55kg 未満 6.7%（6／90 例）、55kg 以上 2.0%（3／147 例）であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/63）。

2.7.4.2.1.6.4　CKD の病因

ND 2 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析では、SAF における TEAE の CKD の病因別の発現割合は、モリデュスタット併合群（164 例）では糖尿病性腎症 92.1%（58／63 例）、その他の病因 94.7%（89／94 例）、不明 85.7%（6／7 例）であり、ダルベポエチン併合群（161 例）では糖尿病性腎症 97.7%（42／43 例）、その他の病因 93.8%（106／113 例）、不明 100%（5／5 例）であった。糖尿病性腎症とその他の病因との発現割合の差が 5%以上であった TEAE（発現例数の差が 1 例以下のものは除く）は、モリデュスタット併合群では下痢〔糖尿病性腎症 3.2%（2／63 例）、その他の病因 12.8%（12／94 例）；以下同順〕、低血糖〔11.1%（7／63 例）、3.2%（3／94 例）〕、末梢性浮腫〔3.2%（2／63 例）、9.6%（9／94 例）〕、C-反応性蛋白増加〔0.0%（0／63 例）、6.4%（6／94 例）〕及び湿疹〔0.0%（0／63 例）、6.4%（6／94 例）〕であり、ダルベポエチン併合群では、上咽頭炎〔41.9%（18／43 例）、29.2%（33／113 例）〕、慢性腎臓病〔16.3%（7／43 例）、8.8%（10／113 例）〕、白内障〔14.0%（6／43 例）、1.8%（2／113 例）〕、高カリウム血症〔2.3%（1／43 例）、13.3%（15／113 例）〕、便秘

〔2.3%（1／43 例）、11.5%（13／113 例）〕及び糖尿病網膜症〔7.0%（3／43 例）、0.9%（1／113 例）〕であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/64、Table 1.3.1/66）。

治験薬と関連のある TEAE の CKD の病因別の発現割合は、モリデュスタット併合群では糖尿病性腎症 15.9%（10／63 例）、その他の病因 10.6%（10／94 例）、不明 28.6%（2／7 例）であり、ダルベポエチン併合群では糖尿病性腎症 2.3%（1／43 例）、その他の病因 2.7%（3／113 例）、不明 0.0%（0／5 例）であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/64）。

全 5 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析では、SAF のモリデュスタット併合群（393 例）における TEAE の CKD の病因別の発現割合は、糖尿病性腎症 92.5%（124／134 例）、その他の病因 96.1%（222／231 例）、不明 85.7%（24／28 例）であった。糖尿病性腎症とその他の病因との発現割合の差が 5%以上であった TEAE は、下痢〔糖尿病性腎症 7.5%（10／134 例）、その他の病因 13.9%（32／231 例）；以下同順〕、低血糖〔7.5%（10／134 例）、1.3%（3／231 例）〕及び糖尿病網膜症〔6.0%（8／134 例）、0.4%（1／231 例）〕であった。（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/63、Table 1.3.1/65）。

治験薬と関連のある TEAE の CKD の病因別の発現割合は、糖尿病性腎症 11.2%（15／134 例）、その他の病因 8.7%（20／231 例）、不明 25.0%（7／28 例）であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/63）。

実薬対照 3 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析では、SAF における TEAE の CKD の病因別の発現割合は、モリデュスタット併合群（317 例）では糖尿病性腎症 91.0%（101／111 例）、その他の病因 96.8%（181／187 例）、不明 89.5%（17／19 例）であり、ダルベポエチン併合群（237 例）では糖尿病性腎症 95.5%（64／67 例）、その他の病因 94.5%（155／164 例）、不明 100%（6／6 例）であった。糖尿病性腎症とその他の病因との発現割合の差が 5%以上であった TEAE は、モリデュスタット併合群では下痢〔糖尿病性腎症 9.0%（10／111 例）、その他の病因 15.0%（28／187 例）；以下同順〕、低血糖〔9.0%（10／111 例）、1.6%（3／187 例）〕及び糖尿病網膜症〔6.3%（7／111 例）、0.5%（1／187 例）〕、ダルベポエチン併合群では上咽頭炎〔46.3%（31／67 例）、37.2%（61／164 例）〕、便秘〔1.5%（1／67 例）、11.0%（18／164 例）〕、高カリウム血症〔4.5%（3／67 例）、10.4%（17／164 例）〕及び白内障〔9.0%（6／67 例）、1.2%（2／164 例）〕であり、その他の事象の発現割合は CKD の病因別で大きな違いはなかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/63、Table 1.3.1/65）。

治験薬と関連のある TEAE の CKD の病因別の発現割合は、モリデュスタット併合群では糖尿病性腎症 11.7%（13／111 例）、その他の病因 7.0%（13／187 例）、不明 21.1%（4／19 例）であり、ダルベポエチン併合群では糖尿病性腎症 3.0%（2／67 例）、その他の病因 4.3%（7／164 例）、不明 0.0%（0／6 例）であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/63）。

2.7.4.2.1.6.5　透析歴

透析歴による部分集団解析は、国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析として実施した。

全 5 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析では、SAF のモリデュスタット併合群（393 例）における TEAE の透析歴別の発現割合は、透析歴なし 94.4%（203／215 例）、透析歴ありの中央値未満（中央値：5 年）89.9%（80／89 例）、透析歴ありの中央値以上 97.8%（87／89 例）であり、

透析歴なし 94.4%（203／215 例）、透析歴 5 年未満 90.0%（81／90 例）、透析歴 5 年以上 97.7%（86／88 例）であった。慢性腎臓病は透析歴なし〔15.8%（34／215 例）〕でのみ発現がみられた。透析歴なしに比べて、中央値未満及び中央値以上で発現割合が 5%以上高かった TEAE は、上咽頭炎〔透析歴なし 33.5%（72／215 例）、中央値未満 41.6%（37／89 例）、中央値以上 46.1%（41／89 例）；以下同順〕、下痢〔8.4%（18／215 例）、14.6%（13／89 例）、13.5%（12／89 例）〕及びシャント狭窄〔0.5%（1／215 例）、9.0%（8／89 例）、7.9%（7／89 例）〕であった。また、透析歴なし及び中央値未満に比べて、中央値以上で発現割合が 5%以上高かった TEAE は、挫傷〔透析歴なし 5.6%（12／215 例）、中央値未満 6.7%（6／89 例）、中央値以上 15.7%（14／89 例）；以下同順〕、処置による低血圧〔0.0%（0／215 例）、1.1%（1／89 例）、10.1%（9／89 例）〕、皮膚擦過傷〔2.8%（6／215 例）、1.1%（1／89 例）、7.9%（7／89 例）〕、咳嗽〔2.3%（5／215 例）、1.1%（1／89 例）、7.9%（7／89 例）〕及びシャント閉塞〔0.9%（2／215 例）、1.1%（1／89 例）、6.7%（6／89 例）〕であり、透析歴なし及び中央値以上に比べて、中央値未満で発現割合が 5%以上高かった TEAE はみられなかった。（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/63、Table 1.3.1/65）。

治験薬と関連のある TEAE の透析歴別の発現割合は、透析歴なし 15.8%（34／215 例）、中央値未満 4.5%（4／89 例）、中央値以上 4.5%（4／89 例）であり、透析歴なし 15.8%（34／215 例）、透析歴 5 年未満 4.4%（4／90 例）、透析歴 5 年以上 4.5%（4／88 例）であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/63）。

2.7.4.2.1.6.6 投与開始時の Hb 値

投与開始時の Hb 値による部分集団解析は、各試験で選択基準の Hb 値が異なるため、国内第Ⅲ相試験の試験ごとに評価することとし、併合解析は実施しなかった。本項では、対象集団（ND 患者、HD 患者、又は PD 患者）ごとに、国内第Ⅲ相試験の各試験の結果を示す。

2.7.4.2.1.6.6.1 ND 患者を対象とした試験

貧血改善・改善維持試験

試験 19349 では、SAF の TEAE の投与開始時の Hb 値別の発現割合は、モリデュスタット群（82 例）では 9.0g/dL 未満 100.0%（8／8 例）、9.0g/dL 以上 93.2%（69／74 例）であり、ダルベポエチン群（79 例）では 9.0g/dL 未満 100.0%（5／5 例）、9.0g/dL 以上 93.2%（69／74 例）であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.1/5）。モリデュスタット群で比較的よくみられた（発現割合が 10%以上）TEAE〔上咽頭炎、慢性腎臓病、便秘、挫傷及び高カリウム血症（2.7.4.2.1.1.1.1.1）〕について、発現割合は上咽頭炎〔9.0g/dL 未満 25.0%（2／8 例）、9.0g/dL 以上 32.4%（24／74 例）；以下同順〕、慢性腎臓病〔50.0%（4／8 例）、16.2%（12／74 例）〕、便秘〔12.5%（1／8 例）、12.2%（9／74 例）〕、挫傷〔25.0%（2／8 例）、10.8%（8／74 例）〕及び高カリウム血症〔25.0%（2／8 例）、10.8%（8／74 例）〕であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.1/11）。

治験薬と関連のある TEAE の投与開始時の Hb 値別の発現割合は、モリデュスタット群では 9.0g/dL 未満 12.5%（1／8 例）、9.0g/dL 以上 20.3%（15／74 例）であり、ダルベポエチン群では 9.0g/dL 未満 0.0%（0／5 例）、9.0g/dL 以上 4.1%（3／74 例）であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.1/5）。

切替え維持試験

試験 19350 では、SAF の TEAE の投与開始時の Hb 値別の発現割合は、モリデュスタット群（82 例）では 11.0g/dL 未満 96.0%（24／25 例）、11.0g/dL 以上 91.2%（52／57 例）であり、ダル

ベポエチン群（82 例）では 11.0g/dL 未満 93.3%（28／30 例）、11.0g/dL 以上 98.1%（51／52 例）であった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.1/5）。モリデュスタット群で比較的よくみられた（発現割合が 8%以上）TEAE〔上咽頭炎、慢性腎臓病、便秘、下痢、及び末梢性浮腫（2.7.4.2.1.1.1.1.2）〕について、発現割合は上咽頭炎〔11.0g/dL 未満 40.0%（10／25 例）、11.0g/dL 以上 31.6%（18／57 例）；以下同順〕、慢性腎臓病〔32.0%（8／25 例）、12.3%（7／57 例）〕、便秘〔16.0%（4／25 例）、5.3%（3／57 例）〕、下痢〔12.0%（3／25 例）、7.0%（4／57 例）〕及び末梢性浮腫〔4.0%（1／25 例）、10.5%（6／57 例）〕であった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.1/11）。

治験薬と関連のある TEAE の投与開始時の Hb 値別の発現割合は、モリデュスタット群では 11.0g/dL 未満 12.0%（3／25 例）、11.0g/dL 以上 5.3%（3／57 例）であり、ダルベポエチン群では 11.0g/dL 未満 0.0%（0／30 例）、11.0g/dL 以上 1.9%（1／52 例）であった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.1/5）。

ND 患者では、モリデュスタット群及びダルベポエチン群のいずれにおいても、投与開始時の Hb 値が低値（試験 19349 で 9.0g/dL 未満、試験 19350 で 11.0g/dL 未満）の被験者数が少ないため解釈には注意を要するが、TEAE の発現割合に投与開始時の Hb 値による特記すべき違いは認められなかった。

2.7.4.2.1.6.6.2 HD 患者を対象とした試験

貧血改善試験

試験 19351 では、SAF のモリデュスタット群（25 例）における TEAE の投与開始時の Hb 値別の発現割合は、9.0g/dL 未満 80.0%（4／5 例）、9.0g/dL 以上 85.0%（17／20 例）であった。投与開始時の Hb 値が 9.0g/dL 未満の部分集団では 2 例（40.0%）以上に発現した事象はなく、9.0g/dL 以上の部分集団で 2 例以上に発現した TEAE は、上咽頭炎〔9.0g/dL 未満 0.0%（0／5 例）、9.0g/dL 以上 15.0%（3／20 例）〕、挫傷、熱傷及び不眠症〔いずれも 9.0ｇ/dL 未満 0.0%（0／5 例）、9.0g/dL 以上 10.0%（2／10 例）〕であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.1/11）。

治験薬と関連のある TEAE は、投与開始時の Hb 値によらず、試験 19351 では認められなかった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.1/5）。

切替え維持試験

試験 19352 では、SAF の TEAE の投与開始時の Hb 値別の発現割合は、モリデュスタット群（153 例）では 11.0g/dL 未満 93.8%（91／97 例）、11.0g/dL 以上 98.2%（55／56 例）であり、ダルベポエチン群（76 例）では 11.0g/dL 未満 95.5%（42／44 例）、11.0g/dL 以上 93.8%（30／32 例）であった（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.1/5）。モリデュスタット群で比較的よくみられた（発現割合が 10％以上）TEAE〔上咽頭炎、下痢、嘔吐及び挫傷（2.7.4.2.1.1.1.2.2）〕について、発現割合は上咽頭炎〔11.0g/dL 未満 45.4%（44／97 例）、11.0g/dL 以上 55.4%（31／56 例）；以下同順〕、下痢〔20.6%（20／97 例）、7.1%（4／56 例）〕、嘔吐〔13.4%（13／97 例）、8.9%（5／56 例）〕及び挫傷〔12.4%（12／97 例）、10.7%（6／56 例）〕であった（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.1/11）。

治験薬と関連のある TEAE の投与開始時の Hb 値別の発現割合は、モリデュスタット群では 11.0g/dL 未満 5.2%（5／97 例）、11.0g/dL 以上 5.4%（3／56 例）であり、ダルベポエチン群では 11.0g/dL 未満 4.5%（2／44 例）、11.0g/dL 以上 9.4%（3／32 例）であった（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.1/5）。

試験 19351 では、投与開始時の Hb 値が 9.0g/dL 未満の被験者数が少なく解釈には注意を要するが、HD 患者では TEAE の発現割合に投与開始時の Hb 値による特記すべき違いは認められなかった。

2.7.4.2.1.6.6.3 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、治験薬割当て時に ESA 治療を受けている被験者集団（49 例）を対象として、投与開始時の Hb 値による部分集団解析を実施した。

試験 19353 の治験薬割当て時に ESA 治療を受けている被験者集団（49 例）における TEAE の投与開始時の Hb 値別の発現割合は、11.0g/dL 未満 95.7%（22／23 例）、11.0g/dL 以上 100.0%（26／26 例）であった。比較的よくみられた TEAE〔上咽頭炎、便秘、医療機器使用部位感染、腹膜炎（2.7.4.2.1.1.1.3）〕について、発現割合は上咽頭炎〔11.0g/dL 未満 30.4%（7／23 例）、11.0g/dL 以上 38.5%（10／26 例）；以下同順〕、便秘〔8.7%（2／23 例）、15.4%（4／26 例）〕、医療機器使用部位感染〔17.4%（4／23 例）、7.7%（2／26 例）〕及び腹膜炎〔17.4％（4／23 例）、3.8％（1／26 例）〕であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/11）。

治験薬と関連のある TEAE の投与開始時の Hb 値別の発現割合は、11.0g/dL 未満 21.7%（5／23 例）、11.0g/dL 以上 26.9%（7／26 例）であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/5）。

PD 患者では、各部分集団の被験者数が少なく解釈には注意を要するが、TEAE の発現割合に投与開始時の Hb 値による特記すべき違いは認められなかった。

2.7.4.2.1.6.7 血栓塞栓症の既往

ND 2 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析では、SAF における TEAE の血栓塞栓症の既往の有無別の発現割合は、モリデュスタット併合群（164 例）では既往なし 94.5%（138／146 例）、既往あり 83.3%（15／18 例）であり、ダルベポエチン併合群（161 例）では既往なし 95.8%（138／144 例）、既往あり 88.2%（15／17 例）であった。血栓塞栓症の既往なしに比べて既往ありで発現割合が 5%以上高い TEAE（発現例数の差が 1 例以下のものは除く）は、モリデュスタット併合群では慢性腎臓病〔既往あり 27.8%（5／18 例）、既往なし 17.8%（26／146 例）；以下同順〕、末梢性浮腫〔16.7%（3／18 例）、5.5%（8／146 例）〕、低血糖〔11.1%（2／18 例）、5.5%（8／146 例）〕及び不眠症〔11.1%（2／18 例）、4.8%（7／146 例）〕、ダルベポエチン併合群では便秘〔17.6%（3／17 例）、8.3%（12／144 例）〕、白内障〔11.8%（2／17 例）、4.2%（6／144 例）〕、筋痙縮〔11.8%（2／17 例）、4.2%（6／144 例）〕、アレルギー性結膜炎〔11.8%（2／17 例）、2.8%（4／144 例）〕及び大腸ポリープ〔11.8%（2／17 例）、2.8%（4／144 例）〕であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/64、Table 1.3.1/66）。

治験薬と関連のある TEAE について、血栓塞栓症の既往の有無別の発現割合は、モリデュスタット併合群では既往なし 13.7%（20／146 例）、既往あり 11.1%（2／18 例）であり、ダルベポエチン併合群では既往なし 2.1%（3／144 例）、既往あり 5.9%（1／17 例）であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/64）。

全 5 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析では、SAF のモリデュスタット併合群（393 例）における TEAE の血栓塞栓症の既往の有無別の発現割合は、既往なし 94.6%（336／355 例）、既往あり 89.5%（34／38 例）であった。血栓塞栓症の既往なしに比べて既往ありで発現割合が 5%以上高い TEAE は（発現例数の差が 1 例以下のものは除く）、慢性腎臓病〔既往あり 15.8%（6／38 例）、既往なし 7.9%（28／355 例）；以下同順〕、不眠症〔10.5%（4/38 例）、4.8%（17／355 例）〕、高カリウム血症〔10.5%（4／38 例）、3.9%（14／355 例）〕、低血糖〔7.9%（3／38 例）、2.8%（10／355 例）〕、四肢痛〔7.9%（3／38 例）、2.5%（9／355 例）〕、湿疹〔7.9%（3／38 例）、2.5%（9／355 例）〕、肺水腫〔7.9%（3／38 例）、0.3%（1／355 例）〕であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/63、Table 1.3.1/65）。

治験薬と関連のある TEAE の血栓塞栓症の既往の有無別の発現割合は、既往なし 11.0%（39／355 例）、既往あり 7.9%（3／38 例）であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/63）。

実薬対照 3 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析では、SAF における TEAE の血栓塞栓症の既往の有無別の発現割合は、モリデュスタット併合群（317 例）では既往なし 94.8%（272／287 例）、既往あり 90.0%（27／30 例）であり、ダルベポエチン併合群（237 例）では既往なし 95.8%（204／213 例）、既往あり 87.5%（21／24 例）であった。血栓塞栓症の既往なしに比べて既往ありで発現割合が 5%以上高い TEAE は（発現例数の差が 1 例以下のものは除く）、モリデュスタット併合群では慢性腎臓病〔既往あり 16.7%（5／30 例）、既往なし 9.1%（26／287 例）；以下同順〕、背部痛〔13.3%（4／30 例）、7.0%（20／287 例）〕、不眠症〔10.0%（3／30 例）、4.5%（13／287 例）〕、末梢性浮腫〔10.0%（3／30 例）、4.2%（12／287 例）〕、低血糖〔10.0%（3／30 例）、3.5%（10／287 例）〕、四肢痛〔10.0%（3／30 例）、2.8%（8／287 例）〕、湿疹〔10.0%（3／30 例）、2.4%（7／287 例）〕及びうっ血性心不全〔6.7%（2／30 例）、1.4%（4／287 例）〕であった。ダルベポエチン併合群では関節痛〔12.5%（3／24 例）、3.3%（7／213 例）〕、大腸ポリープ〔12.5%（3／24 例）、2.8%（6／213 例）〕、白内障〔8.3%（2／24 例）、2.8%（6／213 例）〕、アレルギー性結膜炎〔8.3%（2／24 例）、1.9%（4／213 例）〕及び歯周病〔8.3%（2／24 例）、1.9%（4／213 例）〕であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/63、Table 1.3.1/65）。

治験薬と関連のある TEAE の血栓塞栓症の既往の有無別の発現割合は、モリデュスタット併合群では既往なし 9.8%（28／287 例）、既往あり 6.7%（2／30 例）であり、ダルベポエチン併合群では既往なし 3.8%（8／213 例）、既往あり 4.2%（1／24 例）であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/63）。

国内第Ⅲ相試験の併合解析について、モリデュスタット併合群及びダルベポエチン併合群のいずれにおいても、既往ありの被験者数が少なく解釈には注意を要するが、TEAE の発現割合に血栓塞栓症の既往の有無による特記すべき違いは認められなかった。

2.7.4.2.1.6.8　eGFR

eGFR による部分集団解析は、国内第Ⅲ相試験のうち、ND 患者を対象とした試験 19349 及び試験 19350 の ND 2 試験併合解析として実施した。

ND 2 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析では、SAF における TEAE の eGFR 別（15mL/min/1.73m^2 未満、15mL/min/1.73m^2 以上 30mL/min/1.73m^2 未満、30mL/min/1.73m^2 以上）の発現割合は、モリ

デュスタット併合群（164 例）ではそれぞれ 95.6%（65／68 例）、90.3%（65／72 例）及び 95.8%（23／24 例）であり、ダルベポエチン併合群（161 例）ではそれぞれ 96.6%（57／59 例）、94.6%（70／74 例）及び 92.9%（26／28 例）であった。モリデュスタット併合群において、eGFR が 15mL/min/1.73m^2 未満で 15mL/min/1.73m^2 以上 30mL/min/1.73m^2 未満、及び 30mL/min/1.73m^2 以上に比べて 5%以上発現割合が高い TEAE は慢性腎臓病〔15mL/min/1.73m^2 未満 32.4%（22／68 例）、15mL/min/1.73m^2 以上 30mL/min/1.73m^2 未満 11.1%（8／72 例）、30mL/min/1.73m^2 以上 4.2%（1／24 例）；以下同順〕、低血糖〔10.3%（7／68 例）、2.8%（2／72 例）、4.2%（1／24 例）〕、浮動性めまい〔7.4%（5／68 例）、1.4%（1／72 例）、0.0%（0／24 例）〕、動静脈瘻手術〔7.4%（5／68 例）、0.0%（0／72 例）、0.0%（0／24 例）〕、うっ血性心不全〔5.9%（4／68 例）、0.0%（0／72 例）、0.0%（0／24 例）〕及び急性腎障害〔5.9%（4／68 例）、0.0%（0／72 例）、0.0%（0／24 例）〕であり、その他の TEAE では、eGFR が低い部分集団で発現割合が高くなるものはなかった。ダルベポエチン併合群では、慢性腎臓病の発現割合が、eGFR が 15mL/min/1.73m^2 未満〔22.0%（13／59 例）〕で 15mL/min/1.73m^2 以上 30mL/min/1.73m^2 未満〔5.4%（4／74 例）〕及び 30mL/min/1.73m^2 以上〔0.0%（0／28 例）〕に比べて 5%以上高く、また、動静脈瘻手術の発現割合が、eGFR が 15mL/min/1.73m^2 未満〔11.9%（7／59 例）〕で 15mL/min/1.73m^2 以上 30mL/min/1.73m^2 未満〔2.7%（2／74 例）〕及び 30mL/min/1.73m^2 以上〔0.0%（0／28 例）〕に比べて 5%以上高かったが、その他の TEAE では、eGFR が低い部分集団で発現割合が顕著に高くなるものはなかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/64、Table 1.3.1/66）。

治験薬と関連のある TEAE の eGFR 別の発現割合は、モリデュスタット併合群では 15mL/min/1.73m^2 未満 11.8%（8／68 例）、15mL/min/1.73m^2 以上 30mL/min/1.73m^2 未満 12.5%（9／72 例）、30mL/min/1.73m^2 以上 20.8%（5／24 例）であり、ダルベポエチン併合群では 15mL/min/1.73m^2 未満 3.4%（2／59 例）、15mL/min/1.73m^2 以上 30mL/min/1.73m^2 未満 2.7%（2／74 例）、30mL/min/1.73m^2 以上 0.0%（0／28 例）であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/64）。

eGFR 別の TEAE の発現割合に若干の差異のみられる事象があったものの、eGFR が 30mL/min/1.73m^2 以上の被験者数が少なく解釈には注意を要した。概して eGFR 別の発現傾向に顕著な相違はないものと考えられた。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

評価資料の治験薬と関連のある死亡に至った TEAE の症例経過は、該当する試験の 2.7.6 付録に記載した。因果関係を問わないすべての死亡及び重篤な TEAE の症例経過は、各試験の治験総括報告書に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

本項の臨床検査値の評価には、国内第Ⅲ相試験 5 試験の成績を用いた。国際共同第Ⅱ相試験の結果は、各試験の 2.7.6 項に示した。

2.7.4.3.1 血液学的検査

国内第Ⅲ相試験において、安全性に関する血液学的検査項目に、臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった〔5.3.5.1.9 PH-41089（試験 19349）、5.3.5.1.10 PH-41298（試験 19350）、5.3.5.2.1 PH-40447（試験 19351）、5.3.5.1.11 PH-41299（試験 19352）、5.3.5.2.2 PH-40451（試験 19353）〕。

Hb 値の変化については有効性の評価項目として検討しており、結果の詳細は 2.7.3.3.2 に示した。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

国内第Ⅲ相試験において、血液生化学検査項目に、臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった〔5.3.5.1.9 PH-41089（試験 19349）、5.3.5.1.10 PH-41298（試験 19350）、5.3.5.2.1 PH-40447（試験 19351）、5.3.5.1.11 PH-41299（試験 19352）、5.3.5.2.2 PH-40451（試験 19353）〕。

2.7.4.3.3 血液凝固検査

国内第Ⅲ相試験において、血液凝固検査項目に、臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった〔5.3.5.1.9 PH-41089（試験 19349）、5.3.5.1.10 PH-41298（試験 19350）、5.3.5.2.1 PH-40447（試験 19351）、5.3.5.1.11 PH-41299（試験 19352）、5.3.5.2.2 PH-40451（試験 19353）〕。

2.7.4.3.4 その他の臨床検査

国内第Ⅲ相試験の 5 試験すべてで、電解質検査並びに PTH 及び TSH を測定した結果、これらの検査項目に、臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった〔5.3.5.1.9 PH-41089（試験 19349）、5.3.5.1.10 PH-41298（試験 19350）、5.3.5.2.1 PH-40447（試験 19351）、5.3.5.1.11 PH-41299（試験 19352）、5.3.5.2.2 PH-40451（試験 19353）〕。

2.7.4.3.5 ND 患者における腎機能に関するパラメータ

国内第Ⅲ相試験のうち、ND 患者を対象とした試験 19349 及び試験 19350 の 2 試験では、探索的評価項目として、腎機能に関するパラメータ（シスタチン C、血清クレアチニン、eGFR 及び UACR）を評価した。これらのうち eGFR、シスタチン C 及び血清クレアチニンに、血中尿素窒素（BUN）を加え、国内第Ⅲ相試験の ND 患者対象 2 試験併合解析にて、測定値及びベースラインからの変化量の来院ごとの要約統計量を算出した。

国内第Ⅲ相 ND 患者対象の各試験における腎機能に関するパラメータについて、試験間で特記すべき違いはみられなかった〔試験 19349（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.5.2/1、Table 14.5.2/2、Table 14.5.2/3、Table 14.5.2/4）、試験 19350（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.5.2/1、Table 14.5.2/2、Table 14.5.2/3、Table 14.5.2/4）〕。

国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析について、eGFR の要約統計量及びベースラインからの変化量を表 2.7.4.3-1 に示した。

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）において、eGFR のベースライン時の平均値（SD）は 18.9（9.7）mL/min/1.73m^2 であり、ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、第 2 週の 0.2（2.3）mL/min/1.73m^2 から経時的に低下し、第 36 週では－2.2（3.4）mL/min/1.73m^2、第 52 週では－3.3（4.3）mL/min/1.73m^2 であり、ダルベポエチン併合群（161 例）では、eGFR のベースライン時の平均値（SD）は 19.8（10.8）mL/min/1.73m^2 であり、ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、第 16 週の－0.3（3.4）mL/min/1.73m^2 から経時的に低下し、第 36 週では－1.6（4.3）mL/min/1.73m^2、第 52 週では－2.6（4.7）mL/min/1.73m^2 であった。

表 2.7.4.3-1 eGFR の要約統計量及びベースラインからの変化量（国内第Ⅲ相試験、ND 2 試験併合解析、SAF）

		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=164)	Baseline	164	18.9	9.7	5	16.0	56						
	Week 2	162	19.1	10.4	5	15.5	56	162	0.2	2.3	-8	0.0	12
	Week 4	162	18.7	9.9	5	15.0	50	162	-0.2	2.6	-13	0.0	10
	Week 8	159	19.1	10.7	5	15.0	55	159	0.1	3.1	-7	0.0	16
	Week 12	154	18.6	10.2	4	15.0	53	154	-0.3	3.1	-11	0.0	15
	Week 16	152	18.2	9.9	5	15.0	51	152	-0.9	3.2	-17	-1.0	10
	Week 20	149	18.3	10.5	5	15.0	62	149	-0.9	3.5	-18	-1.0	12
	Week 24	140	18.4	10.8	5	15.0	54	140	-1.1	3.2	-10	-2.0	11
	Week 28	134	18.6	10.8	4	15.0	54	134	-1.1	3.4	-13	-1.5	12
	Week 32	129	18.6	10.8	4	15.0	58	129	-1.5	3.4	-16	-1.0	11
	Week 36	128	18.0	10.6	3	14.5	54	128	-2.2	3.4	-19	-2.0	7
	Week 40	121	18.5	10.9	4	15.0	57	121	-2.0	4.0	-21	-2.0	19
	Week 44	115	18.3	10.6	3	15.0	54	115	-2.2	4.0	-24	-2.0	11
	Week 48	112	18.3	10.6	3	16.0	54	112	-2.5	4.3	-20	-3.0	16
	Week 52	110	17.7	10.1	3	15.5	54	110	-3.3	4.3	-24	-3.0	13
	PREMATURE DISCONTINUATION	46	9.7	7.7	3	7.0	36	46	-4.1	3.3	-13	-4.0	2
Darbepoetin alfa (N=161)	Baseline	161	19.8	10.8	6	17.0	57						
	Week 2	160	19.7	10.7	6	17.0	58	160	-0.2	2.1	-8	0.0	7
	Week 4	159	19.8	10.8	6	17.0	66	159	-0.2	2.6	-9	0.0	13
	Week 8	159	19.9	10.9	4	17.0	65	159	-0.1	3.5	-11	0.0	20
	Week 12	156	20.0	11.4	4	17.0	59	156	0.0	3.1	-8	0.0	17
	Week 16	154	19.7	11.8	4	16.5	62	154	-0.3	3.4	-8	0.0	12
	Week 20	149	19.5	11.1	4	16.0	57	149	-0.7	3.5	-9	-1.0	15
	Week 24	146	19.3	11.2	5	16.0	60	146	-1.1	3.5	-12	-1.0	10
	Week 28	144	19.4	11.5	5	16.0	54	144	-1.1	4.2	-17	-1.0	13
	Week 32	143	19.0	11.7	4	16.0	59	143	-1.5	4.3	-16	-1.0	13
	Week 36	140	19.0	11.7	4	16.0	58	140	-1.6	4.3	-18	-2.0	12
	Week 40	137	18.6	11.6	4	15.0	56	137	-2.0	4.6	-21	-2.0	14
	Week 44	135	18.5	11.8	3	15.0	56	135	-2.3	4.6	-23	-2.0	14
	Week 48	129	18.5	11.5	4	15.0	54	129	-2.6	4.6	-19	-3.0	14
	Week 52	128	18.5	11.6	3	15.0	55	128	-2.6	4.7	-16	-3.0	12
	PREMATURE DISCONTINUATION	29	10.3	10.2	3	6.0	48	29	-3.1	5.7	-19	-3.0	11

Source: 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.5/1

モリデュスタット併合群の BUN のベースライン時の平均値（SD）は 48.4（18.4）mg/dL であり、ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、第 8 週の－3.1（8.6）mg/dL から経時的に増加し、第 36 週では 3.9（14.0）mg/dL、第 52 週では 6.5（15.6）mg/dL であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.5/2）。血清クレアチニンのベースライン時の平均値（SD）は 3.043（1.321）mg/dL であり、ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、第 2 週の 0.017（0.286）mg/dL から経時的に増加し、第 36 週では 0.657（1.035）mg/dL、第 52 週では 0.769（1.152）mg/dL であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.5/3）。シスタチン C のベースライン時の平均値（SD）は 3008.0（902.1）μg/L であり、ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、第 12 週の 26.6（263.6）μg/L から経時的に増加し、第 36 週では 273.0（483.3）μg/L、第 52 週では 424.2（491.6）μg/L であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.5/4）。ダルベポエチン併合群の BUN のベースライン時の平均値（SD）は 45.5（17.5）mg/dL であり、ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、第 16 週の 1.3（10.3）mg/dL から経時的に増加し、第 36 週では 5.6（12.7）mg/dL、第 52 週では 7.4（15.1）mg/dL であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.5/2）。血清クレアチニンのベースライン時の平均値（SD）は 3.033（1.468）mg/dL であり、ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、第 2 週の 0.030（0.288）mg/dL から経時的に増加し、第 36 週では 0.551（0.965）mg/dL、第 52 週では 0.828（1.325）mg/dL であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.5/3）。シスタチン C のベースライン時の平均値（SD）は 2930.4（915.4）μg/L であり、ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、第 12 週の 40.7（359.4）μg/L から経時的に増加し、第 36 週では 232.7（493.7）μg/L、第 52 週では 379.1（552.8）μg/L であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.5/4）。腎機能に関するパラメータの変化について、モリデュスタット併合群とダルベポエチン併合群で同様の傾向であった。

2.7.4.3.6 VEGF

探索的評価項目として、国内第Ⅲ相試験の 5 試験すべてで、モリデュスタット投与に関連した 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。VEGF のベースライン値及びベースラインからの変化量を表 2.7.4.3-2 に示す。

国内第Ⅲ相試験では、ダルベポエチン群と比較してモリデュスタット群において、投与開始後の VEGF 濃度上昇の程度が大きい傾向があったものの、VEGF 濃度上昇の程度に関して臨床的に有意な影響を及ぼす可能性があるとされる明確な基準値はないことから、臨床的影響は不明である。投与開始後の VEGF を第 24 週及び 52 週で測定した試験 19349 及び試験 19350 並びに第 36 週及び 52 週で測定した試験 19352 では、モリデュスタット群の VEGF の平均値は第 24 週又は 36 週から第 52 週で同程度又は低下していた。また、いずれの試験においてもモリデュスタットの投与が終了した、追跡調査終了時点では、ベースラインと同程度まで低下した（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.5.6/1、5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.5.6/1、5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.5.3/1、5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.5.3/1、5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.5.3/1）。

表 2.7.4.3-2 血清中 VEGF 濃度（pg/mL）のベースライン値及びベースラインからの変化量〔平均±標準偏差（中央値）〕（国内第Ⅲ相試験、SAF）

	試験 19349		試験 19350		試験 19351	試験 19352		試験 19353	
	Moli	DA	Moli	DA	Moli	Moli	DA	Moli	
								ESA treated	ESA naive
Baseline	348.8 ± 228.2	319.0 ± 216.7	341.3 ± 234.0	351.0 ± 271.4	322.3 ± 194.3	341.2 ± 221.5	329.3 ± 195.1	318.8 ± 203.5	102.9 ± 45.7
Change from Baseline at visit									
Week24	119.5 ± 208.4 (65.5)	51.3 ± 121.2 (19.7)	118.6 ± 212.3 (70.3)	-13.2 ± 112.2 (-14.5)	101.3 ± 180.6 (84.9)	-	-	-	-
Week36	-	-	-	-	-	94.3 ± 157.8 (66.6)	5.1 ± 105.3 (0.2)	260.6 ± 302.2 (174.8)	41.1 ± 8.0 (41.1)
Week52	97.2 ± 190.7 (67.4)	-3.7 ± 89.8 (0.0)	93.5 ± 157.3 (86.9)	-4.2 ± 133.8 (-10.5)	-	55.7 ± 174.1 (18.2)	-37.1 ± 118.1 (-32.4)	-	-

DA: ダルベポエチン アルファ、ESA: 赤血球造血刺激因子製剤、エリスロポエチン、Moli: モリデュスタット、VEGF: 血管内皮増殖因子
Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.5.6/1、5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.5.6/1、5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.5.3/1、5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.5.3/1、5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.5.3/1

国内第Ⅲ相試験の SAF における血清中 VEGF 濃度の要約統計量及びベースラインからの変化量は表 2.7.4.7-13、表 2.7.4.7-14、表 2.7.4.7-15、表 2.7.4.7-16 及び表 2.7.4.7-17 に示す。

国際共同第Ⅱ相試験のうち長期継続試験の試験 15653 では、Main Phase の EOT までの血漿中 VEGF 濃度が得られている。試験 15653 の mITT における血漿中 VEGF 濃度の平均値（SD）は、Main Phase のベースライン時に、モリデュスタット群で 135.34（127.830）pg/mL（98 例）であり、ダルベポエチン群で 114.61（83.323）pg/mL（41 例）であった。血漿中 VEGF 濃度のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、第 48 週及び EOT の各来院時に、モリデュスタット群でそれぞれ 1.60（194.001）及び－15.21（92.255）pg/mL（それぞれ 64 及び 86 例）であり、ダルベポエチン群でそれぞれ 5.81（103.617）及び－0.93（69.526）pg/mL（それぞれ 27 及び 38 例）であった（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.2.5/4）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

ND 患者と HD 患者とでは、透析施行の有無を含めた病態の差異が認められ、それに伴い血圧の状況に違いがあることから、バイタルサインについて疾患ごとに検討した。本項では、ND 2 試験併合解析及び HD 患者を対象とした実薬対照試験である試験 19352 の結果を要約する。

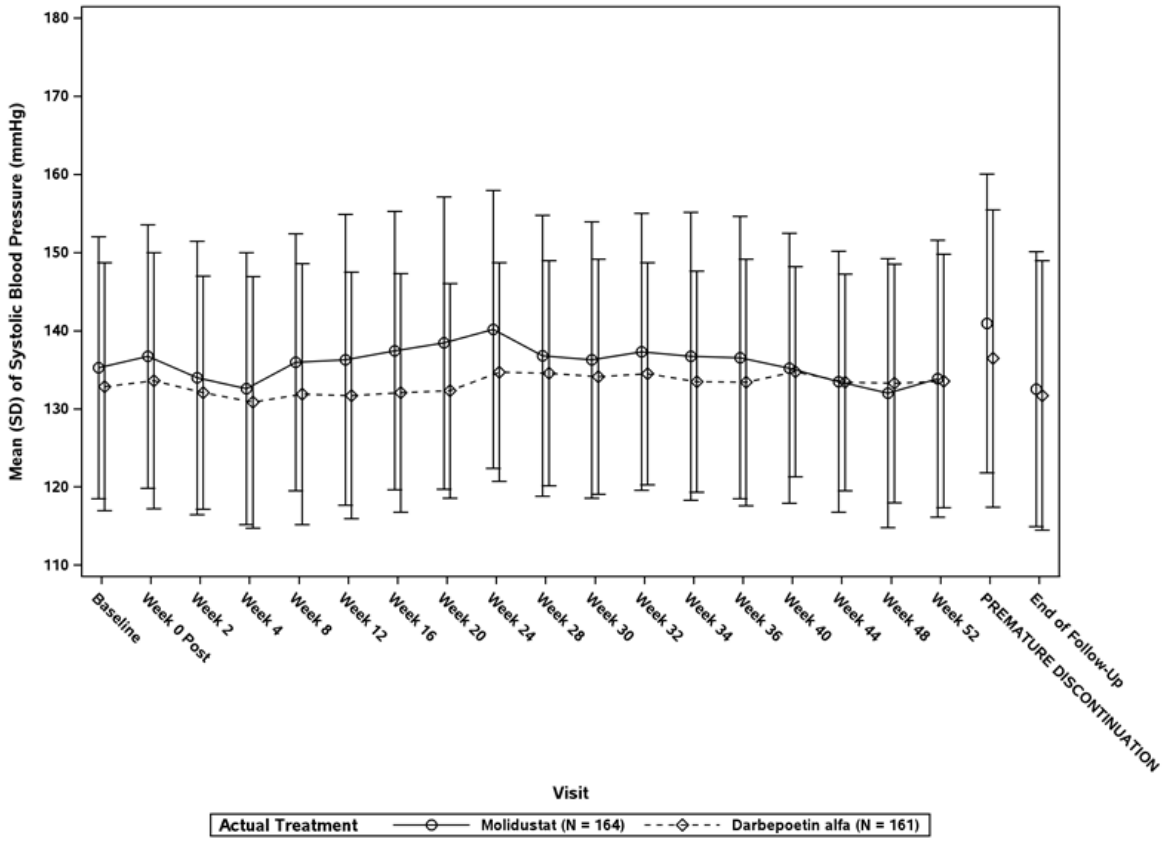
国際共同第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験の結果は、各試験の 2.7.6 項に示した。なお、国際共同第Ⅱ相試験の試験 15141 にて実施した 24 時間自由行動下血圧モニタリングの解析の結果、プラセボ群と比べてモリデュスタット投与による有益又は有害な影響のいずれにおいても示唆する結果は認められなかった。

2.7.4.4.1.1　　収縮期血圧

ND 2 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析では、収縮期血圧の平均値は、モリデュスタット併合群では、ベースライン時に 135.3mmHg（164 例）であり、第 24 週に 140.2mmHg（140 例）、第 36 週に 136.6mmHg（128 例）、第 52 週に 133.8mmHg（110 例）であった。ダルベポエチン併合群では、ベースライン時に 132.8mmHg（161 例）であり、第 24 週に 134.7mmHg（146 例）、第 36 週に 133.4mmHg（140 例）、第 52 週に 133.6mmHg（128 例）であった。いずれの併合群でも、収縮期血圧に臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった（図 2.7.4.4-1、5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.7/4）。

第 52 週までの各来院時における収縮期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、モリデュスタット併合群では−2.6mmHg（第 4 週）～6.0mmHg（第 24 週）、ダルベポエチン併合群では−1.8mmHg（第 4 週）～3.0mmHg（第 24 週、32 週及び 40 週）であった。収縮期血圧の変化量について、モリデュスタット併合群とダルベポエチン併合群で大きな違いはなかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.7/4）。



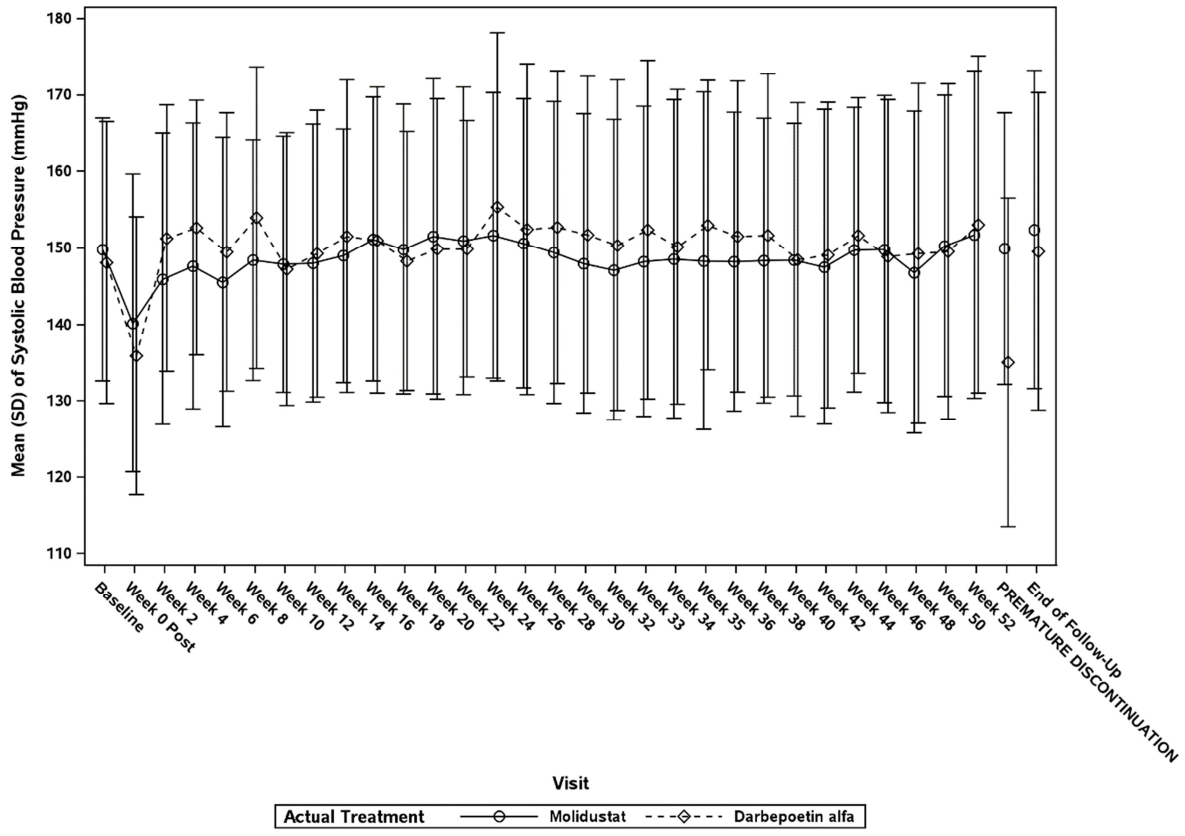
Source: 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Figure 1.3.7/4

図 2.7.4.4-1　収縮期血圧（平均値±SD）の推移（国内第Ⅲ相試験、ND 2 試験併合解析、SAF）

試験 19352

国内第Ⅲ相試験の HD 患者を対象とした試験 19352 では、収縮期血圧の平均値は、モリデュスタット群ではベースライン時に 149.8mmHg（153 例）、第 24 週に 151.6mmHg（128 例）、第 36 週に 148.2mmHg（123 例）、第 52 週に 151.7mmHg（115 例）であり、ダルベポエチン群では、ベースライン時に 148.1mmHg（76 例）、第 24 週に 155.4mmHg（69 例）、第 36 週に 151.5mmHg（67 例）、第 52 週に 153.0mmHg（65 例）であった。いずれの投与群でも、収縮期血圧に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった（図 2.7.4.4-2、5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.5/1）。

第 52 週までの各来院時における収縮期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、モリデュスタット群では−9.7mmHg（第 0 週）～2.2mmHg（第 20 週及び 24 週）、ダルベポエチン群では−12.2mmHg（第 0 週）～6.1mmHg（第 24 週）であった。収縮期血圧の変化量について、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（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.5/1）。



Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Figure 14.3.5/1

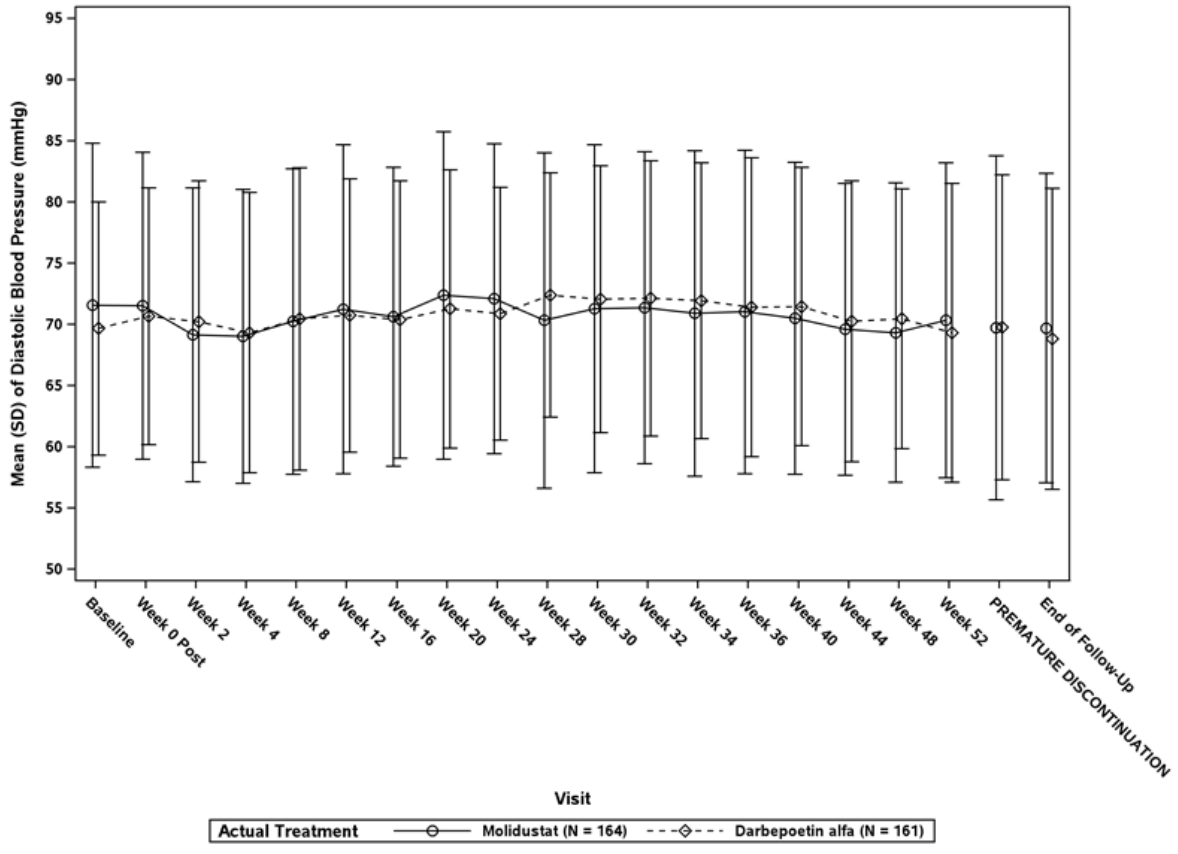
図 2.7.4.4-2　収縮期血圧（平均値±SD）の推移（試験 19352、SAF）

2.7.4.4.1.2　　拡張期血圧

ND 2 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析では、拡張期血圧の平均値は、モリデュスタット併合群では、ベースライン時に 71.6mmHg（164 例）であり、第 24 週に 72.1mmHg（140 例）、第 36 週に 71.0mmHg（128 例）、第 52 週に 70.3mmHg（110 例）であった。ダルベポエチン併合群では、ベースライン時に 69.7mmHg（161 例）であり、第 24 週に 70.9mmHg（146 例）、第 36 週に 71.4mmHg（140 例）、第 52 週に 69.3mmHg（128 例）であった。いずれの併合群でも、拡張期血圧に臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった（図 2.7.4.4-3、5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.7/6）。

第 52 週までの各来院時における拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、モリデュスタット併合群では−2.4mmHg（第 4 週）～1.1mmHg（第 20 週）、ダルベポエチン併合群では−0.4mmHg（第 4 週）～3.0mmHg（第 28 週）であった。拡張期血圧の変化量について、モリデュスタット併合群とダルベポエチン併合群で大きな違いはなかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.7/6）。



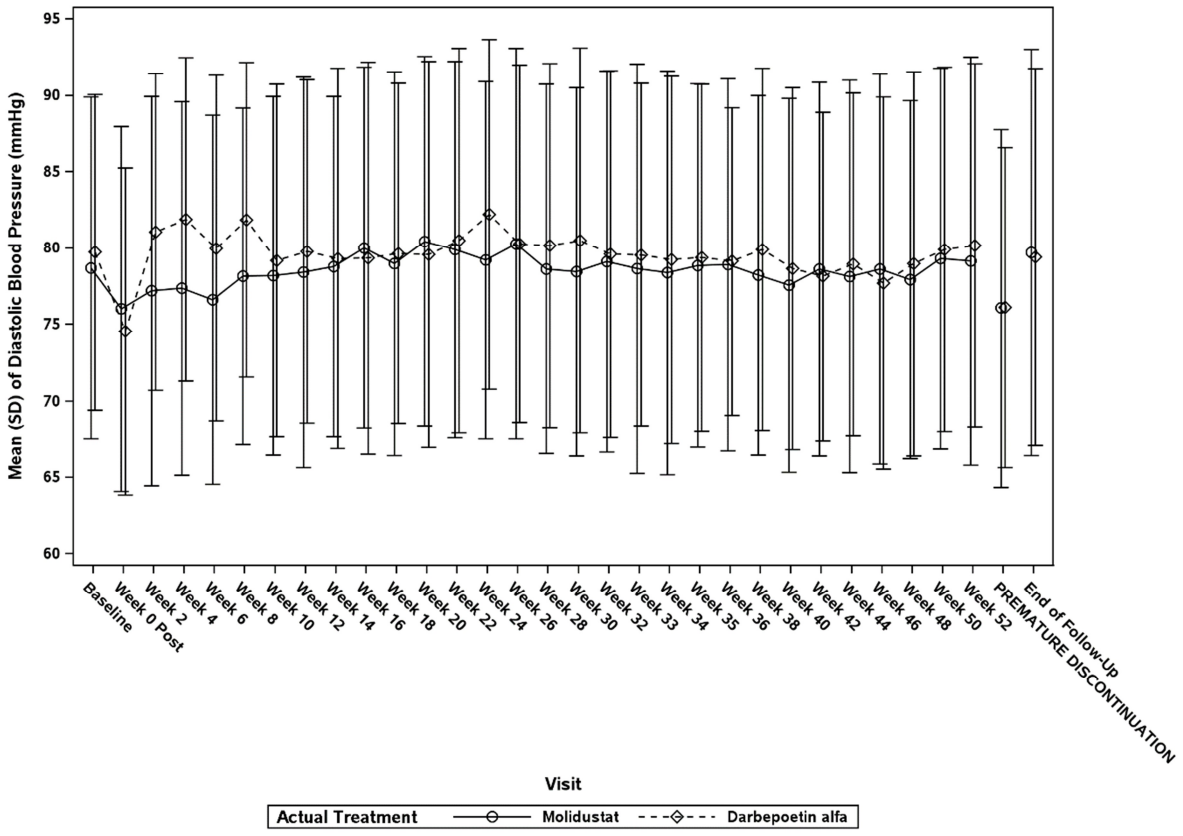
Source: 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Figure 1.3.7/6

図 2.7.4.4-3　拡張期血圧（平均値±SD）の推移（国内第Ⅲ相試験、ND 2 試験併合解析、SAF）

試験 19352

国内第Ⅲ相試験の HD 患者を対象とした試験 19352 では、拡張期血圧の平均値は、モリデュスタット群ではベースライン時に 78.7mmHg（153 例）、第 24 週に 79.2mmHg（128 例）、第 36 週に 78.9mmHg（123 例）、第 52 週に 79.1mmHg（115 例）であり、ダルベポエチン群では、ベースライン時に 79.7mmHg（76 例）、第 24 週に 82.2mmHg（69 例）、第 36 週に 79.1mmHg（67 例）、第 52 週に 80.2mmHg（65 例）であった。いずれの投与群でも、拡張期血圧に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった（図 2.7.4.4-4、5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.5/2）。

第 52 週までの各来院時における拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、モリデュスタット群では−2.7mmHg（第 0 週）～1.5mmHg（第 20 週）であり、ダルベポエチン群では−5.2mmHg（第 0 週）～2.5mmHg（第 24 週）であった。拡張期血圧の変化量について、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（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.5/2）。



Source: 5.3.5.3.11 PH-41299/Figure 14.3.5/2

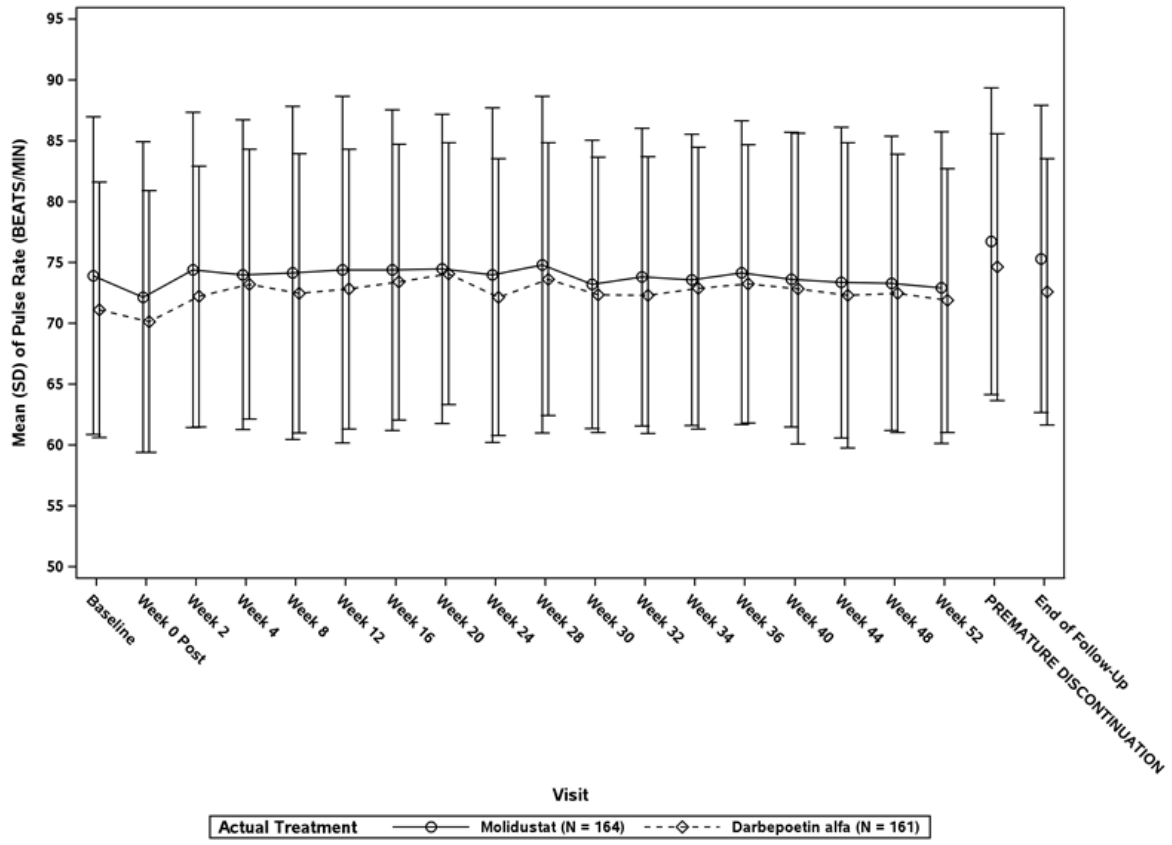
図 2.7.4.4-4　拡張期血圧（平均値±SD）の推移（試験 19352、SAF）

2.7.4.4.1.3 心拍数

ND 2 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析では、心拍数の平均値は、モリデュスタット併合群では、ベースライン時に 73.9 回/分（164 例）であり、第 24 週に 74.0 回/分（140 例）、第 36 週に 74.2 回/分（128 例）、第 52 週に 72.9 回/分（110 例）であった。ダルベポエチン併合群では、ベースライン時に 71.1 回/分（161 例）であり、第 24 週に 72.2 回/分（146 例）、第 36 週に 73.3 回/分（140 例）、第 52 週に 71.9 回/分（128 例）であった。いずれの併合群でも、心拍数に臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった（図 2.7.4.4-5、5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.7/2）。

第 52 週までの各来院時における心拍数のベースラインからの変化量の平均値は、モリデュスタット併合群では－1.9 回/分（第 0 週）～1.1 回/分（第 28 週）であり、ダルベポエチン併合群では－1.0 回/分（第 0 週）～2.8 回/分（第 20 週）であった。心拍数の変化量について、モリデュスタット併合群とダルベポエチン併合群で大きな違いはなかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.7/2）。



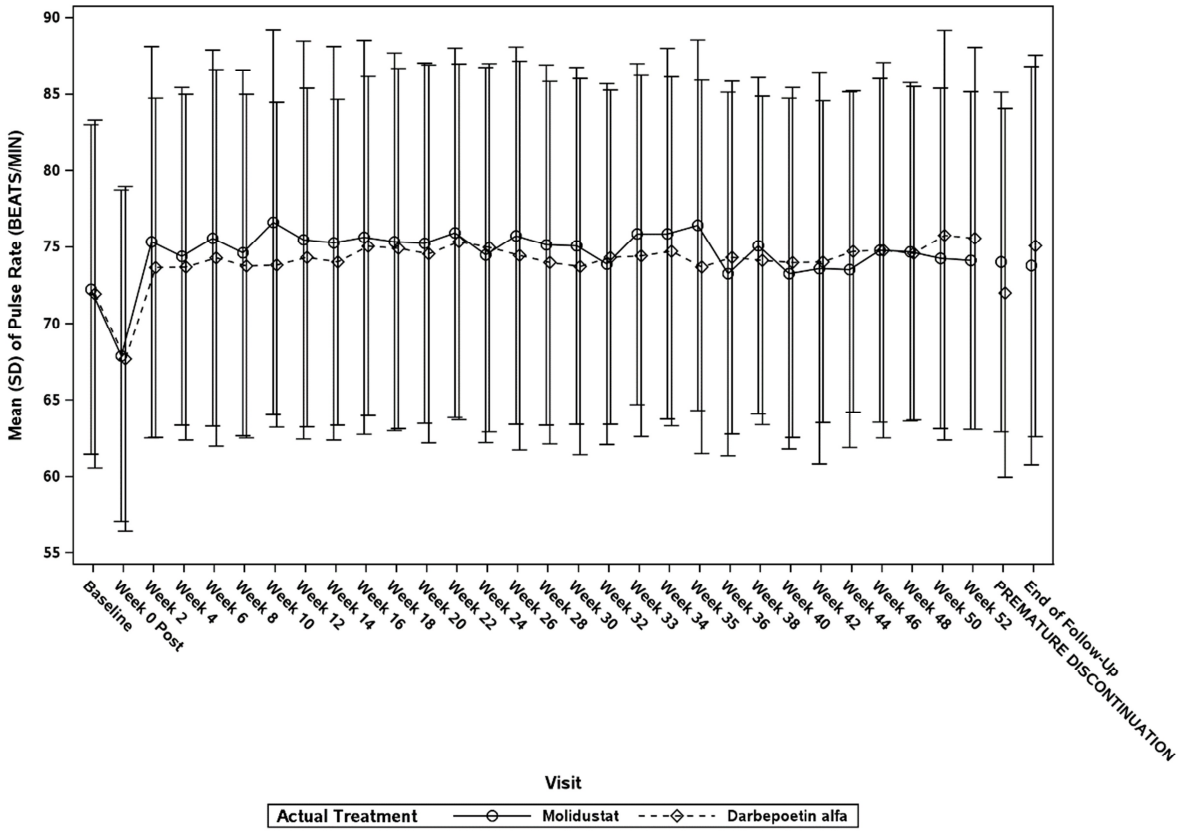
Source: 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Figure 1.3.7/2

図 2.7.4.4-5 心拍数（平均値±SD）の推移（国内第Ⅲ相試験、ND 2 試験併合解析、SAF）

試験 19352

国内第Ⅲ相試験の HD 患者を対象とした試験 19352 では、心拍数の平均値は、モリデュスタット群ではベースライン時に 72.2 回/分（153 例）であり、第 24 週に 74.5 回/分（128 例）、第 36 週に 73.2 回/分（123 例）、第 52 週に 74.1 回/分（115 例）であり、ダルベポエチン群ではベースライン時に 71.9 回/分（76 例）、第 24 週に 75.0 回/分（69 例）、第 36 週に 74.3 回/分（67 例）、第 52 週に 75.6 回/分（65 例）であった。いずれの投与群でも心拍数に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった（図 2.7.4.4-6、5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.5/3）。

第 52 週までの各来院時における心拍数のベースラインからの変化量の平均値は、モリデュスタット群では−4.3 回/分（第 0 週）～4.4 回/分（第 10 週）であり、ダルベポエチン群で−4.3 回/分（第 0 週）～3.1 回/分（第 50 週）であった。心拍数の変化量について、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なかった（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.5/3）。



Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Figure 14.3.5/3

図 2.7.4.4-6 心拍数（平均値±SD）の推移（試験 19352、SAF）

2.7.4.4.2 心電図

国内第Ⅲ相試験の心電図パラメータ並びに、QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する評価を行った第Ⅰ相 thorough QT/QTc 試験（試験 19408）から、モリデュスタットに QT/QTc 延長作用はないことが示された。

2.7.4.4.2.1 心電図パラメータ

国内第Ⅲ相試験において、心電図パラメータの臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった〔5.3.5.1.9 PH-41089（試験 19349）、5.3.5.1.10 PH-41298（試験 19350）、5.3.5.2.1 PH-40447（試験 19351）、5.3.5.1.11 PH-41299（試験 19352）、5.3.5.2.2 PH-40451（試験 19353）〕。

モリデュスタット投与開始後に QTc の 500ms を超える延長がみられた被験者は、補正 QT 間隔（Fridericia 法）（QTcF）について試験 19349 で 1／13 例（7.7%、第 8 週）、1／50 例（2.0%、第 52 週）及び 2／21 例（9.5%、PDV）、試験 19352 で 3／124 例（2.4%、第 24 週）及び 3／36 例（8.3%、PDV）、並びに試験 19353 で 1／35 例（2.9%、第 24 週）及び 1／32 例（3.1%、第 36 週）であった。QTc のベースラインからの 60ms を超える延長がみられた被験者は、QTcF について試験 19349 で 1／64 例（1.6%、第 24 週）、2／50 例（4.0%、第 52 週）及び 2／21 例（9.5%、PDV）、試験 19352 で 2／36 例（5.6%、PDV）であった。QTcF について、試験 19353 ではベースラインからの 60ms を超える延長がみられた被験者はいなかった。試験 19350 及び試験 19351 では、500ms を超える延長又はベースラインからの 60ms を超える延長がみられた被験

者はいなかった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.5/14、5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.5/14、5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.5/14、5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.5/14、5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.5/14）。

2.7.4.4.2.2 第 I 相 thorough QT/QTc 試験

モリデュスタット投与時の QT/QTc への影響については、第 I 相試験 19408（5.3.4.1.1 PH-40927）にて検討した。健康成人男性被験者におけるモリデュスタットの 100mg 及び臨床用量を超えた用量 300mg の単回経口投与は、主要解析パラメータである QTcF に影響を及ぼさなかった。300mg 投与時では、プラセボ投与時と比べた QTcF の最大変化量〔最小二乗平均（LS-mean）〕は、投与 4 時間後にみられた 4.65msec〔片側 95%信頼区間（CI）の上限：5.91msec〕であった。モリデュスタットは、臨床用量である 100mg 及び臨床用量を超えた用量 300mg において、QT/QTc 延長作用はないと考えられた。

2.7.4.4.2.3 QT 延長に関する有害事象

国内第Ⅲ相試験で発現した QT 延長に関する有害事象（「トルサード ド ポアント/QT 延長（SMQ）」に含まれる有害事象と定義）について併合解析を行った。

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析では、SAF のモリデュスタット併合群（317 例）及びダルベポエチン併合群（237 例）において、QT 延長に関する TEAE はそれぞれ 0.9%（3 例）及び 2.5%（6 例）に認められた。モリデュスタット併合群で発現した QT 延長に関する TEAE は心電図 QT 延長、意識消失及び失神（各 1 例）であり、ダルベポエチン併合群では意識消失及び失神（各 2 例）、心突然死及び心電図 QT 延長（各 1 例）であった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.6/1）。治験薬と関連のある QT 延長に関する TEAE は、モリデュスタット併合群では認められず、ダルベポエチン併合群の心突然死（1 例）のみであった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.6/2）。

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析において、QT 延長に関する TEAE の発現割合を 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.6/1 に、被験者の一覧を 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.2.6/2 に示した。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢

モリデュスタット投与時の年齢の影響について検討した第 I 相試験 14631 において、モリデュスタット 20mg を単回経口投与したときの曝露量は、非高齢被験者に比べ高齢者で高く、「高齢者／非高齢者」の幾何平均比の点推定値は血中濃度－時間曲線下面積（AUC）が 1.33、最高血漿中濃度（C_{max}）が 1.39 であった(2.7.2.3.2.1)。すべての被験者においてモリデュスタット 20mg の単回経口投与の忍容性は良好であった（2.7.6.15）。

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析の TEAE の年齢別の発現状況に、65 歳未満又は 65 歳以上、及び 75 歳未満又は 75 歳以上の被験者間で臨床的に重要と考えられる差異は認められなかった（2.7.4.2.1.6.1）。

非高齢被験者と高齢被験者の間で、モリデュスタットの安全性プロファイルに臨床的に意味のある違いは認められなかった。

2.7.4.5.1.2 性別

モリデュスタット投与時の性別の影響について検討した第Ⅰ相試験 14631 において、モリデュスタット 20mg を単回経口投与したときの曝露量は、男性よりも女性の方が高く、「女性／男性」の幾何平均比の点推定値は AUC が 1.52、C_{max}が 1.52 であった(2.7.2.3.2.2)。すべての被験者においてモリデュスタット 20mg の単回経口投与の忍容性は良好であった（2.7.6.15）。

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析の TEAE の男性と女性の発現状況は同様であり、男性と女性の被験者間で臨床的に重要と考えられる差異は認められなかった（2.7.4.2.1.6.2）。

男性と女性の被験者の間で、モリデュスタットの安全性のプロファイルに臨床的に意味のある違いは認められなかった。

2.7.4.5.1.3 体重

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析の TEAE の体重別の発現状況に、55kg 未満と 55 kg以上の被験者間で臨床的に重要と考えられる差異は認められなかった（2.7.4.2.1.6.3）。

2.7.4.5.1.4 CKD の病因としての糖尿病性腎症

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析の TEAE の CKD の病因別の発現状況は、糖尿病性腎症とその他の病因の被験者間で臨床的に重要と考えられる差異は認められなかった（2.7.4.2.1.6.4）。

2.7.4.5.1.5 透析歴

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析における TEAE の透析歴別の発現割合は、透析歴なしで 94.4%、透析歴ありの中央値未満（中央値：5 年）で 89.9%、透析歴ありの中央値以上で 97.8%であった。透析歴なし及び透析歴ありの中央値未満に比べて、透析歴ありの中央値以上で発現割合が 5%以上高かった TEAE は、挫傷（透析歴なし 5.6%、中央値未満 6.7%、中央値以上 15.7%；以下同順）、処置による低血圧（0.0%、1.1%、10.1%）、皮膚擦過傷（2.8%、1.1%、7.9%）、咳嗽（2.3%、1.1%、7.9%）及びシャント閉塞（0.9%、1.1%、6.7%）であった。透析歴 5 年以上の被験者では透析処置に関係する事象の発現が多い傾向が認められたものの、その他の事象の発現割合に大きな差異はみられず、透析歴別の被験者間で安全性のプロファイルに臨床的に重要と考えられる差異は認められなかった（2.7.4.2.1.6.5）。

2.7.4.5.1.6 投与開始時の Hb 値

国内第Ⅲ相試験における TEAE の投与開始時の Hb 値別（試験 19349 及び試験 19351：9.0g/dL 未満又は 9.0g/dL 以上、試験 19350 及び試験 19352 並びに試験 19353 の ESA 前治療あり：11.0g/dL 未満又は 11.0g/dL 以上）の発現割合は、いずれの試験においても大きな差異は認められなかった。各試験でよくみられた TEAE のうち投与開始時の Hb 値別の被験者間でモリデュスタット群の発現割合に 10%以上の差（発現例数の差が 2 例以下のものは除く）があったものは、上咽頭炎（試験 19352：45.4%及び 55.4%；以下同順）、慢性腎臓病（試験 19349：50.0%及び 16.2%）、下痢（試験 19352：20.6%及び 7.1%）、挫傷（試験 19349：25.0%及び 10.8%）、高カリウム血症（試験 19349：25.0%及び 10.8%）及び腹膜炎（試験 19353：17.4%及び 3.8%）であり、試験 19351 では Hb 低値の被験者の 5 例中 2 例以上に認められた TEAE はなかった（2.7.4.2.1.6.6）。部分集団ごとの被験者数が少なく、部分集団間のばらつきが大きいために

発現傾向の比較は容易ではないが、投与開始時の Hb 値により TEAE の発現割合に若干の差異は認められるものの、概して発現傾向に顕著な相違はないものと考えられた。

2.7.4.5.1.7 血栓塞栓症の既往

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析における TEAE の血栓塞栓症の既往の有無別の発現状況は、血栓塞栓症の既往ありと既往なしの被験者間で臨床的に重要と考えられる差異は認められなかった（2.7.4.2.1.6.7）。

2.7.4.5.1.8 腎機能障害

モリデュスタットの単回投与時の腎機能障害の影響を検討した第 I 相試験 15557 において、健康被験者と比べて AUC の幾何平均比は、軽度から重度（非透析）腎機能障害患者では腎機能の程度に関わらず 0.918～1.120 であったが、重度腎機能障害の透析患者では、AUC の点推定値は 1.429 であった。健康被験者と比較した C_{max} の幾何平均比は、軽度から重度腎機能障害（透析患者を含む）で 1.091～1.370 の範囲であり、腎機能との間に関連性はみられなかった（2.7.2.3.2.3）。すべての被験者においてモリデュスタットの 20 及び 40mg 単回投与の忍容性は良好であった（2.7.6.17）。

第 I 相試験で、透析患者（血液透析、血液ろ過透析又は腹膜透析を施行中の重度腎機能障害患者）にモリデュスタット 75mg を投与したときの薬物動態に及ぼす影響を検討した試験 17767 において、いずれの透析患者も健康被験者より高い曝露量を示したが、透析実施の有無（透析日投与又は非透析日投与）により、モリデュスタットの薬物動態に臨床的に意味のある影響は認められなかった。また、モリデュスタット 75mg の単回投与の忍容性は良好であった（2.7.6.18）。

国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析における TEAE の eGFR 別の発現割合は、15mL/min/1.73m^2 未満、15mL/min/1.73m^2 以上 30mL/min/1.73m^2 未満、30mL/min/1.73m^2 以上の被験者間で同程度であった。eGFR が低い被験者（15mL/min/1.73m^2 未満）について、モリデュスタット併合群では慢性腎臓病、低血糖、浮動性めまい、動静脈瘻手術、うっ血性心不全及び急性腎障害の発現割合が高い傾向がみられ、ダルベポエチン併合群では慢性腎臓病及び動静脈瘻手術の発現割合が高い傾向がみられたが、その他の事象で eGFR が低い被験者で顕著に発現割合が高くなる傾向はみられなかった（2.7.4.2.1.6.8）。eGFR 別の TEAE の発現割合に若干の差異のみられる事象があったものの、eGFR が 30mL/min/1.73m^2 以上の被験者数が少なく解釈には注意を要した。概して eGFR 別の発現傾向に顕著な相違はないものと考えられた。

2.7.4.5.1.9 肝機能障害

モリデュスタット投与時の肝機能障害の影響について検討した第 I 相試験 14634 において、モリデュスタットの曝露量は肝機能障害の重症度に応じて増加した。AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、健康被験者に比べ、Child-Pugh A 患者でそれぞれ 1.3 倍及び 1.7 倍に、Child-Pugh B 患者でそれぞれ 1.6 倍及び 2.3 倍に増加した(2.7.2.3.2.4)。健康被験者並びに Child-Pugh A 及び B の肝機能障害患者にモリデュスタット 25mg を単回投与した際の忍容性は良好であった（2.7.6.16）。

腎性貧血患者での肝機能障害の影響を評価するため、国内第Ⅲ相試験の併合解析として、ベースライン時の ALT 値別（基準値上限以下又は超）に TEAE の発現状況を検討した。なお、いずれの国内第Ⅲ相試験でも、スクリーニング時に重度の肝障害〔ALT、又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（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〕のものは除外した。

肝機能障害の重症度別の部分集団で ALT 値が基準値上限超の被験者数が少なく解釈に注意を要するものの、安全性プロファイルに特定の傾向はみられなかった。なお、重度の肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験は実施していない。

ND 2 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の ND 2 試験併合解析では、SAF における TEAE の ALT 値別の発現割合は、モリデュスタット併合群（164 例）では基準値上限以下 93.8%（152/162 例）、基準値上限超 50.0%（1/2 例）であり、ダルベポエチン併合群（161 例）では基準値上限以下 94.9%（150/158 例）、基準値上限超 100%（3/3 例）であった。モリデュスタット併合群及びダルベポエチン併合群のいずれでも、ALT 値が基準値上限超の被験者が少なく、ALT 値別の TEAE の発現状況を検討することは難しかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/64、Table 1.3.1/66）。治験薬と関連のある TEAE の ALT 値別の発現割合は、ALT 値が基準値上限以下で、モリデュスタット併合群では 13.6%（22/162 例）、ダルベポエチン併合群では 2.5%（4/158 例）であった。基準値上限超では治験薬と関連のある TEAE は認められなかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/64）。

全 5 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の全 5 試験併合解析では、SAF のモリデュスタット併合群（393 例）における TEAE の ALT 値別の発現割合は、基準値上限以下 94.4%（369/391 例）、基準値上限超 50.0%（1/2 例）であった。ALT 値が基準値上限超の被験者が少なく、ALT 値別の TEAE の発現状況を検討することは難しかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/63、Table 1.3.1/65）。治験薬と関連のある TEAE の ALT 値別の発現割合は、ALT 値が基準値上限以下で 10.7%（42/391 例）であり、基準値上限超では認められなかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/63）。

国内第Ⅲ相試験のうち、試験 19351 及び試験 19353 では、SAF のすべての被験者でベースライン時の ALT 値が基準値上限以下であり、ALT 値が基準値上限超の被験者はいなかった〔試験 19351（5.3.5.2.1 PH-40447/Supplement 1 Table 1.2.1/2、1.2.1/3、1.2.1/4）、試験 19353（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/5、14.3.1.1/11、14.3.1.1/17）〕。その他の試験においても、ALT 値が基準値上限超の被験者は少なく、ALT 値別に TEAE の発現割合を検討することは難しかった〔5.3.5.1.9 PH-41089（試験 19349）、5.3.5.1.10 PH-41298（試験 19350）、5.3.5.1.11 PH-41299（試験 19352）〕。

実薬対照 3 試験併合解析

国内第Ⅲ相試験の実薬対照 3 試験併合解析では、SAF における TEAE の ALT 値別の発現割合は、モリデュスタット併合群（317 例）では基準値上限以下 94.6%（298/315 例）、基準値上限超 50.0%（1/2 例）であり、ダルベポエチン併合群（237 例）では基準値上限以下 94.9%（222/234 例）、基準値上限超 100%（3/3 例）であった。モリデュスタット併合群及びダルベポエチン併合群のいずれでも、ALT 値が基準値上限超の被験者が少なく、ALT 値別の TEAE の発現状況を検討することは難しかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/63、Table 1.3.1/65）。治験薬と関連のある TEAE の ALT 値別の発現割合は、ALT 値が基準値上限以下で、モリデュスタット併合群では 9.5%（30/315 例）、ダルベポエチン併合群では 3.8%（9/234 例）であった。基準値上限超では治験薬と関連のある TEAE は認められなかった（5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/63）。

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因に基づいた安全性データは得られていない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

2.7.4.5.3.1 他剤がモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響

モリデュスタットは乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質であるが、ヒトマスバランス試験（試験14635、2.7.6.10）において、投与されたモリデュスタットの 90%以上が吸収され、放射能の胆汁排泄及び／又は消化管内への分泌（糞中排泄）は 7%以下であったことから、モリデュスタットの吸収及び排泄に BCRP の関与は小さいと考えられる。したがって、BCRP 阻害薬と併用投与したとき、モリデュスタット曝露量が変化する可能性は低い。

試験 15748 において、健康男性被験者に強力なウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1 阻害薬であるアタザナビル 400mg を食後に反復投与した後、モリデュスタット 25mg を食後に単回併用投与したとき、モリデュスタットの AUC 及び C_{max} ともに、モリデュスタット単独投与に比べ 2.1 倍増加した。最高血中濃度到達時間（t_{max}）及び血中濃度半減期（$t_{1/2}$）は、アタザナビルの併用による影響はみられなかった。一方、血漿中 M-1 の曝露量は、アタザナビルとの併用投与でわずかに減少した(2.7.2.3.3.1)。モリデュスタットとアタザナビルとの併用投与時では 14 例中 4 例（28.6%）に TEAE が認められたが、重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE は認められなかった。モリデュスタットをアタザナビルと単回併用投与したときの忍容性は良好であった（2.7.6.20）。

試験 16922 において、健康男性被験者に硫酸鉄（Ⅱ）304mg（二価鉄として 100mg）とモリデュスタット 150mg を空腹時に単回併用投与したとき、モリデュスタットの AUC 及び C_{max} は、モリデュスタット単独投与に比べて、それぞれ 74.7%及び 83.8%低下した。t_{max} にはほとんど影響はみられなかった。TEAE は 15 例中 6 例（40.0%）に認められたが、重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE はなかった。モリデュスタット 150mg を硫酸鉄（Ⅱ）304mg と併用投与したときの忍容性は概して良好であった（2.7.6.22）。試験 18046 において、健康男性被験者に硫酸鉄（Ⅱ）グリシン 567.7mg（二価鉄として 100mg、腸溶コーティング製剤）とモリデュスタット 150mg を空腹時に単回併用投与したとき、モリデュスタットの AUC は 49.8%、C_{max} は 45.7%低下したが、モリデュスタットと硫酸鉄（Ⅱ）の投与間隔が長くなるに従い、モリデュスタット曝露量の減少の程度は小さくなった(2.7.2.3.3.1)。15 例中 8 例（53.3%）に TEAE が発現したが、いずれも軽度又は中等度であり、重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE は認められなかった。モリデュスタット 150mg を硫酸鉄（Ⅱ）（Eryfer™）又は硫酸鉄（Ⅱ）グリシン（Ferro sanol™）と併用投与したときの忍容性は良好であった（2.7.6.23）。試験 18047 において、健康男性被験者に硫酸鉄（Ⅱ）304mg（二価鉄として 100mg）とモリデュスタット 150mg を食後に同時投与した場合、モリデュスタットの AUC は 51.1%、C_{max} は 61.5%低下したが、モリデュスタット投与の 1 時間前及び 1 時間後に硫酸鉄（Ⅱ）を併用投与した際には、モリデュスタットの AUC の低下はそれぞれ 19.5%及び 34.0%、C_{max} の低下はそれぞれ 20.3%及び 39.6%であった(2.7.2.3.3.1)。TEAE は 12 例中 3 例（25%）に認められ、ほとんどの TEAE は軽度（頭痛 1 件は中等度）で、重篤な TEAE はなかった。1 例が治験薬と関連なしと判断された上気道感染により試験を中止した。モリデュスタット 150mg を硫酸鉄（Ⅱ）と併用投与したときの忍容性は概して良好であった（2.7.6.24）。

モリデュスタットは多価陽イオンの存在により、吸収速度が低下することから、モリデュスタットの吸収に及ぼす Ca^{2+}及び Fe^{2+}の影響を検討した試験 16922 において、健康男性被験者に酢酸カルシウム 1900mg とモリデュスタット 150mg を空腹時に単回併用投与したとき、モリデュスタットの AUC 及び C_{max} は、モリデュスタット単独投与に比べて、それぞれ 15.0%及び 47.3%低下した。モリデュスタット 150mg を硫酸鉄（Ⅱ）304mg と併用投与したとき、AUC は 74.7%、C_{max} は 83.8%低下した(2.7.2.3.3.1)。TEAE は 15 例中 6 例（40.0%）に認められ、重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE はなかった。モリデュスタット 150mg を硫酸鉄（Ⅱ）304mg 又は酢酸カルシウム 1900mg と併用投与したときの忍容性は概して良好であった（2.7.6.22）。

試験 14628 において、健康男性被験者に酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合剤とモリデュスタット 50mg を空腹時に単回併用投与したとき、モリデュスタットの C_{max} は 63.6%、AUC は 32.8%低下した。健康男性被験者にオメプラゾール 40mg を空腹時に反復投与した後、モリデュスタット 50mg を空腹時に単回併用投与したとき、モリデュスタットの AUC 及び C_{max} ともに、モリデュスタット単独投与に比べて変化はみられなかった(2.7.2.3.3.1)。TEAE は 12 例中 6 例（50%）に認められ、重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE はなかった。モリデュスタットの酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合剤との併用投与及びオメプラゾールとの併用投与による安全性及び忍容性は良好であった（2.7.6.19）。

2.7.4.5.3.2 モリデュスタットが他剤の薬物動態に及ぼす影響

健康男性被験者にロスバスタチン 5mg とモリデュスタット 150mg を空腹時に単回併用投与したとき、ロスバスタチンの AUC 及び C_{max} は、ロスバスタチン単独投与に比べ、それぞれ 11%及び 30%増加した。また、ロスバスタチン 5mg を空腹時に単回投与し、その 3 時間後にモリデュスタット 150mg を単回併用投与したとき、ロスバスタチンの AUC 及び C_{max} ともに、ロスバスタチン単独投与に比べて変化はみられなかった(2.7.2.3.3.1)。モリデュスタット 150mg をロスバスタチン 5mg と同時併用投与及びロスバスタチン投与の 3 時間後に併用投与したときの忍容性は良好であった（試験 16555、2.7.6.21）。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

これまで、妊婦及び授乳時の安全性について検討を目的とした臨床試験は実施しておらず、実施した、いずれの臨床試験においても妊婦又は授乳婦は組み入れていない。また、安全性評価に用いた国際共同第Ⅱ相臨床試験及び国内第Ⅲ相臨床試験のいずれの試験中にも妊娠例の報告はなかったため、妊娠及び授乳時の使用における臨床情報は得られていない。

2.7.4.5.5 過量投与

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

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物乱用及び依存に関するデータは得られていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象に関する報告はされていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

2.7.4.6　市販後データ

該当なし。

参考文献一覧

1) 日本透析医学会、2015 年版 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン 透析会誌 2016:49:89-158

2) Akizawa T et al., Ther Apher Dial 2007:11:220-226

3) 小林稔ら、生化学 2013:85:187-195

4) Matsuo S et al., Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J kidney Dis 2009:53(6):982-992.

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

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

7) 帝人ファーマ株式会社、フェブリク錠 10mg 20mg 40mg CTD

8) White WB et al., N Engl J Med 2018:378(13):1200-1210

9) 厚労省医薬安全対策課、フェブキソスタットの安全対策について（令和元年 6 月 26 日）<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000522054.pdf>

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

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

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

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

2.7.4.7　　付録

2.7.4.7.1 付表..... 2
表 2.7.4.7-1　第Ⅰ相試験の概要及び安全性の結果の要約 2
表 2.7.4.7-2　腎機能に関連するベースライン（試験 19349：ND-c、FAS、SAF） 17
表 2.7.4.7-3　腎機能に関するベースライン（試験 19350：ND-m、FAS、SAF） 18
表 2.7.4.7-4　すべての TEAE（ND 2 試験併合解析、SAF） 19
表 2.7.4.7-5　すべての TEAE（全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析、SAF） 35
表 2.7.4.7-6　発現時期別の TEAE（ND 2 試験併合解析、SAF） 56
表 2.7.4.7-7　発現時期別の TEAE（全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析、SAF） 92
表 2.7.4.7-8　死亡に至った治験薬投与後に発現した有害事象（全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析、SAF） 170
表 2.7.4.7-9　すべての重篤な TEAE（全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析、SAF） 172
表 2.7.4.7-10　治験薬と関連のある重篤な TEAE（全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析、SAF） 178
表 2.7.4.7-11　治験薬の投与中止に至った TEAE（全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析、SAF） 179
表 2.7.4.7-12　腎機能低下に関する TEAE（ND 2 試験併合解析、SAF） 182
表 2.7.4.7-13　血清中 VEGF 濃度の要約統計量及びベースラインからの変化量（試験 19349、SAF） 183
表 2.7.4.7-14　血清中 VEGF 濃度の要約統計量及びベースラインからの変化量（試験 19350、SAF） 184
表 2.7.4.7-15　血清中 VEGF 濃度の要約統計量及びベースラインからの変化量（試験 19351、SAF） 184
表 2.7.4.7-16　血清中 VEGF 濃度の要約統計量及びベースラインからの変化量（試験 19352、SAF） 185
表 2.7.4.7-17　血清中 VEGF 濃度の要約統計量及びベースラインからの変化量（試験 19353、SAF） 186
2.7.4.7.2 叙述..... 187

2.7.4.7.1　付表

表 2.7.4.7-1　第Ⅰ相試験の概要及び安全性の結果の要約

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	用法、用量 ／投与期間	安全性解析対象例数 ／うち、海外又は国際共同試験の日本人例数	性別：男／女 年齢：平均値（範囲）	TEAE 発現例数 ／治験薬と関連のある TEAE ／重篤な TEAE 発現例数 ／投与中止に至った TEAE 発現例数 ／特記事項（SAE の詳細など）
海外Ⅰ	15556 ／PH-38410 ／5.3.1.1.1	参考	白人健康男性 ／絶対的 BA	単施設 パート 1： 非無作為化、並行群間、単回投与、用量漸増 パート 2： 無作為化、2 群 2 期 CO	パート 1： モリデュスタット 1、5 又は 25mg iv／単回 パート 2： モリデュスタット 25mg iv／単回、 及び 50mg（25mg IR 錠×2） po／単回	28 例 （1mg iv 4 例、 5mg iv 4 例、 25mg iv 20 例、 50mg po 16 例） ／0 例	28 例／0 例 33.1 歳（18～43 歳）	5 例〔17.9%；用量順に 0 例、0 例、4 例（20.0%）、1 例（6.3%）〕 ／0 例 ／0 例 ／0 例 ／特記なし
海外Ⅰ	14632 ／PH-36657 ／5.3.1.2.1	参考	白人健康男性 ／相対的 BA、食事の影響	単施設、無作為化、非盲検、 4 群 4 期 CO	モリデュスタット 5mg（5mg IR 錠×1）po、絶食下／単回、 20mg（経口液剤）po、絶食下／単回、 20mg（20mg IR 錠×1）po、高脂肪食摂取後／単回、 及び 20mg（20mg IR 錠×1）po、絶食下／単回	12 例 （5mg 錠剤 絶食下 11 例、 20mg 液剤 絶食下 11 例、 20mg 錠剤 食後 12 例、 20mg 錠剤 絶食下 11 例） ／0 例	12 例／0 例 33.3 歳（22.0～44.0 歳）	10 例〔83%；5 mg錠剤 絶食下 3 例（27%）、20 mg液剤 絶食下 10 例（91%）、20 mg錠剤 食後 2 例（17%）、20 mg錠剤 絶食下 1 例（9%）〕 ／9 例〔75%；1 例（9%）、9 例（82%）、1 例（8%）、1 例（9%）〕 ／0 例 ／0 例 ／特記なし
海外Ⅰ	16500 ／PH-37794 ／5.3.1.2.2	参考	白人健康男性 ／相対的 BA、用量比例性	単施設、無作為化、非盲検、4 群 4 期 CO	モリデュスタット 20mg（20mg IR 錠×1）po／単回、 25mg（25mg IR 錠×1）po／単回、 50mg（25mg IR 錠×2）po／単回、 及び 75mg（75mg IR 錠×1）po／単回	16 例 （20mg 4 例、 25mg 4 例、 25mg×2 4 例、 75mg 4 例） ／0 例	16 例／0 例 30.4 歳（20～42 歳）	7 例〔43.8%；用量順に 1 例（6.3%）、3 例（18.8%）、3 例（18.8%）、5 例（31.3%）〕 ／2 例〔12.5%；0 例、1 例（6.3%）、1 例（6.3%）、1 例（6.3%）〕 ／0 例 ／0 例 ／特記なし

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	用法、用量 ／投与期間	安全性解析対象例数 ／うち、海外又は国際共同試験の日本人例数	性別：男／女 年齢：平均値（範囲）	TEAE 発現例数 ／治験薬と関連のある TEAE ／重篤な TEAE 発現例数 ／投与中止に至った TEAE 発現例数 ／特記事項（SAE の詳細など）
海外 I	17766 ／PH-39180 ／5.3.1.2.3	参考	白人健康男性 ／相対的 BA	単施設、無作為化、非盲検、5 群 5 期 CO	モリデュスタット 75mg（75mg 20%DL-PhⅡ-IR 錠×1）po／単回、 12.5mg（12.5mg 20%DL-PhⅢ-IR 錠×1）po／単回、 50mg（50mg 20%DL-PhⅢ-IR 錠×1）po／単回、 75mg（75mg 40%DL-PhⅢ-IR 錠×1）po／単回、 及び 150mg（150mg 40%DL-PhⅢ-IR 錠×1）po／単回	15 例、 （75mg 20%DL-PhⅡ錠 14 例、 12.5mg 20%DL-PhⅢ錠 15 例、 50mg 20%DL-PhⅢ錠 15 例、 75mg 40%DL-PhⅢ錠 14 例、 150mg 40%DL-PhⅢ錠 14 例） ／0 例	15 例／0 例 35.6 歳（29～44 歳）	10 例〔66.7%；用量順に 2 例（14.3%）、5 例（33.3%）、4 例（26.7%）、3 例（21.4%）、2 例（14.3%）〕 ／1 例〔6.7%；0 例、0 例、0 例、0 例、1 例（7.1%）〕 ／0 例 ／0 例 ／モリデュスタット 150mg 40%DL-PhⅢ-IR 錠投与時には、投与 2 時間後から 4 時間後にかけて心拍数が増加する傾向がみられたが、これはモリデュスタットの軽度の血管拡張効果に起因するものと考えられる。

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	用法、用量 ／投与期間	安全性解析対象例数 ／うち、海外又は国際共同試験の日本人例数	性別：男／女 年齢：平均値（範囲）	TEAE 発現例数 ／治験薬と関連のある TEAE ／重篤な TEAE 発現例数 ／投与中止に至った TEAE 発現例数 ／特記事項（SAE の詳細など）
国内Ⅰ	19405 ／PH-40791 ／5.3.1.2.4	評価	日本人健康男性 ／BE、食事の影響	単施設、無作為化、非盲検、2群2期CO	モリデュスタット5 mg IR錠、12.5 mg IR錠、25 mg IR錠、50 mg IR錠及び75 mg IR錠 パート1： 25 mg（5 mg×5）po、絶食下／単回 25 mg（12.5 mg×2）po、絶食下／単回 パート2： 75 mg（25 mg×3）po、絶食下／単回 75 mg（75 mg×1）po、絶食下／単回 パート3： 50 mg（50 mg×1）po、絶食下／単回 50 mg（50 mg×1）po、高脂肪食摂取後／単回	パート1：52例 （5 mg×5 52例、 12.5 mg×2 50例） パート2：52例 （25 mg×3 50例、 75 mg×1 52例） パート3：12例 （50 mg×1 絶食下 12例、50 mg×1 高脂肪食摂取後 12例）	パート1： 52例／0例 21.8歳（20～32歳） パート2： 52例／0例 23.5歳（20～33歳） パート3： 12例／0例 20.9歳（20～23歳）	パート1： 6例〔5 mg×5 3例（5.8%）、12.5×2 3例（6.0%）〕／ 2例〔1例（1.9%）、1例（2.0%）〕／ 0例 ／2例〔2例（3.8%）、0例〕 ／特記なし パート2： 17例〔25 mg×3 5例（10.0%）、75 mg×1 12例（23.1%）〕／ 6例〔1例（2.0%）、5例（9.6%）〕 ／0例 ／2例〔0例、2例（3.8%）〕 ／特記なし パート3： 2例〔50 mg×1 絶食下 1例（8.3%）、50 mg×1 高脂肪食摂取後1例（8.3%）〕 ／1例〔0例、1例（8.3%）〕 ／0例 ／0例 ／特記なし
海外Ⅰ	14626 ／PH-36702 ／5.3.3.1.1	参考	白人健康男性 ／安全性、忍容性、PK、PD	単施設、無作為化、単盲検、並行群間、プラセボ対照、用量漸増	モリデュスタット経口液剤（2.5mg/mL PEG希釈液） 5mg（2mL）po／単回、12.5mg（5mL）po／単回、25mg（10mL）po／単回、37.5mg（15mL）po／単回又は50mg（20mL）po／単回	45例 （5mg 9例、 12.5mg 9例、 25mg 9例、 37.5mg 9例、 50mg 9例） ／0例	59例／0例 32.3歳（18～45歳）	モリデュスタット群（用量順）0例、2例（22%）、3例（33%）、3例（33%）、2例（22%）；プラセボ群4例（29%） ／モリデュスタット群0例、1例（11%）、1例（11%）、3例（33%）、2例（22%）；プラセボ群3例（21%） ／0例 ／0例 ／特記なし
					プラセボ po／単回	14例／0例		

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	用法、用量 ／投与期間	安全性解析対象例数 ／うち、海外又は国際共同試験の日本人例数	性別：男／女 年齢：平均値（範囲）	TEAE 発現例数 ／治験薬と関連のある TEAE ／重篤な TEAE 発現例数 ／投与中止に至った TEAE 発現例数 ／特記事項（SAE の詳細など）
海外 I	15558 ／PH-37401 ／5.3.3.1.2	参考	白人健康男性 ／安全性、忍容性、PK、PD	単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増	モリデュスタット 5mg IR 錠及び 20mg IR 錠 50、75、100、125 又は 180mg po／単回	41 例 （50mg 9 例、 75mg 9 例、 100mg 7 例、 125mg 8 例、 180mg 8 例） ／0 例	55 例／0 例 33.9 歳（21～45 歳）	モリデュスタット群（用量順）1 例（11%）、3 例（33%）、1 例（14%）、1 例（13%）、8 例（100%）；プラセボ群 4 例（29%） ／モリデュスタット群 0 例、0 例、0 例、1 例（13%）、8 例（100%）；プラセボ群 0 例 ／1 例〔180mg 群（13%）〕 ／0 例 ／180mg 群の 1 例に発現した失神は、高度、治験薬と関連あり、重篤な有害事象／未知で重篤な副作用の疑い（SAE/SUSAR）と判断された。180mg 単回投与約 4 時間後に発現し、転帰は回復であった。 モリデュスタット 180mg 単回投与後に 2 例に起立性反応（失神及び浮動性めまい）が発現し、これまで未知であったモリデュスタットの血管拡張作用が認められたため、試験を一時中断した。 モリデュスタット 50～125mg 単回経口投与した際の忍容性は良好であった。 180mg での投与は、投与 4 時間後に 2／8 例で起立性反応を発現したが、概して忍容性は良好であった。 心拍数及び血圧の変化は被験者により変動が大きく、モリデュスタット投与による一貫した影響は認められなかった。
					プラセボ po／単回	14 例／0 例		

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	用法、用量 ／投与期間	安全性解析対象例数 ／うち、海外又は国際共同試験の日本人例数	性別：男／女 年齢：平均値（範囲）	TEAE 発現例数 ／治験薬と関連のある TEAE ／重篤な TEAE 発現例数 ／投与中止に至った TEAE 発現例数 ／特記事項（SAE の詳細など）
海外 I	15512 ／PH-36800 ／5.3.3.1.3	参考	白人健康男性 ／安全性、忍容性、PD、PK	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増	モリデュスタット 5mg IR 錠及び 20mg IR 錠 5、10、25 又は 50mg OD po／単回（第 1 日）及び 5 日間（第 3～7 日）	36 例 （5mg 9 例、 10mg 9 例、 25mg 9 例、 50mg 9 例） ／0 例	48 例／0 例 33.7 歳（22～45 歳）	モリデュスタット群（用量順）4 例（44%）、2 例（22%）、6 例（67%）、7 例（78%）；プラセボ群 7 例（58%） ／モリデュスタット群 2 例（22%）、2 例（22%）、6 例（67%）、5 例（56%）；プラセボ群 5 例（42%） ／0 例 ／0 例 ／特記なし
					プラセボ OD po／単回（第 1 日）及び 5 日間（第 3～7 日）	12 例／0 例		

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	用法、用量 ／投与期間	安全性解析対象例数 ／うち、海外又は国際共同試験の日本人例数	性別：男／女 年齢：平均値（範囲）	TEAE 発現例数 ／治験薬と関連のある TEAE ／重篤な TEAE 発現例数 ／投与中止に至った TEAE 発現例数 ／特記事項（SAE の詳細など）
海外 I	16382 ／PH-37541 ／5.3.3.1.4	参考	白人健康男性 ／安全性、忍容性、PD、PK	無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増	モリデュスタット 5mg IR 錠及び 20mg IR 錠 パート A： 100、150 又は 200mg OD po／単回（第 1 日）及び 7 日間（第 3～9 日） パート B： 25、50 又は 75mg BID po／単回（朝投与のみ；第 1 日）及び 7 日間（第 3～9 日）	パート A： 33 例 （100mg OD 11 例、 150mg OD 11 例、 200mg OD 11 例） ／0 例 パート B： 37 例 （25mg BID 11 例、 50mg BID 15 例、 75mg BID 11 例） ／0 例	95 例／0 例 34.3 歳（19～45 歳）	モリデュスタット OD 群（用量順）5 例（45.5%）、8 例（72.7%）、5 例（45.5%）；プラセボ OD 群 5 例（38.5%） モリデュスタット BID 群（用量順）7 例（63.6%）、8 例（53.3%）、8 例（72.7%）；プラセボ BID 群 6 例（50.0%） ／モリデュスタット OD 群 3 例（27.3%）、7 例（63.6%）、4 例（36.4%）；プラセボ OD 群 4 例（30.8%） モリデュスタット BID 群 5 例（45.5%）、6 例（40.0%）、5 例（45.5%）；プラセボ BID 群 2 例（16.7%） ／0 例 ／4 例（TEAE による中止 2 例：モリデュスタット 50mg BID 群 1 例、プラセボ BID 群 1 例；pre-treatment AE による中止 2 例：モリデュスタット 50mg BID 群 1 例、75mg BID 群 1 例） ／投与中止に至った TEAE は、50mg BID 群の 1 例及びプラセボ BID 群の 1 例ではいずれも、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（いずれも治験薬と関連あり）であった。
					プラセボ パート A： OD po／単回（第 1 日）及び 7 日間（第 3～9 日） パート B： BID po／単回（朝投与のみ；第 1 日）及び 7 日間（第 3～9 日）	パート A： 13 例／0 例 パート B： 12 例／0 例		
海外 I	14635 ／PH-37534 ／5.3.3.1.5	参考	白人健康男性 ／マスバランス、PK、安全性、忍容性	単施設、非盲検、非無作為化、非対照、マスバランス	モリデュスタット経口液剤〔非標識モリデュスタット 24.04mg＋［^{14}C］モリデュスタット 0.96mg（3.57MBq）の PEG 溶液〕 ［^{14}C］モリデュスタット 25mg（3.57MBq）po／単回	4 例／0 例	4 例／0 例 54.5 歳（51～63 歳）	1 例（25.0%） ／0 例 ／0 例 ／0 例 ／特記なし

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	用法、用量 ／投与期間	安全性解析対象例数 ／うち、海外又は国際共同試験の日本人例数	性別：男／女 年齢：平均値（範囲）	TEAE 発現例数 ／治験薬と関連のある TEAE ／重篤な TEAE 発現例数 ／投与中止に至った TEAE 発現例数 ／特記事項（SAE の詳細など）
国内 I	15408 ／PH-37536 ／5.3.3.1.6	評価	日本人健康成人男性 ／安全性、忍容性、PD、PK	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増	モリデュスタット 5mg IR 錠及び 20mg IR 錠 パート A： 5、25、50 又は 75mg OD po／単回（第 0 日）及び 5 日間（第 2～6 日） パート B： 100、125 又は 150mg OD po／単回（第 0 日）及び 5 日間（第 2～6 日） パート C： 50mg BID po／単回（朝投与のみ；第 0 日）及び 5 日間（第 2～6 日）	72 例 （5mg OD 9 例、 25mg OD 9 例、 50mg OD 9 例、 75mg OD 9 例、 100mg OD 9 例、 125mg OD 9 例、 150mg OD 9 例 50mg BID 9 例）	96 例／0 例 25.6 歳（20～44 歳）	1 例〔モリデュスタット 150mg OD 群（11.1%）〕 ／1 例〔モリデュスタット 150mg OD 群（11.1%）〕 ／0 例 ／0 例 ／特記なし
					プラセボ パート A 及び B： OD po／単回（第 0 日）及び 5 日間（第 2～6 日） パート C： BID po／単回（朝投与のみ；第 0 日）及び 5 日間（第 2～6 日）	24 例		
海外 I	15352 ／A59513 ／5.3.3.1.7	参考	中国人健康成人男性 ／安全性、忍容性、PK、PD	単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増	モリデュスタット 5mg IR 錠及び 20mg IR 錠 5、25 又は 50mg po／単回	27 例 （5mg 9 例、 25mg 9 例、 50mg 9 例） ／0 例	36 例／0 例 33.6 歳（22～45 歳）	2 例〔モリデュスタット 25mg 群 1 例（11%）；プラセボ群 1 例（11%）〕 ／0 例 ／0 例 ／0 例 ／特記なし
					プラセボ po／単回	9 例／0 例		

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	用法、用量 ／投与期間	安全性解析対象例数 ／うち、海外又は国際共同試験の日本人例数	性別：男／女 年齢：平均値（範囲）	TEAE 発現例数 ／治験薬と関連のある TEAE ／重篤な TEAE 発現例数 ／投与中止に至った TEAE 発現例数 ／特記事項（SAE の詳細など）
海外 I	14627 ／PH-38217 ／5.3.3.2.1	参考	慢性腎臓病（ステージ 3 及び 4）による腎性貧血患者 ／安全性、忍容性、PD、PK	無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増	モリデュスタット 5mg IR 錠及び 20mg IR 錠 5、10、25、50 又は 75mg OD po／単回（第 1 日）及び 12 日間（第 3～14 日）	34 例 （5mg 5 例、 10mg 5 例、 25mg 9 例、 50mg 9 例、 75mg 6 例） ／0 例	26 例（59%） ／18 例（41%） 66.1 歳（39～81 歳）	モリデュスタット群（用量順）4 例（80.0%）、4 例（80.0%）、3 例（33.3%）、6 例（66.7%）、2 例（33.3%）；プラセボ群 9 例（90.0%） ／モリデュスタット群 0 例、1 例（20.0%）、0 例、2 例（22.2%）、0 例；プラセボ群 1 例（10.0%） ／2 例〔（モリデュスタット 75mg 群 1 例（16.7%）；プラセボ群 1 例（10.0%）〕 ／0 例 ／フォローアップ期に 2／44 例（4.5%）に重篤な TEAE が発現した。1 例（プラセボ群）は錯乱状態で入院し、発現から 4 日後に回復した。もう 1 例（75mg 群）は糖尿病性足感染による入院で、発現から 13 日後に回復した。いずれの重篤な TEAE も治験薬と関連なしと判断された。
					プラセボ OD po／単回（第 1 日）及び 12 日間（第 3～14 日）	10 例／0 例		
海外 I	16370 ／PH-37531 ／5.3.3.2.2	参考	保存期慢性腎臓病患者 ／安全性、忍容性、PD、PK	多施設共同、無作為化、単盲検、プラセボ対照、2 群 2 期 CO、群間比較、用量漸増	モリデュスタット 20mg IR 錠 40、80、120 又は 160mg、及び各用量に対応するプラセボ po／単回	48 例 （40mg 12 例、 80mg 12 例、 120mg 12 例、 160mg 12 例、 プラセボ 48 例） ／0 例	30 例（62.5%） ／18 例（37.5%） 66.3 歳（49～78 歳）	モリデュスタット投与時（用量順）1 例（8.3%）、4 例（33.3%）、4 例（33.3%）、3 例（25.0%）；プラセボ投与時 14 例（29.2%） ／モリデュスタット投与時 0 例、0 例、3 例（25.0%）、3 例（25.0%）；プラセボ投与時 6 例（12.5%） ／0 例 ／0 例 ／特記なし

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	用法、用量 ／投与期間	安全性解析対象例数 ／うち、海外又は国際共同試験の日本人例数	性別：男／女 年齢：平均値（範囲）	TEAE 発現例数 ／治験薬と関連のある TEAE ／重篤な TEAE 発現例数 ／投与中止に至った TEAE 発現例数 ／特記事項（SAE の詳細など）
海外 I	14631 ／PH-37109 ／5.3.3.3.1	参考	白人健康男女 ／PK、安全性、忍容性（年齢及び性別の影響）	単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	モリデュスタット 20mg IR 錠 20mg po／単回	グループ 1：非高齢男性（年齢：18～45 歳）： 9 例／0 例 グループ 2：非高齢女性（年齢：18～45 歳）： 9 例／0 例 グループ 3：高齢男性（年齢：65～85 歳）： 9 例／0 例 グループ 4：高齢女性（年齢：65～85 歳）： 9 例／0 例	グループ 1： 9 例／0 例 29.1 歳（21～35 歳） グループ 2： 0 例／9 例 38.6 歳（30～45 歳） グループ 3： 9 例／0 例 68.6 歳（65～75 歳） グループ 4： 0 例／9 例 69.0 歳（65～75 歳）	モリデュスタット群（グループ順）1 例（11.1%）、3 例（33.3%）、1 例（11.1%）、1 例（11.1%）；プラセボ群 3 例（25.0%） ／3 例〔グループ 2 2 例（22.2%）；プラセボ群 1 例（8.3%）〕 ／0 例 ／0 例 ／特記なし
					プラセボ po／単回	12 例（各グループ 3 例） ／0 例	6 例／6 例 52.5 歳（23～70 歳）	
海外 I	14634 ／PH-38274 ／5.3.3.3.2	参考	肝機能障害患者（Child-Pugh A 又は B）及び白人健康男女 ／PK、安全性、忍容性、PD	単施設、非無作為化、非対照、非盲検、群間層別	モリデュスタット 25mg IR 錠 25mg po／単回	Child-Pugh A 患者： 9 例／0 例 Child-Pugh B 患者： 9 例／0 例 健康被験者： 9 例／0 例	Child-Pugh A 患者： 7 例（77.8%） ／2 例（22.2%） 60.4 歳（49～75 歳） Child-Pugh B 患者： 6 例（66.7%） ／3 例（33.3%） 62.3 歳（52～73 歳） 健康被験者： 6 例（66.7%） ／3 例（33.3%） 59.1 歳（40～75 歳）	4 例〔14.8%；Child-Pugh A 患者 1 例（11.1%）、Child-Pugh B 患者 1 例（11.1%）、健康被験者 2 例（22.2%）〕 ／2 例〔7.4%；Child-Pugh A 患者 1 例（11.1%）、Child-Pugh B 患者 0 例、健康被験者 1 例（11.1%）〕 ／0 例 ／0 例 ／特記なし

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	用法、用量 ／投与期間	安全性解析対象例数 ／うち、海外又は国際共同試験の日本人例数	性別：男／女 年齢：平均値（範囲）	TEAE 発現例数 ／治験薬と関連のある TEAE ／重篤な TEAE 発現例数 ／投与中止に至った TEAE 発現例数 ／特記事項（SAE の詳細など）
海外 I	15557 ／PH-38275 ／5.3.3.3.3	参考	軽度から重度（透析患者を含む）の腎機能障害患者、及び白人健康男女 ／PK、安全性、忍容性、PD	単施設、非無作為化、非対照、非盲検、群間層別	モリデュスタット 20mg IR 錠 健康被験者 軽度腎機能障害患者 中等度腎機能障害患者 重度腎機能障害・非透析患者 重度腎機能障害・血液透析患者 20mg po／単回 重度腎機能障害・非透析患者 重度腎機能障害・血液透析患者 40mg po／単回	20mg 投与例 40 例 （健康被験者、軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者、重度腎機能障害・非透析患者、重度腎機能障害・血液透析患者　各 8 例） 40mg 投与例 16 例 （重度腎機能障害・非透析患者、重度腎機能障害・血液透析患者　各 8 例；うち、各 6 例は、20 及び 40mg の両用量の投与例）	31 例／25 例 57.2 歳（29～76 歳）	5 例〔8.9%；20mg 投与・健康被験者 1 例（12.5%）、20mg 投与・重度腎機能障害・非透析患者 2 例（25.0%）、40mg 投与・重度腎機能障害・非透析患者 2 例（25.0%）〕 ／2 例〔3.6%；20mg 投与・健康被験者 1 例（12.5%）、40mg 投与・重度腎機能障害・非透析患者 1 例（12.5%）〕 ／0 例 ／0 例 ／特記なし

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	用法、用量 ／投与期間	安全性解析対象例数 ／うち、海外又は国際共同試験の日本人例数	性別：男／女 年齢：平均値（範囲）	TEAE 発現例数 ／治験薬と関連のある TEAE ／重篤な TEAE 発現例数 ／投与中止に至った TEAE 発現例数 ／特記事項（SAE の詳細など）
海外 I	17767 ／PH-39232 ／5.3.3.3.4	参考	血液透析又は腹膜透析施行中の腎機能障害患者及び白人健康男女 ／PK、PD、安全性、忍容性	多施設共同、非対照、非盲検、群間層別	モリデュスタット 75mg IR 錠 75mg po／単回×2（透析患者；2 回の投与の間に、ウォッシュアウト期間を 1 週間以上設ける）又は単回×1（健康被験者） 血液透析患者： Treatment A：血液透析日に投与 Treatment B：非血液透析日に投与 腹膜透析患者： Treatment C：腹膜透析時に投与 Treatment D：非腹膜透析時（腹膜透析の非実施期間）に投与 健康被験者（血液透析患者に対応する健康被験者 E1、腹膜透析患者及び血液ろ過透析患者に対応する健康被験者 E2）： Treatment E：健康被験者に対し、投与 血液ろ過透析患者： Treatment F：血液ろ過透析日に投与 Treatment G：非血液ろ過透析日に投与	40 例 （血液透析患者 8 例、腹膜透析患者 8 例、健康被験者 E1 8 例、健康被験者 E2 8 例、血液ろ過透析患者 8 例） ／0 例	血液透析患者： 6 例／2 例 54.9 歳（41～79 歳） 腹膜透析患者： 5 例／3 例 64.0 歳（44～78 歳） 健康被験者 E1： 6 例／2 例 57.0 歳（51～66 歳） 健康被験者 E2： 6 例／2 例 62.4 歳（48～73 歳） 血液ろ過透析患者： 6 例／2 例 66.1 歳（49～78 歳）	10 例〔25.0%；Treatment A 0 例、B 2 例（25.0%）、C 1 例（12.5%）、D 0 例、E 3 例（18.8%）、F 3 例（37.5%）、G 1 例（12.5%）〕 ／3 例〔7.5%；B 2 例（25.0%）、C 1 例（12.5%）〕 ／0 例 ／0 例 ／特記なし
海外 I	14628 ／A56808 ／5.3.3.4.1	参考	白人健康男性 ／PK（制酸剤との DDI）、安全性、忍容性、PD	単施設、無作為化、非盲検、3 群 3 期 CO（6 投与順序）	モリデュスタット 5mg IR 錠及び 20mg IR 錠 50mg po、絶食下／単回×3 投与方法 A：モリデュスタットを単独単回投与 投与方法 B：マーロックス®70mVal（10mL）po 単回投与後、直ちにモリデュスタットを併用単回投与 投与方法 C：オメプラゾール 40mg OD po 反復投与 5 日目に、オメプラゾール投与の 2 時間後にモリデュスタットを併用単回投与	12 例 （投与方法 A 12 例、B 12 例、C 12 例） ／0 例	12 例／0 例 35.9 歳（26.0～44.0 歳）	6 例〔50%；投与方法 A 投与時 4 例（33%）、B 投与時 3 例（25%）、C 投与時 5 例（42%）〕 ／6 例〔50%；投与方法 A 投与時 1 例（8%）、B 投与時 3 例（25%）、C 投与時 3 例（25%）〕 ／0 例 ／0 例 ／特記なし

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	用法、用量 ／投与期間	安全性解析対象例数 ／うち、海外又は国際共同試験の日本人例数	性別：男／女 年齢：平均値（範囲）	TEAE 発現例数 ／治験薬と関連のある TEAE ／重篤な TEAE 発現例数 ／投与中止に至った TEAE 発現例数 ／特記事項（SAE の詳細など）
海外 I	15748 ／PH-38988 ／5.3.3.4.2	参考	白人健康男性 ／PK〔アタザナビル（UGT1A1 阻害薬）との DDI〕、PD、安全性、忍容性	単施設、非盲検、非対照、投与順序固定	モリデュスタット 25mg IR 錠 25mg po、食後／単回×2 投与方法 A：モリデュスタットを単独単回投与 投与方法 B：アタザナビル 400mg OD po（食後）反復投与 5 日目に、アタザナビル投与の 1.5 時間後にモリデュスタットを併用単回投与	14 例 （投与方法 A 14 例、B 14 例） ／0 例	14 例／0 例 33.7 歳（20～45 歳）	4 例〔28.6%：投与方法 A 投与時 0 例、B 投与時 4 例（28.6%）〕 ／モリデュスタットと関連あり 0 例；アタザナビルと関連あり 3 例（21.4%） ／0 例 ／0 例 ／特記なし
海外 I	16555 ／PH-37839 ／5.3.3.4.3	参考	白人健康男性 ／PK〔ロスバスタチン（BCRP 基質）との DDI〕、安全性、忍容性	単施設、無作為化、非盲検、3 群 3 期 CO（3 投与順序）	モリデュスタット 5mg IR 錠及び 20mg IR 錠 150mg po、絶食下／単回×2 投与方法 A：ロスバスタチン 5mg po 単独単回投与 投与方法 B：ロスバスタチン 5mg po 単回投与とモリデュスタットを同時併用単回投与 投与方法 C：ロスバスタチン 5mg po 単回投与の 3 時間後にモリデュスタットを併用単回投与	15 例 （投与方法 A 15 例、B 15 例、C 15 例） ／0 例	15 例／0 例 30.2 歳（21～45 歳）	2 例〔13.3%；投与方法 A 投与時 0 例、B 投与時 0 例、C 投与時 2 例（13.3%）〕 ／1 例（6.7%；C 投与時） ／0 例 ／0 例 ／特記なし
海外 I	16922 ／PH-38407 ／5.3.3.4.4	参考	白人健康男性 ／PK〔硫酸鉄（Ⅱ）及び酢酸カルシウムとの DDI〕、PD、安全性、忍容性	単施設、無作為化、非盲検、非対照、3 群 3 期 CO（3 投与順序）	モリデュスタット 75mg IR 錠 150mg po、絶食下／単回×3 投与方法 A：モリデュスタットを単独単回投与 投与方法 B：硫酸鉄（Ⅱ）304mg po 単回投与後、直ちにモリデュスタットを併用単回投与 投与方法 C：酢酸カルシウム 1900mg po 単回投与後、直ちにモリデュスタットを併用単回投与	15 例 （投与方法 A 15 例、B 14 例、C 15 例） ／0 例	15 例／0 例 31.2 歳（23～41 歳）	6 例〔40.0%；投与方法 A 投与時 1 例（6.7%）、B 投与時 2 例（14.3%）、C 投与時 3 例（20.0%）〕 ／3 例〔20.0%；A 投与時 1 例（6.7%）、B 投与時 1 例（7.1%）、C 投与時（6.7%）〕 ／0 例 ／0 例 ／特記なし

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	用法、用量 ／投与期間	安全性解析対象例数 ／うち、海外又は国際共同試験の日本人例数	性別：男／女 年齢：平均値（範囲）	TEAE 発現例数 ／治験薬と関連のある TEAE ／重篤な TEAE 発現例数 ／投与中止に至った TEAE 発現例数 ／特記事項（SAE の詳細など）
海外I	18046 ／PH-38909 ／5.3.3.4.5	参考	白人健康男性 ／PK〔硫酸鉄（Ⅱ）及び硫酸鉄（Ⅱ）グリシン製剤との DDI〕、PD、安全性、忍容性	単施設、無作為化（ラテン方格法）、非盲検、プラセボ非対照、5群5期 CO(5投与順序)	モリデュスタット 75mg IR 錠 150mg po、絶食下／単回×5 投与方法 A：モリデュスタットを単独単回投与 投与方法 B：硫酸鉄（Ⅱ）304mg po 単回投与の 4 時間後にモリデュスタットを併用単回投与 投与方法 C：硫酸鉄（Ⅱ）304mg po 単回投与の 2 時間後にモリデュスタットを併用単回投与 投与方法 D：モリデュスタット単回投与の 1 時間後に、硫酸鉄（Ⅱ）304mg po 併用単回投与 投与方法 E：硫酸鉄（Ⅱ）グリシン（国内未承認薬）567.7mg po 単回投与とモリデュスタットを同時併用単回投与	15 例 （投与方法 A 15 例、 B 14 例、 C 14 例、 D 14 例、 E 14 例） ／0 例	15 例／0 例 29.6 歳（19～45 歳）	8 例〔53.3%；投与方法 A 投与時 1 例（6.7%）、B 投与時 2 例（14.3%）、C 投与時 5 例（35.7%）、D 投与時 2 例（14.3%）、E 投与時 1 例（7.1%） ／2 例〔13.3%；C 投与時 1 例（7.1%）、D 投与時 1 例（7.1%）、E 投与時 1 例（7.1%）〕 ／0 例 ／0 例 ／特記なし
海外I	18047 ／PH-39075 ／5.3.3.4.6	参考	白人健康男性 ／PK〔硫酸鉄（Ⅱ）製剤との DDI〕、PD、安全性、忍容性	単施設、無作為化（ラテン方格法）、非盲検、4群4期 CO（4投与順序）、	モリデュスタット 75mg IR 錠 150mg po、食後／単回×4 投与方法 A：モリデュスタットを単独単回投与 投与方法 B：硫酸鉄（Ⅱ）304mg po 単回投与後、直ちにモリデュスタットを併用単回投与 投与方法 C：硫酸鉄（Ⅱ）304mg po 単回投与の 1 時間後にモリデュスタットを併用単回投与 投与方法 D：モリデュスタット単回投与の 1 時間後に、硫酸鉄（Ⅱ）304mg po 併用単回投与	12 例 （投与方法 A 11 例、 B 12 例、 C 11 例、 D 12 例） ／0 例	12 例／0 例 29.8 歳（24～36 歳）	3 例〔25.0%；投与方法 A 投与時 1 例（9.1%）、B 投与時 2 例（16.7%）、C 投与時 2 例（18.2%）、D 投与時 2 例（16.7%）〕 ／モリデュスタットと関連あり 0 例；硫酸鉄（Ⅱ）と関連あり 1 例〔8.3%；B 投与時 1 例（8.3%）、D 投与時 1 例（8.3%）〕 ／0 例 ／1 例〔B 投与時（8.3%）〕 ／1 例が投与方法 B 投与時に発現した上気道感染（治験薬との関連なし）により試験を中止した

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	用法、用量 ／投与期間	安全性解析対象例数 ／うち、海外又は国際共同試験の日本人例数	性別：男／女 年齢：平均値（範囲）	TEAE 発現例数 ／治験薬と関連のある TEAE ／重篤な TEAE 発現例数 ／投与中止に至った TEAE 発現例数 ／特記事項（SAE の詳細など）
国内Ⅰ	19408 ／PH-40927 ／5.3.4.1.1	評価	日本人健康成人男性 ／QT/QTc 評価、安全性、忍容性、PK	パート 1： 無作為化、二重盲検（治験依頼者には非盲検）、プラセボ対照、用量漸増、群間比較 パート 2： 無作為化、プラセボ及び陽性対照、4 群 4 期 CO；モリデュスタット 100 及び 300mg 並びにプラセボの投与は、二重盲検（治験依頼者には非盲検）；モキシフロキサシン投与は非盲検	パート 1： モリデュスタット 50mg IR 錠 ステップ 1：300mg po、絶食下／単回 ステップ 2：400mg po、絶食下／単回	ステップ 1：9 例 ステップ 2：9 例	18 例／0 例 25.2 歳（20～44 歳）	モリデュスタット 300mg 群 2 例（33.3%）、400mg 群 3 例（50.0%）、プラセボ群 2 例（33.3%） ／モリデュスタット 300mg 群 2 例（33.3%）、400mg 群 3 例（50.0%）、プラセボ群 0 例 ／0 例 ／0 例 ／モリデュスタット 400mg 群の 2 例に発現した TEAE が中等度（頭痛、悪心及び嘔吐；いずれも治験薬との関連あり）で、その他は軽度であった。 モリデュスタットの臨床用量を超える用量での安全性及び忍容性を確認し、パート 2 で用いる高用量を 300mg に決定した。
					パート 1： プラセボ po、絶食下／単回	6 例		
					パート 2： モリデュスタット 50mg IR 錠 投与方法 A：100mg po、絶食下／単回 投与方法 B：300mg po、絶食下／単回	60 例 （投与方法 A 59 例、B 59 例、C 59 例、D 59 例）	60 例／0 例 30.6 歳（20～45 歳）	27 例〔45.0%；投与方法 A 投与時 1 例（1.7%）、B 投与時 22 例（37.3%）、C 投与時 5 例（8.5%）、D 投与時 2 例（3.4%）〕 ／21 例〔35.0%；A 投与時 1 例（1.7%）、B 投与時 19 例（32.2%）、C 投与時 2 例（3.4%）、D 投与時 1 例（1.7%）〕 ／0 例 ／2 例〔3.3%；C 投与時 1 例（1.7%）、D 投与時 1 例（1.7%）〕 ／1 例がプラセボ投与時に、もう 1 例がモキシフロキサシン投与時に発現した肝酵素上昇（いずれも治験薬と関連なし）により試験を中止した。 薬力学的評価の結果、モリデュスタットは、臨床用量である 100mg 及び臨床用量を超えた用量 300mg において、QT/QTc 延長作用はないと考えられた。
					パート 2： プラセボ錠 投与方法 C：プラセボ po、絶食下／単回			
					パート 2： モキシフロキサシン 400mg 錠 投与方法 D：モキシフロキサシン 400mg po、絶食下／単回			

BA：バイオアベイラビリティ、BE：生物学的同等性、BID：1日2回、CO：クロスオーバー、DDI：薬物間相互作用、DL：含有率、IR：即放（錠）、iv：静脈内投与、OD：1日1回、PD：薬力学、PhⅡ（Ⅲ）：【製剤に関する略号として】第Ⅱ（Ⅲ）相試験製剤、PK：薬物動態、po：経口投与、QT：QT間隔、QTc：補正QC間隔、TEAE：治験薬投与下で発現した有害事象、SAE：重篤な有害事象

表 2.7.4.7-2 腎機能に関連するベースライン（試験 19349：ND-c、FAS、SAF）

	Molidustat	Darbepoetin alfa
Baseline eGFR (mL/min/1.73m^2)		
Mean	19.0	22.1
SD	8.5	12.0
Min	7	7
Median	17.0	19.0
Max	47	57
Baseline eGFR (mL/min/1.73m^2) group		
< 15	29 (35.4%)	27 (33.8%)
>= 15 < 30	43 (52.4%)	34 (42.5%)
>= 30	10 (12.2%)	19 (23.8%)
Stage of CKD based on eGFR		
G3a	1 (1.2%)	5 (6.3%)
G3b	9 (11.0%)	14 (17.5%)
G4	43 (52.4%)	34 (42.5%)
G5	29 (35.4%)	27 (33.8%)
Albumin/Creatinine (mg/g) in Urine - Calculated		
Mean	1411.95	1196.46
SD	1595.99	1656.59
Min	6.4	4.3
Median	907.7	594
Max	7754.1	9975.8
Creatinine (mg/dL) in Serum		
Mean	2.908	2.739
SD	1.187	1.379
Min	0.85	0.74
Median	2.75	2.56
Max	5.72	6.81
Cystatin C (ug/L) in Blood		
Mean	2967.4	2684.9
SD	876.8	933.2
Min	1410	1190
Median	2905	2630
Max	4880	5010

FAS（Molidustat N=82、Darbepoetin alfa N=80）：Baseline eGFR (mL/min/1.73m^2)、Baseline eGFR (mL/min/1.73m^2) group、Stage of CKD based on eGFR
SAF（Molidustat N=82、Darbepoetin alfa N=79）：Albumin/Creatinine (mg/g) in Urine – Calculated、Creatinine (mg/dL) in Serum、Cystatin C (ug/L) in Blood
Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.1.2/8, Table 14.5.2/1, Table 14.5.2/2, Table 14.5.2/3

表 2.7.4.7-3 腎機能に関するベースライン（試験 19350：ND-m、FAS、SAF）

	Molidustat	Darbepoetin alfa
Baseline eGFR (mL/min/1.73m^2)		
Mean	18.7	17.5
SD	10.7	9.0
Min	5	6
Median	15.0	16.0
Max	56	57
Baseline eGFR (mL/min/1.73m^2) group		
< 15	39 (47.6%)	33 (40.2%)
>= 15 < 30	29 (35.4%)	40 (48.8%)
>= 30	14 (17.1%)	9 (11.0%)
Stage of CKD based on eGFR		
G3a	1 (1.2%)	1 (1.2%)
G3b	13 (15.9%)	8 (9.8%)
G4	29 (35.4%)	40 (48.8%)
G5	39 (47.6%)	33 (40.2%)
Albumin/Creatinine (mg/g) in Urine - Calculated		
Mean	999.73	1249.85
SD	1019.34	1387.20
Min	6.3	5.9
Median	704.7	907.4
Max	4087.9	6223.5
Creatinine (mg/dL) in Serum		
Mean	3.179	3.315
SD	1.437	1.505
Min	0.74	0.99
Median	3.180	3.055
Max	6.66	7.35
Cystatin C (ug/L) in Blood		
Mean	3048.7	3167.0
SD	930.3	837.3
Min	1270	1250
Median	3085.0	3170.0
Max	5270	5410

FAS（Molidustat N=82、Darbepoetin alfa N=82）：Baseline eGFR(mL/min/1.73m^2)、Baseline eGFR (mL/min/1.73m^2) group、Stage of CKD based on eGFR
SAF（Molidustat N=82、Darbepoetin alfa N=82）：Albumin/Creatinine (mg/g) in Urine – Calculated、Creatinine (mg/dL) in Serum、Cystatin C (ug/L) in Blood
Source: 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.1.2/8, Table 14.5.2/1, Table 14.5.2/2, Table 14.5.2/3

表 2.7.4.7-4 すべての TEAE (ND 2 試験併合解析、SAF)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Molidustat N=164 (100%)	Darbepoetin alfa N=161 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		153 (93.3%)	153 (95.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	6 (3.7%)	7 (4.3%)
Anaemia	貧血	0	1 (0.6%)
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	1 (0.6%)	0
Eosinophilia	好酸球増加症	0	1 (0.6%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	5 (3.0%)	5 (3.1%)
Thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管症	0	1 (0.6%)
Cardiac disorders	心臓障害	21 (12.8%)	15 (9.3%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	2 (1.2%)	0
Angina pectoris	狭心症	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Angina unstable	不安定狭心症	1 (0.6%)	0
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	0	1 (0.6%)
Arrhythmia	不整脈	1 (0.6%)	0
Atrial fibrillation	心房細動	1 (0.6%)	2 (1.2%)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0	1 (0.6%)
Bradycardia	徐脈	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Cardiac failure	心不全	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Cardiac failure acute	急性心不全	3 (1.8%)	1 (0.6%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	2 (1.2%)	2 (1.2%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	4 (2.4%)	1 (0.6%)
Left ventricular hypertrophy	左室肥大	0	1 (0.6%)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.6%)	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	2 (1.2%)	0
Myocarditis	心筋炎	0	1 (0.6%)
Palpitations	動悸	3 (1.8%)	1 (0.6%)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (0.6%)	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	1 (0.6%)
Sinus node dysfunction	洞結節機能不全	0	1 (0.6%)
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	0	1 (0.6%)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (0.6%)	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (0.6%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Molidustat N=164 (100%)	Darbepoetin alfa N=161 (100%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	7 (4.3%)	4 (2.5%)
Ear discomfort	耳不快感	0	1 (0.6%)
Ear haemorrhage	耳出血	0	1 (0.6%)
Eustachian tube dysfunction	耳管機能障害	1 (0.6%)	0
External ear pain	外耳痛	1 (0.6%)	0
Sudden hearing loss	突発性難聴	1 (0.6%)	0
Tinnitus	耳鳴	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Vertigo	回転性めまい	3 (1.8%)	1 (0.6%)
Endocrine disorders	内分泌障害	4 (2.4%)	5 (3.1%)
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	1 (0.6%)	0
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	2 (1.2%)	2 (1.2%)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	1 (0.6%)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	1 (0.6%)
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	1 (0.6%)	0
Thyroiditis subacute	亜急性甲状腺炎	0	1 (0.6%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Molidustat N=164 (100%)	Darbepoetin alfa N=161 (100%)
Eye disorders	眼障害	32 (19.5%)	41 (25.5%)
Asthenopia	眼精疲労	0	2 (1.2%)
Blepharitis	眼瞼炎	2 (1.2%)	0
Cataract	白内障	5 (3.0%)	8 (5.0%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	4 (2.4%)	1 (0.6%)
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	0	1 (0.6%)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	6 (3.7%)	6 (3.7%)
Dacryostenosis acquired	後天性涙道狭窄	1 (0.6%)	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	4 (2.4%)	4 (2.5%)
Dry eye	ドライアイ	3 (1.8%)	5 (3.1%)
Eye allergy	眼のアレルギー	1 (0.6%)	0
Eye discharge	眼脂	0	1 (0.6%)
Eye pain	眼痛	1 (0.6%)	0
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	1 (0.6%)	0
Macular oedema	黄斑浮腫	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Normal tension glaucoma	正常眼圧緑内障	1 (0.6%)	0
Ocular hypertension	高眼圧症	1 (0.6%)	4 (2.5%)
Open angle glaucoma	開放隅角緑内障	0	1 (0.6%)
Optic disc haemorrhage	視神経乳頭出血	0	3 (1.9%)
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Punctate keratitis	点状角膜炎	1 (0.6%)	0
Retinal detachment	網膜剥離	0	1 (0.6%)
Retinal exudates	網膜滲出物	0	1 (0.6%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	3 (1.8%)	3 (1.9%)
Retinal tear	網膜裂孔	0	1 (0.6%)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1 (0.6%)	0
Uveitis	ぶどう膜炎	0	1 (0.6%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	1 (0.6%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Molidustat N=164 (100%)	Darbepoetin alfa N=161 (100%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	62 (37.8%)	59 (36.6%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (1.8%)	0
Abdominal distension	腹部膨満	1 (0.6%)	0
Abdominal pain	腹痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (1.2%)	3 (1.9%)
Anal haemorrhage	肛門出血	0	1 (0.6%)
Barrett's oesophagus	バレット食道	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Cheilitis	口唇炎	1 (0.6%)	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	2 (1.2%)	4 (2.5%)
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	0	1 (0.6%)
Constipation	便秘	17 (10.4%)	15 (9.3%)
Dental caries	齲歯	2 (1.2%)	6 (3.7%)
Dental cyst	歯嚢胞	0	1 (0.6%)
Diarrhoea	下痢	15 (9.1%)	13 (8.1%)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍	0	1 (0.6%)
Duodenitis	十二指腸炎	0	3 (1.9%)
Dysbiosis	細菌叢異常	0	1 (0.6%)
Dyspepsia	消化不良	1 (0.6%)	0
Enterocolitis	腸炎	0	2 (1.2%)
Eructation	おくび	0	1 (0.6%)
Faeces soft	軟便	0	1 (0.6%)
Gastric polyps	胃ポリープ	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (0.6%)	0
Gastric xanthoma	胃黄色腫	1 (0.6%)	0
Gastritis erosive	びらん性胃炎	2 (1.2%)	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	4 (2.4%)	2 (1.2%)
Gingival pain	歯肉痛	1 (0.6%)	0
Haemorrhoids	痔核	2 (1.2%)	2 (1.2%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	2 (1.2%)
Large intestinal ulcer	大腸潰瘍	1 (0.6%)	0
Large intestine perforation	大腸穿孔	1 (0.6%)	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	2 (1.2%)	6 (3.7%)
Nausea	悪心	8 (4.9%)	7 (4.3%)
Pancreatic cyst	膵嚢胞	0	1 (0.6%)
Pancreatitis	膵炎	0	1 (0.6%)
Periodontal disease	歯周病	0	2 (1.2%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Molidustat N=164 (100%)	Darbepoetin alfa N=161 (100%)
Solitary rectal ulcer syndrome	孤立性直腸潰瘍症候群	1 (0.6%)	0
Stomatitis	口内炎	2 (1.2%)	4 (2.5%)
Toothache	歯痛	1 (0.6%)	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	1 (0.6%)	0
Vomiting	嘔吐	7 (4.3%)	2 (1.2%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	27 (16.5%)	20 (12.4%)
Chest pain	胸痛	0	1 (0.6%)
Disuse syndrome	廃用症候群	0	1 (0.6%)
Fatigue	疲労	0	1 (0.6%)
Feeling abnormal	異常感	1 (0.6%)	0
Generalised oedema	全身性浮腫	1 (0.6%)	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (0.6%)	0
Injection site pain	注射部位疼痛	0	1 (0.6%)
Malaise	倦怠感	3 (1.8%)	2 (1.2%)
Oedema	浮腫	6 (3.7%)	3 (1.9%)
Oedema due to renal disease	腎疾患による浮腫	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	11 (6.7%)	5 (3.1%)
Pyrexia	発熱	3 (1.8%)	5 (3.1%)
Thirst	口渇	0	1 (0.6%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	4 (2.4%)	6 (3.7%)
Bile duct stone	胆管結石	0	1 (0.6%)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Hepatic congestion	肝臓うっ血	2 (1.2%)	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (0.6%)	2 (1.2%)
Liver disorder	肝障害	0	1 (0.6%)
Liver injury	肝損傷	0	1 (0.6%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.6%)	3 (1.9%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (0.6%)	3 (1.9%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Molidustat N=164 (100%)	Darbepoetin alfa N=161 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	94 (57.3%)	86 (53.4%)
Abscess limb	四肢膿瘍	1 (0.6%)	0
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Atypical pneumonia	異型肺炎	1 (0.6%)	0
Bacteraemia	菌血症	2 (1.2%)	0
Bacterial infection	細菌感染	1 (0.6%)	0
Bronchiolitis	細気管支炎	0	1 (0.6%)
Bronchitis	気管支炎	6 (3.7%)	4 (2.5%)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.6%)	3 (1.9%)
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Conjunctivitis	結膜炎	6 (3.7%)	3 (1.9%)
Conjunctivitis bacterial	細菌性結膜炎	3 (1.8%)	0
Cystitis	膀胱炎	4 (2.4%)	4 (2.5%)
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	3 (1.8%)	2 (1.2%)
Diverticulitis	憩室炎	0	1 (0.6%)
Enteritis infectious	感染性腸炎	0	1 (0.6%)
Enterocolitis bacterial	細菌性腸炎	0	1 (0.6%)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.6%)	3 (1.9%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (0.6%)	0
Gingivitis	歯肉炎	2 (1.2%)	2 (1.2%)
Helicobacter gastritis	ヘリコバクター性胃炎	0	2 (1.2%)
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	1 (0.6%)	2 (1.2%)
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (0.6%)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	3 (1.8%)	2 (1.2%)
Impetigo	膿痂疹	2 (1.2%)	0
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	1 (0.6%)	0
Infectious pleural effusion	感染性胸水	1 (0.6%)	0
Influenza	インフルエンザ	7 (4.3%)	2 (1.2%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	54 (32.9%)	54 (33.5%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (0.6%)	0
Otitis externa	外耳炎	0	1 (0.6%)
Otitis media	中耳炎	1 (0.6%)	0
Otitis media chronic	慢性中耳炎	1 (0.6%)	0
Periodontitis	歯周炎	4 (2.4%)	1 (0.6%)
Pertussis	百日咳	1 (0.6%)	0
Pharyngitis	咽頭炎	5 (3.0%)	3 (1.9%)
Pneumonia	肺炎	10 (6.1%)	7 (4.3%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Molidustat N=164 (100%)	Darbepoetin alfa N=161 (100%)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1 (0.6%)	0
Pseudomembranous colitis	偽膜性大腸炎	1 (0.6%)	0
Pulpitis dental	歯髄炎	0	2 (1.2%)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	1 (0.6%)
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	1 (0.6%)	0
Respiratory tract infection	気道感染	1 (0.6%)	0
Rhinitis	鼻炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Streptococcal bacteraemia	レンサ球菌性菌血症	1 (0.6%)	0
Streptococcal infection	レンサ球菌感染	1 (0.6%)	0
Tinea capitis	頭部白癬	0	1 (0.6%)
Tinea infection	白癬感染	0	1 (0.6%)
Tinea manuum	手白癬	1 (0.6%)	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	4 (2.4%)	1 (0.6%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	2 (1.2%)
Wound infection	創傷感染	0	1 (0.6%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Molidustat N=164 (100%)	Darbepoetin alfa N=161 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	34 (20.7%)	27 (16.8%)
Ankle fracture	足関節部骨折	1 (0.6%)	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	1 (0.6%)
Arthropod sting	節足動物刺傷	3 (1.8%)	1 (0.6%)
Central cord syndrome	脊髄中心症候群	1 (0.6%)	0
Chest injury	胸部損傷	0	1 (0.6%)
Chillblains	凍瘡	0	1 (0.6%)
Contusion	挫傷	12 (7.3%)	4 (2.5%)
Eye contusion	眼挫傷	1 (0.6%)	0
Face injury	顔面損傷	0	2 (1.2%)
Fall	転倒	3 (1.8%)	0
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	1 (0.6%)	0
Foot fracture	足骨折	0	1 (0.6%)
Hand fracture	手骨折	0	1 (0.6%)
Heat illness	熱中症	0	2 (1.2%)
Heat stroke	熱射病	0	1 (0.6%)
Joint dislocation	関節脱臼	1 (0.6%)	0
Joint injury	関節損傷	0	2 (1.2%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	4 (2.4%)	2 (1.2%)
Limb injury	四肢損傷	3 (1.8%)	1 (0.6%)
Lower limb fracture	下肢骨折	0	1 (0.6%)
Meniscus injury	半月板損傷	0	1 (0.6%)
Procedural pain	処置による疼痛	0	1 (0.6%)
Pubis fracture	恥骨骨折	1 (0.6%)	0
Radius fracture	橈骨骨折	1 (0.6%)	0
Rib fracture	肋骨骨折	3 (1.8%)	0
Shunt blood flow excessive	シャント血流過剰	1 (0.6%)	0
Shunt occlusion	シャント閉塞	2 (1.2%)	0
Shunt stenosis	シャント狭窄	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	5 (3.0%)	3 (1.9%)
Skin laceration	皮膚裂傷	2 (1.2%)	0
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1 (0.6%)	2 (1.2%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (0.6%)	2 (1.2%)
Thermal burn	熱傷	0	1 (0.6%)
Wound	創傷	0	1 (0.6%)
Wound complication	創合併症	0	2 (1.2%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Molidustat N=164 (100%)	Darbepoetin alfa N=161 (100%)
Wrist fracture	手首関節骨折	2 (1.2%)	0
Investigations	臨床検査	28 (17.1%)	22 (13.7%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.6%)
Antinuclear antibody positive	抗核抗体陽性	1 (0.6%)	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.6%)	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (4.3%)	4 (2.5%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (1.2%)	0
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (0.6%)	0
Blood iron increased	血中鉄増加	1 (0.6%)	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.6%)	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	1 (0.6%)	0
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (0.6%)	0
Blood pressure increased	血圧上昇	4 (2.4%)	4 (2.5%)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Blood urine present	尿中血陽性	0	1 (0.6%)
Brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	7 (4.3%)	2 (1.2%)
Crystal urine present	尿中結晶陽性	1 (0.6%)	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (0.6%)	0
Electrocardiogram ST-T change	心電図ＳＴ－Ｔ変化	1 (0.6%)	0
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	0	2 (1.2%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	1 (0.6%)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (0.6%)	0
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0	2 (1.2%)
Occult blood positive	便潜血陽性	2 (1.2%)	0
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	0	1 (0.6%)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (0.6%)	2 (1.2%)
Platelet count increased	血小板数増加	0	1 (0.6%)
Urine albumin/creatinine ratio increased	尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1 (0.6%)	0
Weight decreased	体重減少	0	1 (0.6%)
Weight increased	体重増加	1 (0.6%)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	1 (0.6%)
White blood cell count increased	白血球数増加	1 (0.6%)	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Molidustat N=164 (100%)	Darbepoetin alfa N=161 (100%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	44 (26.8%)	38 (23.6%)
Acidosis	アシドーシス	1 (0.6%)	0
Decreased appetite	食欲減退	4 (2.4%)	3 (1.9%)
Dehydration	脱水	0	5 (3.1%)
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (0.6%)	0
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.6%)	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Fluid retention	体液貯留	1 (0.6%)	0
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	0	1 (0.6%)
Gout	痛風	1 (0.6%)	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1 (0.6%)	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	12 (7.3%)	16 (9.9%)
Hyperlipasaemia	高リパーゼ血症	0	1 (0.6%)
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	3 (1.8%)	4 (2.5%)
Hyperphosphatasaemia	高アルカリホスファターゼ血症	0	1 (0.6%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	4 (2.4%)	2 (1.2%)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (0.6%)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (0.6%)	2 (1.2%)
Hypoglycaemia	低血糖	10 (6.1%)	2 (1.2%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	2 (1.2%)	6 (3.7%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (0.6%)	2 (1.2%)
Iron deficiency	鉄欠乏	5 (3.0%)	1 (0.6%)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	3 (1.8%)	3 (1.9%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	0	1 (0.6%)
Zinc deficiency	亜鉛欠乏	1 (0.6%)	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Molidustat N=164 (100%)	Darbepoetin alfa N=161 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	47 (28.7%)	42 (26.1%)
Arthralgia	関節痛	6 (3.7%)	5 (3.1%)
Back pain	背部痛	14 (8.5%)	6 (3.7%)
Bursitis	滑液包炎	0	1 (0.6%)
Cervical spinal stenosis	頚部脊柱管狭窄症	1 (0.6%)	0
Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Crowned dens syndrome	クラウンド・デンス症候群	0	1 (0.6%)
Crystal arthropathy	結晶性関節障害	1 (0.6%)	0
Flank pain	側腹部痛	0	1 (0.6%)
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0	1 (0.6%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Jaw cyst	顎骨嚢胞	0	1 (0.6%)
Joint swelling	関節腫脹	0	1 (0.6%)
Limb discomfort	四肢不快感	0	1 (0.6%)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	2 (1.2%)	2 (1.2%)
Meniscal degeneration	半月板変性	1 (0.6%)	0
Muscle spasms	筋痙縮	5 (3.0%)	8 (5.0%)
Muscular weakness	筋力低下	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	2 (1.2%)	0
Myalgia	筋肉痛	2 (1.2%)	3 (1.9%)
Neck pain	頚部痛	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (0.6%)	6 (3.7%)
Osteonecrosis	骨壊死	0	1 (0.6%)
Osteoporosis	骨粗鬆症	2 (1.2%)	4 (2.5%)
Pain in extremity	四肢痛	2 (1.2%)	3 (1.9%)
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	1 (0.6%)	0
Polyarthritis	多発性関節炎	1 (0.6%)	0
Rheumatic disorder	リウマチ性障害	1 (0.6%)	0
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1 (0.6%)	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	1 (0.6%)	0
Spinal stenosis	脊柱管狭窄症	1 (0.6%)	0
Synovial cyst	滑液嚢腫	1 (0.6%)	0
Tendonitis	腱炎	2 (1.2%)	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Trigger finger	弾発指	1 (0.6%)	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Molidustat N=164 (100%)	Darbepoetin alfa N=161 (100%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (3.7%)	8 (5.0%)
Colon adenoma	大腸腺腫	0	1 (0.6%)
Gallbladder adenoma	胆嚢腺腫	0	1 (0.6%)
Gastric cancer	胃癌	1 (0.6%)	0
Gastrointestinal submucosal tumour	消化管粘膜下腫瘍	0	1 (0.6%)
Gastrointestinal tract adenoma	胃腸管腺腫	1 (0.6%)	0
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	0	1 (0.6%)
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	0	1 (0.6%)
Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal	良性単クローン性高γグロブリン血症	1 (0.6%)	0
Intraductal papillary mucinous neoplasm	膵管内乳頭粘液性腫瘍	0	1 (0.6%)
Lung neoplasm	肺新生物	0	1 (0.6%)
Rectal cancer	直腸癌	1 (0.6%)	0
Salivary gland neoplasm	唾液腺新生物	1 (0.6%)	0
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	24 (14.6%)	11 (6.8%)
Autonomic nervous system imbalance	自律神経失調	1 (0.6%)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	2 (1.2%)	0
Cognitive disorder	認知障害	1 (0.6%)	0
Dementia with Lewy bodies	レヴィ小体型認知症	1 (0.6%)	0
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	1 (0.6%)	0
Dizziness	浮動性めまい	6 (3.7%)	2 (1.2%)
Dysgeusia	味覚不全	1 (0.6%)	0
Headache	頭痛	5 (3.0%)	3 (1.9%)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	2 (1.2%)	0
Migraine	片頭痛	0	1 (0.6%)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Sciatica	坐骨神経痛	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Syncope	失神	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Tension headache	緊張性頭痛	1 (0.6%)	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	1 (0.6%)
Tremor	振戦	1 (0.6%)	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Molidustat N=164 (100%)	Darbepoetin alfa N=161 (100%)
Psychiatric disorders	精神障害	13 (7.9%)	9 (5.6%)
Abnormal behaviour	異常行動	1 (0.6%)	0
Agitation	激越	1 (0.6%)	0
Anxiety disorder	不安障害	1 (0.6%)	0
Completed suicide	自殺既遂	1 (0.6%)	0
Delirium	譫妄	2 (1.2%)	0
Depression	うつ病	0	1 (0.6%)
Insomnia	不眠症	9 (5.5%)	7 (4.3%)
Neurosis	神経症	0	1 (0.6%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	48 (29.3%)	32 (19.9%)
Acquired cystic kidney disease	後天性嚢胞性腎疾患	0	1 (0.6%)
Acute kidney injury	急性腎障害	4 (2.4%)	3 (1.9%)
Azotaemia	高窒素血症	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	31 (18.9%)	17 (10.6%)
Dysuria	排尿困難	2 (1.2%)	2 (1.2%)
End stage renal disease	末期腎疾患	3 (1.8%)	0
Glomerulonephritis rapidly progressive	急速進行性糸球体腎炎	0	1 (0.6%)
Glycosuria	糖尿	1 (0.6%)	0
Haematuria	血尿	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Hydronephrosis	水腎症	1 (0.6%)	0
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Hypotonic urinary bladder	低緊張性膀胱	0	1 (0.6%)
Nephrolithiasis	腎結石症	1 (0.6%)	0
Nephropathy toxic	中毒性ネフロパシー	1 (0.6%)	0
Renal cyst	腎嚢胞	0	1 (0.6%)
Renal cyst haemorrhage	腎嚢胞出血	1 (0.6%)	0
Renal failure	腎不全	1 (0.6%)	0
Renal hypertension	腎性高血圧	1 (0.6%)	0
Renal impairment	腎機能障害	2 (1.2%)	4 (2.5%)
Urinary bladder haemorrhage	膀胱出血	0	1 (0.6%)
Urinary retention	尿閉	0	1 (0.6%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Vaginal erosion	腟びらん	1 (0.6%)	0
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	1 (0.6%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Molidustat N=164 (100%)	Darbepoetin alfa N=161 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (15.9%)	18 (11.2%)
Aspiration	誤嚥	0	1 (0.6%)
Asthma	喘息	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Cough	咳嗽	4 (2.4%)	4 (2.5%)
Dysphonia	発声障害	1 (0.6%)	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	3 (1.9%)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	1 (0.6%)	0
Haemoptysis	喀血	0	1 (0.6%)
Hiccups	しゃっくり	0	1 (0.6%)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Nasal inflammation	鼻の炎症	0	1 (0.6%)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (0.6%)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (1.2%)	0
Pleural effusion	胸水	2 (1.2%)	2 (1.2%)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	3 (1.8%)	0
Pulmonary oedema	肺水腫	1 (0.6%)	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	5 (3.0%)	2 (1.2%)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	1 (0.6%)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Sputum retention	痰貯留	1 (0.6%)	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	3 (1.8%)	2 (1.2%)
Vasomotor rhinitis	血管運動性鼻炎	1 (0.6%)	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Molidustat N=164 (100%)	Darbepoetin alfa N=161 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	36 (22.0%)	32 (19.9%)
Actinic keratosis	光線角化症	1 (0.6%)	0
Alopecia areata	円形脱毛症	0	1 (0.6%)
Asteatosis	皮脂欠乏症	3 (1.8%)	1 (0.6%)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	1 (0.6%)	0
Dermatitis	皮膚炎	3 (1.8%)	1 (0.6%)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	4 (2.4%)	3 (1.9%)
Drug eruption	薬疹	1 (0.6%)	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	3 (1.9%)
Eczema	湿疹	7 (4.3%)	8 (5.0%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	2 (1.2%)	2 (1.2%)
Erythema	紅斑	0	2 (1.2%)
Hyperkeratosis	過角化	3 (1.8%)	0
Nail hypertrophy	爪肥厚	1 (0.6%)	0
Pruritus	そう痒症	7 (4.3%)	6 (3.7%)
Psoriasis	乾癬	1 (0.6%)	0
Rash	発疹	0	1 (0.6%)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (0.6%)	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Senile pruritus	老人性そう痒症	1 (0.6%)	0
Skin disorder	皮膚障害	1 (0.6%)	0
Skin erosion	皮膚びらん	0	1 (0.6%)
Skin induration	皮膚硬結	1 (0.6%)	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (0.6%)	0
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	1 (0.6%)	0
Urticaria	蕁麻疹	2 (1.2%)	2 (1.2%)
Xeroderma	乾皮症	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	8 (4.9%)	17 (10.6%)
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	5 (3.0%)	9 (5.6%)
Bunion operation	バニオン手術	1 (0.6%)	0
Cataract operation	白内障手術	0	2 (1.2%)
Inguinal hernia repair	鼠径部ヘルニア修復	0	1 (0.6%)
Insertion of ambulatory peritoneal catheter	携行式腹膜カテーテル挿入	0	3 (1.9%)
Ptosis repair	眼瞼下垂修復	1 (0.6%)	0
Surgical vascular shunt	外科的血管シャント	1 (0.6%)	2 (1.2%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Molidustat N=164 (100%)	Darbepoetin alfa N=161 (100%)
Vascular disorders	血管障害	17 (10.4%)	14 (8.7%)
Aortic aneurysm	大動脈瘤	0	2 (1.2%)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	1 (0.6%)
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	1 (0.6%)	0
Circulatory collapse	循環虚脱	0	1 (0.6%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.6%)	0
Hot flush	ほてり	1 (0.6%)	0
Hypertension	高血圧	10 (6.1%)	9 (5.6%)
Hypotension	低血圧	1 (0.6%)	2 (1.2%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	4 (2.4%)	0

Source: 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/4

表 2.7.4.7-5 すべての TEAE（全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		370 (94.1%)	299 (94.3%)	225 (94.9%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	15 (3.8%)	8 (2.5%)	8 (3.4%)
Anaemia	貧血	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)
Blood loss anaemia	失血性貧血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Eosinophilia	好酸球増加症	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	9 (2.3%)	6 (1.9%)	6 (2.5%)
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	2 (0.5%)	0	0
Neutropenia	好中球減少症	1 (0.3%)	0	0
Thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管症	0	0	1 (0.4%)
Cardiac disorders	心臓障害	47 (12.0%)	35 (11.0%)	23 (9.7%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	3 (0.8%)	3 (0.9%)	0
Angina pectoris	狭心症	5 (1.3%)	4 (1.3%)	4 (1.7%)
Angina unstable	不安定狭心症	3 (0.8%)	3 (0.9%)	0
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Arrhythmia	不整脈	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Atrial fibrillation	心房細動	5 (1.3%)	4 (1.3%)	2 (0.8%)
Atrial flutter	心房粗動	0	0	1 (0.4%)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0	0	1 (0.4%)
Bradycardia	徐脈	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Bundle branch block right	右脚ブロック	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Cardiac failure	心不全	2 (0.5%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)
Cardiac failure acute	急性心不全	3 (0.8%)	3 (0.9%)	2 (0.8%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	4 (1.0%)	3 (0.9%)	2 (0.8%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	9 (2.3%)	6 (1.9%)	1 (0.4%)
Cardiomegaly	心拡大	1 (0.3%)	0	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Hypertensive heart disease	高血圧性心疾患	1 (0.3%)	0	0
Left ventricular hypertrophy	左室肥大	0	0	2 (0.8%)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (0.3%)	0	0
Myocarditis	心筋炎	0	0	1 (0.4%)
Palpitations	動悸	4 (1.0%)	4 (1.3%)	2 (0.8%)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Sinus node dysfunction	洞結節機能不全	0	0	1 (0.4%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	0	1 (0.4%)
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	0	0	1 (0.4%)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Tachycardia	頻脈	1 (0.3%)	0	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	0	2 (0.8%)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	2 (0.5%)	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Congenital renal cyst	先天性腎嚢胞	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	13 (3.3%)	11 (3.5%)	8 (3.4%)
Ear discomfort	耳不快感	0	0	1 (0.4%)
Ear haemorrhage	耳出血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Eustachian tube dysfunction	耳管機能障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
External ear pain	外耳痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Presbyacusis	老人性難聴	0	0	1 (0.4%)
Sudden hearing loss	突発性難聴	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Tinnitus	耳鳴	2 (0.5%)	2 (0.6%)	4 (1.7%)
Vertigo	回転性めまい	6 (1.5%)	5 (1.6%)	1 (0.4%)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	1 (0.3%)	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	7 (1.8%)	5 (1.6%)	5 (2.1%)
Goitre	甲状腺腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	2 (0.5%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	0	1 (0.4%)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	2 (0.5%)	0	1 (0.4%)
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Thyroiditis subacute	亜急性甲状腺炎	0	0	1 (0.4%)
Eye disorders	眼障害	85 (21.6%)	71 (22.4%)	52 (21.9%)
Angle closure glaucoma	閉塞隅角緑内障	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Asthenopia	眼精疲労	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)
Blepharitis	眼瞼炎	5 (1.3%)	3 (0.9%)	0
Borderline glaucoma	境界域緑内障	0	0	1 (0.4%)
Cataract	白内障	10 (2.5%)	10 (3.2%)	8 (3.4%)
Chalazion	霰粒腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Conjunctival deposit	結膜沈着物	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	8 (2.0%)	8 (2.5%)	3 (1.3%)
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	9 (2.3%)	9 (2.8%)	6 (2.5%)
Corneal erosion	角膜びらん	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0
Corneal opacity	角膜混濁	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Dacryostenosis acquired	後天性涙道狭窄	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Diabetic retinal oedema	糖尿病性網膜浮腫	0	0	1 (0.4%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	9 (2.3%)	8 (2.5%)	4 (1.7%)
Dry eye	ドライアイ	8 (2.0%)	8 (2.5%)	6 (2.5%)
Entropion	眼瞼内反	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Eye allergy	眼のアレルギー	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Eye discharge	眼脂	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)
Eye haemorrhage	眼出血	1 (0.3%)	0	0
Eye pain	眼痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Eyelid rash	眼瞼発疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Glaucoma	緑内障	3 (0.8%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)
Keratitis	角膜炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Lacrimation increased	流涙増加	1 (0.3%)	0	0
Lenticular opacities	水晶体混濁	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Macular oedema	黄斑浮腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Macular pseudohole	黄斑偽円孔	1 (0.3%)	0	0
Normal tension glaucoma	正常眼圧緑内障	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Ocular hyperaemia	眼充血	2 (0.5%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Ocular hypertension	高眼圧症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (1.7%)
Open angle glaucoma	開放隅角緑内障	0	0	1 (0.4%)
Optic disc haemorrhage	視神経乳頭出血	0	0	3 (1.3%)
Periorbital inflammation	眼窩周囲の炎症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	2 (0.5%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)
Punctate keratitis	点状角膜炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Retinal artery stenosis	網膜動脈狭窄	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Retinal detachment	網膜剥離	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Retinal exudates	網膜滲出物	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	7 (1.8%)	5 (1.6%)	3 (1.3%)
Retinal tear	網膜裂孔	0	0	2 (0.8%)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Retinopathy hypertensive	高血圧性網膜症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Rhegmatogenous retinal detachment	裂孔原性網膜剥離	0	0	1 (0.4%)
Trichiasis	睫毛乱生	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Uveitis	ぶどう膜炎	0	0	1 (0.4%)
Visual acuity reduced	視力低下	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Vitreous detachment	硝子体剥離	1 (0.3%)	0	0
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0	0	1 (0.4%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	0	1 (0.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	163 (41.5%)	140 (44.2%)	105 (44.3%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	9 (2.3%)	7 (2.2%)	4 (1.7%)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Abdominal pain	腹痛	7 (1.8%)	7 (2.2%)	2 (0.8%)
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	7 (1.8%)	7 (2.2%)	4 (1.7%)
Anal fissure	裂肛	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Anal haemorrhage	肛門出血	0	0	1 (0.4%)
Barrett's oesophagus	バレット食道	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Cheilitis	口唇炎	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	5 (1.3%)	4 (1.3%)	4 (1.7%)
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	0	0	1 (0.4%)
Constipation	便秘	36 (9.2%)	29 (9.1%)	21 (8.9%)
Dental caries	齲歯	7 (1.8%)	7 (2.2%)	13 (5.5%)
Dental cyst	歯嚢胞	0	0	2 (0.8%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Diarrhoea	下痢	43 (10.9%)	39 (12.3%)	29 (12.2%)
Diverticulum intestinal	腸憩室	0	0	1 (0.4%)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	2 (0.5%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.4%)
Duodenitis	十二指腸炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.3%)
Dysbiosis	細菌叢異常	0	0	1 (0.4%)
Dyspepsia	消化不良	3 (0.8%)	3 (0.9%)	1 (0.4%)
Enteritis	小腸炎	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Enterocolitis	腸炎	0	0	3 (1.3%)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	1 (0.3%)	0	0
Eructation	おくび	0	0	1 (0.4%)
Faeces discoloured	変色便	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Faeces soft	軟便	0	0	1 (0.4%)
Food poisoning	食中毒	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Gastric polyps	胃ポリープ	4 (1.0%)	4 (1.3%)	1 (0.4%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Gastric xanthoma	胃黄色腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Gastritis	胃炎	3 (0.8%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	3 (0.8%)	2 (0.6%)	0
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	6 (1.5%)	6 (1.9%)	3 (1.3%)
Gingival pain	歯肉痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Haematemesis	吐血	0	0	1 (0.4%)
Haemorrhoids	痔核	7 (1.8%)	5 (1.6%)	4 (1.7%)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1 (0.3%)	0	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	0	0	1 (0.4%)
Large intestinal ulcer	大腸潰瘍	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Large intestine perforation	大腸穿孔	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	7 (1.8%)	6 (1.9%)	9 (3.8%)
Lip ulceration	口唇潰瘍	1 (0.3%)	0	0
Nausea	悪心	19 (4.8%)	14 (4.4%)	18 (7.6%)
Pancreatic cyst	膵嚢胞	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Pancreatitis	膵炎	0	0	1 (0.4%)
Pancreatolithiasis	膵石症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Paraesthesia oral	口の錯感覚	1 (0.3%)	0	0
Periodontal disease	歯周病	2 (0.5%)	2 (0.6%)	6 (2.5%)
Peritoneal cloudy effluent	腹膜透析排液混濁	1 (0.3%)	0	0
Proctitis	直腸炎	0	0	1 (0.4%)
Solitary rectal ulcer syndrome	孤立性直腸潰瘍症候群	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Stomatitis	口内炎	9 (2.3%)	8 (2.5%)	7 (3.0%)
Subileus	亜イレウス	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Tongue haemorrhage	舌出血	0	0	1 (0.4%)
Toothache	歯痛	9 (2.3%)	9 (2.8%)	3 (1.3%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Vomiting	嘔吐	27 (6.9%)	25 (7.9%)	10 (4.2%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	56 (14.2%)	50 (15.8%)	37 (15.6%)
Application site pruritus	適用部位そう痒感	1 (0.3%)	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	3 (0.8%)	3 (0.9%)	2 (0.8%)
Chest pain	胸痛	4 (1.0%)	4 (1.3%)	2 (0.8%)
Disuse syndrome	廃用症候群	0	0	1 (0.4%)
Fatigue	疲労	0	0	1 (0.4%)
Feeling abnormal	異常感	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Generalised oedema	全身性浮腫	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Injection site erosion	注射部位びらん	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Injection site pain	注射部位疼痛	0	0	1 (0.4%)
Malaise	倦怠感	5 (1.3%)	4 (1.3%)	8 (3.4%)
Oedema	浮腫	9 (2.3%)	8 (2.5%)	3 (1.3%)
Oedema due to renal disease	腎疾患による浮腫	2 (0.5%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	16 (4.1%)	15 (4.7%)	6 (2.5%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)
Physical deconditioning	体調不良	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Puncture site bruise	穿刺部位内出血	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Puncture site erythema	穿刺部位紅斑	0	0	1 (0.4%)
Puncture site haemorrhage	穿刺部位出血	0	0	1 (0.4%)
Puncture site pain	穿刺部位疼痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)
Puncture site reaction	穿刺部位反応	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Pyrexia	発熱	10 (2.5%)	9 (2.8%)	6 (2.5%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Sudden cardiac death	心突然死	0	0	1 (0.4%)
Swelling face	顔面腫脹	0	0	1 (0.4%)
Thirst	口渇	0	0	1 (0.4%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	12 (3.1%)	7 (2.2%)	6 (2.5%)
Bile duct stone	胆管結石	0	0	1 (0.4%)
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (0.3%)	0	0
Cholelithiasis	胆石症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Gallbladder polyp	胆嚢ポリープ	5 (1.3%)	1 (0.3%)	0
Hepatic congestion	肝臓うっ血	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2 (0.5%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)
Liver disorder	肝障害	0	0	1 (0.4%)
Liver injury	肝損傷	0	0	1 (0.4%)
Immune system disorders	免疫系障害	6 (1.5%)	4 (1.3%)	5 (2.1%)
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Perennial allergy	通年性アレルギー	1 (0.3%)	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	3 (0.8%)	2 (0.6%)	5 (2.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	238 (60.6%)	197 (62.1%)	136 (57.4%)
Abscess limb	四肢膿瘍	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Atypical pneumonia	異型肺炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Bacteraemia	菌血症	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Bacterial infection	細菌感染	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0
Bronchiolitis	細気管支炎	0	0	1 (0.4%)
Bronchitis	気管支炎	13 (3.3%)	8 (2.5%)	6 (2.5%)
Cellulitis	蜂巣炎	3 (0.8%)	1 (0.3%)	4 (1.7%)
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Conjunctivitis	結膜炎	12 (3.1%)	10 (3.2%)	3 (1.3%)
Conjunctivitis bacterial	細菌性結膜炎	3 (0.8%)	3 (0.9%)	0
Cystitis	膀胱炎	7 (1.8%)	7 (2.2%)	6 (2.5%)
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	4 (1.0%)	3 (0.9%)	3 (1.3%)
Device related infection	医療機器関連感染	1 (0.3%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Diverticulitis	憩室炎	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Enteritis infectious	感染性腸炎	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)
Enterocolitis bacterial	細菌性腸炎	0	0	1 (0.4%)
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Folliculitis	毛包炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Gastroenteritis	胃腸炎	10 (2.5%)	7 (2.2%)	4 (1.7%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Gingivitis	歯肉炎	7 (1.8%)	6 (1.9%)	3 (1.3%)
Helicobacter gastritis	ヘリコバクター性胃炎	0	0	2 (0.8%)
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	7 (1.8%)	7 (2.2%)	3 (1.3%)
Hordeolum	麦粒腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Impetigo	膿痂疹	2 (0.5%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Infectious pleural effusion	感染性胸水	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Influenza	インフルエンザ	21 (5.3%)	19 (6.0%)	4 (1.7%)
Liver abscess	肝膿瘍	1 (0.3%)	0	0
Localised infection	限局性感染	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Medical device site infection	医療機器使用部位感染	6 (1.5%)	0	0
Nasal abscess	鼻膿瘍	1 (0.3%)	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	150 (38.2%)	129 (40.7%)	96 (40.5%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	5 (1.3%)	3 (0.9%)	3 (1.3%)
Otitis externa	外耳炎	2 (0.5%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)
Otitis media	中耳炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Otitis media chronic	慢性中耳炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Paronychia	爪囲炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Parotitis	耳下腺炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Periodontitis	歯周炎	6 (1.5%)	6 (1.9%)	2 (0.8%)
Peritonitis	腹膜炎	5 (1.3%)	0	0
Pertussis	百日咳	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Pharyngitis	咽頭炎	8 (2.0%)	8 (2.5%)	6 (2.5%)
Pneumonia	肺炎	15 (3.8%)	13 (4.1%)	7 (3.0%)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Pseudomembranous colitis	偽膜性大腸炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Pulpitis dental	歯髄炎	0	0	2 (0.8%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	0	1 (0.4%)
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Respiratory tract infection	気道感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Rhinitis	鼻炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Septic shock	敗血症性ショック	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Shunt infection	シャント感染	2 (0.5%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Skin bacterial infection	皮膚細菌感染	1 (0.3%)	0	0
Streptococcal bacteraemia	レンサ球菌性菌血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Streptococcal infection	レンサ球菌感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	0	0	1 (0.4%)
Tinea capitis	頭部白癬	0	0	1 (0.4%)
Tinea infection	白癬感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Tinea manuum	手白癬	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Tinea pedis	足部白癬	3 (0.8%)	3 (0.9%)	2 (0.8%)
Tonsillitis	扁桃炎	4 (1.0%)	4 (1.3%)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	7 (1.8%)	5 (1.6%)	5 (2.1%)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.3%)
Wound infection	創傷感染	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	116 (29.5%)	102 (32.2%)	66 (27.8%)
Animal bite	動物咬傷	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Ankle fracture	足関節部骨折	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	0	1 (0.4%)
Arthropod sting	節足動物刺傷	6 (1.5%)	5 (1.6%)	1 (0.4%)
Bone contusion	骨挫傷	1 (0.3%)	0	0
Central cord syndrome	脊髄中心症候群	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Chest injury	胸部損傷	0	0	1 (0.4%)
Chillblains	凍瘡	0	0	1 (0.4%)
Compression fracture	圧迫骨折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Contusion	挫傷	32 (8.1%)	30 (9.5%)	14 (5.9%)
Dialysis disequilibrium syndrome	透析不均衡症候群	0	0	1 (0.4%)
Eye contusion	眼挫傷	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Eye injury	眼外傷	0	0	1 (0.4%)
Eyelid contusion	眼瞼挫傷	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Face injury	顔面損傷	0	0	3 (1.3%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Fall	転倒	7 (1.8%)	6 (1.9%)	2 (0.8%)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Foot fracture	足骨折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)
Hand fracture	手骨折	0	0	1 (0.4%)
Head injury	頭部損傷	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Heat illness	熱中症	2 (0.5%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)
Heat stroke	熱射病	0	0	1 (0.4%)
Inadequate haemodialysis	不適正な血液透析	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Incarcerated incisional hernia	瘢痕ヘルニア嵌頓	1 (0.3%)	0	0
Injury corneal	角膜損傷	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Joint dislocation	関節脱臼	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Joint injury	関節損傷	0	0	4 (1.7%)
Ligament injury	靱帯損傷	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Ligament sprain	靱帯捻挫	11 (2.8%)	10 (3.2%)	6 (2.5%)
Limb injury	四肢損傷	5 (1.3%)	4 (1.3%)	1 (0.4%)
Lower limb fracture	下肢骨折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Meniscus injury	半月板損傷	0	0	1 (0.4%)
Nail avulsion	爪裂離	1 (0.3%)	0	0
Patella fracture	膝蓋骨骨折	0	0	2 (0.8%)
Procedural haemorrhage	処置による出血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Procedural hypotension	処置による低血圧	10 (2.5%)	10 (3.2%)	3 (1.3%)
Procedural pain	処置による疼痛	2 (0.5%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)
Pubis fracture	恥骨骨折	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Radius fracture	橈骨骨折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Rib fracture	肋骨骨折	4 (1.0%)	4 (1.3%)	0
Scratch	引っかき傷	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Seroma	漿液腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Shunt aneurysm	シャント瘤	1 (0.3%)	0	0
Shunt blood flow excessive	シャント血流過剰	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Shunt malfunction	シャント機能不全	0	0	2 (0.8%)
Shunt occlusion	シャント閉塞	9 (2.3%)	8 (2.5%)	2 (0.8%)
Shunt stenosis	シャント狭窄	16 (4.1%)	16 (5.0%)	9 (3.8%)
Shunt thrombosis	シャント血栓症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	14 (3.6%)	12 (3.8%)	5 (2.1%)
Skin laceration	皮膚裂傷	3 (0.8%)	3 (0.9%)	1 (0.4%)
Skin wound	皮膚創傷	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)
Stab wound	刺創	0	0	1 (0.4%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)
Thermal burn	熱傷	3 (0.8%)	1 (0.3%)	3 (1.3%)
Tooth fracture	歯牙破折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Vascular access site erythema	血管確保部位紅斑	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Vascular access site pain	血管確保部位疼痛	3 (0.8%)	3 (0.9%)	2 (0.8%)
Vascular access site pruritus	血管確保部位そう痒感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Wound	創傷	2 (0.5%)	1 (0.3%)	4 (1.7%)
Wound complication	創合併症	0	0	2 (0.8%)
Wrist fracture	手首関節骨折	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Investigations	臨床検査	57 (14.5%)	48 (15.1%)	30 (12.7%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4%)
Antinuclear antibody positive	抗核抗体陽性	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Blood calcium decreased	血中カルシウム減少	0	0	2 (0.8%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12 (3.1%)	11 (3.5%)	4 (1.7%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Blood iron increased	血中鉄増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	0	0	1 (0.4%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	3 (0.8%)	3 (0.9%)	0
Blood pressure decreased	血圧低下	7 (1.8%)	5 (1.6%)	0
Blood pressure increased	血圧上昇	5 (1.3%)	4 (1.3%)	4 (1.7%)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Blood urine present	尿中血陽性	0	0	1 (0.4%)
Brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	12 (3.1%)	10 (3.2%)	4 (1.7%)
Crystal urine present	尿中結晶陽性	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Electrocardiogram ST segment depression	心電図ＳＴ部分下降	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0
Electrocardiogram ST-T change	心電図ＳＴ－Ｔ変化	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4%)
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Influenza A virus test positive	Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	0	1 (0.4%)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	1 (0.3%)	0	0
Occult blood positive	便潜血陽性	3 (0.8%)	3 (0.9%)	0
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	0	0	1 (0.4%)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)
Platelet count increased	血小板数増加	0	0	1 (0.4%)
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Urine albumin/creatinine ratio increased	尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Weight decreased	体重減少	0	0	1 (0.4%)
Weight increased	体重増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	0	1 (0.4%)
White blood cell count increased	白血球数増加	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	75 (19.1%)	64 (20.2%)	51 (21.5%)
Acidosis	アシドーシス	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Carnitine deficiency	カルニチン欠損症	3 (0.8%)	3 (0.9%)	2 (0.8%)
Decreased appetite	食欲減退	9 (2.3%)	8 (2.5%)	6 (2.5%)
Dehydration	脱水	0	0	5 (2.1%)
Diabetes mellitus	糖尿病	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	2 (0.5%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)
Fluid overload	水分過負荷	0	0	1 (0.4%)
Fluid retention	体液貯留	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Folate deficiency	葉酸欠乏	1 (0.3%)	0	0
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	0	0	1 (0.4%)
Gout	痛風	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Hyperglycaemia	高血糖	1 (0.3%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	18 (4.6%)	15 (4.7%)	20 (8.4%)
Hyperlipasaemia	高リパーゼ血症	0	0	1 (0.4%)
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	9 (2.3%)	5 (1.6%)	5 (2.1%)
Hyperphosphatasaemia	高アルカリホスファターゼ血症	0	0	1 (0.4%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	4 (1.0%)	4 (1.3%)	2 (0.8%)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)
Hypoglycaemia	低血糖	13 (3.3%)	13 (4.1%)	3 (1.3%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	6 (1.5%)	3 (0.9%)	6 (2.5%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)
Hypozincaemia	低亜鉛血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Iron deficiency	鉄欠乏	6 (1.5%)	5 (1.6%)	1 (0.4%)
Malnutrition	栄養障害	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	3 (0.8%)	3 (0.9%)	3 (1.3%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Zinc deficiency	亜鉛欠乏	4 (1.0%)	3 (0.9%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	115 (29.3%)	100 (31.5%)	66 (27.8%)
Arthralgia	関節痛	23 (5.9%)	19 (6.0%)	10 (4.2%)
Arthritis	関節炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Arthropathy	関節障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Back pain	背部痛	26 (6.6%)	24 (7.6%)	11 (4.6%)
Bone pain	骨痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Bursal fluid accumulation	滑液貯留	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Bursitis	滑液包炎	0	0	1 (0.4%)
Cervical spinal stenosis	頚部脊柱管狭窄症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	3 (0.8%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)
Crowned dens syndrome	クラウンド・デンス症候群	0	0	1 (0.4%)
Crystal arthropathy	結晶性関節障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Flank pain	側腹部痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)
Foot deformity	足変形	0	0	1 (0.4%)
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0	0	1 (0.4%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	2 (0.5%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)
Jaw cyst	顎骨嚢胞	0	0	1 (0.4%)
Joint swelling	関節腫脹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Limb discomfort	四肢不快感	0	0	1 (0.4%)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	3 (0.8%)	3 (0.9%)	4 (1.7%)
Meniscal degeneration	半月板変性	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Muscle spasms	筋痙縮	12 (3.1%)	10 (3.2%)	12 (5.1%)
Muscular weakness	筋力低下	5 (1.3%)	4 (1.3%)	1 (0.4%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	8 (2.0%)	8 (2.5%)	3 (1.3%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	4 (1.0%)	4 (1.3%)	1 (0.4%)
Myalgia	筋肉痛	9 (2.3%)	8 (2.5%)	4 (1.7%)
Neck mass	頚部腫瘤	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Neck pain	頚部痛	6 (1.5%)	5 (1.6%)	2 (0.8%)
Nodal osteoarthritis	結節性変形性関節症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Osteoarthritis	変形性関節症	2 (0.5%)	1 (0.3%)	6 (2.5%)
Osteonecrosis	骨壊死	0	0	1 (0.4%)
Osteonecrosis of jaw	顎骨壊死	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	3 (0.8%)	3 (0.9%)	5 (2.1%)
Pain in extremity	四肢痛	12 (3.1%)	11 (3.5%)	5 (2.1%)
Periarthritis	関節周囲炎	2 (0.5%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Polyarthritis	多発性関節炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Rheumatic disorder	リウマチ性障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Sacroiliitis	仙腸骨炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	7 (1.8%)	6 (1.9%)	1 (0.4%)
Spinal stenosis	脊柱管狭窄症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Synovial cyst	滑液嚢腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Tendonitis	腱炎	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	3 (0.8%)	3 (0.9%)	1 (0.4%)
Trigger finger	弾発指	3 (0.8%)	3 (0.9%)	2 (0.8%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	24 (6.1%)	21 (6.6%)	12 (5.1%)
Benign cardiac neoplasm	心臓の良性新生物	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Breast cancer	乳癌	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Colon adenoma	大腸腺腫	0	0	1 (0.4%)
Colon cancer	結腸癌	0	0	1 (0.4%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Gallbladder adenoma	胆嚢腺腫	0	0	1 (0.4%)
Gastric cancer	胃癌	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Gastrointestinal submucosal tumour	消化管粘膜下腫瘍	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Gastrointestinal tract adenoma	胃腸管腺腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	0	0	1 (0.4%)
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	0	0	1 (0.4%)
Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal	良性単クローン性高γグロブリン血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Intraductal papillary mucinous neoplasm	膵管内乳頭粘液性腫瘍	0	0	1 (0.4%)
Kidney angiomyolipoma	腎血管筋脂肪腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Lipoma	脂肪腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Lung neoplasm	肺新生物	0	0	1 (0.4%)
Metastatic gastric cancer	遠隔転移を伴う胃癌	1 (0.3%)	0	0
Oral neoplasm benign	口腔の良性新生物	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Papilloma	乳頭腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Parathyroid tumour benign	良性副甲状腺腫瘍	0	0	1 (0.4%)
Prostate cancer	前立腺癌	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Rectal cancer	直腸癌	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Renal cancer	腎癌	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Renal cell carcinoma	腎細胞癌	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Renal neoplasm	腎新生物	1 (0.3%)	0	0
Salivary gland neoplasm	唾液腺新生物	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)
Tumour inflammation	腫瘍炎症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Vocal cord neoplasm	声帯新生物	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	59 (15.0%)	48 (15.1%)	30 (12.7%)
Autonomic nervous system imbalance	自律神経失調	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Brain stem haemorrhage	脳幹出血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	3 (0.8%)	3 (0.9%)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	4 (1.0%)	4 (1.3%)	1 (0.4%)
Cerebral microhaemorrhage	脳微小出血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Cervical radiculopathy	頚髄神経根障害	0	0	1 (0.4%)
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Cognitive disorder	認知障害	3 (0.8%)	3 (0.9%)	0
Dementia	認知症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Dementia with Lewy bodies	レヴィ小体型認知症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Dizziness	浮動性めまい	16 (4.1%)	13 (4.1%)	7 (3.0%)
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	1 (0.4%)
Dysgeusia	味覚不全	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Headache	頭痛	12 (3.1%)	10 (3.2%)	8 (3.4%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (0.5%)	0	0
Intercostal neuralgia	肋間神経痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	3 (0.8%)	2 (0.6%)	0
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)
Lumbar radiculopathy	腰髄神経根障害	1 (0.3%)	0	0
Migraine	片頭痛	0	0	1 (0.4%)
Myelopathy	脊髄症	0	0	1 (0.4%)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	2 (0.5%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	3 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)
Sciatica	坐骨神経痛	2 (0.5%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)
Somnolence	傾眠	3 (0.8%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)
Spondylitic myelopathy	脊椎炎性脊髄症	0	0	1 (0.4%)
Syncope	失神	2 (0.5%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)
Tension headache	緊張性頭痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	0	2 (0.8%)
Tremor	振戦	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Product issues	製品の問題	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Device breakage	医療機器破損	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Device dislocation	医療機器位置異常	0	0	1 (0.4%)
Psychiatric disorders	精神障害	27 (6.9%)	22 (6.9%)	15 (6.3%)
Abnormal behaviour	異常行動	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Agitation	激越	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Anxiety disorder	不安障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Completed suicide	自殺既遂	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Delirium	譫妄	3 (0.8%)	3 (0.9%)	0
Depressed mood	抑うつ気分	0	0	1 (0.4%)
Depression	うつ病	0	0	1 (0.4%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Dysphoria	不快気分	0	0	2 (0.8%)
Insomnia	不眠症	21 (5.3%)	16 (5.0%)	10 (4.2%)
Neurosis	神経症	0	0	1 (0.4%)
Rapid eye movement sleep behaviour disorder	レム睡眠行動障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	57 (14.5%)	52 (16.4%)	36 (15.2%)
Acquired cystic kidney disease	後天性嚢胞性腎疾患	0	0	1 (0.4%)
Acute kidney injury	急性腎障害	4 (1.0%)	4 (1.3%)	3 (1.3%)
Azotaemia	高窒素血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	34 (8.7%)	31 (9.8%)	17 (7.2%)
Dysuria	排尿困難	3 (0.8%)	3 (0.9%)	2 (0.8%)
End stage renal disease	末期腎疾患	3 (0.8%)	3 (0.9%)	0
Glomerulonephritis rapidly progressive	急速進行性糸球体腎炎	0	0	1 (0.4%)
Glycosuria	糖尿	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Haematuria	血尿	4 (1.0%)	4 (1.3%)	1 (0.4%)
Hydronephrosis	水腎症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Hypotonic urinary bladder	低緊張性膀胱	0	0	1 (0.4%)
Nephrolithiasis	腎結石症	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0
Nephropathy toxic	中毒性ネフロパシー	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Nocturia	夜間頻尿	0	0	1 (0.4%)
Oliguria	乏尿	0	0	1 (0.4%)
Pollakiuria	頻尿	0	0	1 (0.4%)
Renal cyst	腎嚢胞	0	0	1 (0.4%)
Renal cyst haemorrhage	腎嚢胞出血	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0
Renal failure	腎不全	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Renal hypertension	腎性高血圧	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Renal impairment	腎機能障害	2 (0.5%)	2 (0.6%)	4 (1.7%)
Renal mass	腎腫瘤	0	0	1 (0.4%)
Urinary bladder haemorrhage	膀胱出血	0	0	1 (0.4%)
Urinary retention	尿閉	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	5 (1.3%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)
Dysmenorrhoea	月経困難症	1 (0.3%)	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	1 (0.3%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Menorrhagia	月経過多	0	0	1 (0.4%)
Prostatitis	前立腺炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Vaginal erosion	腟びらん	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Vulvar erosion	外陰部びらん	1 (0.3%)	0	0
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	0	1 (0.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	67 (17.0%)	55 (17.4%)	29 (12.2%)
Allergic cough	アレルギー性咳嗽	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Allergic pharyngitis	アレルギー性咽頭炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Aspiration	誤嚥	0	0	1 (0.4%)
Asthma	喘息	4 (1.0%)	4 (1.3%)	2 (0.8%)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Cough	咳嗽	13 (3.3%)	11 (3.5%)	5 (2.1%)
Dysphonia	発声障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	3 (1.3%)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Emphysema	肺気腫	1 (0.3%)	0	0
Epistaxis	鼻出血	2 (0.5%)	2 (0.6%)	3 (1.3%)
Haemoptysis	喀血	0	0	1 (0.4%)
Hiccups	しゃっくり	0	0	1 (0.4%)
Hypoxia	低酸素症	1 (0.3%)	0	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	2 (0.5%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)
Nasal inflammation	鼻の炎症	0	0	1 (0.4%)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	2 (0.5%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	8 (2.0%)	8 (2.5%)	2 (0.8%)
Pharyngeal mass	咽頭腫瘤	1 (0.3%)	0	0
Pleural effusion	胸水	3 (0.8%)	2 (0.6%)	4 (1.7%)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	4 (1.0%)	3 (0.9%)	0
Pulmonary oedema	肺水腫	4 (1.0%)	3 (0.9%)	1 (0.4%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	8 (2.0%)	5 (1.6%)	2 (0.8%)
Rhinorrhoea	鼻漏	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Sputum retention	痰貯留	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Throat irritation	咽喉刺激感	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	9 (2.3%)	7 (2.2%)	4 (1.7%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Vasomotor rhinitis	血管運動性鼻炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Vocal cord leukoplakia	声帯白斑症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	91 (23.2%)	78 (24.6%)	56 (23.6%)
Actinic keratosis	光線角化症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Alopecia areata	円形脱毛症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Asteatosis	皮脂欠乏症	7 (1.8%)	4 (1.3%)	1 (0.4%)
Blister	水疱	3 (0.8%)	3 (0.9%)	1 (0.4%)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	2 (0.5%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)
Dermatitis	皮膚炎	3 (0.8%)	3 (0.9%)	1 (0.4%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	0	0	1 (0.4%)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	11 (2.8%)	10 (3.2%)	7 (3.0%)
Drug eruption	薬疹	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Dry skin	皮膚乾燥	3 (0.8%)	3 (0.9%)	3 (1.3%)
Eczema	湿疹	12 (3.1%)	10 (3.2%)	11 (4.6%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	6 (1.5%)	3 (0.9%)	2 (0.8%)
Erythema	紅斑	2 (0.5%)	1 (0.3%)	7 (3.0%)
Excessive granulation tissue	過剰肉芽組織	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	6 (1.5%)	5 (1.6%)	2 (0.8%)
Hyperkeratosis	過角化	7 (1.8%)	7 (2.2%)	1 (0.4%)
Ingrowing nail	嵌入爪	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Keloid scar	ケロイド瘢痕	0	0	1 (0.4%)
Miliaria	汗疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Nail hypertrophy	爪肥厚	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Neurodermatitis	神経皮膚炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Onycholysis	爪甲剥離症	0	0	1 (0.4%)
Palmoplantar keratoderma	掌蹠角皮症	3 (0.8%)	2 (0.6%)	0
Papule	丘疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Pruritus	そう痒症	12 (3.1%)	12 (3.8%)	12 (5.1%)
Psoriasis	乾癬	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Rash	発疹	4 (1.0%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Senile pruritus	老人性そう痒症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Skin disorder	皮膚障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Skin erosion	皮膚びらん	0	0	1 (0.4%)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	2 (0.5%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)
Skin induration	皮膚硬結	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Urticaria	蕁麻疹	4 (1.0%)	4 (1.3%)	2 (0.8%)
Xeroderma	乾皮症	3 (0.8%)	3 (0.9%)	2 (0.8%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	10 (2.5%)	9 (2.8%)	20 (8.4%)
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	6 (1.5%)	5 (1.6%)	9 (3.8%)
Bunion operation	バニオン手術	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Cataract operation	白内障手術	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.3%)
Inguinal hernia repair	鼠径部ヘルニア修復	0	0	1 (0.4%)
Insertion of ambulatory peritoneal catheter	携行式腹膜カテーテル挿入	0	0	3 (1.3%)
Nail operation	爪手術	0	0	1 (0.4%)
Ptosis repair	眼瞼下垂修復	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Surgical vascular shunt	外科的血管シャント	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)
Tooth extraction	抜歯	0	0	1 (0.4%)
Vascular disorders	血管障害	37 (9.4%)	31 (9.8%)	22 (9.3%)
Aortic aneurysm	大動脈瘤	0	0	2 (0.8%)
Aortic dissection	大動脈解離	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Aortic stenosis	大動脈狭窄	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	0	1 (0.4%)
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Circulatory collapse	循環虚脱	0	0	1 (0.4%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Hot flush	ほてり	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Hypertension	高血圧	17 (4.3%)	14 (4.4%)	11 (4.6%)
Hypotension	低血圧	7 (1.8%)	6 (1.9%)	3 (1.3%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	5 (1.3%)	4 (1.3%)	1 (0.4%)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2 (0.5%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)
Shock haemorrhagic	出血性ショック	0	0	1 (0.4%)
Subclavian vein thrombosis	鎖骨下静脈血栓症	1 (0.3%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Vascular pain	血管痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Venous hypertension	静脈性高血圧	0	0	1 (0.4%)

Source: 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/3

表 2.7.4.7-6 発現時期別の TEAE (ND 2 試験併合解析、SAF)

Actual Treatment: Molidustat
Primary system organ class
Preferred term

MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Number of subjects evaluated	Number of subjects evaluated	164	155	141	129	110	164
any AE	any AE	107 (65.2%)	84 (54.2%)	79 (56.0%)	66 (51.2%)	20 (18.2%)	6 (3.7%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (1.8%)	0	2 (1.4%)	1 (0.8%)	0	0
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0	0
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Eosinophilia	好酸球増加症	0	0	0	0	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	3 (1.8%)	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	0
Thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管症	0	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	5 (3.0%)	8 (5.2%)	6 (4.3%)	4 (3.1%)	0	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	0
Angina pectoris	狭心症	1 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	0	0	0	0	0	0
Arrhythmia	不整脈	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	0
Bradycardia	徐脈	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Cardiac failure	心不全	0	2 (1.3%)	0	0	0	0
Cardiac failure acute	急性心不全	0	2 (1.3%)	0	1 (0.8%)	0	0
Cardiac failure chronic	慢性心不全	2 (1.2%)	0	0	0	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	1 (0.6%)	2 (1.4%)	1 (0.8%)	0	0
Left ventricular hypertrophy	左室肥大	0	0	0	0	0	0
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Myocarditis	心筋炎	0	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	2 (1.2%)	0	1 (0.7%)	0	0	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	0	0	0	0	0

Actual Treatment: Molidustat
Primary system organ class
Preferred term

MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Sinus node dysfunction	洞結節機能不全	0	0	0	0	0	0
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	0	0	0	0	0	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (1.2%)	0	2 (1.4%)	2 (1.6%)	0	1 (0.6%)
Ear discomfort	耳不快感	0	0	0	0	0	0
Ear haemorrhage	耳出血	0	0	0	0	0	0
Eustachian tube dysfunction	耳管機能障害	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
External ear pain	外耳痛	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Sudden hearing loss	突発性難聴	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Vertigo	回転性めまい	0	0	2 (1.4%)	1 (0.8%)	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	0	1 (0.6%)	0	2 (1.6%)	1 (0.9%)	0
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.9%)	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Thyroiditis subacute	亜急性甲状腺炎	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	7 (4.3%)	9 (5.8%)	6 (4.3%)	10 (7.8%)	6 (5.5%)	0
Asthenopia	眼精疲労	0	0	0	0	0	0
Blepharitis	眼瞼炎	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0	0
Cataract	白内障	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (1.8%)	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0	0	0
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (0.6%)	0	3 (2.1%)	2 (1.6%)	0	0
Dacryostenosis acquired	後天性涙道狭窄	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	2 (1.8%)	0
Dry eye	ドライアイ	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	0
Eye allergy	眼のアレルギー	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Eye discharge	眼脂	0	0	0	0	0	0

Actual Treatment:Molidustat

Primary system organ class / Preferred term / MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Eye pain	眼痛	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Eye pruritus	眼そう痒症	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Macular oedema	黄斑浮腫	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Normal tension glaucoma	正常眼圧緑内障	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Ocular hypertension	高眼圧症	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Open angle glaucoma	開放隅角緑内障	0	0	0	0	0	0
Optic disc haemorrhage	視神経乳頭出血	0	0	0	0	0	0
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0	0
Punctate keratitis	点状角膜炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Retinal detachment	網膜剥離	0	0	0	0	0	0
Retinal exudates	網膜滲出物	0	0	0	0	0	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	0	0	2 (1.6%)	1 (0.9%)	0
Retinal tear	網膜裂孔	0	0	0	0	0	0
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Uveitis	ぶどう膜炎	0	0	0	0	0	0
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	26 (15.9%)	18 (11.6%)	15 (10.6%)	11 (8.5%)	0	1 (0.6%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (1.2%)	0	1 (0.7%)	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0	0
Anal haemorrhage	肛門出血	0	0	0	0	0	0
Barrett's oesophagus	バレット食道	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Cheilitis	口唇炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0	0
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	0	0	0	0	0	0
Constipation	便秘	5 (3.0%)	5 (3.2%)	2 (1.4%)	4 (3.1%)	0	1 (0.6%)
Dental caries	齲歯	0	0	2 (1.4%)	0	0	0
Dental cyst	歯嚢胞	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	6 (3.7%)	4 (2.6%)	5 (3.5%)	0	0	0
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0	0
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0

Actual Treatment：Molidustat

Primary system organ class / Preferred term / MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Duodenitis	十二指腸炎	0	0	0	0	0	0
Dysbiosis	細菌叢異常	0	0	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Enterocolitis	腸炎	0	0	0	0	0	0
Eructation	おくび	0	0	0	0	0	0
Faeces soft	軟便	0	0	0	0	0	0
Gastric polyps	胃ポリープ	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Gastric xanthoma	胃黄色腫	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Gastritis erosive	びらん性胃炎	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	3 (1.8%)	0	1 (0.7%)	0	0	0
Gingival pain	歯肉痛	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	1 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	0
Large intestinal ulcer	大腸潰瘍	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Large intestine perforation	大腸穿孔	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Nausea	悪心	3 (1.8%)	4 (2.6%)	0	1 (0.8%)	0	0
Pancreatic cyst	膵嚢胞	0	0	0	0	0	0
Pancreatitis	膵炎	0	0	0	0	0	0
Periodontal disease	歯周病	0	0	0	0	0	0
Solitary rectal ulcer syndrome	孤立性直腸潰瘍症候群	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Stomatitis	口内炎	1 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Toothache	歯痛	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	4 (2.4%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	14 (8.5%)	6 (3.9%)	2 (1.4%)	4 (3.1%)	0	1 (0.6%)
Chest pain	胸痛	0	0	0	0	0	0
Disuse syndrome	廃用症候群	0	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0	0
Feeling abnormal	異常感	0	1 (0.6%)	0	0	0	0

Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class / Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Generalised oedema	全身性浮腫	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Injection site pain	注射部位疼痛	0	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	3 (1.8%)	0	0	0	0	0
Oedema	浮腫	3 (1.8%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0	0	0
Oedema due to renal disease	腎疾患による浮腫	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	7 (4.3%)	1 (0.6%)	0	2 (1.6%)	0	1 (0.6%)
Pyrexia	発熱	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	0
Thirst	口渇	0	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (1.2%)	2 (1.3%)	0	0	0	0
Bile duct stone	胆管結石	0	0	0	0	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Hepatic congestion	肝臓うっ血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Liver disorder	肝障害	0	0	0	0	0	0
Liver injury	肝損傷	0	0	0	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	26 (15.9%)	31 (20.0%)	38 (27.0%)	23 (17.8%)	2 (1.8%)	1 (0.6%)
Abscess limb	四肢膿瘍	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Atypical pneumonia	異型肺炎	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Bacteraemia	菌血症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Bacterial infection	細菌感染	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Bronchiolitis	細気管支炎	0	0	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	3 (1.8%)	0	1 (0.7%)	2 (1.6%)	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	2 (1.2%)	3 (1.9%)	0	0	0	1 (0.6%)
Conjunctivitis bacterial	細菌性結膜炎	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	0
Cystitis	膀胱炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	0
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	0
Diverticulitis	憩室炎	0	0	0	0	0	0

Actual Treatment:Molidustat
Primary system organ class
Preferred term

MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Enteritis infectious	感染性腸炎	0	0	0	0	0	0
Enterocolitis bacterial	細菌性腸炎	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	0
Helicobacter gastritis	ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	0	0	0
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	0	0	0
Impetigo	膿痂疹	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0	0
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Infectious pleural effusion	感染性胸水	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	3 (2.3%)	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	11 (6.7%)	16 (10.3%)	16 (11.3%)	10 (7.8%)	1 (0.9%)	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Otitis externa	外耳炎	0	0	0	0	0	0
Otitis media	中耳炎	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Otitis media chronic	慢性中耳炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Periodontitis	歯周炎	0	1 (0.6%)	3 (2.1%)	0	0	0
Pertussis	百日咳	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.6%)	2 (1.3%)	2 (1.4%)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	2 (1.2%)	3 (1.9%)	3 (2.1%)	1 (0.8%)	1 (0.9%)	0
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Pseudomembranous colitis	偽膜性大腸炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Pulpitis dental	歯髄炎	0	0	0	0	0	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Streptococcal bacteraemia	レンサ球菌性菌血症	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Streptococcal infection	レンサ球菌感染	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Tinea capitis	頭部白癬	0	0	0	0	0	0
Tinea infection	白癬感染	0	0	0	0	0	0
Tinea manuum	手白癬	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Tinea pedis	足部白癬	0	0	0	1 (0.8%)	0	0

Actual Treatment:Molidustat
Primary system organ class
Preferred term

MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (1.2%)	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	0	0	0	0
Wound infection	創傷感染	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	12 (7.3%)	8 (5.2%)	6 (4.3%)	9 (7.0%)	3 (2.7%)	0
Ankle fracture	足関節部骨折	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	3 (1.8%)	0	0	0	0	0
Central cord syndrome	脊髄中心症候群	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Chest injury	胸部損傷	0	0	0	0	0	0
Chillblains	凍瘡	0	0	0	0	0	0
Contusion	挫傷	1 (0.6%)	4 (2.6%)	3 (2.1%)	2 (1.6%)	2 (1.8%)	0
Eye contusion	眼挫傷	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Face injury	顔面損傷	0	0	0	0	0	0
Fall	転倒	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.9%)	0
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Foot fracture	足骨折	0	0	0	0	0	0
Hand fracture	手骨折	0	0	0	0	0	0
Heat illness	熱中症	0	0	0	0	0	0
Heat stroke	熱射病	0	0	0	0	0	0
Joint dislocation	関節脱臼	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Joint injury	関節損傷	0	0	0	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	3 (1.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Limb injury	四肢損傷	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	0
Lower limb fracture	下肢骨折	0	0	0	0	0	0
Meniscus injury	半月板損傷	0	0	0	0	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	0	0	0	0	0	0
Pubis fracture	恥骨骨折	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Radius fracture	橈骨骨折	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Rib fracture	肋骨骨折	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0	0
Shunt blood flow excessive	シャント血流過剰	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Shunt occlusion	シャント閉塞	1 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Shunt stenosis	シャント狭窄	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	2 (1.2%)	0	0	2 (1.6%)	1 (0.9%)	0

Actual Treatment:Molidustat
Primary system organ class
Preferred term

MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Skin laceration	皮膚裂傷	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.9%)	0
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Thermal burn	熱傷	0	0	0	0	0	0
Wound	創傷	0	0	0	0	0	0
Wound complication	創合併症	0	0	0	0	0	0
Wrist fracture	手首関節骨折	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0	0
Investigations	臨床検査	14 (8.5%)	6 (3.9%)	6 (4.3%)	3 (2.3%)	2 (1.8%)	1 (0.6%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
Antinuclear antibody positive	抗核抗体陽性	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (1.6%)	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.9%)	0
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Blood iron increased	血中鉄増加	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Blood pressure decreased	血圧低下	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	2 (1.2%)	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.6%)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Blood urine present	尿中血陽性	0	0	0	0	0	0
Brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	4 (2.4%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	0
Crystal urine present	尿中結晶陽性	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Electrocardiogram ST-T change	心電図ＳＴ－Ｔ変化	1 (0.6%)	0	0	0	0	0

Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class / Preferred term / MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	0	0	0	0	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0	0	0	0	0	0
Occult blood positive	便潜血陽性	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	0
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	0	0	0	0	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Platelet count increased	血小板数増加	0	0	0	0	0	0
Urine albumin/creatinine ratio increased	尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	0	0	0	0	0	0
Weight increased	体重増加	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	0	0	0	0	0
White blood cell count increased	白血球数増加	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	20 (12.2%)	11 (7.1%)	7 (5.0%)	5 (3.9%)	5 (4.5%)	0
Acidosis	アシドーシス	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0	0
Dehydration	脱水	0	0	0	0	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Fluid retention	体液貯留	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	0	0	0	0	0	0
Gout	痛風	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	5 (3.0%)	3 (1.9%)	2 (1.4%)	1 (0.8%)	1 (0.9%)	0
Hyperlipasaemia	高リパーゼ血症	0	0	0	0	0	0
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	2 (1.2%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Hyperphosphatasaemia	高アルカリホスファターゼ血症	0	0	0	0	0	0

Actual Treatment:Molidustat
Primary system organ class
Preferred term

MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Hyperuricaemia	高尿酸血症	2 (1.2%)	2 (1.3%)	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	2 (1.2%)	2 (1.3%)	3 (2.1%)	0	3 (2.7%)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Iron deficiency	鉄欠乏	3 (1.8%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	0
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.9%)	0
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	0	0	0	0	0	0
Zinc deficiency	亜鉛欠乏	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	16 (9.8%)	9 (5.8%)	17 (12.1%)	12 (9.3%)	1 (0.9%)	0
Arthralgia	関節痛	3 (1.8%)	2 (1.3%)	0	0	1 (0.9%)	0
Back pain	背部痛	4 (2.4%)	2 (1.3%)	5 (3.5%)	3 (2.3%)	0	0
Bursitis	滑液包炎	0	0	0	0	0	0
Cervical spinal stenosis	頚部脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Crowned dens syndrome	クラウンド・デンス症候群	0	0	0	0	0	0
Crystal arthropathy	結晶性関節障害	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Flank pain	側腹部痛	0	0	0	0	0	0
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0	0	0	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Jaw cyst	顎骨嚢胞	0	0	0	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	0	0	0	0	0	0
Limb discomfort	四肢不快感	0	0	0	0	0	0
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	0	2 (1.4%)	0	0	0
Meniscal degeneration	半月板変性	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	0
Muscular weakness	筋力低下	1 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0	0
Myalgia	筋肉痛	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0	0
Neck pain	頚部痛	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0	0

Actual Treatment:Molidustat
Primary system organ class
Preferred term

MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Osteonecrosis	骨壊死	0	0	0	0	0	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (1.2%)	0	0	0	0	0
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Polyarthritis	多発性関節炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Rheumatic disorder	リウマチ性障害	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Spinal stenosis	脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Synovial cyst	滑液嚢腫	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Tendonitis	腱炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Trigger finger	弾発指	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	0
Colon adenoma	大腸腺腫	0	0	0	0	0	0
Gallbladder adenoma	胆嚢腺腫	0	0	0	0	0	0
Gastric cancer	胃癌	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal submucosal tumour	消化管粘膜下腫瘍	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal tract adenoma	胃腸管腺腫	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	0	0	0	0	0	0
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	0	0	0	0	0	0
Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal	良性単クローン性高γグロブリン血症	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Intraductal papillary mucinous neoplasm	膵管内乳頭粘液性腫瘍	0	0	0	0	0	0
Lung neoplasm	肺新生物	0	0	0	0	0	0
Rectal cancer	直腸癌	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Salivary gland neoplasm	唾液腺新生物	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0	0	0	1 (0.8%)	0	0

Actual Treatment: Molidustat
Primary system organ class
Preferred term

MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Nervous system disorders	神経系障害	11 (6.7%)	7 (4.5%)	4 (2.8%)	4 (3.1%)	1 (0.9%)	0
Autonomic nervous system imbalance	自律神経失調	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	2 (1.2%)	0	0	0	0	0
Cognitive disorder	認知障害	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Dementia with Lewy bodies	レヴィ小体型認知症	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Dizziness	浮動性めまい	4 (2.4%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.9%)	0
Dysgeusia	味覚不全	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Headache	頭痛	4 (2.4%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	0
Migraine	片頭痛	0	0	0	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0	0
Syncope	失神	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Tension headache	緊張性頭痛	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0	0
Tremor	振戦	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	1 (0.6%)	3 (1.9%)	6 (4.3%)	3 (2.3%)	0	1 (0.6%)
Abnormal behaviour	異常行動	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Agitation	激越	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Anxiety disorder	不安障害	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Completed suicide	自殺既遂	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
Delirium	譫妄	0	0	2 (1.4%)	0	0	0
Depression	うつ病	0	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	1 (0.6%)	3 (1.9%)	4 (2.8%)	1 (0.8%)	0	0
Neurosis	神経症	0	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	8 (4.9%)	20 (12.9%)	10 (7.1%)	13 (10.1%)	1 (0.9%)	0
Acquired cystic kidney disease	後天性嚢胞性腎疾患	0	0	0	0	0	0
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	0
Azotaemia	高窒素血症	0	0	0	1 (0.8%)	0	0

Actual Treatment: Molidustat
Primary system organ class
Preferred term

MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	3 (1.8%)	13 (8.4%)	6 (4.3%)	8 (6.2%)	1 (0.9%)	0
Dysuria	排尿困難	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
End stage renal disease	末期腎疾患	0	3 (1.9%)	0	0	0	0
Glomerulonephritis rapidly progressive	急速進行性糸球体腎炎	0	0	0	0	0	0
Glycosuria	糖尿	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Haematuria	血尿	1 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Hydronephrosis	水腎症	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Hypotonic urinary bladder	低緊張性膀胱	0	0	0	0	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Nephropathy toxic	中毒性ネフロパシー	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Renal cyst	腎嚢胞	0	0	0	0	0	0
Renal cyst haemorrhage	腎嚢胞出血	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Renal failure	腎不全	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Renal hypertension	腎性高血圧	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	0
Urinary bladder haemorrhage	膀胱出血	0	0	0	0	0	0
Urinary retention	尿閉	0	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Vaginal erosion	腟びらん	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (4.3%)	7 (4.5%)	9 (6.4%)	4 (3.1%)	0	0
Aspiration	誤嚥	0	0	0	0	0	0
Asthma	喘息	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	0
Cough	咳嗽	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	0
Dysphonia	発声障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	0	0
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	0	0
Hiccups	しゃっくり	0	0	0	0	0	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	0	2 (1.4%)	0	0	0

Actual Treatment:Molidustat
Primary system organ class
Preferred term

MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Nasal inflammation	鼻の炎症	0	0	0	0	0	0
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	0	2 (1.6%)	0	0
Pleural effusion	胸水	0	2 (1.3%)	0	0	0	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	0
Pulmonary oedema	肺水腫	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.6%)	0	2 (1.4%)	2 (1.6%)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	0	0	0	0
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Sputum retention	痰貯留	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	1 (0.6%)	2 (1.4%)	0	0	0
Vasomotor rhinitis	血管運動性鼻炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	10 (6.1%)	14 (9.0%)	8 (5.7%)	10 (7.8%)	1 (0.9%)	0
Actinic keratosis	光線角化症	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Alopecia areata	円形脱毛症	0	0	0	0	0	0
Asteatosis	皮脂欠乏症	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	0
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	3 (1.9%)	0	1 (0.8%)	0	0
Drug eruption	薬疹	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0
Eczema	湿疹	3 (1.8%)	2 (1.3%)	0	1 (0.8%)	1 (0.9%)	0
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	0
Erythema	紅斑	0	0	0	0	0	0
Hyperkeratosis	過角化	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	0
Nail hypertrophy	爪肥厚	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	2 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (1.6%)	0	0
Psoriasis	乾癬	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Rash	発疹	0	0	0	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Senile pruritus	老人性そう痒症	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	0	1 (0.8%)	0	0

Actual Treatment: Molidustat
Primary system organ class
Preferred term

MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Skin erosion	皮膚びらん	0	0	0	0	0	0
Skin induration	皮膚硬結	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	2 (1.2%)	0	0	0	0	0
Xeroderma	乾皮症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	2 (1.2%)	0	4 (2.8%)	2 (1.6%)	0	0
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	0	0	3 (2.1%)	2 (1.6%)	0	0
Bunion operation	バニオン手術	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Cataract operation	白内障手術	0	0	0	0	0	0
Inguinal hernia repair	鼠径部ヘルニア修復	0	0	0	0	0	0
Insertion of ambulatory peritoneal catheter	携行式腹膜カテーテル挿入	0	0	0	0	0	0
Ptosis repair	眼瞼下垂修復	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Surgical vascular shunt	外科的血管シャント	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	6 (3.7%)	3 (1.9%)	1 (0.7%)	5 (3.9%)	1 (0.9%)	1 (0.6%)
Aortic aneurysm	大動脈瘤	0	0	0	0	0	0
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	0	0	0	0	0
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Circulatory collapse	循環虚脱	0	0	0	0	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	5 (3.0%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	1 (0.9%)	1 (0.6%)
Hypotension	低血圧	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	1 (0.6%)	0	3 (2.3%)	0	0

Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Number of subjects evaluated	Number of subjects evaluated	161	155	148	138	129	161
any AE	any AE	100 (62.1%)	88 (56.8%)	71 (48.0%)	68 (49.3%)	17 (13.2%)	3 (1.9%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	4 (2.5%)	3 (1.9%)	0	0	0	0
Anaemia	貧血	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	0	0	0	0	0	0
Eosinophilia	好酸球増加症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	2 (1.2%)	3 (1.9%)	0	0	0	0
Thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0

Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class / Preferred term / MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Cardiac disorders	心臓障害	2 (1.2%)	6 (3.9%)	3 (2.0%)	3 (2.2%)	2 (1.6%)	1 (0.6%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0
Angina pectoris	狭心症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	0	0	0	0
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Arrhythmia	不整脈	0	0	0	0	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0	0
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
Bradycardia	徐脈	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Cardiac failure	心不全	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Cardiac failure acute	急性心不全	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Cardiac failure chronic	慢性心不全	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Left ventricular hypertrophy	左室肥大	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	0	0	0	0	0
Myocarditis	心筋炎	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
Palpitations	動悸	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	0	0	0	0	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Sinus node dysfunction	洞結節機能不全	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	0	0	0	0	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0	0	0
Ear discomfort	耳不快感	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Ear haemorrhage	耳出血	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Eustachian tube dysfunction	耳管機能障害	0	0	0	0	0	0
External ear pain	外耳痛	0	0	0	0	0	0
Sudden hearing loss	突発性難聴	0	0	0	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	0	0	1 (0.7%)	0	0	0

Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Endocrine disorders	内分泌障害	3 (1.9%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	0
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	0	0
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	0	0	0	0	0	0
Thyroiditis subacute	亜急性甲状腺炎	0	0	1 (0.7%)	0	0	0

Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Eye disorders	眼障害	7 (4.3%)	10 (6.5%)	6 (4.1%)	14 (10.1%)	7 (5.4%)	0
Asthenopia	眼精疲労	1 (0.6%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
Blepharitis	眼瞼炎	0	0	0	0	0	0
Cataract	白内障	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	3 (2.2%)	2 (1.6%)	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	2 (1.2%)	0	1 (0.7%)	3 (2.2%)	0	0
Dacryostenosis acquired	後天性涙道狭窄	0	0	0	0	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
Dry eye	ドライアイ	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	0
Eye allergy	眼のアレルギー	0	0	0	0	0	0
Eye discharge	眼脂	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
Eye pain	眼痛	0	0	0	0	0	0
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	0	0	0	0	0	0
Macular oedema	黄斑浮腫	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Normal tension glaucoma	正常眼圧緑内障	0	0	0	0	0	0
Ocular hypertension	高眼圧症	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
Open angle glaucoma	開放隅角緑内障	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Optic disc haemorrhage	視神経乳頭出血	0	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)	0	0
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Punctate keratitis	点状角膜炎	0	0	0	0	0	0
Retinal detachment	網膜剥離	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Retinal exudates	網膜滲出物	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	0	0	1 (0.7%)	2 (1.6%)	0
Retinal tear	網膜裂孔	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0	0	0	0	0	0
Uveitis	ぶどう膜炎	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	1 (0.6%)	0	0	0	0

Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class / Preferred term / MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	26 (16.1%)	22 (14.2%)	12 (8.1%)	15 (10.9%)	0	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	0	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	0	0	0
Anal haemorrhage	肛門出血	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Barrett's oesophagus	バレット食道	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Cheilitis	口唇炎	0	0	0	0	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0	0	0
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Constipation	便秘	3 (1.9%)	3 (1.9%)	4 (2.7%)	5 (3.6%)	0	0
Dental caries	齲歯	2 (1.2%)	0	1 (0.7%)	3 (2.2%)	0	0
Dental cyst	歯嚢胞	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	5 (3.1%)	3 (1.9%)	3 (2.0%)	2 (1.4%)	0	0
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Duodenitis	十二指腸炎	0	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)	0	0
Dysbiosis	細菌叢異常	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	0	0
Enterocolitis	腸炎	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	0
Eructation	おくび	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Faeces soft	軟便	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Gastric polyps	胃ポリープ	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	0	0	0	0	0
Gastric xanthoma	胃黄色腫	0	0	0	0	0	0
Gastritis erosive	びらん性胃炎	0	0	0	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Gingival pain	歯肉痛	0	0	0	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	0	2 (1.3%)	0	0	0	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	2 (1.2%)	0	0	0	0	0
Large intestinal ulcer	大腸潰瘍	0	0	0	0	0	0
Large intestine perforation	大腸穿孔	0	0	0	0	0	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	2 (1.2%)	2 (1.3%)	2 (1.4%)	0	0	0
Nausea	悪心	1 (0.6%)	3 (1.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
Pancreatic cyst	膵嚢胞	0	1 (0.6%)	0	0	0	0

Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Pancreatitis	膵炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Periodontal disease	歯周病	1 (0.6%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
Solitary rectal ulcer syndrome	孤立性直腸潰瘍症候群	0	0	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	3 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Toothache	歯痛	0	0	0	0	0	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	0	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	2 (1.2%)	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	13 (8.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	4 (2.9%)	1 (0.8%)	0
Chest pain	胸痛	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Disuse syndrome	廃用症候群	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Feeling abnormal	異常感	0	0	0	0	0	0
Generalised oedema	全身性浮腫	0	0	0	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0
Injection site pain	注射部位疼痛	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	2 (1.2%)	0	0	0	0	0
Oedema	浮腫	3 (1.9%)	0	0	0	0	0
Oedema due to renal disease	腎疾患による浮腫	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (1.2%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
Pyrexia	発熱	3 (1.9%)	0	0	2 (1.4%)	0	0
Thirst	口渇	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Bile duct stone	胆管結石	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Hepatic congestion	肝臓うっ血	0	0	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (0.6%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
Liver disorder	肝障害	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Liver injury	肝損傷	0	1 (0.6%)	0	0	0	0

Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0

Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class / Preferred term / MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	30 (18.6%)	36 (23.2%)	20 (13.5%)	17 (12.3%)	0	0
Abscess limb	四肢膿瘍	0	0	0	0	0	0
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Atypical pneumonia	異型肺炎	0	0	0	0	0	0
Bacteraemia	菌血症	0	0	0	0	0	0
Bacterial infection	細菌感染	0	0	0	0	0	0
Bronchiolitis	細気管支炎	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Bronchitis	気管支炎	2 (1.2%)	2 (1.3%)	0	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	2 (1.2%)	0	1 (0.7%)	0	0	0
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	2 (1.2%)	0	1 (0.7%)	0	0	0
Conjunctivitis bacterial	細菌性結膜炎	0	0	0	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	0	2 (1.3%)	2 (1.4%)	0	0	0
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	2 (1.4%)	0	0
Diverticulitis	憩室炎	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Enteritis infectious	感染性腸炎	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Enterocolitis bacterial	細菌性腸炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.6%)	0	2 (1.4%)	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0	0
Helicobacter gastritis	ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	0
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Impetigo	膿痂疹	0	0	0	0	0	0
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0
Infectious pleural effusion	感染性胸水	0	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	17 (10.6%)	20 (12.9%)	8 (5.4%)	9 (6.5%)	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0
Otitis externa	外耳炎	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Otitis media	中耳炎	0	0	0	0	0	0
Otitis media chronic	慢性中耳炎	0	0	0	0	0	0
Periodontitis	歯周炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Pertussis	百日咳	0	0	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	3 (1.9%)	0	0	0	0	0

Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Pneumonia	肺炎	3 (1.9%)	4 (2.6%)	0	0	0	0
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	0	0	0	0	0	0
Pseudomembranous colitis	偽膜性大腸炎	0	0	0	0	0	0
Pulpitis dental	歯髄炎	0	2 (1.3%)	0	0	0	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	0	0	0	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Streptococcal bacteraemia	レンサ球菌性菌血症	0	0	0	0	0	0
Streptococcal infection	レンサ球菌感染	0	0	0	0	0	0
Tinea capitis	頭部白癬	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Tinea infection	白癬感染	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Tinea manuum	手白癬	0	0	0	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	1 (0.6%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
Wound infection	創傷感染	0	0	1 (0.7%)	0	0	0

Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	9 (5.6%)	6 (3.9%)	11 (7.4%)	5 (3.6%)	0	0
Ankle fracture	足関節部骨折	0	0	0	0	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Central cord syndrome	脊髄中心症候群	0	0	0	0	0	0
Chest injury	胸部損傷	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Chillblains	凍瘡	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Contusion	挫傷	1 (0.6%)	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
Eye contusion	眼挫傷	0	0	0	0	0	0
Face injury	顔面損傷	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	0
Fall	転倒	0	0	0	0	0	0
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	0	0	0	0	0	0
Foot fracture	足骨折	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Hand fracture	手骨折	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Heat illness	熱中症	2 (1.2%)	0	0	0	0	0
Heat stroke	熱射病	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Joint dislocation	関節脱臼	0	0	0	0	0	0
Joint injury	関節損傷	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	2 (1.4%)	0	0	0
Limb injury	四肢損傷	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Lower limb fracture	下肢骨折	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Meniscus injury	半月板損傷	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Pubis fracture	恥骨骨折	0	0	0	0	0	0
Radius fracture	橈骨骨折	0	0	0	0	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	0	0	0	0
Shunt blood flow excessive	シャント血流過剰	0	0	0	0	0	0
Shunt occlusion	シャント閉塞	0	0	0	0	0	0
Shunt stenosis	シャント狭窄	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
Skin laceration	皮膚裂傷	0	0	0	0	0	0
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (0.6%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
Thermal burn	熱傷	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Wound	創傷	0	0	1 (0.7%)	0	0	0

Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Wound complication	創合併症	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
Wrist fracture	手首関節骨折	0	0	0	0	0	0

Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class / Preferred term / MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Investigations	臨床検査	10 (6.2%)	4 (2.6%)	3 (2.0%)	4 (2.9%)	1 (0.8%)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Antinuclear antibody positive	抗核抗体陽性	0	0	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.9%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0
Blood iron increased	血中鉄増加	0	0	0	0	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	0	0	0	0
Blood pressure decreased	血圧低下	0	0	0	0	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
Blood urine present	尿中血陽性	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.6%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
Crystal urine present	尿中結晶陽性	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram ST-T change	心電図ＳＴ－Ｔ変化	0	0	0	0	0	0
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Occult blood positive	便潜血陽性	0	0	0	0	0	0
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	0	0	1 (0.7%)	0	0	0

Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Platelet count increased	血小板数増加	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Urine albumin/creatinine ratio increased	尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	0	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Weight increased	体重増加	0	0	0	0	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
White blood cell count increased	白血球数増加	0	0	0	0	0	0

Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	16 (9.9%)	9 (5.8%)	12 (8.1%)	8 (5.8%)	1 (0.8%)	0
Acidosis	アシドーシス	0	0	0	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
Dehydration	脱水	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	0	0	0
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	0	0	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Fluid retention	体液貯留	0	0	0	0	0	0
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Gout	痛風	0	0	0	0	0	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	0	0	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	7 (4.3%)	2 (1.3%)	4 (2.7%)	3 (2.2%)	0	0
Hyperlipasaemia	高リパーゼ血症	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Hyperphosphatasaemia	高アルカリホスファターゼ血症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	2 (1.2%)	0	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0	0	0	0	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	0	0	2 (1.4%)	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	2 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)	0
Iron deficiency	鉄欠乏	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	0
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Zinc deficiency	亜鉛欠乏	0	0	0	0	0	0

Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	12 (7.5%)	10 (6.5%)	12 (8.1%)	11 (8.0%)	2 (1.6%)	2 (1.2%)
Arthralgia	関節痛	2 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.4%)	0	0	0
Back pain	背部痛	2 (1.2%)	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
Bursitis	滑液包炎	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Cervical spinal stenosis	頚部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	0
Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Crowned dens syndrome	クラウンド・デンス症候群	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Crystal arthropathy	結晶性関節障害	0	0	0	0	0	0
Flank pain	側腹部痛	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Jaw cyst	顎骨嚢胞	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Limb discomfort	四肢不快感	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
Meniscal degeneration	半月板変性	0	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.6%)	0	4 (2.7%)	3 (2.2%)	0	0
Muscular weakness	筋力低下	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	0
Neck pain	頚部痛	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
Osteonecrosis	骨壊死	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	1 (0.6%)	2 (1.4%)	0	1 (0.8%)	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	0	0	0	0	0	0
Polyarthritis	多発性関節炎	0	0	0	0	0	0
Rheumatic disorder	リウマチ性障害	0	0	0	0	0	0
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	0	0	0	0	0
Spinal stenosis	脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	0
Synovial cyst	滑液嚢腫	0	0	0	0	0	0

Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Tendonitis	腱炎	0	0	0	0	0	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Trigger finger	弾発指	0	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6%)	4 (2.6%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
Colon adenoma	大腸腺腫	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
Gallbladder adenoma	胆嚢腺腫	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Gastric cancer	胃癌	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal submucosal tumour	消化管粘膜下腫瘍	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Gastrointestinal tract adenoma	胃腸管腺腫	0	0	0	0	0	0
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal	良性単クローン性高γグロブリン血症	0	0	0	0	0	0
Intraductal papillary mucinous neoplasm	膵管内乳頭粘液性腫瘍	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Lung neoplasm	肺新生物	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Rectal cancer	直腸癌	0	0	0	0	0	0
Salivary gland neoplasm	唾液腺新生物	0	0	0	0	0	0
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0	1 (0.6%)	0	0	0	0

Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class / Preferred term / MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Nervous system disorders	神経系障害	3 (1.9%)	3 (1.9%)	3 (2.0%)	2 (1.4%)	1 (0.8%)	0
Autonomic nervous system imbalance	自律神経失調	0	0	0	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	0	0	0	0	0	0
Cognitive disorder	認知障害	0	0	0	0	0	0
Dementia with Lewy bodies	レヴィ小体型認知症	0	0	0	0	0	0
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	0	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Dysgeusia	味覚不全	0	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0	0	0	0	0	0
Migraine	片頭痛	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Syncope	失神	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
Tension headache	緊張性頭痛	0	0	0	0	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Tremor	振戦	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	3 (1.9%)	4 (2.6%)	1 (0.7%)	0	1 (0.8%)	0
Abnormal behaviour	異常行動	0	0	0	0	0	0
Agitation	激越	0	0	0	0	0	0
Anxiety disorder	不安障害	0	0	0	0	0	0
Completed suicide	自殺既遂	0	0	0	0	0	0
Delirium	譫妄	0	0	0	0	0	0
Depression	うつ病	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	1 (0.6%)	4 (2.6%)	1 (0.7%)	0	1 (0.8%)	0
Neurosis	神経症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0

Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	7 (4.3%)	9 (5.8%)	8 (5.4%)	7 (5.1%)	3 (2.3%)	0
Acquired cystic kidney disease	後天性嚢胞性腎疾患	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (0.6%)	0	2 (1.4%)	0	0	0
Azotaemia	高窒素血症	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	2 (1.2%)	6 (3.9%)	4 (2.7%)	5 (3.6%)	0	0
Dysuria	排尿困難	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.8%)	0
End stage renal disease	末期腎疾患	0	0	0	0	0	0
Glomerulonephritis rapidly progressive	急速進行性糸球体腎炎	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Glycosuria	糖尿	0	0	0	0	0	0
Haematuria	血尿	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Hydronephrosis	水腎症	0	0	0	0	0	0
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Hypotonic urinary bladder	低緊張性膀胱	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	0	0	0	0
Nephropathy toxic	中毒性ネフロパシー	0	0	0	0	0	0
Renal cyst	腎嚢胞	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Renal cyst haemorrhage	腎嚢胞出血	0	0	0	0	0	0
Renal failure	腎不全	0	0	0	0	0	0
Renal hypertension	腎性高血圧	0	0	0	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
Urinary bladder haemorrhage	膀胱出血	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
Urinary retention	尿閉	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Vaginal erosion	腟びらん	0	0	0	0	0	0
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0

Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.5%)	5 (3.2%)	4 (2.7%)	6 (4.3%)	1 (0.8%)	0
Aspiration	誤嚥	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Asthma	喘息	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Cough	咳嗽	0	1 (0.6%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Hiccups	しゃっくり	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Nasal inflammation	鼻の炎症	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	0	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0
Pleural effusion	胸水	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0
Pulmonary oedema	肺水腫	0	0	0	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.6%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Sputum retention	痰貯留	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	2 (1.2%)	0	0	0	0	0
Vasomotor rhinitis	血管運動性鼻炎	0	0	0	0	0	0

Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	12 (7.5%)	4 (2.6%)	13 (8.8%)	3 (2.2%)	0	0
Actinic keratosis	光線角化症	0	0	0	0	0	0
Alopecia areata	円形脱毛症	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Asteatosis	皮脂欠乏症	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	2 (1.2%)	0	1 (0.7%)	0	0	0
Drug eruption	薬疹	0	0	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (0.6%)	0	2 (1.4%)	0	0	0
Eczema	湿疹	4 (2.5%)	1 (0.6%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Erythema	紅斑	2 (1.2%)	0	0	0	0	0
Hyperkeratosis	過角化	0	0	0	0	0	0
Nail hypertrophy	爪肥厚	0	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (0.6%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)	0	0	0
Psoriasis	乾癬	0	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Senile pruritus	老人性そう痒症	0	0	0	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	0	0	0	0
Skin erosion	皮膚びらん	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Skin induration	皮膚硬結	0	0	0	0	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0	0
Xeroderma	乾皮症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0

Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	3 (1.9%)	3 (1.9%)	3 (2.0%)	8 (5.8%)	0	0
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.4%)	5 (3.6%)	0	0
Bunion operation	バニオン手術	0	0	0	0	0	0
Cataract operation	白内障手術	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Inguinal hernia repair	鼠径部ヘルニア修復	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Insertion of ambulatory peritoneal catheter	携行式腹膜カテーテル挿入	0	0	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	0
Ptosis repair	眼瞼下垂修復	0	0	0	0	0	0
Surgical vascular shunt	外科的血管シャント	1 (0.6%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
Vascular disorders	血管障害	7 (4.3%)	4 (2.6%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	0
Aortic aneurysm	大動脈瘤	1 (0.6%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	0	0	0	0	0	0
Circulatory collapse	循環虚脱	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	5 (3.1%)	3 (1.9%)	1 (0.7%)	0	0	0
Hypotension	低血圧	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/30

表 2.7.4.7-7　発現時期別の TEAE（全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析、SAF）

Pool 1
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Number of subjects evaluated	Number of subjects evaluated	393	349	309	252	226	393
any AE	any AE	278 (70.7%)	216 (61.9%)	191 (61.8%)	146 (57.9%)	32 (14.2%)	10 (2.5%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	9 (2.3%)	3 (0.9%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	0	0
Anaemia	貧血	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Blood loss anaemia	失血性貧血	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Eosinophilia	好酸球増加症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	5 (1.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	2 (0.5%)	0	0	0	0	0
Neutropenia	好中球減少症	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

Pool 1
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Cardiac disorders	心臓障害	13 (3.3%)	13 (3.7%)	15 (4.9%)	9 (3.6%)	0	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0
Angina pectoris	狭心症	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	2 (0.8%)	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Arrhythmia	不整脈	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)	0	0
Bradycardia	徐脈	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
Bundle branch block right	右脚ブロック	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Cardiac failure	心不全	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
Cardiac failure acute	急性心不全	0	2 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0	0
Cardiac failure chronic	慢性心不全	2 (0.5%)	0	2 (0.6%)	0	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	2 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	3 (1.2%)	0	0
Cardiomegaly	心拡大	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Hypertensive heart disease	高血圧性心疾患	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Palpitations	動悸	3 (0.8%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Tachycardia	頻脈	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Congenital renal cyst	先天性腎嚢胞	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

Pool 1
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	5 (1.3%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	3 (1.2%)	0	1 (0.3%)
Ear haemorrhage	耳出血	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Eustachian tube dysfunction	耳管機能障害	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
External ear pain	外耳痛	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Sudden hearing loss	突発性難聴	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Vertigo	回転性めまい	2 (0.5%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)	0	0
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0
Goitre	甲状腺腫	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	0	0	0	1 (0.4%)	0	0

Pool 1
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Eye disorders	眼障害	21 (5.3%)	30 (8.6%)	15 (4.9%)	17 (6.7%)	10 (4.4%)	1 (0.3%)
Angle closure glaucoma	閉塞隅角緑内障	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Asthenopia	眼精疲労	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Blepharitis	眼瞼炎	1 (0.3%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0	0
Cataract	白内障	1 (0.3%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	4 (1.8%)	0
Chalazion	霰粒腫	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Conjunctival deposit	結膜沈着物	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	2 (0.5%)	4 (1.1%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	3 (0.8%)	0	4 (1.3%)	2 (0.8%)	0	0
Corneal erosion	角膜びらん	0	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0
Corneal opacity	角膜混濁	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Dacryostenosis acquired	後天性涙道狭窄	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	0
Dry eye	ドライアイ	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0
Entropion	眼瞼内反	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Eye allergy	眼のアレルギー	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Eye discharge	眼脂	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Eye haemorrhage	眼出血	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Eye pain	眼痛	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Eye pruritus	眼そう痒症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Eyelid rash	眼瞼発疹	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Glaucoma	緑内障	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
Keratitis	角膜炎	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Lacrimation increased	流涙増加	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Lenticular opacities	水晶体混濁	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Macular oedema	黄斑浮腫	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Macular pseudohole	黄斑偽円孔	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Normal tension glaucoma	正常眼圧緑内障	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
Ocular hypertension	高眼圧症	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Periorbital inflammation	眼窩周囲の炎症	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

Pool 1
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Punctate keratitis	点状角膜炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Retinal artery stenosis	網膜動脈狭窄	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Retinal detachment	網膜剥離	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Retinal exudates	網膜滲出物	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Retinopathy hypertensive	高血圧性網膜症	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Trichiasis	睫毛乱生	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Visual acuity reduced	視力低下	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
Vitreous detachment	硝子体剥離	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

Pool 1
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	70 (17.8%)	48 (13.8%)	48 (15.5%)	27 (10.7%)	3 (1.3%)	2 (0.5%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	4 (1.0%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	3 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	0	0
Anal fissure	裂肛	0	0	0	2 (0.8%)	0	0
Barrett's oesophagus	バレット食道	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Cheilitis	口唇炎	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0
Constipation	便秘	15 (3.8%)	7 (2.0%)	7 (2.3%)	6 (2.4%)	0	1 (0.3%)
Dental caries	齲歯	2 (0.5%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)	0	0
Diarrhoea	下痢	17 (4.3%)	10 (2.9%)	13 (4.2%)	3 (1.2%)	0	0
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Duodenitis	十二指腸炎	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0
Enteritis	小腸炎	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Faeces discoloured	変色便	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Food poisoning	食中毒	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
Gastric polyps	胃ポリープ	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
Gastric xanthoma	胃黄色腫	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Gastritis	胃炎	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0
Gastritis erosive	びらん性胃炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	3 (0.8%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	0	0
Gingival pain	歯肉痛	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Large intestinal ulcer	大腸潰瘍	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Large intestine perforation	大腸穿孔	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

Pool 1
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1 (0.3%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)	0	0
Lip ulceration	口唇潰瘍	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Nausea	悪心	9 (2.3%)	5 (1.4%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0
Pancreatic cyst	膵嚢胞	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Pancreatolithiasis	膵石症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Paraesthesia oral	口の錯感覚	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Periodontal disease	歯周病	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
Peritoneal cloudy effluent	腹膜透析排液混濁	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Solitary rectal ulcer syndrome	孤立性直腸潰瘍症候群	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Stomatitis	口内炎	3 (0.8%)	2 (0.6%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	0	0
Subileus	亜イレウス	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Toothache	歯痛	3 (0.8%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)	0	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	14 (3.6%)	2 (0.6%)	6 (1.9%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	0

Pool 1
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	20 (5.1%)	19 (5.4%)	9 (2.9%)	11 (4.4%)	0	1 (0.3%)
Application site pruritus	適用部位そう痒感	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)	0	0
Chest pain	胸痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	0	0
Feeling abnormal	異常感	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Generalised oedema	全身性浮腫	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Injection site erosion	注射部位びらん	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	4 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
Oedema	浮腫	3 (0.8%)	4 (1.1%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0
Oedema due to renal disease	腎疾患による浮腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	8 (2.0%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	3 (1.2%)	0	1 (0.3%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Physical deconditioning	体調不良	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Puncture site bruise	穿刺部位内出血	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
Puncture site pain	穿刺部位疼痛	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Puncture site reaction	穿刺部位反応	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	2 (0.5%)	2 (0.6%)	4 (1.3%)	2 (0.8%)	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	6 (1.5%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)	0	0
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Cholelithiasis	胆石症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Gallbladder polyp	胆嚢ポリープ	3 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
Hepatic congestion	肝臓うっ血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	2 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0	0
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Perennial allergy	通年性アレルギー	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	0	0	0

Pool 1
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	113 (28.8%)	89 (25.5%)	58 (18.8%)	40 (15.9%)	4 (1.8%)	2 (0.5%)
Abscess limb	四肢膿瘍	0	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Atypical pneumonia	異型肺炎	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Bacteraemia	菌血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
Bacterial infection	細菌感染	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	7 (1.8%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (1.2%)	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	0	0	0
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	5 (1.3%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Conjunctivitis bacterial	細菌性結膜炎	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0
Cystitis	膀胱炎	2 (0.5%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)	0	0
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Diverticulitis	憩室炎	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
Enteritis infectious	感染性腸炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (0.5%)	4 (1.1%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	2 (0.5%)	0	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	1 (0.3%)	3 (0.9%)	3 (1.0%)	0	0	0
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (0.3%)	4 (1.1%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Impetigo	膿痂疹	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
Infectious pleural effusion	感染性胸水	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	6 (1.5%)	10 (2.9%)	2 (0.6%)	3 (1.2%)	0	0
Liver abscess	肝膿瘍	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Localised infection	限局性感染	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
Medical device site infection	医療機器使用部位感染	3 (0.8%)	3 (0.9%)	0	0	0	0
Nasal abscess	鼻膿瘍	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	66 (16.8%)	45 (12.9%)	23 (7.4%)	15 (6.0%)	1 (0.4%)	0

Pool 1
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Oral herpes	口腔ヘルペス	4 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
Otitis externa	外耳炎	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
Otitis media	中耳炎	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Otitis media chronic	慢性中耳炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Paronychia	爪囲炎	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Parotitis	耳下腺炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Periodontitis	歯周炎	2 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0	0
Peritonitis	腹膜炎	2 (0.5%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0
Pertussis	百日咳	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	3 (0.8%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	5 (1.3%)	4 (1.1%)	4 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Pseudomembranous colitis	偽膜性大腸炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Shunt infection	シャント感染	2 (0.5%)	0	0	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Skin bacterial infection	皮膚細菌感染	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Streptococcal bacteraemia	レンサ球菌性菌血症	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Streptococcal infection	レンサ球菌感染	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Tinea infection	白癬感染	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Tinea manuum	手白癬	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Tinea pedis	足部白癬	0	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	0	0	2 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	3 (0.8%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Wound infection	創傷感染	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

Pool 1
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	51 (13.0%)	28 (8.0%)	35 (11.3%)	21 (8.3%)	4 (1.8%)	0
Animal bite	動物咬傷	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Ankle fracture	足関節部骨折	0	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	4 (1.0%)	0	2 (0.6%)	0	0	0
Bone contusion	骨挫傷	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Central cord syndrome	脊髄中心症候群	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Compression fracture	圧迫骨折	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Contusion	挫傷	5 (1.3%)	9 (2.6%)	11 (3.6%)	4 (1.6%)	3 (1.3%)	0
Eye contusion	眼挫傷	0	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0
Eyelid contusion	眼瞼挫傷	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Fall	転倒	3 (0.8%)	0	2 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Foot fracture	足骨折	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Head injury	頭部損傷	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Heat illness	熱中症	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Inadequate haemodialysis	不適正な血液透析	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Incarcerated incisional hernia	瘢痕ヘルニア嵌頓	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Injury corneal	角膜損傷	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Joint dislocation	関節脱臼	2 (0.5%)	0	0	0	0	0
Ligament injury	靭帯損傷	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	5 (1.3%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)	0	0
Limb injury	四肢損傷	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)	0	0
Lower limb fracture	下肢骨折	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Nail avulsion	爪裂離	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Procedural haemorrhage	処置による出血	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Procedural hypotension	処置による低血圧	5 (1.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
Pubis fracture	恥骨骨折	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Radius fracture	橈骨骨折	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Rib fracture	肋骨骨折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)	0	0
Scratch	引っかき傷	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Seroma	漿液腫	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Shunt aneurysm	シャント瘤	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

Pool 1
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class / Preferred term / MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Shunt blood flow excessive	シャント血流過剰	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Shunt occlusion	シャント閉塞	5 (1.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)	0	0
Shunt stenosis	シャント狭窄	9 (2.3%)	2 (0.6%)	3 (1.0%)	2 (0.8%)	0	0
Shunt thrombosis	シャント血栓症	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	6 (1.5%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	0
Skin laceration	皮膚裂傷	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
Skin wound	皮膚創傷	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Thermal burn	熱傷	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Vascular access site erythema	血管確保部位紅斑	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Vascular access site pain	血管確保部位疼痛	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	0	0	0
Vascular access site pruritus	血管確保部位そう痒感	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Wound	創傷	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
Wrist fracture	手首関節骨折	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0

Pool 1
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Investigations	臨床検査	29 (7.4%)	17 (4.9%)	10 (3.2%)	3 (1.2%)	3 (1.3%)	1 (0.3%)
Antinuclear antibody positive	抗核抗体陽性	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (1.3%)	4 (1.1%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Blood iron increased	血中鉄増加	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
Blood pressure decreased	血圧低下	4 (1.0%)	3 (0.9%)	0	0	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	2 (0.5%)	0	2 (0.6%)	0	0	1 (0.3%)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	7 (1.8%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0
Crystal urine present	尿中結晶陽性	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
Electrocardiogram ST segment depression	心電図ＳＴ部分下降	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
Electrocardiogram ST-T change	心電図ＳＴ－Ｔ変化	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

Pool 1
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Occult blood positive	便潜血陽性	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Urine albumin/creatinine ratio increased	尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Weight increased	体重増加	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
White blood cell count increased	白血球数増加	2 (0.5%)	0	0	0	0	0

Pool 1
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	29 (7.4%)	21 (6.0%)	15 (4.9%)	10 (4.0%)	5 (2.2%)	0
Acidosis	アシドーシス	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Carnitine deficiency	カルニチン欠損症	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	3 (0.8%)	4 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
Fluid retention	体液貯留	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Folate deficiency	葉酸欠乏	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Gout	痛風	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	6 (1.5%)	6 (1.7%)	4 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	4 (1.0%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	2 (0.5%)	3 (0.9%)	4 (1.3%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	2 (0.5%)	3 (0.9%)	0	1 (0.4%)	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Hypozincaemia	低亜鉛血症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Iron deficiency	鉄欠乏	4 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
Malnutrition	栄養障害	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Zinc deficiency	亜鉛欠乏	4 (1.0%)	0	0	0	0	0

Pool 1
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	38 (9.7%)	35 (10.0%)	37 (12.0%)	29 (11.5%)	2 (0.9%)	0
Arthralgia	関節痛	6 (1.5%)	8 (2.3%)	4 (1.3%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	0
Arthritis	関節炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Arthropathy	関節障害	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Back pain	背部痛	8 (2.0%)	5 (1.4%)	9 (2.9%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0
Bone pain	骨痛	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Bursal fluid accumulation	滑液貯留	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Cervical spinal stenosis	頚部脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0
Crystal arthropathy	結晶性関節障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Flank pain	側腹部痛	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Joint swelling	関節腫脹	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	0	3 (1.0%)	0	0	0
Meniscal degeneration	半月板変性	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	4 (1.0%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (1.6%)	0	0
Muscular weakness	筋力低下	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2 (0.5%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0
Myalgia	筋肉痛	5 (1.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)	0	0
Neck mass	頚部腫瘤	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Neck pain	頚部痛	3 (0.8%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0
Nodal osteoarthritis	結節性変形性関節症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Osteonecrosis of jaw	顎骨壊死	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (0.5%)	4 (1.1%)	2 (0.6%)	4 (1.6%)	0	0
Periarthritis	関節周囲炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Polyarthritis	多発性関節炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Rheumatic disorder	リウマチ性障害	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0

Pool 1
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Sacroiliitis	仙腸骨炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	2 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	0	0
Spinal stenosis	脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Synovial cyst	滑液嚢腫	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Tendonitis	腱炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0
Trigger finger	弾発指	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0

Pool 1
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8 (2.0%)	7 (2.0%)	6 (1.9%)	3 (1.2%)	0	0
Benign cardiac neoplasm	心臓の良性新生物	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Breast cancer	乳癌	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Gastric cancer	胃癌	2 (0.5%)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal submucosal tumour	消化管粘膜下腫瘍	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Gastrointestinal tract adenoma	胃腸管腺腫	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal	良性単クローン性高γグロブリン血症	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Kidney angiomyolipoma	腎血管筋脂肪腫	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Lipoma	脂肪腫	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Metastatic gastric cancer	遠隔転移を伴う胃癌	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Oral neoplasm benign	口腔の良性新生物	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Papilloma	乳頭腫	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Prostate cancer	前立腺癌	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Rectal cancer	直腸癌	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Renal cancer	腎癌	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
Renal cell carcinoma	腎細胞癌	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Renal neoplasm	腎新生物	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Salivary gland neoplasm	唾液腺新生物	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Tumour inflammation	腫瘍炎症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Vocal cord neoplasm	声帯新生物	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

Pool 1
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Nervous system disorders	神経系障害	25 (6.4%)	12 (3.4%)	13 (4.2%)	15 (6.0%)	1 (0.4%)	0
Autonomic nervous system imbalance	自律神経失調	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Brain stem haemorrhage	脳幹出血	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0
Cerebral microhaemorrhage	脳微小出血	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	2 (0.5%)	0	0	0	0	0
Cognitive disorder	認知障害	1 (0.3%)	0	0	2 (0.8%)	0	0
Dementia	認知症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Dementia with Lewy bodies	レヴィ小体型認知症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Dizziness	浮動性めまい	8 (2.0%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	0
Dysgeusia	味覚不全	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Headache	頭痛	5 (1.3%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	3 (1.2%)	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
Intercostal neuralgia	肋間神経痛	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Lumbar radiculopathy	腰髄神経根障害	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
Somnolence	傾眠	3 (0.8%)	0	0	0	0	0
Syncope	失神	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
Tension headache	緊張性頭痛	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Tremor	振戦	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Product issues	製品の問題	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Device breakage	医療機器破損	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

Pool 1
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Psychiatric disorders	精神障害	4 (1.0%)	9 (2.6%)	9 (2.9%)	5 (2.0%)	0	1 (0.3%)
Abnormal behaviour	異常行動	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Agitation	激越	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Anxiety disorder	不安障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Completed suicide	自殺既遂	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
Delirium	譫妄	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	0	0	0
Insomnia	不眠症	3 (0.8%)	9 (2.6%)	7 (2.3%)	2 (0.8%)	0	0
Rapid eye movement sleep behaviour disorder	レム睡眠行動障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	10 (2.5%)	24 (6.9%)	13 (4.2%)	13 (5.2%)	1 (0.4%)	0
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0
Azotaemia	高窒素血症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	3 (0.8%)	16 (4.6%)	6 (1.9%)	8 (3.2%)	1 (0.4%)	0
Dysuria	排尿困難	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
End stage renal disease	末期腎疾患	0	3 (0.9%)	0	0	0	0
Glycosuria	糖尿	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Haematuria	血尿	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Hydronephrosis	水腎症	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
Nephropathy toxic	中毒性ネフロパシー	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Renal cyst haemorrhage	腎嚢胞出血	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
Renal failure	腎不全	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Renal hypertension	腎性高血圧	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
Urinary retention	尿閉	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

Pool 1
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.3%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0
Dysmenorrhoea	月経困難症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Prostatitis	前立腺炎	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Vaginal erosion	腟びらん	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Vulvar erosion	外陰部びらん	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

Pool 1
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (4.3%)	17 (4.9%)	19 (6.1%)	15 (6.0%)	1 (0.4%)	0
Allergic cough	アレルギー性咳嗽	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Allergic pharyngitis	アレルギー性咽頭炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Asthma	喘息	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Cough	咳嗽	4 (1.0%)	4 (1.1%)	4 (1.3%)	1 (0.4%)	0	0
Dysphonia	発声障害	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Emphysema	肺気腫	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	0	2 (0.6%)	0	0	0
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.2%)	0	0
Pharyngeal mass	咽頭腫瘤	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Pleural effusion	胸水	0	3 (0.9%)	0	0	0	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0
Pulmonary oedema	肺水腫	2 (0.5%)	0	2 (0.6%)	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	2 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	2 (0.8%)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
Sputum retention	痰貯留	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	2 (0.8%)	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	3 (0.9%)	3 (1.0%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0
Vasomotor rhinitis	血管運動性鼻炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Vocal cord leukoplakia	声帯白斑症	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

Pool 1
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	26 (6.6%)	30 (8.6%)	24 (7.8%)	24 (9.5%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Actinic keratosis	光線角化症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Alopecia areata	円形脱毛症	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Asteatosis	皮脂欠乏症	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	0	0
Blister	水疱	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	7 (2.0%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)	0	0
Drug eruption	薬疹	2 (0.5%)	0	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	0	0	0
Eczema	湿疹	6 (1.5%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	1 (0.3%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0	0
Erythema	紅斑	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
Excessive granulation tissue	過剰肉芽組織	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)	0	0
Hyperkeratosis	過角化	2 (0.5%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)	0	0
Ingrowing nail	嵌入爪	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Miliaria	汗疹	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Nail hypertrophy	爪肥厚	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Neurodermatitis	神経皮膚炎	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Palmoplantar keratoderma	掌蹠角皮症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
Papule	丘疹	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Pruritus	そう痒症	4 (1.0%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (1.2%)	0	0
Psoriasis	乾癬	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Rash	発疹	2 (0.5%)	0	0	2 (0.8%)	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Senile pruritus	老人性そう痒症	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0
Skin induration	皮膚硬結	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	0	1 (0.3%)	0	0	0

Pool 1
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	4 (1.0%)	0	0	0	0	0
Xeroderma	乾皮症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	2 (0.5%)	0	6 (1.9%)	2 (0.8%)	0	0
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	0	0	4 (1.3%)	2 (0.8%)	0	0
Bunion operation	バニオン手術	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Cataract operation	白内障手術	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Ptosis repair	眼瞼下垂修復	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Surgical vascular shunt	外科的血管シャント	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	12 (3.1%)	9 (2.6%)	5 (1.6%)	9 (3.6%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Aortic dissection	大動脈解離	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
Aortic stenosis	大動脈狭窄	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	6 (1.5%)	4 (1.1%)	4 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Hypotension	低血圧	3 (0.8%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	3 (1.2%)	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	2 (0.8%)	0	0
Subclavian vein thrombosis	鎖骨下静脈血栓症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Vascular pain	血管痛	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

Source: 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/29

Pool 2
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Number of subjects evaluated	Number of subjects evaluated	317	287	270	252	226	317
any AE	any AE	223 (70.3%)	173 (60.3%)	164 (60.7%)	146 (57.9%)	32 (14.2%)	9 (2.8%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (0.9%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0	0
Blood loss anaemia	失血性貧血	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Eosinophilia	好酸球増加症	0	0	0	0	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	3 (0.9%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管症	0	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Cardiac disorders	心臓障害	8 (2.5%)	11 (3.8%)	10 (3.7%)	9 (3.6%)	0	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Angina pectoris	狭心症	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Arrhythmia	不整脈	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Atrial flutter	心房粗動	0	0	0	0	0	0
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	0
Bradycardia	徐脈	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Bundle branch block right	右脚ブロック	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Cardiac failure	心不全	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
Cardiac failure acute	急性心不全	0	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0
Cardiac failure chronic	慢性心不全	2 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	0	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Left ventricular hypertrophy	左室肥大	0	0	0	0	0	0
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
Myocarditis	心筋炎	0	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	3 (0.9%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Sinus node dysfunction	洞結節機能不全	0	0	0	0	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	0	0	0	0	0
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	0	0	0	0	0	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Congenital renal cyst	先天性腎嚢胞	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	4 (1.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	0	1 (0.3%)
Ear discomfort	耳不快感	0	0	0	0	0	0
Ear haemorrhage	耳出血	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Eustachian tube dysfunction	耳管機能障害	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
External ear pain	外耳痛	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Presbyacusis	老人性難聴	0	0	0	0	0	0
Sudden hearing loss	突発性難聴	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Vertigo	回転性めまい	2 (0.6%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	0	1 (0.3%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0
Goitre	甲状腺腫	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Thyroiditis subacute	亜急性甲状腺炎	0	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Eye disorders	眼障害	15 (4.7%)	26 (9.1%)	11 (4.1%)	17 (6.7%)	10 (4.4%)	1 (0.3%)
Angle closure glaucoma	閉塞隅角緑内障	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Asthenopia	眼精疲労	0	0	0	0	0	0
Blepharitis	眼瞼炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0
Borderline glaucoma	境界域緑内障	0	0	0	0	0	0
Cataract	白内障	1 (0.3%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.8%)	0
Chalazion	霰粒腫	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Conjunctival deposit	結膜沈着物	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	2 (0.6%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	3 (0.9%)	0	4 (1.5%)	2 (0.8%)	0	0
Corneal erosion	角膜びらん	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Corneal opacity	角膜混濁	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Dacryostenosis acquired	後天性涙道狭窄	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Diabetic retinal oedema	糖尿病性網膜浮腫	0	0	0	0	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	3 (1.0%)	0	3 (1.2%)	2 (0.9%)	0
Dry eye	ドライアイ	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0
Entropion	眼瞼内反	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Eye allergy	眼のアレルギー	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Eye discharge	眼脂	0	0	0	0	0	0
Eye pain	眼痛	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Eye pruritus	眼そう痒症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Eyelid rash	眼瞼発疹	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Glaucoma	緑内障	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0
Keratitis	角膜炎	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Lenticular opacities	水晶体混濁	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Macular oedema	黄斑浮腫	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Normal tension glaucoma	正常眼圧緑内障	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
Ocular hypertension	高眼圧症	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Open angle glaucoma	開放隅角緑内障	0	0	0	0	0	0
Optic disc haemorrhage	視神経乳頭出血	0	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Periorbital inflammation	眼窩周囲の炎症	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Punctate keratitis	点状角膜炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Retinal artery stenosis	網膜動脈狭窄	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Retinal detachment	網膜剥離	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Retinal exudates	網膜滲出物	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	1 (0.3%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Retinal tear	網膜裂孔	0	0	0	0	0	0
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Retinopathy hypertensive	高血圧性網膜症	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Rhegmatogenous retinal detachment	裂孔原性網膜剥離	0	0	0	0	0	0
Trichiasis	睫毛乱生	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Uveitis	ぶどう膜炎	0	0	0	0	0	0
Visual acuity reduced	視力低下	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0	0	0	0	0	0
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	59 (18.6%)	41 (14.3%)	42 (15.6%)	27 (10.7%)	3 (1.3%)	1 (0.3%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (0.9%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	3 (0.9%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0
Anal fissure	裂肛	0	0	0	2 (0.8%)	0	0
Anal haemorrhage	肛門出血	0	0	0	0	0	0
Barrett's oesophagus	バレット食道	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Cheilitis	口唇炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	0	0	0	0	0	0
Constipation	便秘	10 (3.2%)	7 (2.4%)	5 (1.9%)	6 (2.4%)	0	1 (0.3%)
Dental caries	齲歯	2 (0.6%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
Dental cyst	歯嚢胞	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	15 (4.7%)	9 (3.1%)	12 (4.4%)	3 (1.2%)	0	0
Diverticulum intestinal	腸憩室	0	0	0	0	0	0
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0
Duodenitis	十二指腸炎	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Dysbiosis	細菌叢異常	0	0	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
Enteritis	小腸炎	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
Enterocolitis	腸炎	0	0	0	0	0	0
Eructation	おくび	0	0	0	0	0	0
Faeces discoloured	変色便	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Faeces soft	軟便	0	0	0	0	0	0
Food poisoning	食中毒	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
Gastric polyps	胃ポリープ	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
Gastric xanthoma	胃黄色腫	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Gastritis erosive	びらん性胃炎	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	3 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0
Gingival pain	歯肉痛	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Haematemesis	吐血	0	0	0	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)	0	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	0	0	0	0	0	0
Large intestinal ulcer	大腸潰瘍	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Large intestine perforation	大腸穿孔	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
Nausea	悪心	5 (1.6%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0
Pancreatic cyst	膵嚢胞	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Pancreatitis	膵炎	0	0	0	0	0	0
Pancreatolithiasis	膵石症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Periodontal disease	歯周病	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
Proctitis	直腸炎	0	0	0	0	0	0
Solitary rectal ulcer syndrome	孤立性直腸潰瘍症候群	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Stomatitis	口内炎	3 (0.9%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0
Subileus	亜イレウス	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Tongue haemorrhage	舌出血	0	0	0	0	0	0
Toothache	歯痛	3 (0.9%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	13 (4.1%)	2 (0.7%)	5 (1.9%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	0

Pool 2
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	19 (6.0%)	15 (5.2%)	8 (3.0%)	11 (4.4%)	0	1 (0.3%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)	0	0
Chest pain	胸痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0
Disuse syndrome	廃用症候群	0	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0	0
Feeling abnormal	異常感	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Generalised oedema	全身性浮腫	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Injection site erosion	注射部位びらん	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Injection site pain	注射部位疼痛	0	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	4 (1.3%)	0	0	0	0	0
Oedema	浮腫	3 (0.9%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Oedema due to renal disease	腎疾患による浮腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	8 (2.5%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	0	1 (0.3%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Physical deconditioning	体調不良	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Puncture site bruise	穿刺部位内出血	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0
Puncture site erythema	穿刺部位紅斑	0	0	0	0	0	0
Puncture site haemorrhage	穿刺部位出血	0	0	0	0	0	0
Puncture site pain	穿刺部位疼痛	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Puncture site reaction	穿刺部位反応	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	2 (0.6%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	0	0
Sudden cardiac death	心突然死	0	0	0	0	0	0
Swelling face	顔面腫脹	0	0	0	0	0	0
Thirst	口渇	0	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3 (0.9%)	2 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0	0
Bile duct stone	胆管結石	0	0	0	0	0	0
Cholelithiasis	胆石症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Gallbladder polyp	胆嚢ポリープ	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Hepatic congestion	肝臓うっ血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Liver disorder	肝障害	0	0	0	0	0	0
Liver injury	肝損傷	0	0	0	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class / Preferred term / MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	89 (28.1%)	68 (23.7%)	51 (18.9%)	40 (15.9%)	4 (1.8%)	2 (0.6%)
Abscess limb	四肢膿瘍	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Atypical pneumonia	異型肺炎	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Bacteraemia	菌血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
Bacterial infection	細菌感染	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Bronchiolitis	細気管支炎	0	0	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	4 (1.3%)	0	1 (0.4%)	3 (1.2%)	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	3 (0.9%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Conjunctivitis bacterial	細菌性結膜炎	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Cystitis	膀胱炎	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	0
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Diverticulitis	憩室炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Enteritis infectious	感染性腸炎	0	0	0	0	0	0
Enterocolitis bacterial	細菌性腸炎	0	0	0	0	0	0
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	1 (0.3%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	0
Helicobacter gastritis	ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	0	0	0
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (0.3%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Impetigo	膿痂疹	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)
Infectious pleural effusion	感染性胸水	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	6 (1.9%)	9 (3.1%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	0	0
Localised infection	限局性感染	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	58 (18.3%)	36 (12.5%)	19 (7.0%)	15 (6.0%)	1 (0.4%)	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	2 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
Otitis externa	外耳炎	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class / Preferred term / MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Otitis media	中耳炎	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Otitis media chronic	慢性中耳炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Paronychia	爪囲炎	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Parotitis	耳下腺炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Periodontitis	歯周炎	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	0	0	0
Pertussis	百日咳	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	3 (0.9%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	3 (0.9%)	4 (1.4%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Pseudomembranous colitis	偽膜性大腸炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Pulpitis dental	歯髄炎	0	0	0	0	0	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Shunt infection	シャント感染	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Streptococcal bacteraemia	レンサ球菌性菌血症	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Streptococcal infection	レンサ球菌感染	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	0	0	0	0	0	0
Tinea capitis	頭部白癬	0	0	0	0	0	0
Tinea infection	白癬感染	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Tinea manuum	手白癬	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Tinea pedis	足部白癬	0	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	0	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Wound infection	創傷感染	0	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	42 (13.2%)	24 (8.4%)	34 (12.6%)	21 (8.3%)	4 (1.8%)	0
Animal bite	動物咬傷	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Ankle fracture	足関節部骨折	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	3 (0.9%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
Central cord syndrome	脊髄中心症候群	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Chest injury	胸部損傷	0	0	0	0	0	0
Chillblains	凍瘡	0	0	0	0	0	0
Compression fracture	圧迫骨折	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Contusion	挫傷	4 (1.3%)	8 (2.8%)	11 (4.1%)	4 (1.6%)	3 (1.3%)	0
Dialysis disequilibrium syndrome	透析不均衡症候群	0	0	0	0	0	0
Eye contusion	眼挫傷	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Eye injury	眼外傷	0	0	0	0	0	0
Eyelid contusion	眼瞼挫傷	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Face injury	顔面損傷	0	0	0	0	0	0
Fall	転倒	2 (0.6%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Foot fracture	足骨折	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Hand fracture	手骨折	0	0	0	0	0	0
Head injury	頭部損傷	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Heat illness	熱中症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Heat stroke	熱射病	0	0	0	0	0	0
Inadequate haemodialysis	不適正な血液透析	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Injury corneal	角膜損傷	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Joint dislocation	関節脱臼	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
Joint injury	関節損傷	0	0	0	0	0	0
Ligament injury	靭帯損傷	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	5 (1.6%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
Limb injury	四肢損傷	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
Lower limb fracture	下肢骨折	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Meniscus injury	半月板損傷	0	0	0	0	0	0
Patella fracture	膝蓋骨骨折	0	0	0	0	0	0
Procedural haemorrhage	処置による出血	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class / Preferred term / MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Procedural hypotension	処置による低血圧	5 (1.6%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
Pubis fracture	恥骨骨折	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Radius fracture	橈骨骨折	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Rib fracture	肋骨骨折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)	0	0
Scratch	引っかき傷	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Seroma	漿液腫	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Shunt blood flow excessive	シャント血流過剰	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Shunt malfunction	シャント機能不全	0	0	0	0	0	0
Shunt occlusion	シャント閉塞	4 (1.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
Shunt stenosis	シャント狭窄	9 (2.8%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	0	0
Shunt thrombosis	シャント血栓症	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	4 (1.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	0
Skin laceration	皮膚裂傷	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
Skin wound	皮膚創傷	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Stab wound	刺創	0	0	0	0	0	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Thermal burn	熱傷	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Vascular access site erythema	血管確保部位紅斑	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Vascular access site pain	血管確保部位疼痛	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
Vascular access site pruritus	血管確保部位そう痒感	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Wound	創傷	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Wound complication	創合併症	0	0	0	0	0	0
Wrist fracture	手首関節骨折	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Investigations	臨床検査	26 (8.2%)	12 (4.2%)	9 (3.3%)	3 (1.2%)	3 (1.3%)	1 (0.3%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
Antinuclear antibody positive	抗核抗体陽性	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Blood calcium decreased	血中カルシウム減少	0	0	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (1.6%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Blood iron increased	血中鉄増加	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	0	0	0	0	0	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0
Blood pressure decreased	血圧低下	3 (0.9%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	2 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Blood urine present	尿中血陽性	0	0	0	0	0	0
Brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	6 (1.9%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Crystal urine present	尿中結晶陽性	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Electrocardiogram ST segment depression	心電図ＳＴ部分下降	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class / Preferred term / MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Electrocardiogram ST-T change	心電図ＳＴ－Ｔ変化	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Influenza A virus test positive	Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	0	0	0	0	0
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Occult blood positive	便潜血陽性	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	0	0	0	0	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Platelet count increased	血小板数増加	0	0	0	0	0	0
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Urine albumin/creatinine ratio increased	尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	0	0	0	0	0	0
Weight increased	体重増加	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	0	0	0	0	0
White blood cell count increased	白血球数増加	2 (0.6%)	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	22 (6.9%)	18 (6.3%)	14 (5.2%)	10 (4.0%)	5 (2.2%)	0
Acidosis	アシドーシス	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Carnitine deficiency	カルニチン欠損症	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	2 (0.6%)	4 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0	0
Dehydration	脱水	0	0	0	0	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
Fluid overload	水分過負荷	0	0	0	0	0	0
Fluid retention	体液貯留	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	0	0	0	0	0	0
Gout	痛風	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	5 (1.6%)	4 (1.4%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
Hyperlipasaemia	高リパーゼ血症	0	0	0	0	0	0
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	2 (0.6%)	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0
Hyperphosphatasaemia	高アルカリホスファターゼ血症	0	0	0	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	2 (0.6%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	2 (0.6%)	3 (1.0%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Hypozincaemia	低亜鉛血症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Iron deficiency	鉄欠乏	3 (0.9%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0
Malnutrition	栄養障害	0	0	0	0	0	0
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Zinc deficiency	亜鉛欠乏	3 (0.9%)	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	35 (11.0%)	28 (9.8%)	31 (11.5%)	29 (11.5%)	2 (0.9%)	0
Arthralgia	関節痛	4 (1.3%)	6 (2.1%)	4 (1.5%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	0
Arthritis	関節炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Arthropathy	関節障害	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Back pain	背部痛	8 (2.5%)	4 (1.4%)	8 (3.0%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0
Bone pain	骨痛	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Bursal fluid accumulation	滑液貯留	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Bursitis	滑液包炎	0	0	0	0	0	0
Cervical spinal stenosis	頚部脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
Crowned dens syndrome	クラウンド・デンス症候群	0	0	0	0	0	0
Crystal arthropathy	結晶性関節障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Flank pain	側腹部痛	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Foot deformity	足変形	0	0	0	0	0	0
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0	0	0	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Jaw cyst	顎骨嚢胞	0	0	0	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Limb discomfort	四肢不快感	0	0	0	0	0	0
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	0	3 (1.1%)	0	0	0
Meniscal degeneration	半月板変性	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	4 (1.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	0	0
Muscular weakness	筋力低下	3 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2 (0.6%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Myalgia	筋肉痛	4 (1.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0
Neck mass	頚部腫瘤	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Neck pain	頚部痛	3 (0.9%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0
Nodal osteoarthritis	結節性変形性関節症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Osteonecrosis	骨壊死	0	0	0	0	0	0
Osteonecrosis of jaw	顎骨壊死	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (0.6%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	0	0
Periarthritis	関節周囲炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
Polyarthritis	多発性関節炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Rheumatic disorder	リウマチ性障害	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
Sacroiliitis	仙腸骨炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
Spinal stenosis	脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Synovial cyst	滑液嚢腫	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Tendonitis	腱炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Trigger finger	弾発指	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (1.9%)	7 (2.4%)	5 (1.9%)	3 (1.2%)	0	0
Benign cardiac neoplasm	心臓の良性新生物	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Breast cancer	乳癌	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Colon adenoma	大腸腺腫	0	0	0	0	0	0
Colon cancer	結腸癌	0	0	0	0	0	0
Gallbladder adenoma	胆嚢腺腫	0	0	0	0	0	0
Gastric cancer	胃癌	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal submucosal tumour	消化管粘膜下腫瘍	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Gastrointestinal tract adenoma	胃腸管腺腫	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	0	0	0	0	0	0
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	0	0	0	0	0	0
Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal	良性単クローン性高γグロブリン血症	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Intraductal papillary mucinous neoplasm	膵管内乳頭粘液性腫瘍	0	0	0	0	0	0
Kidney angiomyolipoma	腎血管筋脂肪腫	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Lipoma	脂肪腫	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Lung neoplasm	肺新生物	0	0	0	0	0	0
Oral neoplasm benign	口腔の良性新生物	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Papilloma	乳頭腫	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Parathyroid tumour benign	良性副甲状腺腫瘍	0	0	0	0	0	0
Prostate cancer	前立腺癌	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Rectal cancer	直腸癌	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Renal cancer	腎癌	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
Renal cell carcinoma	腎細胞癌	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Salivary gland neoplasm	唾液腺新生物	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Tumour inflammation	腫瘍炎症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Vocal cord neoplasm	声帯新生物	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Nervous system disorders	神経系障害	19 (6.0%)	9 (3.1%)	10 (3.7%)	15 (6.0%)	1 (0.4%)	0
Autonomic nervous system imbalance	自律神経失調	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Brain stem haemorrhage	脳幹出血	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Cerebral microhaemorrhage	脳微小出血	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Cervical radiculopathy	頚髄神経根障害	0	0	0	0	0	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
Cognitive disorder	認知障害	1 (0.3%)	0	0	2 (0.8%)	0	0
Dementia	認知症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Dementia with Lewy bodies	レヴィ小体型認知症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Dizziness	浮動性めまい	6 (1.9%)	2 (0.7%)	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)	0
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	0	0	0	0
Dysgeusia	味覚不全	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Headache	頭痛	5 (1.6%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	0	0
Intercostal neuralgia	肋間神経痛	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Migraine	片頭痛	0	0	0	0	0	0
Myelopathy	脊髄症	0	0	0	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
Somnolence	傾眠	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
Spondylitic myelopathy	脊椎炎性脊髄症	0	0	0	0	0	0
Syncope	失神	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Tension headache	緊張性頭痛	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0	0
Tremor	振戦	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Product issues	製品の問題	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Device breakage	医療機器破損	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Device dislocation	医療機器位置異常	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	2 (0.6%)	6 (2.1%)	9 (3.3%)	5 (2.0%)	0	1 (0.3%)
Abnormal behaviour	異常行動	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Agitation	激越	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Anxiety disorder	不安障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Completed suicide	自殺既遂	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
Delirium	譫妄	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
Depressed mood	抑うつ気分	0	0	0	0	0	0
Depression	うつ病	0	0	0	0	0	0
Dysphoria	不快気分	0	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	1 (0.3%)	6 (2.1%)	7 (2.6%)	2 (0.8%)	0	0
Neurosis	神経症	0	0	0	0	0	0
Rapid eye movement sleep behaviour disorder	レム睡眠行動障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	9 (2.8%)	21 (7.3%)	12 (4.4%)	13 (5.2%)	1 (0.4%)	0
Acquired cystic kidney disease	後天性嚢胞性腎疾患	0	0	0	0	0	0
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Azotaemia	高窒素血症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	3 (0.9%)	13 (4.5%)	6 (2.2%)	8 (3.2%)	1 (0.4%)	0
Dysuria	排尿困難	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0
End stage renal disease	末期腎疾患	0	3 (1.0%)	0	0	0	0
Glomerulonephritis rapidly progressive	急速進行性糸球体腎炎	0	0	0	0	0	0
Glycosuria	糖尿	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Haematuria	血尿	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Hydronephrosis	水腎症	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Hypotonic urinary bladder	低緊張性膀胱	0	0	0	0	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Nephropathy toxic	中毒性ネフロパシー	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Nocturia	夜間頻尿	0	0	0	0	0	0
Oliguria	乏尿	0	0	0	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	0	0	0	0	0	0
Renal cyst	腎嚢胞	0	0	0	0	0	0
Renal cyst haemorrhage	腎嚢胞出血	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Renal failure	腎不全	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Renal hypertension	腎性高血圧	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0
Renal mass	腎腫瘤	0	0	0	0	0	0
Urinary bladder haemorrhage	膀胱出血	0	0	0	0	0	0
Urinary retention	尿閉	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0
Menorrhagia	月経過多	0	0	0	0	0	0
Prostatitis	前立腺炎	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Vaginal erosion	腟びらん	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (4.4%)	11 (3.8%)	16 (5.9%)	15 (6.0%)	1 (0.4%)	0
Allergic cough	アレルギー性咳嗽	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Allergic pharyngitis	アレルギー性咽頭炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Aspiration	誤嚥	0	0	0	0	0	0
Asthma	喘息	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Cough	咳嗽	3 (0.9%)	3 (1.0%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	0	0
Dysphonia	発声障害	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	0	0
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	0	0
Hiccups	しゃっくり	0	0	0	0	0	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
Nasal inflammation	鼻の炎症	0	0	0	0	0	0
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (0.9%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	0	0
Pleural effusion	胸水	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0
Pulmonary oedema	肺水腫	2 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Sputum retention	痰貯留	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	2 (0.8%)	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	1 (0.3%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0
Vasomotor rhinitis	血管運動性鼻炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Vocal cord leukoplakia	声帯白斑症	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	21 (6.6%)	25 (8.7%)	20 (7.4%)	24 (9.5%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Actinic keratosis	光線角化症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Alopecia areata	円形脱毛症	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Asteatosis	皮脂欠乏症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Blister	水疱	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	6 (2.1%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	0
Drug eruption	薬疹	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
Eczema	湿疹	4 (1.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0
Erythema	紅斑	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Excessive granulation tissue	過剰肉芽組織	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	0
Hyperkeratosis	過角化	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	0
Ingrowing nail	嵌入爪	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Keloid scar	ケロイド瘢痕	0	0	0	0	0	0
Miliaria	汗疹	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Nail hypertrophy	爪肥厚	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Neurodermatitis	神経皮膚炎	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Onycholysis	爪甲剥離症	0	0	0	0	0	0
Palmoplantar keratoderma	掌蹠角皮症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
Papule	丘疹	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Pruritus	そう痒症	4 (1.3%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	0	0
Psoriasis	乾癬	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Rash	発疹	0	0	0	2 (0.8%)	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Senile pruritus	老人性そう痒症	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Skin erosion	皮膚びらん	0	0	0	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Skin induration	皮膚硬結	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	4 (1.3%)	0	0	0	0	0
Xeroderma	乾皮症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	2 (0.6%)	0	5 (1.9%)	2 (0.8%)	0	0
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	0	0	3 (1.1%)	2 (0.8%)	0	0
Bunion operation	バニオン手術	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Cataract operation	白内障手術	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Inguinal hernia repair	鼠径部ヘルニア修復	0	0	0	0	0	0
Insertion of ambulatory peritoneal catheter	携行式腹膜カテーテル挿入	0	0	0	0	0	0
Nail operation	爪手術	0	0	0	0	0	0
Ptosis repair	眼瞼下垂修復	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Surgical vascular shunt	外科的血管シャント	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
Tooth extraction	抜歯	0	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Molidustat

Primary system organ class / Preferred term / MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Vascular disorders	血管障害	8 (2.5%)	9 (3.1%)	3 (1.1%)	9 (3.6%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Aortic aneurysm	大動脈瘤	0	0	0	0	0	0
Aortic dissection	大動脈解離	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
Aortic stenosis	大動脈狭窄	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	0	0	0	0	0
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
Circulatory collapse	循環虚脱	0	0	0	0	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	5 (1.6%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Hypotension	低血圧	2 (0.6%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	1 (0.3%)	0	3 (1.2%)	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	2 (0.8%)	0	0
Shock haemorrhagic	出血性ショック	0	0	0	0	0	0
Vascular pain	血管痛	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Venous hypertension	静脈性高血圧	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/29

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class / Preferred term / MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Number of subjects evaluated	Number of subjects evaluated	237	225	217	205	195	237
any AE	any AE	153 (64.6%)	138 (61.3%)	122 (56.2%)	114 (55.6%)	22 (11.3%)	4 (1.7%)

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	4 (1.7%)	4 (1.8%)	0	0	0	0
Anaemia	貧血	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Blood loss anaemia	失血性貧血	0	0	0	0	0	0
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	0	0	0	0	0	0
Eosinophilia	好酸球増加症	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	2 (0.8%)	4 (1.8%)	0	0	0	0
Thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管症	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Cardiac disorders	心臓障害	3 (1.3%)	8 (3.6%)	5 (2.3%)	6 (2.9%)	2 (1.0%)	1 (0.4%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0
Angina pectoris	狭心症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	0	0	0	0
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Arrhythmia	不整脈	0	0	0	0	0	0
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0	0	0	0	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
Atrial flutter	心房粗動	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Bradycardia	徐脈	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	0	0	0	0	0
Cardiac failure	心不全	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Cardiac failure acute	急性心不全	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0
Cardiac failure chronic	慢性心不全	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0	0	0	0	0	0
Left ventricular hypertrophy	左室肥大	0	0	0	2 (1.0%)	0	0
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	0	0	0	0	0
Myocarditis	心筋炎	0	0	0	0	0	1 (0.4%)
Palpitations	動悸	0	0	0	2 (1.0%)	0	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	0	0	0	0	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Sinus node dysfunction	洞結節機能不全	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	0	0	0	0	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	0
Congenital renal cyst	先天性腎嚢胞	0	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (0.8%)	3 (1.3%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
Ear discomfort	耳不快感	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Ear haemorrhage	耳出血	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Eustachian tube dysfunction	耳管機能障害	0	0	0	0	0	0
External ear pain	外耳痛	0	0	0	0	0	0
Presbyacusis	老人性難聴	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Sudden hearing loss	突発性難聴	0	0	0	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
Vertigo	回転性めまい	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	3 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0
Goitre	甲状腺腫	0	0	0	0	0	0
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	0	0
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	0	0	0	0	0	0
Thyroiditis subacute	亜急性甲状腺炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Eye disorders	眼障害	9 (3.8%)	13 (5.8%)	9 (4.1%)	16 (7.8%)	8 (4.1%)	1 (0.4%)
Angle closure glaucoma	閉塞隅角緑内障	0	0	0	0	0	0
Asthenopia	眼精疲労	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0
Blepharitis	眼瞼炎	0	0	0	0	0	0
Borderline glaucoma	境界域緑内障	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Cataract	白内障	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0
Chalazion	霰粒腫	0	0	0	0	0	0
Conjunctival deposit	結膜沈着物	0	0	0	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	3 (1.5%)	0	0
Corneal erosion	角膜びらん	0	0	0	0	0	0
Corneal opacity	角膜混濁	0	0	0	0	0	0
Dacryostenosis acquired	後天性涙道狭窄	0	0	0	0	0	0
Diabetic retinal oedema	糖尿病性網膜浮腫	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
Dry eye	ドライアイ	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0
Entropion	眼瞼内反	0	0	0	0	0	0
Eye allergy	眼のアレルギー	0	0	0	0	0	0
Eye discharge	眼脂	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Eye pain	眼痛	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0
Eyelid rash	眼瞼発疹	0	0	0	0	0	0
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	0	0	0	0	0	1 (0.4%)
Glaucoma	緑内障	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Keratitis	角膜炎	0	0	0	0	0	0
Lenticular opacities	水晶体混濁	0	0	0	0	0	0
Macular oedema	黄斑浮腫	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Normal tension glaucoma	正常眼圧緑内障	0	0	0	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	0	0	2 (0.9%)	0	0	0
Ocular hypertension	高眼圧症	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
Open angle glaucoma	開放隅角緑内障	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Optic disc haemorrhage	視神経乳頭出血	0	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class / Preferred term / MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Periorbital inflammation	眼窩周囲の炎症	0	0	0	0	0	0
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
Punctate keratitis	点状角膜炎	0	0	0	0	0	0
Retinal artery stenosis	網膜動脈狭窄	0	0	0	0	0	0
Retinal detachment	網膜剥離	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Retinal exudates	網膜滲出物	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0
Retinal tear	網膜裂孔	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0	0	0	0	0	0
Retinopathy hypertensive	高血圧性網膜症	0	0	0	0	0	0
Rhegmatogenous retinal detachment	裂孔原性網膜剥離	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Trichiasis	睫毛乱生	0	0	0	0	0	0
Uveitis	ぶどう膜炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Visual acuity reduced	視力低下	0	0	0	0	0	0
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	46 (19.4%)	38 (16.9%)	24 (11.1%)	32 (15.6%)	1 (0.5%)	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0	0	0	0
Anal fissure	裂肛	0	0	0	0	0	0
Anal haemorrhage	肛門出血	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Barrett's oesophagus	バレット食道	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Cheilitis	口唇炎	0	0	0	0	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Constipation	便秘	4 (1.7%)	3 (1.3%)	4 (1.8%)	10 (4.9%)	0	0
Dental caries	齲歯	3 (1.3%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	5 (2.4%)	1 (0.5%)	0
Dental cyst	歯嚢胞	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0
Diarrhoea	下痢	11 (4.6%)	7 (3.1%)	7 (3.2%)	4 (2.0%)	0	0
Diverticulum intestinal	腸憩室	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Duodenitis	十二指腸炎	0	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	0
Dysbiosis	細菌叢異常	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Enteritis	小腸炎	0	0	0	0	0	0
Enterocolitis	腸炎	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
Eructation	おくび	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Faeces discoloured	変色便	0	0	0	0	0	0
Faeces soft	軟便	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Food poisoning	食中毒	0	0	0	0	0	0
Gastric polyps	胃ポリープ	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	0	0	0	0	0
Gastric xanthoma	胃黄色腫	0	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Gastritis erosive	びらん性胃炎	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class / Preferred term / MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
Gingival pain	歯肉痛	0	0	0	0	0	0
Haematemesis	吐血	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	2 (0.8%)	0	0	0	0	0
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Large intestinal ulcer	大腸潰瘍	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Large intestine perforation	大腸穿孔	0	0	0	0	0	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	4 (1.7%)	3 (1.3%)	2 (0.9%)	0	0	0
Nausea	悪心	3 (1.3%)	7 (3.1%)	4 (1.8%)	4 (2.0%)	0	0
Pancreatic cyst	膵嚢胞	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Pancreatitis	膵炎	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Pancreatolithiasis	膵石症	0	0	0	0	0	0
Periodontal disease	歯周病	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0
Proctitis	直腸炎	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Solitary rectal ulcer syndrome	孤立性直腸潰瘍症候群	0	0	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	3 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0
Subileus	亜イレウス	0	0	0	0	0	0
Tongue haemorrhage	舌出血	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Toothache	歯痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	0	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	6 (2.5%)	3 (1.3%)	0	1 (0.5%)	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	16 (6.8%)	7 (3.1%)	8 (3.7%)	6 (2.9%)	1 (0.5%)	0
Chest discomfort	胸部不快感	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0
Chest pain	胸痛	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0
Disuse syndrome	廃用症候群	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Feeling abnormal	異常感	0	0	0	0	0	0
Generalised oedema	全身性浮腫	0	0	0	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0
Injection site erosion	注射部位びらん	0	0	0	0	0	0
Injection site pain	注射部位疼痛	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	4 (1.7%)	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0
Oedema	浮腫	3 (1.3%)	0	0	0	0	0
Oedema due to renal disease	腎疾患による浮腫	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (0.8%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0
Physical deconditioning	体調不良	0	0	0	0	0	0
Puncture site bruise	穿刺部位内出血	0	0	0	0	0	0
Puncture site erythema	穿刺部位紅斑	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Puncture site haemorrhage	穿刺部位出血	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Puncture site pain	穿刺部位疼痛	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
Puncture site reaction	穿刺部位反応	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	3 (1.3%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0
Sudden cardiac death	心突然死	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Swelling face	顔面腫脹	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Thirst	口渇	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
Bile duct stone	胆管結石	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Cholelithiasis	胆石症	0	0	0	0	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Gallbladder polyp	胆嚢ポリープ	0	0	0	0	0	0
Hepatic congestion	肝臓うっ血	0	0	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0
Liver disorder	肝障害	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Liver injury	肝損傷	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	0	0	0	0	0	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	0	0	0	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class / Preferred term / MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	59 (24.9%)	51 (22.7%)	35 (16.1%)	26 (12.7%)	0	0
Abscess limb	四肢膿瘍	0	0	0	0	0	0
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Atypical pneumonia	異型肺炎	0	0	0	0	0	0
Bacteraemia	菌血症	0	0	0	0	0	0
Bacterial infection	細菌感染	0	0	0	0	0	0
Bronchiolitis	細気管支炎	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Bronchitis	気管支炎	2 (0.8%)	3 (1.3%)	0	1 (0.5%)	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
Conjunctivitis bacterial	細菌性結膜炎	0	0	0	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0
Diverticulitis	憩室炎	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Enteritis infectious	感染性腸炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Enterocolitis bacterial	細菌性腸炎	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	0	0	0	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.4%)	0	3 (1.4%)	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
Helicobacter gastritis	ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
Hordeolum	麦粒腫	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Impetigo	膿痂疹	0	0	2 (0.9%)	0	0	0
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0
Infectious pleural effusion	感染性胸水	0	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
Localised infection	限局性感染	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	36 (15.2%)	32 (14.2%)	16 (7.4%)	12 (5.9%)	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
Otitis externa	外耳炎	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class / Preferred term / MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Otitis media	中耳炎	0	0	0	0	0	0
Otitis media chronic	慢性中耳炎	0	0	0	0	0	0
Paronychia	爪囲炎	0	0	0	0	0	0
Parotitis	耳下腺炎	0	0	0	0	0	0
Periodontitis	歯周炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0
Pertussis	百日咳	0	0	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	4 (1.7%)	0	2 (0.9%)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	3 (1.3%)	4 (1.8%)	0	0	0	0
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	0	0	0	0	0	0
Pseudomembranous colitis	偽膜性大腸炎	0	0	0	0	0	0
Pulpitis dental	歯髄炎	0	2 (0.9%)	0	0	0	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	0	0	0	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	0	0	0	0	0	0
Shunt infection	シャント感染	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Streptococcal bacteraemia	レンサ球菌性菌血症	0	0	0	0	0	0
Streptococcal infection	レンサ球菌感染	0	0	0	0	0	0
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Tinea capitis	頭部白癬	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Tinea infection	白癬感染	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Tinea manuum	手白癬	0	0	0	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	0	0	0	2 (1.0%)	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	3 (1.3%)	2 (0.9%)	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	0	0
Wound infection	創傷感染	0	0	1 (0.5%)	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	22 (9.3%)	15 (6.7%)	23 (10.6%)	19 (9.3%)	0	0
Animal bite	動物咬傷	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Ankle fracture	足関節部骨折	0	0	0	0	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Central cord syndrome	脊髄中心症候群	0	0	0	0	0	0
Chest injury	胸部損傷	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Chillblains	凍瘡	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Compression fracture	圧迫骨折	0	0	0	0	0	0
Contusion	挫傷	4 (1.7%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	6 (2.9%)	0	0
Dialysis disequilibrium syndrome	透析不均衡症候群	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Eye contusion	眼挫傷	0	0	0	0	0	0
Eye injury	眼外傷	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Eyelid contusion	眼瞼挫傷	0	0	0	0	0	0
Face injury	顔面損傷	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0
Fall	転倒	0	0	0	2 (1.0%)	0	0
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	0	0	0	0	0	0
Foot fracture	足骨折	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
Hand fracture	手骨折	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Head injury	頭部損傷	0	0	0	0	0	0
Heat illness	熱中症	2 (0.8%)	0	0	0	0	0
Heat stroke	熱射病	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Inadequate haemodialysis	不適正な血液透析	0	0	0	0	0	0
Injury corneal	角膜損傷	0	0	0	0	0	0
Joint dislocation	関節脱臼	0	0	0	0	0	0
Joint injury	関節損傷	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0
Ligament injury	靭帯損傷	0	0	0	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	1 (0.4%)	4 (1.8%)	1 (0.5%)	0	0
Limb injury	四肢損傷	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Lower limb fracture	下肢骨折	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Meniscus injury	半月板損傷	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Patella fracture	膝蓋骨骨折	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
Procedural haemorrhage	処置による出血	0	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class / Preferred term / MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Procedural hypotension	処置による低血圧	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Pubis fracture	恥骨骨折	0	0	0	0	0	0
Radius fracture	橈骨骨折	0	0	0	0	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	0	0	0	0
Scratch	引っかき傷	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Seroma	漿液腫	0	0	0	0	0	0
Shunt blood flow excessive	シャント血流過剰	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Shunt malfunction	シャント機能不全	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
Shunt occlusion	シャント閉塞	0	0	0	2 (1.0%)	0	0
Shunt stenosis	シャント狭窄	3 (1.3%)	3 (1.3%)	3 (1.4%)	0	0	0
Shunt thrombosis	シャント血栓症	0	0	0	0	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	0	0
Skin laceration	皮膚裂傷	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Skin wound	皮膚創傷	0	0	0	0	0	0
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0
Stab wound	刺創	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0
Thermal burn	熱傷	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Vascular access site erythema	血管確保部位紅斑	0	0	0	0	0	0
Vascular access site pain	血管確保部位疼痛	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
Vascular access site pruritus	血管確保部位そう痒感	0	0	0	0	0	0
Wound	創傷	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0
Wound complication	創合併症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0
Wrist fracture	手首関節骨折	0	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class / Preferred term / MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Investigations	臨床検査	13 (5.5%)	6 (2.7%)	4 (1.8%)	7 (3.4%)	1 (0.5%)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Antinuclear antibody positive	抗核抗体陽性	0	0	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0
Blood calcium decreased	血中カルシウム減少	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0
Blood iron increased	血中鉄増加	0	0	0	0	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	0	0	0	0
Blood pressure decreased	血圧低下	0	0	0	0	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Blood urine present	尿中血陽性	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	0	2 (1.0%)	0	0
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	3 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)	0	0
Crystal urine present	尿中結晶陽性	0	0	0	0	0	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Electrocardiogram ST segment depression	心電図ＳＴ部分下降	0	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Electrocardiogram ST-T change	心電図ＳＴ－Ｔ変化	0	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0
Influenza A virus test positive	Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
Occult blood positive	便潜血陽性	0	0	0	0	0	0
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
Platelet count increased	血小板数増加	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	0	0	0	0	0	0
Urine albumin/creatinine ratio increased	尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	0	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Weight increased	体重増加	0	0	0	0	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
White blood cell count increased	白血球数増加	0	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	18 (7.6%)	13 (5.8%)	17 (7.8%)	9 (4.4%)	3 (1.5%)	0
Acidosis	アシドーシス	0	0	0	0	0	0
Carnitine deficiency	カルニチン欠損症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
Decreased appetite	食欲減退	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
Dehydration	脱水	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	0	0	0
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	0	0	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0
Fluid overload	水分過負荷	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Fluid retention	体液貯留	0	0	0	0	0	0
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Gout	痛風	0	0	0	0	0	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	0	0	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	8 (3.4%)	2 (0.9%)	7 (3.2%)	3 (1.5%)	0	0
Hyperlipasaemia	高リパーゼ血症	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
Hyperphosphatasaemia	高アルカリホスファターゼ血症	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	2 (0.8%)	0	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0	0	0	0	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	0	0	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0
Hypozincaemia	低亜鉛血症	0	0	0	0	0	0
Iron deficiency	鉄欠乏	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Malnutrition	栄養障害	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Zinc deficiency	亜鉛欠乏	0	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class / Preferred term / MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	19 (8.0%)	18 (8.0%)	21 (9.7%)	17 (8.3%)	2 (1.0%)	2 (0.8%)
Arthralgia	関節痛	3 (1.3%)	3 (1.3%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0
Arthritis	関節炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Arthropathy	関節障害	0	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	3 (1.3%)	3 (1.3%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0
Bone pain	骨痛	0	0	0	0	0	0
Bursal fluid accumulation	滑液貯留	0	0	0	0	0	0
Bursitis	滑液包炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Cervical spinal stenosis	頚部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	0
Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Crowned dens syndrome	クラウンド・デンス症候群	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Crystal arthropathy	結晶性関節障害	0	0	0	0	0	0
Flank pain	側腹部痛	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
Foot deformity	足変形	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
Jaw cyst	顎骨嚢胞	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Limb discomfort	四肢不快感	0	0	0	0	0	1 (0.4%)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
Meniscal degeneration	半月板変性	0	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.4%)	3 (1.3%)	4 (1.8%)	4 (2.0%)	0	0
Muscular weakness	筋力低下	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0
Neck mass	頚部腫瘤	0	0	0	0	0	0
Neck pain	頚部痛	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0
Nodal osteoarthritis	結節性変形性関節症	0	0	0	0	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)
Osteonecrosis	骨壊死	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Osteonecrosis of jaw	顎骨壊死	0	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class / Preferred term / MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	3 (1.5%)	0	0
Periarthritis	関節周囲炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	0	0	0	0	0	0
Polyarthritis	多発性関節炎	0	0	0	0	0	0
Rheumatic disorder	リウマチ性障害	0	0	0	0	0	0
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	0	0
Sacroiliitis	仙腸骨炎	0	0	0	0	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Spinal stenosis	脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	0
Synovial cyst	滑液嚢腫	0	0	0	0	0	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	0	0	0	0	0	0
Tendonitis	腱炎	0	0	0	0	0	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Trigger finger	弾発指	2 (0.8%)	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4%)	5 (2.2%)	4 (1.8%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
Benign cardiac neoplasm	心臓の良性新生物	0	0	0	0	0	0
Breast cancer	乳癌	0	0	0	0	0	0
Colon adenoma	大腸腺腫	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Colon cancer	結腸癌	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Gallbladder adenoma	胆嚢腺腫	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Gastric cancer	胃癌	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal submucosal tumour	消化管粘膜下腫瘍	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Gastrointestinal tract adenoma	胃腸管腺腫	0	0	0	0	0	0
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal	良性単クローン性高γグロブリン血症	0	0	0	0	0	0
Intraductal papillary mucinous neoplasm	膵管内乳頭粘液性腫瘍	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Kidney angiomyolipoma	腎血管筋脂肪腫	0	0	0	0	0	0
Lipoma	脂肪腫	0	0	0	0	0	0
Lung neoplasm	肺新生物	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Oral neoplasm benign	口腔の良性新生物	0	0	0	0	0	0
Papilloma	乳頭腫	0	0	0	0	0	0
Parathyroid tumour benign	良性副甲状腺腫瘍	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Prostate cancer	前立腺癌	0	0	0	0	0	0
Rectal cancer	直腸癌	0	0	0	0	0	0
Renal cancer	腎癌	0	0	0	0	0	0
Renal cell carcinoma	腎細胞癌	0	0	0	0	0	0
Salivary gland neoplasm	唾液腺新生物	0	0	0	0	0	0
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0
Tumour inflammation	腫瘍炎症	0	0	0	0	0	0
Vocal cord neoplasm	声帯新生物	0	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class / Preferred term / MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Nervous system disorders	神経系障害	6 (2.5%)	10 (4.4%)	10 (4.6%)	6 (2.9%)	1 (0.5%)	0
Autonomic nervous system imbalance	自律神経失調	0	0	0	0	0	0
Brain stem haemorrhage	脳幹出血	0	0	0	0	0	0
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	0	0	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Cerebral microhaemorrhage	脳微小出血	0	0	0	0	0	0
Cervical radiculopathy	頚髄神経根障害	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	0	0	0	0	0	0
Cognitive disorder	認知障害	0	0	0	0	0	0
Dementia	認知症	0	0	0	0	0	0
Dementia with Lewy bodies	レヴィ小体型認知症	0	0	0	0	0	0
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	0	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	2 (0.8%)	3 (1.3%)	2 (0.9%)	0	0	0
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Dysgeusia	味覚不全	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	2 (0.8%)	3 (1.3%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0
Intercostal neuralgia	肋間神経痛	0	0	0	0	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0	0	0	0	0	0
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
Migraine	片頭痛	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Myelopathy	脊髄症	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	0	0	0	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Somnolence	傾眠	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Spondylitic myelopathy	脊椎炎性脊髄症	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Syncope	失神	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
Tension headache	緊張性頭痛	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0
Tremor	振戦	0	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class / Preferred term / MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Product issues	製品の問題	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Device breakage	医療機器破損	0	0	0	0	0	0
Device dislocation	医療機器位置異常	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	4 (1.7%)	6 (2.7%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0
Abnormal behaviour	異常行動	0	0	0	0	0	0
Agitation	激越	0	0	0	0	0	0
Anxiety disorder	不安障害	0	0	0	0	0	0
Completed suicide	自殺既遂	0	0	0	0	0	0
Delirium	譫妄	0	0	0	0	0	0
Depressed mood	抑うつ気分	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Depression	うつ病	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Dysphoria	不快気分	0	2 (0.9%)	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	2 (0.8%)	4 (1.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
Neurosis	神経症	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Rapid eye movement sleep behaviour disorder	レム睡眠行動障害	0	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class / Preferred term / MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	8 (3.4%)	10 (4.4%)	8 (3.7%)	9 (4.4%)	3 (1.5%)	0
Acquired cystic kidney disease	後天性嚢胞性腎疾患	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	0	0	0
Azotaemia	高窒素血症	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	2 (0.8%)	6 (2.7%)	4 (1.8%)	5 (2.4%)	0	0
Dysuria	排尿困難	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0
End stage renal disease	末期腎疾患	0	0	0	0	0	0
Glomerulonephritis rapidly progressive	急速進行性糸球体腎炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Glycosuria	糖尿	0	0	0	0	0	0
Haematuria	血尿	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Hydronephrosis	水腎症	0	0	0	0	0	0
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Hypotonic urinary bladder	低緊張性膀胱	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	0	0	0	0
Nephropathy toxic	中毒性ネフロパシー	0	0	0	0	0	0
Nocturia	夜間頻尿	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Oliguria	乏尿	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Renal cyst	腎嚢胞	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Renal cyst haemorrhage	腎嚢胞出血	0	0	0	0	0	0
Renal failure	腎不全	0	0	0	0	0	0
Renal hypertension	腎性高血圧	0	0	0	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
Renal mass	腎腫瘤	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Urinary bladder haemorrhage	膀胱出血	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Urinary retention	尿閉	0	0	0	0	1 (0.5%)	0

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
Menorrhagia	月経過多	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Prostatitis	前立腺炎	0	0	0	0	0	0
Vaginal erosion	腟びらん	0	0	0	0	0	0
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (3.0%)	10 (4.4%)	6 (2.8%)	8 (3.9%)	1 (0.5%)	0
Allergic cough	アレルギー性咳嗽	0	0	0	0	0	0
Allergic pharyngitis	アレルギー性咽頭炎	0	0	0	0	0	0
Aspiration	誤嚥	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Asthma	喘息	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	0	0	0	0
Cough	咳嗽	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
Haemoptysis	喀血	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Hiccups	しゃっくり	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Nasal inflammation	鼻の炎症	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	2 (0.9%)	0	0	0	0
Pleural effusion	胸水	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	1 (0.5%)	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0
Pulmonary oedema	肺水腫	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Sputum retention	痰貯留	0	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	3 (1.3%)	0	0	1 (0.5%)	0	0
Vasomotor rhinitis	血管運動性鼻炎	0	0	0	0	0	0
Vocal cord leukoplakia	声帯白斑症	0	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	19 (8.0%)	10 (4.4%)	15 (6.9%)	16 (7.8%)	0	0
Actinic keratosis	光線角化症	0	0	0	0	0	0
Alopecia areata	円形脱毛症	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Asteatosis	皮脂欠乏症	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Blister	水疱	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Dermal cyst	皮膚嚢腫	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	3 (1.3%)	0	2 (0.9%)	2 (1.0%)	0	0
Drug eruption	薬疹	0	0	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	0	0	0
Eczema	湿疹	4 (1.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	4 (2.0%)	0	0
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
Erythema	紅斑	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	3 (1.5%)	0	0
Excessive granulation tissue	過剰肉芽組織	0	0	0	0	0	0
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	2 (0.8%)	0	0	0	0	0
Hyperkeratosis	過角化	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Ingrowing nail	嵌入爪	0	0	0	0	0	0
Keloid scar	ケロイド瘢痕	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Miliaria	汗疹	0	0	0	0	0	0
Nail hypertrophy	爪肥厚	0	0	0	0	0	0
Neurodermatitis	神経皮膚炎	0	0	0	0	0	0
Onycholysis	爪甲剥離症	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Palmoplantar keratoderma	掌蹠角皮症	0	0	0	0	0	0
Papule	丘疹	0	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	2 (0.8%)	4 (1.8%)	4 (1.8%)	2 (1.0%)	0	0
Psoriasis	乾癬	0	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Senile pruritus	老人性そう痒症	0	0	0	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Skin erosion	皮膚びらん	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	2 (0.9%)	0	0	0	0
Skin induration	皮膚硬結	0	0	0	0	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
Xeroderma	乾皮症	2 (0.8%)	0	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	4 (1.7%)	3 (1.3%)	4 (1.8%)	9 (4.4%)	0	0
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	5 (2.4%)	0	0
Bunion operation	バニオン手術	0	0	0	0	0	0
Cataract operation	白内障手術	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0
Inguinal hernia repair	鼠径部ヘルニア修復	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Insertion of ambulatory peritoneal catheter	携行式腹膜カテーテル挿入	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0
Nail operation	爪手術	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Ptosis repair	眼瞼下垂修復	0	0	0	0	0	0
Surgical vascular shunt	外科的血管シャント	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0
Tooth extraction	抜歯	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

Pool 2
Actual Treatment: Darbepoetin alfa

Primary system organ class / Preferred term / MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Day 1 - 90	Day 91 - 180	Day 181 - 270	Day 271 - 360	Day > 360	Missing AE onset
Vascular disorders	血管障害	9 (3.8%)	7 (3.1%)	3 (1.4%)	3 (1.5%)	0	0
Aortic aneurysm	大動脈瘤	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0
Aortic dissection	大動脈解離	0	0	0	0	0	0
Aortic stenosis	大動脈狭窄	0	0	0	0	0	0
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	0	0	0	0	0	0
Circulatory collapse	循環虚脱	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	5 (2.1%)	4 (1.8%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
Hypotension	低血圧	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	0	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
Shock haemorrhagic	出血性ショック	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Vascular pain	血管痛	0	0	0	0	0	0
Venous hypertension	静脈性高血圧	0	0	1 (0.5%)	0	0	0

Source: 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/29

表 2.7.4.7-8　死亡に至った治験薬投与後に発現した有害事象（全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		8 (2.0%)	8 (2.5%)	3 (1.3%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)
Drowning	溺死	0	0	1 (0.4%)
Sudden cardiac death	心突然死	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Infectious pleural effusion	感染性胸水	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Septic shock	敗血症性ショック	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Brain stem haemorrhage	脳幹出血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Psychiatric disorders	精神障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Completed suicide	自殺既遂	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Vascular disorders	血管障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Aortic dissection	大動脈解離	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Shock haemorrhagic	出血性ショック	0	0	1 (0.4%)

Source: 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/19

表 2.7.4.7-9　すべての重篤な TEAE（全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		113 (28.8%)	93 (29.3%)	63 (26.6%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0
Blood loss anaemia	失血性貧血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1 (0.3%)	0	0
Neutropenia	好中球減少症	1 (0.3%)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	18 (4.6%)	17 (5.4%)	9 (3.8%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	3 (0.8%)	3 (0.9%)	0
Angina pectoris	狭心症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.3%)
Angina unstable	不安定狭心症	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Arrhythmia	不整脈	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	1 (0.4%)
Cardiac failure	心不全	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Cardiac failure acute	急性心不全	3 (0.8%)	3 (0.9%)	2 (0.8%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	3 (0.8%)	3 (0.9%)	1 (0.4%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Sinus node dysfunction	洞結節機能不全	0	0	1 (0.4%)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1 (0.3%)	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Sudden hearing loss	突発性難聴	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Vertigo	回転性めまい	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Eye disorders	眼障害	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Cataract	白内障	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Retinal artery stenosis	網膜動脈狭窄	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (1.3%)	4 (1.3%)	13 (5.5%)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.4%)
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.4%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Haematemesis	吐血	0	0	1 (0.4%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	0	0	1 (0.4%)
Large intestine perforation	大腸穿孔	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1 (0.3%)	1 (0.3%)	6 (2.5%)
Peritoneal cloudy effluent	腹膜透析排液混濁	1 (0.3%)	0	0
Vomiting	嘔吐	0	0	1 (0.4%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	1 (0.4%)
Generalised oedema	全身性浮腫	1 (0.3%)	0	0
Malaise	倦怠感	0	0	1 (0.4%)
Sudden cardiac death	心突然死	0	0	1 (0.4%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)
Bile duct stone	胆管結石	0	0	1 (0.4%)
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (0.3%)	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0	0	1 (0.4%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	24 (6.1%)	15 (4.7%)	9 (3.8%)
Abscess limb	四肢膿瘍	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Bacteraemia	菌血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Bronchitis	気管支炎	0	0	1 (0.4%)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)
Device related infection	医療機器関連感染	1 (0.3%)	0	0
Diverticulitis	憩室炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Infectious pleural effusion	感染性胸水	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Localised infection	限局性感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Otitis media chronic	慢性中耳炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Peritonitis	腹膜炎	5 (1.3%)	0	0
Pneumonia	肺炎	8 (2.0%)	6 (1.9%)	5 (2.1%)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Septic shock	敗血症性ショック	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Streptococcal bacteraemia	レンサ球菌性菌血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Urinary tract infection	尿路感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Wound infection	創傷感染	1 (0.3%)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	16 (4.1%)	15 (4.7%)	5 (2.1%)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Head injury	頭部損傷	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Lower limb fracture	下肢骨折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Patella fracture	膝蓋骨骨折	0	0	1 (0.4%)
Seroma	漿液腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Shunt blood flow excessive	シャント血流過剰	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Shunt occlusion	シャント閉塞	7 (1.8%)	6 (1.9%)	1 (0.4%)
Shunt stenosis	シャント狭窄	5 (1.3%)	5 (1.6%)	2 (0.8%)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	0	0	1 (0.4%)
Vascular access site pain	血管確保部位疼痛	0	0	1 (0.4%)
Investigations	臨床検査	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	5 (1.3%)	5 (1.6%)	1 (0.4%)
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Fluid retention	体液貯留	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Hypoglycaemia	低血糖	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (0.5%)	2 (0.6%)	4 (1.7%)
Arthralgia	関節痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Back pain	背部痛	0	0	1 (0.4%)
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0	0	1 (0.4%)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.4%)
Muscular weakness	筋力低下	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Periarthritis	関節周囲炎	0	0	1 (0.4%)
Sacroiliitis	仙腸骨炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	10 (2.5%)	9 (2.8%)	2 (0.8%)
Breast cancer	乳癌	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Colon cancer	結腸癌	0	0	1 (0.4%)
Gastric cancer	胃癌	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	0	0	1 (0.4%)
Metastatic gastric cancer	遠隔転移を伴う胃癌	1 (0.3%)	0	0
Prostate cancer	前立腺癌	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Rectal cancer	直腸癌	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Renal cancer	腎癌	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Renal cell carcinoma	腎細胞癌	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Tumour inflammation	腫瘍炎症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Nervous system disorders	神経系障害	6 (1.5%)	4 (1.3%)	2 (0.8%)
Brain stem haemorrhage	脳幹出血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1 (0.3%)	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Spondylitic myelopathy	脊椎炎性脊髄症	0	0	1 (0.4%)
Syncope	失神	1 (0.3%)	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.4%)
Product issues	製品の問題	0	0	1 (0.4%)
Device dislocation	医療機器位置異常	0	0	1 (0.4%)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Completed suicide	自殺既遂	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Delirium	譫妄	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	35 (8.9%)	32 (10.1%)	19 (8.0%)
Acute kidney injury	急性腎障害	2 (0.5%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)
Azotaemia	高窒素血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	29 (7.4%)	26 (8.2%)	16 (6.8%)
End stage renal disease	末期腎疾患	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Glomerulonephritis rapidly progressive	急速進行性糸球体腎炎	0	0	1 (0.4%)
Renal failure	腎不全	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Prostatitis	前立腺炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (1.8%)	6 (1.9%)	1 (0.4%)
Asthma	喘息	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Pleural effusion	胸水	1 (0.3%)	0	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Pulmonary oedema	肺水腫	2 (0.5%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.4%)
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	9 (2.3%)	8 (2.5%)	17 (7.2%)
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	6 (1.5%)	5 (1.6%)	9 (3.8%)
Bunion operation	バニオン手術	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Cataract operation	白内障手術	0	0	2 (0.8%)
Inguinal hernia repair	鼠径部ヘルニア修復	0	0	1 (0.4%)
Insertion of ambulatory peritoneal catheter	携行式腹膜カテーテル挿入	0	0	3 (1.3%)
Ptosis repair	眼瞼下垂修復	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Surgical vascular shunt	外科的血管シャント	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)
Vascular disorders	血管障害	6 (1.5%)	5 (1.6%)	4 (1.7%)
Aortic aneurysm	大動脈瘤	0	0	1 (0.4%)
Aortic dissection	大動脈解離	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Hypotension	低血圧	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	0	2 (0.8%)
Shock haemorrhagic	出血性ショック	0	0	1 (0.4%)
Subclavian vein thrombosis	鎖骨下静脈血栓症	1 (0.3%)	0	0

Source: 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/7

表 2.7.4.7-10 治験薬と関連のある重篤な TEAE（全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		4 (1.0%)	2 (0.6%)	1 (0.4%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.3%)	0	0
Neutropenia	好中球減少症	1 (0.3%)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (0.4%)
Sudden cardiac death	心突然死	0	0	1 (0.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.3%)	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1 (0.3%)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0

Source: 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table 1.3.1/9

表 2.7.4.7-11　治験薬の投与中止に至った TEAE（全 5 試験併合解析及び実薬対照 3 試験併合解析、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		47 (12.0%)	34 (10.7%)	9 (3.8%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (0.5%)	0	0
Anaemia	貧血	1 (0.3%)	0	0
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1 (0.3%)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	6 (1.5%)	6 (1.9%)	1 (0.4%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Angina pectoris	狭心症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Angina unstable	不安定狭心症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Sinus node dysfunction	洞結節機能不全	0	0	1 (0.4%)
Eye disorders	眼障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Retinal tear	網膜裂孔	0	0	1 (0.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Diarrhoea	下痢	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Nausea	悪心	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Vomiting	嘔吐	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Generalised oedema	全身性浮腫	1 (0.3%)	0	0
Malaise	倦怠感	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0
Peritonitis	腹膜炎	2 (0.5%)	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0
Shunt occlusion	シャント閉塞	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0
Investigations	臨床検査	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	1 (0.4%)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	1 (0.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0	0	1 (0.4%)
Rheumatic disorder	リウマチ性障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	10 (2.5%)	8 (2.5%)	0
Benign cardiac neoplasm	心臓の良性新生物	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Breast cancer	乳癌	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Gastric cancer	胃癌	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Metastatic gastric cancer	遠隔転移を伴う胃癌	1 (0.3%)	0	0
Prostate cancer	前立腺癌	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Rectal cancer	直腸癌	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Renal cancer	腎癌	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Renal neoplasm	腎新生物	1 (0.3%)	0	0
Tumour inflammation	腫瘍炎症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Pool 1 Molidustat N=393 (100%)	Pool 2 Molidustat N=317 (100%)	Pool 2 Darbepoetin alfa N=237 (100%)
Nervous system disorders	神経系障害	4 (1.0%)	3 (0.9%)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Cognitive disorder	認知障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Headache	頭痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1 (0.3%)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	6 (1.5%)	5 (1.6%)	4 (1.7%)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	5 (1.3%)	4 (1.3%)	2 (0.8%)
Glomerulonephritis rapidly progressive	急速進行性糸球体腎炎	0	0	1 (0.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.3%)	4 (1.3%)	0
Asthma	喘息	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
Pleural effusion	胸水	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (0.8%)	2 (0.6%)	0
Drug eruption	薬疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Rash	発疹	1 (0.3%)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Vascular disorders	血管障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
Aortic aneurysm	大動脈瘤	0	0	1 (0.4%)
Aortic dissection	大動脈解離	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0

Source: 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table1.3.1/11

表 2.7.4.7-12 腎機能低下に関する TEAE (ND 2 試験併合解析、SAF)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Molidustat N=164 (100%)	Darbepoetin alfa N=161 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		59 (36.0%)	44 (27.3%)
Endocrine disorders	内分泌障害	3 (1.8%)	2 (1.2%)
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	1 (0.6%)	0
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	2 (1.2%)	2 (1.2%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Oedema due to renal disease	腎疾患による浮腫	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Investigations	臨床検査	4 (2.4%)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (1.2%)	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	1 (0.6%)	0
Urine albumin/creatinine ratio increased	尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1 (0.6%)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	21 (12.8%)	20 (12.4%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	12 (7.3%)	16 (9.9%)
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	3 (1.8%)	4 (2.5%)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (0.6%)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (0.6%)	2 (1.2%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (0.6%)	2 (1.2%)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	3 (1.8%)	3 (1.9%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	42 (25.6%)	27 (16.8%)
Acquired cystic kidney disease	後天性嚢胞性腎疾患	0	1 (0.6%)
Acute kidney injury	急性腎障害	4 (2.4%)	3 (1.9%)
Azotaemia	高窒素血症	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	31 (18.9%)	17 (10.6%)
End stage renal disease	末期腎疾患	3 (1.8%)	0
Glomerulonephritis rapidly progressive	急速進行性糸球体腎炎	0	1 (0.6%)
Nephropathy toxic	中毒性ネフロパシー	1 (0.6%)	0
Renal failure	腎不全	1 (0.6%)	0
Renal impairment	腎機能障害	2 (1.2%)	4 (2.5%)

Source: 5.3.5.3.6 IA 52w-1/Table1.3.2.5/1

表 2.7.4.7-13 血清中 VEGF 濃度の要約統計量及びベースラインからの変化量（試験 19349、SAF）

		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	348.7659	228.1607	48.900	288.1000	1274.300						
	Week 24	68	478.0265	339.1179	78.200	375.5000	1515.900	68	119.4618	208.3826	-489.200	65.5000	765.100
	Week 52	53	483.2811	306.0323	82.800	460.9000	1548.200	53	97.2151	190.7087	-531.200	67.4000	730.100
	PREMATURE DISCONTINUATION	24	469.7250	393.6107	31.300	340.1000	1771.300	24	212.6708	348.4391	-156.800	99.9000	1424.100
	End of Follow-Up	76	304.4013	217.1415	31.300	230.6000	1071.400	76	-43.2461	121.2541	-462.900	-29.7500	228.100
Darbepoetin alfa (N=79)	Baseline	79	318.9810	216.6863	31.300	270.2000	1069.900						
	Week 24	74	374.0689	275.8602	36.600	299.1500	1427.900	74	51.2824	121.2160	-250.300	19.6500	450.800
	Week 52	65	319.4538	234.1565	31.300	242.0000	1219.000	65	-3.7446	89.7562	-290.700	0.0000	199.400
	PREMATURE DISCONTINUATION	12	349.8917	332.5654	31.400	225.0500	1009.600	12	65.1333	289.3504	-283.300	-31.4500	726.800
	End of Follow-Up	77	293.6597	217.6955	31.300	259.9000	1225.900	77	-23.5481	137.1700	-443.400	-21.7000	689.400
Total (N=161)	Baseline	161	334.1509	222.4110	31.300	278.4000	1274.300						
	Week 24	142	423.8514	311.0637	36.600	329.2500	1515.900	142	83.9317	171.4911	-489.200	41.9500	765.100
	Week 52	118	393.0373	279.8465	31.300	330.4500	1548.200	118	41.6017	152.0348	-531.200	21.0000	730.100
	PREMATURE DISCONTINUATION	36	429.7806	373.9692	31.300	332.2000	1771.300	36	163.4917	333.2749	-283.300	74.1500	1424.100
	End of Follow-Up	153	298.9954	216.7711	31.300	248.1000	1225.900	153	-33.3327	129.4604	-462.900	-25.0000	689.400

Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.5.6/1

表 2.7.4.7-14 血清中 VEGF 濃度の要約統計量及びベースラインからの変化量（試験 19350、SAF）

		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	341.3451	233.9752	31.300	290.0000	1032.500						
	Week 24	72	467.3958	333.4984	42.600	397.1000	1578.300	72	118.5750	212.2785	-247.700	70.3000	1175.300
	Week 52	57	436.7053	283.4083	39.100	410.9000	1411.100	57	93.5491	157.2716	-354.300	86.9000	560.200
	PREMATURE DISCONTINUATION	22	518.6364	442.9860	31.300	461.7500	1866.100	22	196.0136	321.2940	-107.800	136.2000	1268.600
	End of Follow-Up	76	328.4697	248.3285	31.300	264.5500	1333.100	76	-0.6184	89.4804	-219.800	0.3500	386.100
Darbepoetin alfa (N=82)	Baseline	82	350.9622	271.4309	31.300	267.8000	1515.200						
	Week 24	71	344.1239	273.6370	36.000	268.2000	1321.600	71	-13.2169	112.1901	-318.200	-14.5000	380.100
	Week 52	63	374.2365	291.9796	42.200	257.2000	1587.200	63	-4.2127	133.7894	-377.800	-10.5000	518.700
	PREMATURE DISCONTINUATION	17	307.5765	208.2526	64.000	236.5000	735.000	17	26.7706	98.2774	-159.500	24.5000	208.900
	End of Follow-Up	79	359.4076	304.7011	31.300	264.0000	1582.400	79	5.9253	178.2803	-405.800	-6.4000	979.900
Total (N=164)	Baseline	164	346.1537	252.6636	31.300	282.6500	1515.200						
	Week 24	143	406.1909	310.3988	36.000	343.5000	1578.300	143	53.1399	181.9571	-318.200	12.0000	1175.300
	Week 52	120	403.9092	288.4374	39.100	351.3500	1587.200	120	42.2242	152.8690	-377.800	27.4000	560.200
	PREMATURE DISCONTINUATION	39	426.6359	371.4148	31.300	347.3000	1866.100	39	122.2410	261.4254	-159.500	73.3000	1268.600
	End of Follow-Up	155	344.2381	278.0246	31.300	264.3000	1582.400	155	2.7168	141.4514	-405.800	-4.1000	979.900

Source: 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.5.6/1

表 2.7.4.7-15 血清中 VEGF 濃度の要約統計量及びベースラインからの変化量（試験 19351、SAF）

		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=25)	Baseline	25	322.2800	194.2580	92.300	276.8000	864.700						
	Week 24	18	424.1444	319.4595	31.300	402.1500	1352.800	18	101.3389	180.6211	-245.500	84.8500	488.100
	PREMATURE DISCONTINUATION	7	490.6571	329.4271	183.900	501.3000	1137.500	7	169.7286	246.5708	-5.800	85.6000	708.200
	End of Follow-Up	25	347.2600	256.3612	82.900	270.8000	1173.400	25	24.9800	177.5224	-195.400	-19.8000	744.100

Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.5.3/1

表 2.7.4.7-16 血清中 VEGF 濃度の要約統計量及びベースラインからの変化量（試験 19352、SAF）

		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	341.2033	221.4782	31.300	305.7000	1290.400						
	Week 36	123	431.0488	269.5011	56.200	367.6000	1505.800	123	94.2650	157.8357	-219.600	66.6000	712.700
	Week 52	115	386.4939	271.8121	31.300	313.9000	1327.700	115	55.6957	174.0946	-345.200	18.2000	839.500
	PREMATURE DISCONTINUATION	36	469.3694	332.6988	31.300	398.8000	1651.500	36	95.4806	193.3192	-441.100	81.3000	535.100
	End of Follow-Up	151	312.2318	194.5534	31.300	296.7000	931.700	151	-28.8397	144.5347	-714.000	-31.4000	570.400
Darbepoetin alfa (N=76)	Baseline	76	329.3395	195.1099	31.300	273.7500	1015.500						
	Week 36	67	340.0731	223.8013	60.500	280.9000	1223.300	67	5.0821	105.2599	-213.900	0.2000	390.900
	Week 52	65	288.9092	193.7920	31.300	231.9000	956.700	65	-37.1077	118.0936	-374.800	-32.4000	305.600
	PREMATURE DISCONTINUATION	9	439.4778	406.2901	170.700	275.3000	1431.700	9	77.0556	148.2974	-83.100	75.8000	416.200
	End of Follow-Up	74	299.2176	191.6014	34.400	277.1500	970.500	74	-31.2270	121.0393	-647.400	-29.2000	191.500
Total (N=229)	Baseline	229	337.2659	212.7331	31.300	301.7000	1290.400						
	Week 36	190	398.9679	257.4364	56.200	341.8000	1505.800	190	62.8163	147.5642	-219.600	38.3000	712.700
	Week 52	180	351.2550	250.3799	31.300	274.3000	1327.700	180	22.1833	162.1336	-374.800	-1.5500	839.500
	PREMATURE DISCONTINUATION	45	463.3911	343.8123	31.300	339.0000	1651.500	45	91.7956	183.7991	-441.100	78.2000	535.100
	End of Follow-Up	225	307.9516	193.2566	31.300	289.5000	970.500	225	-29.6249	136.9846	-714.000	-31.4000	570.400

Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.5.3/1

表 2.7.4.7-17 血清中 VEGF 濃度の要約統計量及びベースラインからの変化量（試験 19353、SAF）

		Value at visit						Change from Baseline at visit					
Actual treatment	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Pre-treatment with ESAs in Molidustat group (N=49)	Baseline	49	318.7796	203.4624	39.900	292.3000	744.300						
	Week 36	34	602.8882	405.8114	146.300	457.2000	1693.500	34	260.5588	302.2122	-149.600	174.8000	1481.000
	PREMATURE DISCONTINUATION	15	477.8067	404.3548	61.900	298.3000	1406.600	15	212.4067	326.7252	-55.700	100.9000	1072.100
	End of Follow-Up	48	340.6833	227.4649	38.500	285.9000	946.800	48	20.2375	141.7566	-238.100	11.7500	464.200
Untreated with ESAs in Molidustat group (N=2)	Baseline	2	102.9000	45.6791	70.600	102.9000	135.200						
	Week 36	2	143.9500	37.6888	117.300	143.9500	170.600	2	41.0500	7.9903	35.400	41.0500	46.700
	End of Follow-Up	2	95.8500	39.5273	67.900	95.8500	123.800	2	-7.0500	6.1518	-11.400	-7.0500	-2.700
Total (N=51)	Baseline	51	310.3137	203.8967	39.900	272.5000	744.300						
	Week 36	36	577.3917	408.2647	117.300	406.7000	1693.500	36	248.3639	297.8514	-149.600	172.7000	1481.000
	PREMATURE DISCONTINUATION	15	477.8067	404.3548	61.900	298.3000	1406.600	15	212.4067	326.7252	-55.700	100.9000	1072.100
	End of Follow-Up	50	330.8900	228.0551	38.500	276.9500	946.800	50	19.1460	138.9413	-238.100	7.3000	464.200

Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.5.3/1

2.7.4.7.2　叙述

[redacted]

[redacted]

2.7.5　参考文献

2.7 臨床概要における参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法；「参考文献一覧」の項

2.7.2 臨床薬理試験；「参考文献一覧」の項

2.7.3 臨床的有効性；「参考文献一覧」の項

2.7.4 臨床的安全性；「参考文献一覧」の項