2.7.6 個々の試験のまとめの目次

CTD 項番号	項題名
2.7.6.1	【国外試験】健康被験者を対象とした絶対的バイオアベイラビリティ試験：試験 15556（報告書番号 PH-38410）
2.7.6.2	【国外試験】健康被験者を対象とした経口液剤に対する 5mg IR 錠及び 20mg IR 錠の相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験：試験 14632（報告書番号 PH-36657）
2.7.6.3	【国外試験】健康被験者を対象とした 20mg IR 錠に対する 25mg IR 錠及び 75mg IR 錠の相対的バイオアベイラビリティ及び用量比例性試験：試験 16500（報告書番号 PH-37794）
2.7.6.4	【国外試験】健康被験者を対象とした原薬含有率の異なるモリデュスタット錠を比較する相対的バイオアベイラビリティ試験：試験 17766（報告書番号 PH-39180）
2.7.6.5	【国内試験】日本人健康被験者を対象とした含量が異なる製剤間の生物学的同等性及び市販予定製剤の食事の影響試験：試験 19405（報告書番号 PH-40791）
2.7.6.6	【国外試験】健康被験者を対象とした経口液剤による単回経口投与用量漸増試験：試験 14626（報告書番号 PH-36702）
2.7.6.7	【国外試験】健康被験者を対象とした錠剤による単回経口投与用量漸増試験：試験 15558（報告書番号 PH-37401）
2.7.6.8	【国外試験】健康被験者を対象とした単回及び反復投与用量漸増試験：試験 15512（報告書番号 PH-36800）
2.7.6.9	【国外試験】健康被験者を対象とした単回及び反復経口投与用量漸増試験：試験 16382（報告書番号 PH-37541）
2.7.6.10	【国外試験】健康被験者を対象とした［^{14}C］標識体によるマスバランス試験：試験 14635（報告書番号 PH-37534）
2.7.6.11	【国内試験】日本人健康被験者を対象とした単回及び反復経口投与用量漸増試験：試験 15408（報告書番号 PH-37536）
2.7.6.12	【国外試験】中国人健康被験者を対象とした単回投与用量漸増試験：試験 15352（報告書番号 A59513）
2.7.6.13	【国外試験】慢性腎臓病による腎性貧血患者を対象とした単回及び反復投与用量漸増試験：試験 14627（報告書番号 PH-38217）
2.7.6.14	【国外試験】慢性腎臓病（CKD）患者を対象とした用量漸増試験：試験 16370（報告書番号 PH-37531）
2.7.6.15	【国外試験】健康被験者を対象とした単回投与後の薬物動態に及ぼす年齢及び性別の影響試験：試験 14631（報告書番号 PH-37109）
2.7.6.16	【国外試験】肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験：試験 14634（報告書番号 PH-38274）

2.7.6 個々の試験のまとめの目次

CTD 項番号	項題名
2.7.6.17	【国外試験】腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験：試験 15557（報告書番号 PH-38275）
2.7.6.18	【国外試験】血液透析又は腹膜透析施行中の腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験：試験 17767（報告書番号 PH-39232）
2.7.6.19	【国外試験】健康被験者を対象とした制酸剤との薬物相互作用試験：試験 14628（報告書番号 A56808）
2.7.6.20	【国外試験】健康被験者を対象としたアタザナビル（UGT1A1 阻害薬）との薬物相互作用試験：試験 15748（報告書番号 PH-38988）
2.7.6.21	【国外試験】健康被験者を対象としたロスバスタチン（BCRP 基質）との薬物相互作用試験：試験 16555（報告書番号 PH-37839）
2.7.6.22	【国外試験】健康被験者を対象とした硫酸鉄（Ⅱ）及び酢酸カルシウムとの薬物相互作用試験：試験 16922（報告書番号 PH-38407）
2.7.6.23	【国外試験】健康被験者を対象とした硫酸鉄（Ⅱ）及び硫酸鉄（Ⅱ）グリシン製剤との薬物相互作用試験：試験 18046（報告書番号 PH-38909）
2.7.6.24	【国外試験】健康被験者を対象とした硫酸鉄（Ⅱ）製剤との薬物相互作用試験：試験 18047（報告書番号 PH-39075）
2.7.6.25	【国内試験】日本人健康被験者を対象とした QT/QTc 評価試験：試験 19408（報告書番号 PH-40297）
2.7.6.26	【国際共同治験】赤血球造血刺激因子製剤の治療を受けていない保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験 15141（報告書番号 PH-38680）
2.7.6.27	【国際共同試験】透析治療及び赤血球造血刺激因子製剤治療を受けている慢性腎臓病に伴う貧血を有する患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験 16208（報告書番号 PH-39007）
2.7.6.28	【国際共同試験】赤血球造血刺激因子製剤の治療中及び透析導入前の保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験 15261（報告書番号 PH-38998）
2.7.6.29	【国際共同試験】透析治療及び赤血球造血刺激因子製剤治療を受けている慢性腎臓病に伴う貧血を有する患者を対象とした長期継続第Ⅱ相試験：試験 16209（報告書番号 PH-39318）
2.7.6.30	【国際共同試験】保存期慢性腎臓病患者を対象とした長期継続第Ⅱ相試験：試験 15653（報告書番号 PH-39317）
2.7.6.31	【国内試験】赤血球造血刺激因子製剤治療を受けていない腎性貧血を合併した保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 19349（報告書番号 PH-40448、PH-41089）
2.7.6.32	【国内試験】赤血球造血刺激因子製剤にて治療中の腎性貧血を合併した保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 19350（報告書番号 PH-40449、PH-41298）
2.7.6.33	【国内試験】赤血球造血刺激因子製剤にて治療中の腎性貧血を合併した透析患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 19352（報告書番号 PH-40450、PH-41299）

2.7.6　個々の試験のまとめの目次

CTD 項番号	項題名
2.7.6.34	【国内試験】赤血球造血刺激因子製剤治療を受けていない腎性貧血を合併した透析患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 19351（報告書番号 PH-40447）
2.7.6.35	【国内試験】腎性貧血を合併した腹膜透析患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 19353（報告書番号 PH-40451）

2.7.6.1 【国外試験】健康被験者を対象とした絶対的バイオアベイラビリティ試験：試験15556（報告書番号 PH-38410）

参照項目：5.3.1.1.1 PH-38410

2.7.6.1.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、モリデュスタット 50mg 即放（IR）錠を単回経口投与したときのモリデュスタットの絶対的バイオアベイラビリティを静脈内投与と比較して評価する単施設、無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2014 年 4 月 24 日

最後の被験者の完了日： 2014 年 7 月 31 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- 30 分間静脈内投与と比較した 50mg IR 錠（25mg 錠×2）単回経口投与時のモリデュスタットの薬物動態及び絶対的バイオアベイラビリティの検討

副次目的

- モリデュスタットの安全性、忍容性、及び薬力学的作用の検討

試験方法：

本試験は、白人健康男性被験者を対象とした 2 パートからなる単施設、無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー、絶対的バイオアベイラビリティ試験である。

パート 1：本パートは、スクリーニング、治験薬投与のための入院（治験薬投与前日の夕方から投与 48 時間後まで）及びフォローアップ検査から構成された。非無作為化、並行群間、単回投与、用量漸増法にて、下表に示すようにモリデュスタット 3 用量（1、5 及び 25mg）を段階的に静脈内投与して、パート 2 での絶対的バイオアベイラビリティ試験における静脈内投与の用量を検討した。

Dose Step	Molidustat Dose	Amount, route of administration
1	1 mg	30 mL, iv-infusion (30 min)
2	5 mg[a]	30 mL, iv-infusion (30 min)
3	25 mg[b]	30 mL, iv-infusion (30 min)

a = The 2nd dose step might have been reduced to 2.5 mg according to the protocol.

b = The 3rd dose step was planned in the protocol with 10 mg molidustat with the option to be changed to 5 or 25 mg based on pharmacokinetics (PK), safety, and tolerability of the respective previous dose step. Based on this data, the dose in the 3rd dose step was determined to be 25 mg molidustat.

治験薬投与後の安全性評価に基づいて、次の用量への移行の可否を決定した。治験薬は一晩（10 時間以上）絶食の後、午前中に 30 分間かけて単回静脈内投与した。投与後 4 時間は絶食とした。

パート 2：本パートは、スクリーニング、2 回の治験薬投与のための入院（治験薬投与前日の夕方から投与 48 時間後まで）及びフォローアップ検査から構成された。無作為化、2 群 2 期クロスオーバー法にて、被験者を経口投与先行群及び静脈内投与先行群に無作為割付けしたのち、それぞれモリデュスタット錠 50mg を経口投与（25mg IR 錠×2）又はモリデュスタット静注剤 25mg（30mL）を 30 分間かけて静脈内投与した。静脈内投与の用量はパート 1 で得られた曝露量及び安全性データに基づいて設定した。2 回の治験薬投与の間に 96 時間以上のウォッシュアウト期間を設けた。治験薬は一晩（10 時間以上）絶食の後、午前中に投与した。投与後 4 時間は絶食とした。

試験スケジュールは 5.3.1.1.1 PH-38410/Table 7-5、7-6 及び 7-7 を参照。

薬物動態評価用試料中のモリデュスタット及び代謝物 M-1 の定量方法は、5.3.1.1.1 PH-38410/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

モリデュスタット静注剤：5mL 0.1%溶液（注射用生理食塩液で用時希釈して使用）

モリデュスタット錠：25mg IR 錠

用法・用量

パート 1：30 分間単回静脈内投与（1、5 及び 25mg/30mL）

パート 2：30 分間単回静脈内投与（25mg/30mL）及び単回経口投与（25mg IR 錠×2）

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～45 歳で体格指数（BMI）が 18～29.9kg/m^2 の白人健康男性。

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.1.1 PH-38410/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

モリデュスタット及び代謝物 M-1（N-グルクロン酸抱合体）

パート 1（モリデュスタット）

主要パラメータ：C_{max}/D、AUC/D

副次パラメータ：C_{max}、$C_{max,norm}$、AUC、AUC_{norm}、AUC(0-t_{last})、$t_{1/2}$、t_{max}、CL、V_{ss}、V_z

パート 2（モリデュスタット及び M-1）

主要パラメータ：C_{max}/D、AUC/D（モリデュスタット）

副次パラメータ：C_{max}/D、AUC/D（M-1）

静脈内投与：C_{max}、$C_{max,norm}$、AUC、AUC_{norm}、AUC(0-t_{last})、$t_{1/2}$、t_{max}、CL、V_{ss}、V_z、MRT_{iv}

経口投与：C_{max}、$C_{max,norm}$、AUC、AUC_{norm}、AUC(0-t_{last})、$t_{1/2}$、t_{max}、CL/F、V_z/F、MRT

静脈内投与及び経口投与：$A_{E,ur}$、%$A_{E,ur}$、$A_{E,ur}$(t_1-t_2)、%$A_{E,ur}$(t_1-t_2)、CL_R

その他のパラメータ：%AUC(t_{last}-∞)、points terminal

薬力学的作用の評価項目：

エリスロポエチン（EPO）：血清中濃度、C_{max}、t_{max}、AUC(0-24)

安全性の評価項目：

有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査

被験者数：

目標被験者数：

パート 1：12 例（各用量群 4 例）

パート 2：16 例

設定根拠：

本試験は探索的な試験であるため、統計学的な被験者数の設定は行わなかった。過去の経験から、各用量群の被験者数を上記のとおり設定することで、本試験の目的を達成できると判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、かつ少なくとも一つの妥当な

薬物動態プロファイルが得られたすべての被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、かつベースライン値及びベースライン値測定後に少なくとも 1 つの薬力学データが得られたすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

絶対的バイオアベイラビリティを評価するために、分散分析（ANOVA）により探索的に解析した。パート 2 で得られたモリデュスタットの AUC/D 及び C_{max}/D の対数値を、投与順序、投与順序内の被験者、投与期及び投与方法を要因とした ANOVA により解析し、静脈内投与に対する経口投与の幾何平均比（経口投与／静脈内投与）の点推定値及び 90%信頼区間（CI）を算出した。検証的な統計解析は実施しなかった。

薬力学的作用の解析

EPO は、絶対値及びベースライン値からの差より算出した AUC(0-24)、並びに絶対値、ベースライン値からの差及びベースライン値に対する比より算出した C_{max} で評価した。

安全性の解析

25mg 静脈内投与はパート 1 及びパート 2 を併合して解析した。治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬の初回投与後から最終投与 30 日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.17.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.1.2 成績

2.7.6.1.2.1 試験対象集団

2.7.6.1.2.1.1 被験者の内訳

パート 1

同意取得した 16 例をスクリーニングし、4 例が不適格となった。各用量に 4 例、12 例に治験薬を投与し、全 12 例が試験を完了した（5.3.1.1.1 PH-38410/Table 14.1/1、14.1/3、14.1/4、14.1/8、14.1/9）。

パート 2

スクリーニングした 25 例のうち 9 例が不適格となり、16 例を無作為割付けし治験薬を投与した。全 16 例が試験を完了した（5.3.1.1.1 PH-38410/Table 14.1/3、14.1/4、14.1/6、14.1/7、14.1/8、14.1/9）。

2.7.6.1.2.1.2 解析対象集団

パート 1 で治験薬を投与された全 12 例、及びパート 2 で無作為割付けされた全 16 例を SAF、PDS 及び PKS とした（5.3.1.1.1 PH-38410/Table 14.1/1）。

2.7.6.1.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

被験者の人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1 被験者の人口統計学的及びベースラインの特性（パート 1 及びパート 2）（SAF、N＝28）

		Part 1			Part 2	Total
		1 mg iv n=4 (100%)	5 mg iv n=4 (100%)	25 mg iv n=4 (100%)	25 mg iv vs 50 mg po n=16 (100%)	N=28 (100%)
Sex	Male	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	16 (100.0%)	28 (100.0%)
Race	White	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	16 (100.0%)	28 (100.0%)
Age [Years]	Mean	34.5	40.5	31.5	31.4	33.1
	SD	6.6	2.5	11.2	8.0	8.1
	Min	27	37	20	18	18
	Max	43	43	43	43	43
Weight [kg]	Mean	79.1	75.7	83.5	84.8	82.5
	SD	9.5	8.8	5.2	6.1	7.4
	Min	67	68	79	76	67
	Max	87	88	91	95	95
Height [cm]	Mean	179.3	176.3	181.5	182.1	180.8
	SD	8.5	6.7	5.0	4.1	5.5
	Min	172	170	176	177	170
	Max	191	182	188	189	191
Body Mass Index [kg/m^2]	Mean	24.70	24.35	25.40	25.61	25.27
	SD	3.53	2.52	2.13	2.27	2.39
	Min	20.9	21.4	22.8	21.3	20.9
	Max	28.4	26.5	28.0	29.7	29.7

SD: standard deviation

Source:5.3.1.1.1 PH-38410/Tables 14.1/11, 14.1/12

2.7.6.1.2.2 薬物動態の結果

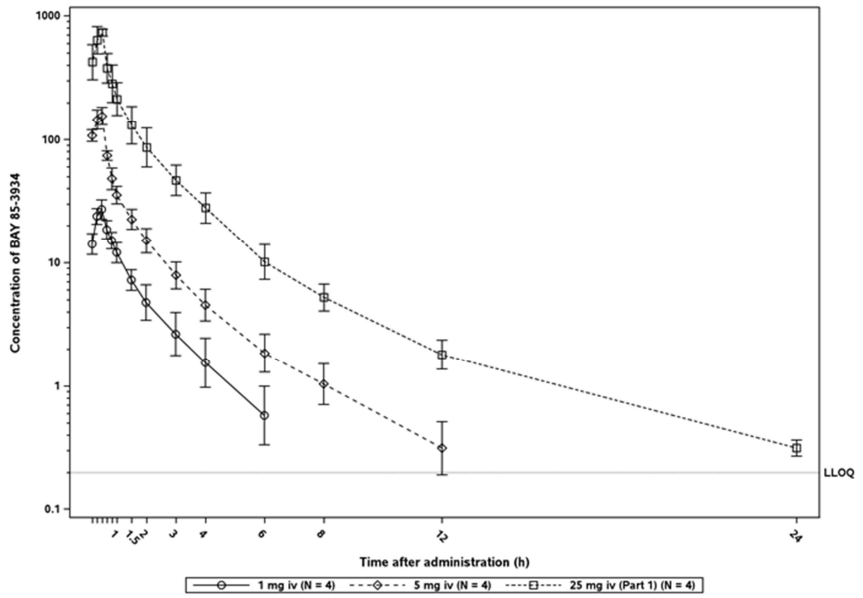
2.7.6.1.2.2.1 血漿中濃度

2.7.6.1.2.2.1.1 モリデュスタット

パート 1

モリデュスタットを単回静脈内投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.6.1-1 に示す。

モリデュスタットの各用量群における血漿中濃度推移はほぼ同様であり、投与量に依存して上昇した。モリデュスタットの血漿中濃度は、静脈内投与終了時点でピークに到達し、その後二相性に消失した。



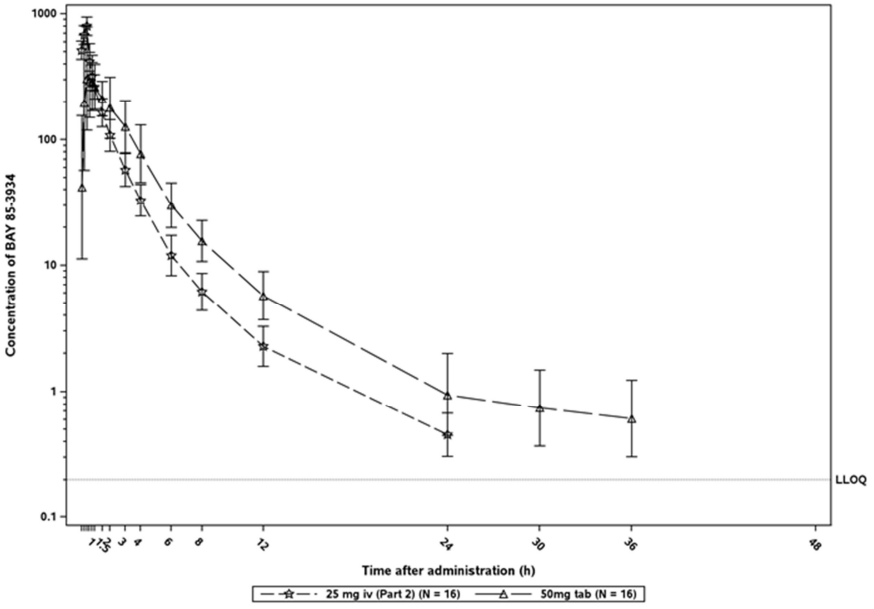
BAY 85-3934: Molidustat, LLOQ: lower limit of quantification

Source: 5.3.1.1.1 PH-38410/Figure 14.4/1

図 2.7.6.1-1 モリデュスタットを単回静脈内投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝12）

パート 2

モリデュスタット 25mg を単回静脈内投与及び 50mg（25mg IR 錠×2）を単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.6.1-2 に示す。



BAY 85-3934: Molidustat, LLOQ: lower limit of quantification

Source: 5.3.1.1.1 PH-38410/Figure 14.4/1

図 2.7.6.1-2 モリデュスタットを単回静脈内投与及び単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝16）

経口投与及び静脈内投与後の血漿中モリデュスタット濃度推移は、投与後初期は異なっていたが、投与約 3 時間以降は同様に推移し、投与経路による違いはみられなかった（5.3.1.1.1 PH-38410/Table 14.4/1）。

血漿中濃度（幾何平均値）が最高値に到達する時間は、いずれの投与経路でもほぼ同様であり、投与後 30 分であった。

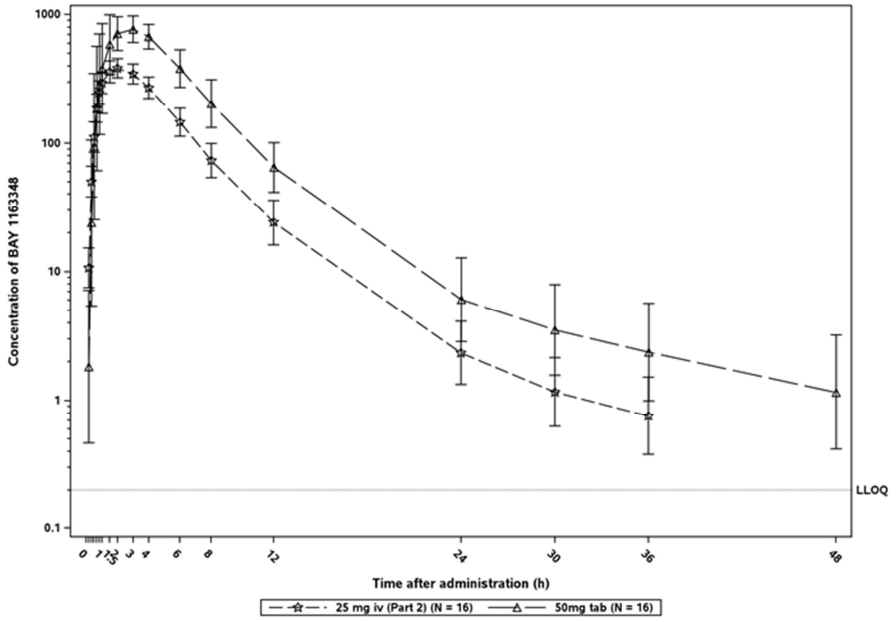
2.7.6.1.2.2.1.2 M-1

パート 2

モリデュスタット 25mg を単回静脈内投与及び 50mg（25mg IR 錠×2）を単回経口投与したときの血漿中 M-1 濃度推移を図 2.7.6.1-3 に示す。

M-1 の生成は、経口及び静脈内投与のいずれにおいても速やかで、血漿中濃度は、いずれの投与経路においても投与 3 時間後までに C_{max} に到達した。モリデュスタット 50mg 経口投与後の M-1 の C_{max} は、25mg 静脈内投与後に比べ約 2 倍を示した。経口及び静脈内投与後の血漿中 M-1 濃度は、C_{max} 以降の消失相では、36 時間まで平行に推移した。

経口及び静脈内投与後の M-1 の血漿中濃度推移は、投与経路による違いはみられなかった。



BAY 1163348: M-1, LLOQ: lower limit of quantification

Source: 5.3.1.1.1 PH-38410/Figure 14.4/2

図 2.7.6.1-3 モリデュスタットを単回静脈内投与及び単回経口投与したときの血漿中 M-1 濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝16）

2.7.6.1.2.2.2 薬物動態パラメータ

2.7.6.1.2.2.2.1 モリデュスタット

モリデュスタット 1、5 及び 25mg を静脈内投与（パート１）、並びに 25mg を静脈内投与及び 50mg（25mg IR 錠×2）を経口投与（パート 2）したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-2 に示す。

表 2.7.6.1-2 モリデュスタットを静脈内投与及び経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／CV%（範囲）、PKS、N＝12（パート 1）、N＝16（パート 2）〕

		Molidustat				
Parameter	Unit	1 mg iv n=4	5 mg iv n=4	25 mg iv part 1 n=4	25 mg iv part 2 n=16	50 mg tab part 2 n=16
AUC	µg·h/L	34.5/15.2 (30.0-41.3)	145/15.3 (125-172)	750/17.7 (593-889)	871/17.7 (648-1190)	1030/23.9 (584-1540)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	33.8/15.3 (29.4-40.7)	144/14.9 (125-169)	748/17.7 (591-887)	868/17.7 (644-1180)	1020/23.4 (581-1490)
AUC/D	h/L·10^{-3}	34.5/15.2 (30.0-41.3)	29.0/15.3 (25.1-34.4)	30.0/17.7 (23.7-35.6)	34.8/17.7 (25.9-47.5)	20.6/23.9 (11.7-30.8)
AUC_{norm}	kg·h/L	2.72/4.04 (2.58-2.84)	2.18/17.4 (1.69-2.44)	2.50/23.3 (1.88-3.23)	2.95/18.8 (2.03-4.49)	1.74/24.4 (0.916-2.44)
C_{max}	µg/L	27.4/18.3 (22.3-34.2)	158/15.3 (137-194)	748/9.52 (675-839)	798/16.9 (637-1100)	503/54.2 (191-916)
C_{max}/D	/L·10^{-3}	27.4/18.3 (22.3-34.2)	31.5/15.3 (27.5-38.8)	29.9/9.52 (27.0-33.6)	31.9/16.9 (25.5-43.9)	10.1/54.2 (3.81-18.3)
$C_{max,norm}$	kg/L	2.15/28.1 (1.70-2.95)	2.37/17.3 (1.86-2.76)	2.50/15.4 (2.17-3.05)	2.70/20.6 (1.94-4.15)	0.851/55.4 (0.299-1.59)
$t_{1/2}$	h	1.34/14.9 (1.17-1.65)	2.33/19.5 (1.93-3.00)	4.01/6.51 (3.68-4.28)	4.81/53.2 (2.15-15.0)	10.1/85.4 (2.81-31.3)
t_{max}[a]	H	0.500 (0.367-0.500)	0.417 (0.333-0.517)	0.500 (0.333-0.500)	0.500 (0.333-0.517)	0.583 (0.333-3.00)
CL	L/H	28.9/15.2 (24.2-33.4)	34.5/15.3 (29.1-39.9)	33.3/17.7 (28.1/42.2)	28.7/17.7 (21.0-38.6)	
CL/F	L/h					48.6/23.9 (32.5-85.7)
V_z	L	56.1/12.8 (47.2-63.9)	116/19.0 (88.4-136)	193/23.2 (160-260)	199/51.3 (68.3-512)	
V_z/F	L					707/80.2 (147-1840)
MRT_{iv}	hours				1.63/23.2 (1.18-2.84)	
MRT	hours					3.92/38.0 (2.22-7.59)
Vss	L	39.3/14.5 (34.5-48.2)	42.6/7.15 (38.7-45.5)	50.0/14.5 (44.1-57.7)	46.9/20.8 (27.2-67.3)	
$\%A_{E,ur}$[b]	%				6.25/4.91 (0.714-18.2)	4.10/3.05 (0.374-10.6)
CL_R	L/h				1.30/127 (0.150-4.52)	1.45/113 (0.205-4.87)

Source: 5.3.1.1.1 PH-38410/Table 14.4/7, 14.4/11, 14.4/13, 14.4/15

[a] median and range

[b] arithm. mean/SD and range

経口投与後の t_{max}（中央値）は約 0.6 時間であり、モリデュスタットの吸収は速やかであった。

静脈内投与後のモリデュスタットの C_{max}（幾何平均値）は、ばらつきも小さく、投与量に依存して上昇した。モリデュスタットの C_{max} は投与経路により異なり、経口投与後の C_{max}/D は静脈内投与後の C_{max}/D に比べ小さかった。

静脈内投与後のモリデュスタットの AUC（幾何平均値）は、ばらつきも小さく、投与量に依存して増加した。AUC/D 及び AUC_{norm} は、いずれの投与量においても同様であった。静脈内投与と経口投与を比較すると、経口投与でわずかに小さかった。

静脈内投与後の終末相における消失半減期（$t_{1/2}$）は、投与量に依存して長くなり、モリデュスタット 50mg の経口投与後の $t_{1/2}$ は 10.1 時間と長くなった。これらは、低用量投与時に比べ高用量投与時では、$t_{1/2}$ を算出する終末相において血漿中濃度が定量下限（LLOQ）を上回る期間がより長かったことによると考えられた。

CL、V_{ss}、V_z 及び MRT_{iv} は静脈内投与群でのみ算出した。CL には投与量による違いは認められなかった。V_{ss} は高用量群においてわずかに大きく、V_z は高用量群において大きかった。V_z 及び V_{ss} に用量依存性がみられたが、その原因の一つとして、分布容積が $t_{1/2}$ に関連するパラメータであるため、$t_{1/2}$ を算出する終末相の違いが関係している可能性が考えられた。

尿中排泄に関連する薬物動態パラメータは、パート 2 のみで解析した。CL_R は 25mg 静脈内投与時と 50mg 経口投与時で同様であった。

2.7.6.1.2.2.2.2 M-1

モリデュスタット 25mg を静脈内投与及び 50mg（25mg IR 錠×2）を経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-3 に示す。

表 2.7.6.1-3 モリデュスタットを静脈内投与及び経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／CV%（範囲）、PKS、N＝16〕

Parameter	Unit	25 mg iv part 2 n=16	50 mg tab part 2 n=16
AUC	µg·h/L	2110/19.0 (1440-2750)	4920/16.3 (3610-6230)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	2100/18.9 (1440-2740)	4880/16.0 (3610-6060)
AUC/D	h/L·10^{-3}	54.1/19.0 (37.0-70.4)	63.0/16.3 (46.3-79.8)
AUC_{norm}	kg·h/L	4.58/21.1 (3.20-6.65)	5.33/19.3 (4.01-7.42)
C_{max}	µg/L	393/17.0 (295-528)	868/16.5 (654-1120)
C_{max}/D	/L·10^{-3}	10.1/17.0 (7.57-13.5)	11.1/16.5 (8.38-14.4)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.853/19.9 (0.636-1.28)	0.941/19.7 (0.637-1.28)
$t_{1/2}$	H	7.95/64.9 (3.47-26.9)	11.1/59.4 (4.23-24.6)
MR		1.55/18.3 (0.922-1.91)	3.07/26.7 (1.68-4.75)
t_{max}[a]	h	2.00 (1.50-3.00)	3.00 (1.50-4.02)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	55.7/8.04 (42.4-70.1)	55.1/12.2 (27.9-81.1)
CL_R	L/h	10.2/17.4 (8.09-15.6)	8.59/24.5 (5.07-12.5)

MR: metabolic ratio

[a] median and range, [b] arithm. mean/SD and range

Source: 5.3.1.1.1 PH-38410/Table 14.4/8, 14.4/12, 14.4/14, 14.4/19, 14.4/16

C_{max}/D 及び AUC/D に、投与経路による違いはみられなかった。$C_{max,norm}$ 及び AUC_{norm} にも、C_{max}/D 及び AUC/D と同様、投与量及び投与経路による明らかな違いはみられなかった。

血漿中 M-1 は、経口投与後に比べ静脈内投与後でわずかに速く消失した。

経口及び静脈内投与後の M-1 の尿中排泄率（算術平均値）は投与量の約 55%と同様で、投与経路の影響を受けなかった。投与されたモリデュスタットの大部分が尿中に M-1 として排泄されていることから、M-1 への代謝がモリデュスタットの主たる消失経路であると考えられた。CL_R はいずれの投与経路でも同様であった。

AUC に基づく metabolic ratio（M-1／未変化体）は、静脈内投与後で 1.55、経口投与後で 3.07 であった。

2.7.6.1.2.2.3 統計学的評価

ANOVA の結果に基づく主要パラメータの幾何平均比（経口投与／静脈内投与）の点推定値とその両側 90%CI を表 2.7.6.1-4 に示す。

静脈内投与後に対する経口投与後の AUC/D の幾何平均比の点推定値より、IR 錠の絶対的バイオアベイラビリティは 59.0%であることが示された。

経口投与後の C_{max}/D は、静脈内投与後の 31.6%であった。

表 2.7.6.1-4 モリデュスタットを静脈内投与及び経口投与したときの主要パラメータの幾何平均比（経口投与／静脈内投与）の点推定値とその両側 90%CI（PKS、N＝16）

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

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

2.7.6.1.2.3 薬力学的作用の結果

2.7.6.1.2.3.1 エリスロポエチン

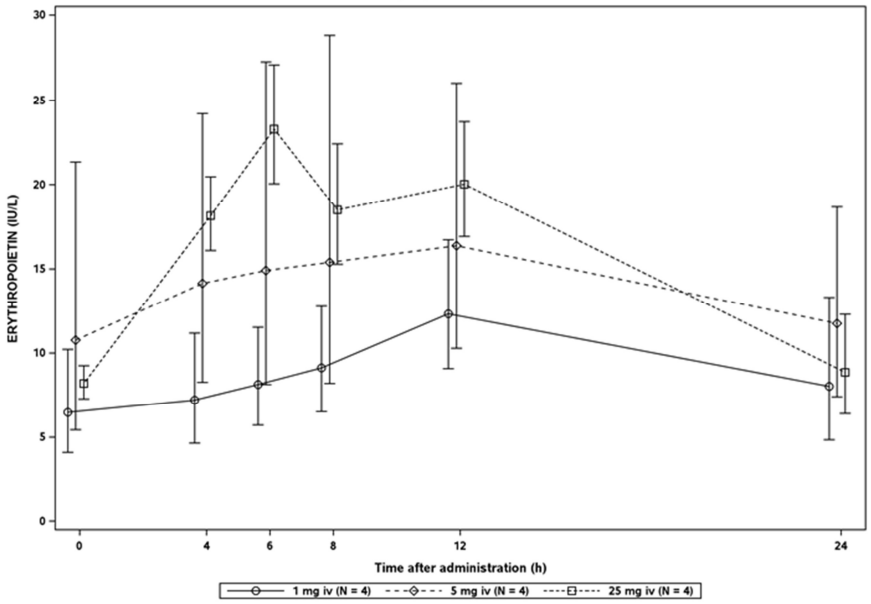
<u>パート 1</u>

モリデュスタットを単回静脈内投与したときの血清中 EPO 濃度推移を図 2.7.6.1-4 に示す。

血清中 EPO 濃度（幾何平均値）は、静脈内投与後 6～12 時間で最高濃度に到達し、投与 24 時間後にベースライン値付近まで低下した。

モリデュスタットを単回静脈内投与したときの血清中 EPO の C_{max}、AUC(0-24)及び t_{max} を表 2.7.6.1-5 に示す。

モリデュスタット 1 及び 5mg を静脈内投与したときの C_{max} は、ベースライン値からの差及びベースライン値に対する比、いずれについても同様の値を示した。25mg 静脈内投与の場合の C_{max} は、1 及び 5mg 投与より高値を示した。EPO のベースライン値からの差より求めた AUC(0-24)（幾何平均値）は、モリデュスタット 1mg 投与時（67.4Ia·h）より 5mg 投与時（72.4IU/L·h）でわずかに大きく、25mg 投与時では高値（195IU/L·h）を示した。



Source: 5.3.1.1.1 PH-38410/Figure 14.2.1/1

図 2.7.6.1-4 モリデュスタットを単回静脈内投与したときの血清中 EPO 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、PDS、N＝12）

表 2.7.6.1-5 モリデュスタットを単回静脈内投与したときの血清中 EPO の C_{max}、AUC(0-24)及び t_{max}（PDS、N＝12）

Parameter		n	Geo. mean /%CV	Arithm. mean ± SD	Range
C_{max}	Absolute concentration (IU/L)				
	1 mg iv	4	12.3/31.2	12.8±3.77	9.00–16.0
	5 mg iv	4	17.3/53.9	19.0±9.20	10.0–30.0
	25 mg iv part 1	4	24.1/13.4	24.3±3.10	20.0–27.0
	Difference-to-baseline (IU/L)				
	1 mg iv	4	5.62/23.8	5.75±1.50	5.00–8.00
	5 mg iv	4	6.05/30.7	6.25±1.71	4.00-8.00
	25 mg iv part 1	4	15.8/16.5	16.0±2.58	13.0-19.0
	Ratio-to-baseline				
	1 mg iv	4	1.90/18.9	1.93±0.336	1.45-2.25
	5 mg iv	4	1.61/22.4	1.64±0.382	1.35-2.17
	25 mg iv part 1	4	2.94/9.97	2.95±0.302	2.67-3.38
AUC(0-24)	Absolute concentrations (IU/L·h)				
	1 mg iv	4	226/37.3	237±81.6	149-322
	5 mg iv	4	344/54.4	379±192	208-626
	25 mg iv part 1	4	392/6.71	393±25.7	357-415
	Difference-to-baseline (IU/L·h)				
	1 mg iv	4	67.4/27.2	69.3±19.7	53.1-97.2
	5 mg iv	4	72.4/43.7	76.9±28.9	42.2-102
	25 mg iv part 1	4	195/2.95	195±5.74	189-201
t_{max}[a] (h)	1 mg iv	4	12.0	12.0-12.0	
	5 mg iv	4	8.00	6.00-12.0	
	25 mg iv part 1	4	6.00	6.00-12.0	

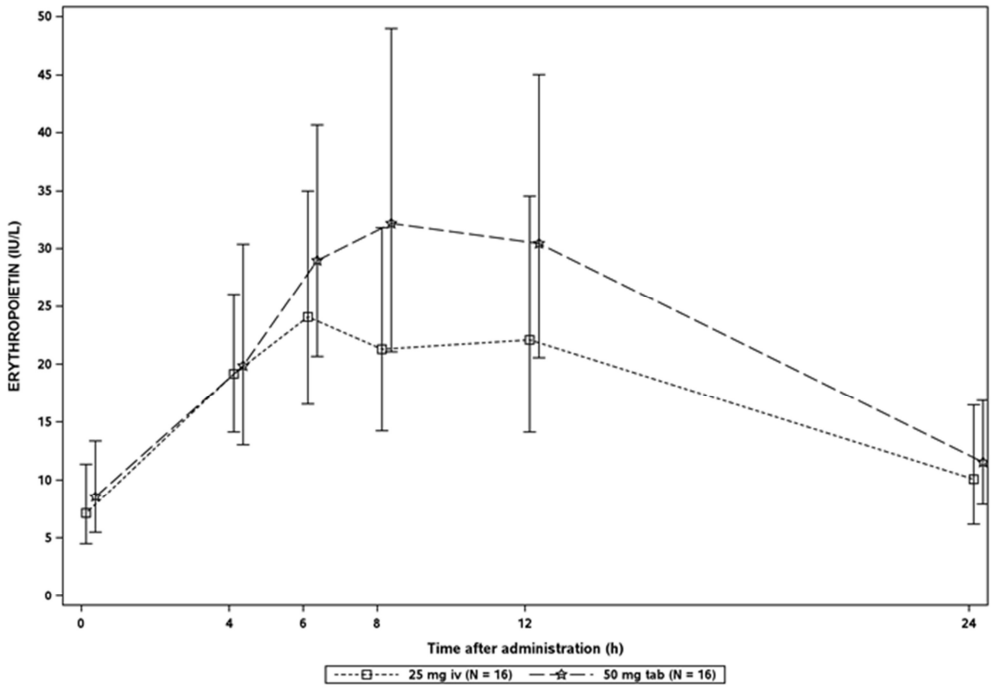
a median and range

Source: 5.3.1.1.1 PH-38410/Tables 14.2.1/4 - 14.2.1/7

パート 2

モリデュスタット 25mg を単回静脈内投与及び 50mg（25mg IR 錠×2）を単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移を図 2.7.6.1-5 に示す。

血清中 EPO 濃度（幾何平均値）は、静脈内投与の場合は投与 6 時間後、経口投与の場合は投与 8 時間後に最高濃度に到達した。その後減少したが、投与 24 時間後にはベースライン値よりわずかに高かった。



Source: 5.3.1.1.1 PH-38410/Figure 14.2.1/1

図 2.7.6.1-5 モリデュスタットを単回静脈内投与及び単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、PDS、N＝16）

モリデュスタット 25mg を単回静脈内投与及び 50mg（25mg IR 錠×2）を単回経口投与したときの血清中 EPO の C_{max}、AUC(0-24)及び t_{max} を表 2.7.6.1-6 に示す。

C_{max} の絶対値は 50mg 経口投与時で、25mg 静脈内投与時に比べ高値を示したが、ベースライン値からの差又はベースライン値に対する比ではその差は小さく、ベースライン値からの差に基づく C_{max}（幾何平均値）は 25.2IU/L（50mg 経口投与時）及び 17.7IU/L（25mg 静脈内投与時）、ベースライン値に対する比に基づく C_{max}（幾何平均値）は 4.02（50mg 経口投与時）及び 3.56（25mg 静脈内投与時）であった。

t_{max}（中央値）は、25mg 静脈内投与時では 7 時間、50mg 経口投与時では 8 時間であった。

AUC(0-24)は、25mg 静脈内投与時に比べ 50mg 経口投与時でわずかに高値を示した。ベースライン値からの差に基づく AUC(0-24)についても、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.1-6 モリデュスタットを単回静脈内投与及び単回経口投与したときの血清中 EPO の C_{max}、AUC(0-24)及び t_{max}（PDS、N＝16）

Parameter		n	Geo. mean /%CV	Arithm. mean ± SD	Range
C_{max}	Absolute concentration (IU/L)				
	25 mg iv	16	25.4/38.8	26.9±9.00	10.0-45.0
	50 mg IR tablet	16	34.4/35.6	36.3±12.2	17.0-66.0
	Difference-to-baseline (IU/L)				
	25 mg iv	16	17.7/44.6	19.2±7.88	8.00-35.0
	50 mg IR tablet	16	25.2/40.0	27.0±10.7	14.0-52.0
	Ratio-to-baseline				
	25 mg iv	16	3.56/38.4	3.82±1.70	2.29-8.75
	50 mg tab	16	4.02/34.9	4.24±.1.39	2.27-6.57
AUC(0-24)	Absolute concentrations (IU/L·h)				
	25 mg iv	16	427/41.2	455±157	154-774
	50 mg IR tablet	16	552/37.2	583±185	220-998
	Difference-to-baseline (IU/L·h)				
	25 mg iv	16	245/49.6	269±117	88.9-534
	50 mg IR tablet	16	332/45.0	360±140	136-662
t_{max} (h)[a]	25 mg iv	16	7.00	4.00-12.0	
	50 mg IR tablet	16	8.00	4.00-12.0	

a median and range

Source: 5.3.1.1.1 PH-38410/Tables 14.2.1/4 - 14.2.1/7

2.7.6.1.2.4 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.1-7 に示す。

表 2.7.6.1-7 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝28）

Primary System Organ Class Preferred Term MedDRA version 17.0	1 mg iv n=4 (100%)	5 mg iv n=4 (100%)	25 mg iv n=20 (100%)	50 mg IR tablet n=16 (100%)	Total N=28 (100%)
Number of subjects (%) with at least one TEAE	0	0	4 (20.0%)	1 (6.3%)	5 (17.9%)
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 (5.0%)	0	1 (3.6%)
Inflammation／炎症	0	0	1 (5.0%)	0	1 (3.6%)
Investigations／臨床検査	0	0	1 (5.0%)	0	1 (3.6%)
Lipase increased／リパーゼ増加	0	0	1 (5.0%)	0	1 (3.6%)
Nervous system disorders／神経系障害	0	0	2 (10.0%)	1 (6.3%)	3 (10.7%)
Headache／頭痛	0	0	2 (10.0%)	1 (6.3%)	3 (10.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (5.0%)	0	1 (3.6%)
Nasal congestion／鼻閉	0	0	1 (5.0%)	0	1 (3.6%)

Note: 1 mg, 5 mg and 25 mg molidustat iv were given as 30 min infusion

Source: 5.3.1.1.1 PH-38410/Table 14.3.1/4

全体で 28 例中 5 例（17.9%）に 1 件以上の TEAE が認められた。治験薬と関連がある TEAE は認められなかった（5.3.1.1.1 PH-38410/Table 14.3.1/6）。

すべての TEAE は軽度又は中等度であり、試験終了時までに回復した（5.3.1.1.1 PH-38410/Table 14.3.1/3、14.3.1/5）。2 例以上に認められた TEAE は頭痛（3 例、10.7%）のみであり、その他の TEAE はそれぞれ 1 例にのみ認められた。

死亡、重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE は認められなかった（5.3.1.1.1 PH-38410/Table 14.3.1/2、14.3.2/1、14.3.2/2、14.3.2/3）。

臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に、臨床的に意味のある時間依存的変化、投与量に依存した変化又は治験薬と関連のある変化は認められなかった。

2.7.6.1.3 結論

- モリデュスタット IR 錠の経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 59.0%であった。
- モリデュスタット静脈内投与後の CL は 28.7～34.5L/h であった。V_{ss}は 39.3～50.0L であった。V_zは投与量増加に伴い 56.1L から 199L に上昇したが、これは終末相における LLOQ を上回る濃度データが得られた期間の違いのためである。
- M-1 の C_{max}/D 及び AUC/D は静脈内投与後と経口投与後で同様であり、M-1 の曝露量は投与経路により、大きな影響を受けないことが示唆された。
- すべての投与群（1、5 及び 25mg の静脈内投与群、並びに 50mg 経口投与群）において、モリデュスタット投与後に血清中 EPO 濃度の上昇がみられ、投与後 6～12 時間で最高濃度に到達した。
- モリデュスタット静脈内投与後の血清中 EPO の C_{max}（幾何平均値）はベースライン値に比べ、1mg 投与で 1.90 倍、5mg 投与で 1.61 倍、25mg 投与で 2.94 倍に上昇した（パート 1）。
- 血清中 EPO 濃度は、25mg 静脈内投与時に比べ 50mg 経口投与時でわずかに高かった。ベースライン値に対する比の C_{max}（幾何平均値）は、経口投与時で 4.02、静脈内投与時で 3.56 であった。血清中 EPO 濃度のベースライン値からの差に基づく AUC(0-24)（幾何平均値）は、経口投与後で 332IU/L·h、静脈内投与後で 245IU/L·h であった。血清中 EPO 濃度上昇には、血漿中モリデュスタット濃度が関係していると考えられた。
- 健康被験者において、モリデュスタット 1～25mg を単回静脈内投与、及び 50mg を単回経口投与した際の忍容性は良好であった。

2.7.6.2 【国外試験】健康被験者を対象とした経口液剤に対する 5mg IR 錠及び 20mg IR 錠の相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験：試験 14632（報告書番号 PH-36657）

参照項目：5.3.1.2.1 PH-36657

2.7.6.2.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、モリデュスタット 5mg 即放（IR）錠（絶食下）及び 20mg IR 錠（絶食下及び食後）を単回経口投与したときのモリデュスタットの安全性、忍容性、薬力学的作用及び薬物動態をモリデュスタット 20mg 経口液剤（絶食下）を単回経口投与したときと比較して評価する無作為化、非盲検、4 群 4 期クロスオーバー、相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：	**開発のフェーズ**：**第 I 相**
最初の被験者の組入れ日：2010 年 10 月 26 日 最後の被験者の完了日： 2010 年 12 月 14 日	

目的：

主要目的

- モリデュスタット 5mg IR 錠（絶食下）及び 20mg IR 錠（絶食下及び食後）を単回経口投与したときと、モリデュスタット 20mg 経口液剤（絶食下）を単回投与したときの薬物動態の比較検討

副次目的

- モリデュスタットの安全性、忍容性及び薬力学的作用の検討

試験方法：

本試験は白人健康男性被験者を対象とした単施設、無作為化、非盲検、4 群 4 期クロスオーバー、相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験である。被験者を 4 つの投与順序のいずれかに無作為割付けし、以下の 4 つの用法・用量で治験薬を投与した。

- 投与方法 A：モリデュスタット 5mg IR 錠を絶食下（10 時間以上）で経口投与
- 投与方法 B：モリデュスタット 20mg IR 錠を絶食下（10 時間以上）で経口投与
- 投与方法 C：モリデュスタット 20mg IR 錠を高カロリー・高脂肪標準朝食の摂取開始 30 分後に経口投与
- 投与方法 D：モリデュスタット 20mg 経口液剤を絶食下（10 時間以上）で経口投与

スクリーニングは治験薬初回投与の約 2 週間前に実施した。被験者を各投与期の治験薬投与前日の夕方に実施医療機関に入院させ、第 0 日に治験薬を投与し、第 2 日の朝に退院させた。治験薬投与の間には、それぞれ 4 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。フォローアップ検査は、退院の約 7 日後に実施した。

投与方法 A、B 及び C では 240mL の水と共に経口投与、投与方法 D では 200mL の水と共に経口投与した。

試験スケジュールは 5.3.1.2.1 PH-36657/Figure 7-1 を参照。

薬物動態評価用試料中のモリデュスタットの定量方法は、5.3.1.2.1 PH-36657/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

モリデュスタット錠：5mg IR 錠及び 20mg IR 錠

モリデュスタット経口液剤：モリデュスタット原薬粉末をポリエチレングリコール希釈液に溶解した液剤

用法・用量

モリデュスタット 5mg IR 錠を経口投与

モリデュスタット 20mg IR 錠を経口投与

モリデュスタット経口液剤 20mg を経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～45 歳で体格指数（BMI）が 18～29.9kg/m^2 の白人健康男性。

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.1.2.1 PH-36657/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

モリデュスタット

主要パラメータ：C_{max}、C_{max}/D、AUC、AUC/D

副次パラメータ：$C_{max,norm}$、AUC_{norm}、$AUC(0-t_{last})$、$t_{1/2}$、t_{max}、MRT、CL/F、V_z/F

その他のパラメータ：$\%AUC(t_{last}-\infty)$、points terminal

薬力学的作用の評価項目：

血清中エリスロポエチン（EPO）、網状赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット：C_{max}、t_{max}、$AUC(0-t_{last})$

安全性の評価項目：

バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象

被験者数：

目標被験者数：

12 例

設定根拠：

本試験では、統計学的に正式な被験者数の設定を行わなかった。過去の経験から、被験者数を 12 例とすることで、本試験の目的を達成できると判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：投与順序に無作為割付けされ、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：投与順序に無作為割付けされ、4 つの投与方法すべてで妥当な薬物動態プロファイルが得られた被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：投与順序に無作為割付けされた被験者のうち、少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、ベースライン測定後少なくとも 1 つの薬力学データが得られたすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

モリデュスタットの AUC 及び C_{max} の対数値について、投与順序、投与順序内の被験者、投与期及び投与方法を要因とする分散分析（ANOVA）により解析し、AUC 及び C_{max} の幾何平均比〔投与方法 C／投与

方法 B（食事の影響）及び投与方法 B／投与方法 D（錠剤と経口液剤間の相対的バイオアベイラビリティ）〕の点推定値とその両側 90%信頼区間（CI）を探索的目的で算出した。

また、AUC/D 及び C_{max}/D について、同様の手順で幾何平均比〔投与方法 A／投与方法 B（錠剤間の相対的バイオアベイラビリティ）〕の点推定値とその両側 90%CI を探索的に算出した。検証的な統計解析は実施しなかった。

薬力学的作用の解析

薬力学的評価項目の C_{max} は絶対値、ベースライン値からの差及びベースライン値に対する比を用いて算出、t_{max} は絶対値を用いて算出した。EPO については、絶対値、ベースライン値からの差を用いて AUC(0-t_{last})も算出した。

EPO の AUC(0-t_{last})及びすべての薬力学的評価項目の C_{max} の対数値について、モリデュスタットと同様に ANOVA により解析し、薬力学パラメータの幾何平均比の点推定値とその両側 90%CI を探索的に算出し、食事の影響、錠剤と経口液剤の比較及び 5mg IR 錠と 20mg IR 錠の比較を行った。検証的な統計解析は実施しなかった。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬初回投与後から最終投与 7 日後までに発現したすべての有害事象と定義した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver. 13.1 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度、軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.2.2 成績

2.7.6.2.2.1 試験対象集団

2.7.6.2.2.1.1 被験者の内訳

適格とされた 12 例を、3 例ずつ 4 つの投与順序のいずれかに無作為割付けし、治験薬を投与した。治験を完了したのは 11 例であり、1 例は被験者の申し出により治験薬投与を中止した（5.3.1.2.1 PH-36657/Listing 16.2.1.2/1）。

2.7.6.2.2.1.2 解析対象集団

健康男性被験者 12 例に治験薬を投与し、そのすべてを SAF 及び PDS とした。試験を完了し、妥当な薬物動態プロファイルが得られた 11 例を PKS とした。

2.7.6.2.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

被験者の人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1 人口統計学的及びベースラインの特性（SAF、N＝12）

Demographic characteristic			Total N=12
Sex	Male	n (%)	12 (100%)
Race	White	n (%)	12 (100%)
Age (years)		Mean / SD	33.3 / 6.2
		Median	33.5
		Range	22.0 - 44.0
Weight (kg)		Mean / SD	79.1 / 11.3
		Median	80.5
		Range	61.0 - 99.0
Height (cm)		Mean / SD	179.6 / 6.8
		Median	179.0
		Range	170 - 194
BMI (kg/m^2)		Mean / SD	24.5 / 3.1
		Median	25.8
		Range	19.3 - 28.7

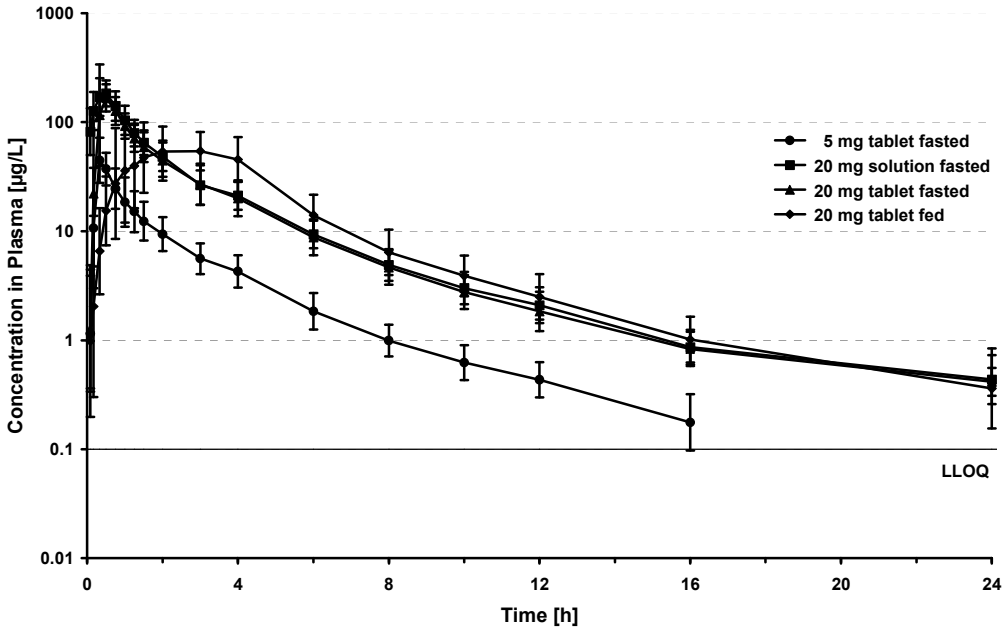
SD: standard deviation

Source: 5.3.1.2.1 PH-36657/Table 14.1/6

2.7.6.2.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.2.2.2.1 血漿中濃度

モリデュスタット 5mg IR 錠、20mg IR 錠（絶食下及び食後）及び 20mg 経口液剤（絶食下）を経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.6.2-1 に示す。



LLOQ: lower limit of quantification

Source: 5.3.1.2.1 PH-36657/Figure 9-5

図 2.7.6.2-1 モリデュスタット 5mg IR 錠（絶食下）、20mg IR 錠（絶食下及び食後）及び 20mg 経口液剤（絶食下）を経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝11）

2.7.6.2.2.2.2 薬物動態パラメータ

モリデュスタット 5mg IR 錠、20mg IR 錠（絶食下及び食後）及び 20mg 経口液剤（絶食下）を経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-2 に示す。

t_{max}（中央値）は、絶食下投与の場合はいずれの製剤でもほぼ同様であり、5mg IR 錠及び 20mg 経口液剤で 0.33 時間、20mg IR 錠で 0.5 時間であった。高脂肪食摂取後に 20mg IR 錠を投与した場合、t_{max} は延長し 3.0 時間であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は 5mg IR 錠投与時で 3.8 時間と最も短かった。モリデュスタット 20mg を錠剤又は液剤として絶食下又は食後に経口投与したとき、剤形（IR 錠又は経口液剤）及び食事条件（絶食下又は食後）に関係なく、$t_{1/2}$（幾何平均値）は 4.6～6.5 時間であった。

表 2.7.6.2-2 モリデュスタット 5mg IR 錠（絶食下）、20mg IR 錠（絶食下及び食後）及び 20mg 経口液剤（絶食下）を経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）、PKS、N＝11〕

Parameter	Unit	Molidustat 5 mg tablet fasted (n=11)	Molidustat 20 mg solution fasted (n=11)	Molidustat 20 mg tablet fed (n=11)	Molidustat 20 mg tablet fasted (n=11)
AUC	µg·h/L	65.98/33.97 (40.41 – 123.5)	345.3/23.99 (238.8 – 531.6)	306.7/27.78 (214.1 – 488.2)	305.4/25.39 (218.6 – 490.2)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.024/32.23 (0.6223 – 1.976)	1.340/25.61 (0.9552 – 2.127)	1.190/26.98 (0.8421 – 1.766)	1.185/23.19 (0.8799 – 1.961)
AUC/D	h/L	0.01320/33.97 (0.008082 – 0.02470)	0.01727/23.99 (0.01194 – 0.02658)	0.01534/27.78 (0.01071 – 0.02441)	0.01527/25.39 (0.01093 – 0.02451)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	65.00/34.05 (39.88 – 121.2)	341.9/23.91 (236.9 – 530.3)	304.2/27.66 (212.4 – 482.5)	302.2/25.60 (216.1 – 486.8)
C_{max}	µg/L	52.73/30.43 (36.77 – 89.23)	207.2/31.25 (141.5 – 362.7)	103.5/59.53 (55.81 – 381.7)	206.7/27.83 (127.8 – 312.4)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.8183/32.20 (0.4817 – 1.274)	0.8037/36.21 (0.4886 – 1.451)	0.4016/51.40 (0.2260 – 1.241)	0.8020/25.08 (0.5110 – 1.138)
C_{max}/D	1/L	0.01055/30.43 (0.007354 – 0.01785)	0.01036/31.25 (0.007076 – 0.01813)	0.005175/59.53 (0.002790 – 0.01908)	0.01034/27.83 (0.006388 – 0.01562)
t_{max}[a]	h	0.3333 (0.3333 –0.5000)	0.3333 (0.3333 –0.7500)	3.000 (0.7500 – 4.000)	0.500 (0.3333 – 2.000)
$t_{1/2}$	h	3.786/39.90 (2.002 – 7.117)	6.522/52.92 (4.523 – 21.30)	4.626/39.24 (2.113 – 10.05)	6.453/44.13 (4.202 – 17.09)
MRT	h	2.841/12.46 (2.390 – 3.456)	3.149/29.18 (2.355 – 6.896)	4.254/24.59 (3.138 – 7.134)	3.242/16.39 (2.486 – 4.440)
V_z/F	L	414.0/42.13 (193.1 – 746.7)	545.0/49.21 (317.7 – 1557)	435.2/29.09 (284.4 – 656.6)	609.8/56.27 (247.3 – 1662)
CL/F	L/h	75.79/33.97 (40.49 – 123.7)	57.92/23.99 (37.62 – 83.75)	65.21/27.78 (40.97 – 93.41)	65.50/25.39 (40.80 – 91.48)

a Median (range)

Source: 5.3.1.2.1 PH-36657/Table 14.4/2, 14.4/3

2.7.6.2.2.2.3 統計学的評価

モリデュスタット 5mg IR 錠、20mg IR 錠（絶食下及び食後）及び 20mg 経口液剤（絶食下）を経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータの幾何平均比（IR 錠／経口液剤、5mg IR 錠／20mg IR 錠、食後／絶食下）の点推定値及びその両側 90%CI を表 2.7.6.2-3 に示す。

モリデュスタット 20mg IR 錠の経口液剤に対する相対的バイオアベイラビリティは、AUC に基づくと 88%、C_{max} に基づくと 97%であった。

モリデュスタット 5mg IR 錠の 20mg IR 錠に対する相対的バイオアベイラビリティは、AUC/D に基づくと 87%、C_{max}/D に基づくと 104%であった。

高脂肪食摂取後にモリデュスタット 20mg IR 錠を経口投与したとき、モリデュスタットの AUC に食事による影響は認められなかった。モリデュスタット 20mg IR 錠の絶食下投与に対する食後投与時の相対的バイオアベイラビリティは、AUC で算出した場合 100%であったが、C_{max} では、食後投与により 50%の低下が認められた。

表 2.7.6.2-3 モリデュスタット 5mg IR 錠（絶食下）、20mg IR 錠（絶食下及び食後）及び 20mg 経口液剤（絶食下）を経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータの幾何平均比の点推定値及びその両側 90%CI（PKS、N＝11）

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

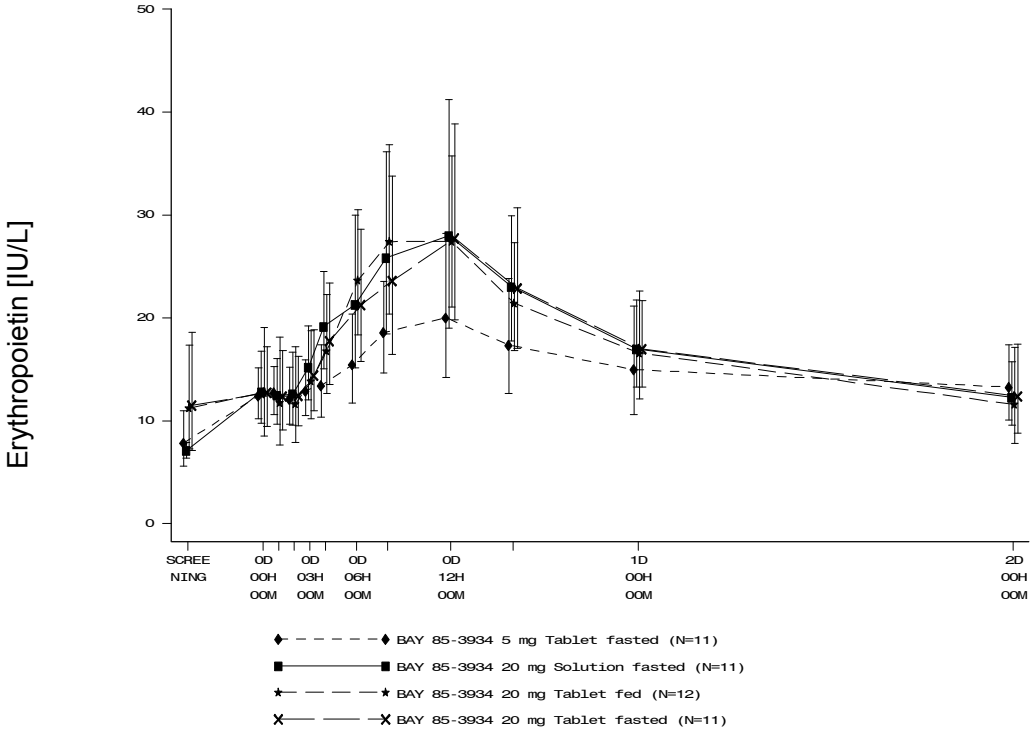
Source: 5.3.1.2.1 PH-36657/Table 14.4/7, 14.4/9, 14.4/10, 14.4/12

2.7.6.2.2.3 薬力学的作用の結果

2.7.6.2.2.3.1 エリスロポエチン

モリデュスタット 5mg IR 錠、20mg IR 錠（絶食下及び食後）及び 20mg 経口液剤（絶食下）を経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移を図 2.7.6.2-2 に、血清中 EPO の C_{max} 及び t_{max} をそれぞれ表 2.7.6.2-4 及び表 2.7.6.2-5 に示す。

血清中 EPO 濃度（幾何平均値）は、モリデュスタット投与から約 3 時間後に上昇し始め、投与 10～12 時間後に最高濃度に達し、投与 48 時間後にベースライン値まで低下した。絶食下で 5mg IR 錠を投与したときの C_{max} は 20.7IU/L であり、20mg 投与（IR 錠及び経口液剤）時の 27.9～28.6IU/L と比べて低かった。20mg 投与時では、剤形（IR 錠又は経口液剤）及び食事条件（絶食下又は食後）に関係なく、C_{max} は同様であった。



BAY 85-3934: Molidustat

Source: 5.3.1.2.1 PH-36657/Figure 9-1

図 2.7.6.2-2 モリデュスタット 5mg IR 錠（絶食下）、20mg IR 錠（絶食下及び食後）及び 20mg 経口液剤（絶食下）を経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、PDS、N＝12）

表 2.7.6.2-4 モリデュスタット 5mg IR 錠（絶食下）、20mg IR 錠（絶食下及び食後）及び 20mg 経口液剤（絶食下）を経口投与したときの血清中 EPO の C_{max}（PDS、N＝12）

Molidustat	n	Geometric mean / %CV (IU/L)	Range (IU/L)
5 mg tablet fasted	11	20.74 / 33.25	14.3 – 38.0
20 mg solution fasted	11	28.24 / 39.15	16.7 – 55.2
20 mg tablet fed	12	28.63 / 28.31	19.5 – 51.5
20 mg tablet fasted	11	27.87 / 33.97	17.6 – 51.4

Source: 5.3.1.2.1 PH-36657/Table 14.2/14

表 2.7.6.2-5 モリデュスタット 5mg IR 錠（絶食下）、20mg IR 錠（絶食下及び食後）及び 20mg 経口液剤（絶食下）を経口投与したときの血清中 EPO の t_{max}（PDS、N＝12）

Molidustat	n	Median (h)	Range (h)
5 mg tablet fasted	11	12	8 – 24
20 mg solution fasted	11	12	6 – 12
20 mg tablet fed	12	10	8 – 12
20 mg tablet fasted	11	12	3 – 12

Source: 5.3.1.2.1 PH-36657/Table 14.2/27

モリデュスタット 5mg IR 錠、20mg IR 錠（絶食下及び食後）及び 20mg 経口液剤（絶食下）を経口投与したときの血清中 EPO 濃度のベースライン値からの差より求めた AUC(0-t_{last})を表 2.7.6.2-6 に示す。

モリデュスタット 5mg IR 錠投与時のベースライン値からの差より求めた AUC(0-t_{last})は、20mg の錠剤又は経口液剤のいずれを投与したときと比べても約半分の値であった。

表 2.7.6.2-6 モリデュスタット 5mg IR 錠（絶食下）、20mg IR 錠（絶食下及び食後）及び 20mg 経口液剤（絶食下）を経口投与したときの血清中 EPO 濃度のベースライン値からの差より求めた AUC(0-t_{last})（PDS、N＝12）

Molidustat	n	Geometric mean / %CV (IU/L·h)	Range (IU/L·h)
5 mg tablet fasted	11	119.1 / 115.6	23.33 – 452.0
20 mg solution fasted	11	252.6 / 43.28	119.6 – 507.4
20 mg tablet fed	12	223.1 / 39.10	124.0 – 416.3
20 mg tablet fasted	11	207.8 / 115.2	15.69 – 440.0

Source: 5.3.1.2.1 PH-36657/Table 14.2/15

20mg IR 錠（絶食下及び食後）及び 20mg 経口液剤（絶食下）を経口投与したときの血清中 EPO 濃度のベースライン値からの差より求めた AUC(0-t_{last})及び C_{max}（ベースライン値に対する比）表 2.7.6.2-8 の幾何平均比の点推定値とその両側 90%CI を表 2.7.6.2-8 及び表 2.7.6.2-8 に示す。

信頼区間の幅が大きくなったのは、被験者の一人が 20mg IR 錠を絶食下で投与したとき、血清中 EPO 濃度の上昇がみられなかったことによるものと考えられた。

表 2.7.6.2-7 モリデュスタット 20mg IR 錠（絶食下及び食後）及び 20mg 経口液剤（絶食下）を経口投与したときの血清中 EPO 濃度のベースライン値からの差より求めた AUC(0-t_{last})の幾何平均比の点推定値とその両側 90%CI（PDS、N＝12）

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

Source: 5.3.1.2.1 PH-36657/Table 14.2/47

表 2.7.6.2-8 モリデュスタット 20mg IR 錠（絶食下及び食後）及び 20mg 経口液剤（絶食下）を経口投与したときの血清中 EPO の C_{max}（ベースライン値に対する比）の幾何平均比の点推定値及びその両側 90%CI（PDS、N＝12）

Ratio	Parameter	LS-means	90% confidence interval
20 mg tablet fasted / 20 mg solution fasted	C_{max}	0.983	[0.906 ; 1.066]
20 mg tablet fed / 20 mg tablet fasted	C_{max}	1.044	[0.963 ; 1.132]

Source: 5.3.1.2.1 PH-36657/Table 14.2/46

2.7.6.2.2.3.2 網状赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット

モリデュスタット 5mg IR 錠、20mg IR 錠（絶食下及び食後）及び 20mg 経口液剤（絶食下）の単回経口投与は、網状赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットに臨床的に意味のある影響を与えなかった。

2.7.6.2.2.4 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.2-9 に、治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.2-10 に示す。

表 2.7.6.2-9 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝12）

MedDRA Ver. 13.1 primary system organ class Preferred term	Molidustat 5 mg tablet fasted (n=11)	Molidustat 20 mg solution fasted (n=11)	Molidustat 20 mg tablet fed (n=12)	Molidustat 20 mg tablet fasted (n=11)	Total (n=12)
Number of subjects with any AE	3 (27%)	10 (91%)	2 (17%)	1 (9%)	10 (83%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS／胃腸障害					
Nausea／悪心			1 (8%)		1 (8%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS／一般・全身障害および投与部位の状態					
Fatigue／疲労	1 (9%)	2 (18%)	1 (8%)	1 (9%)	2 (17%)
Vessel puncture site pain／血管穿刺部位疼痛			1 (8%)		1 (8%)
INVESTIGATIONS／臨床検査					
Blood uric acid increased／血中尿酸増加	1 (9%)				1 (8%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害					
Headache／頭痛			1 (8%)		1 (8%)
Dysgeusia／味覚異常		9 (82%)			9 (75%)
Tremor／振戦				1 (9%)	1 (8%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS／皮膚および皮下組織障害					
Hyperhidrosis／多汗症		1 (9%)			1 (8%)
VASCULAR DISORDERS／血管障害					
Thrombophlebitis／血栓性静脈炎	1 (9%)				1 (8%)

Source: 5.3.1.2.1 PH-36657/Table 14.3.1/5

表 2.7.6.2-10 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝12）

MedDRA Ver. 13.1 primary system organ class Preferred term	Molidustat 5 mg tablet fasted (n=11)	Molidustat 20 mg solution fasted (n=11)	Molidustat 20 mg tablet fed (n=12)	Molidustat 20 mg tablet fasted (n=11)	Total (n=12)
Number of subjects with any drug-related AE	1 (9%)	9 (82%)	1 (8%)	1 (9%)	9 (75%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS／一般・全身障害および投与部位の状態					
Fatigue／疲労	1 (9%)	2 (18%)	1 (8%)	1 (9%)	2 (17%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害					
Dysgeusia／味覚異常		8 (73%)			8 (67%)
Tremor／振戦				1 (9%)	1 (8%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS／皮膚および皮下組織障害					
Hyperhidrosis／多汗症		1 (9%)			1 (8%)

Source: 5.3.1.2.1 PH-36657/Table 14.3.1/7

12 例中 10 例（83%）に TEAE が発現した。治験薬と関連のある TEAE は 12 例中 9 例（75%）に発現した。死亡及び重篤な TEAE の発現はなかった。試験中止に至った TEAE の発現はなかった。すべての TEAE は軽度であり、1 件を除き試験期間中に回復した（5.3.1.2.1 PH-36657/Section 10.3.1）。

有害事象プロファイルから、各投与方法間で臨床的に意味のある差はみられなかった。

最も発現割合が高かった TEAE は味覚異常（12 例中 9 例、75%）であった。9 例中 8 例は治験薬と関連ありと判断された。味覚異常は、経口液剤中に含まれるメントールによる苦味及びポリエチレングリコールによる粘度の高さが原因と考えられた。

臨床検査値の上昇（1.5×ULN 以上）は、1 例にみられ、モリデュスタット 20mg IR 錠の食後投与時に C 反応性タンパク質が 1.94×ULN とわずかに上昇した。薬物誘発性の安全性に関わる臨床検査値に変化はみられなかった（5.3.1.2.1 PH-36657/Table 14.3.4/2, 14.3.4/3）。

バイタルサイン及び心電図はモリデュスタット投与による影響を受けなかった。

2.7.6.2.3 結論

- モリデュスタット 5mg IR 錠、20mg IR 錠（絶食下及び食後）及び 20mg 経口液剤（絶食下）を経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であり、錠剤間及び剤形（IR 錠又は経口液剤）間に臨床的に意味のある差はみられなかった。

- モリデュスタット投与後の血清中 EPO 濃度（幾何平均値）は投与量に依存して上昇した。モリデュスタット 20mg を投与したときの血清中 EPO の C_{max} は、剤形（IR 錠又は経口液剤）及び食事条件（絶食下又は食後）に関わらず同様の値を示した。

- モリデュスタット 5 又は 20mg の単回経口投与は、ヘモグロビン、網状赤血球数及びヘマトクリットに臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

- モリデュスタット 20mg を絶食下で単回経口投与したときの経口液剤に対する IR 錠の相対的バイオアベイラビリティは、AUC、C_{max} いずれで評価しても同様であった。

- モリデュスタット 20mg IR 錠投与時（絶食下）のモリデュスタットの AUC 及び C_{max} は、5mg IR 錠投与時（絶食下）と比べて用量比例的に増加した。

- モリデュスタット 20mg IR 錠を高脂肪食摂取後に投与したとき、モリデュスタットの AUC に食事の影響はみられなかったが、C_{max} については絶食下と比較して食後投与で 50%低下した。

2.7.6.3 【国外試験】健康被験者を対象とした 20mg IR 錠に対する 25mg IR 錠及び 75mg IR 錠の相対的バイオアベイラビリティ及び用量比例性試験：試験 16500（報告書番号 PH-37794）

参照項目：5.3.1.2.2 PH-37794

2.7.6.3.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、モリデュスタット 20mg 即放（IR）錠、25mg IR 錠及び 75mg IR 錠を絶食下にて単回経口投与したときの薬物動態、安全性、忍容性及び薬力学的作用、並びに 3 用量のモリデュスタット IR 錠（25mg、25mg×2、75mg）単回経口投与後の用量比例性を検討する無作為化、非盲検、4 群 4 期クロスオーバー・デザインによる相対的バイオアベイラビリティ試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2013 年 5 月 3 日

最後の被験者の完了日： 2013 年 6 月 13 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- 絶食下における、モリデュスタット 20mg IR 錠に対する 25mg IR 錠及び 75mg IR 錠の相対的バイオアベイラビリティの検討
- モリデュスタット 25mg IR 錠、25mg IR 錠×2 及び 75mg IR 錠を経口投与したときの血漿中モリデュスタット曝露量の用量比例性の検討

副次目的

- モリデュスタットの安全性及び忍容性の評価
- モリデュスタットの薬力学的作用の評価

試験方法：

本試験は健康男性被験者を対象とした単施設、無作為化、非盲検、4 群 4 期クロスオーバー試験で、スクリーニング、4 期の治験薬投与のための 4 日間入院及びフォローアップ検査から構成された。

被験者を 4 つの投与順序のいずれかに無作為割付けし、以下の 4 つの投与方法で治験薬を投与した。

- 投与方法 A：モリデュスタット 20mg（20mg IR 錠×1）を単回経口投与
- 投与方法 B：モリデュスタット 25mg（25mg IR 錠×1）を単回経口投与
- 投与方法 C：モリデュスタット 50mg（25mg IR 錠×2）を単回経口投与
- 投与方法 D：モリデュスタット 75mg（75mg IR 錠×1）を単回経口投与

スクリーニングは治験薬初回投与前の約 14 日以内に実施した。被験者を各投与期の治験薬投与前日に実施医療機関に入院させ、規定の検査を実施した後、治験薬を投与し、治験薬投与 48 時間後の検査完了後に退院させた。治験薬は、10 時間以上の絶食後に経口投与し、治験薬投与の間に各 72 時間以上のウォッシュアウト期間を設けた。フォローアップ検査は、治験薬最終投与の約 1 週間後に実施した。

試験スケジュールは 5.3.1.2.2 PH-37794/Table 7-5 を参照。

薬物動態評価用試料中のモリデュスタットの定量方法は、5.3.1.2.2 PH-37794/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

モリデュスタット錠：20mg IR 錠、25mg IR 錠、75mg IR 錠

用法・用量

投与方法 A：モリデュスタット 20mg（20mg IR 錠×1）を単回経口投与
投与方法 B：モリデュスタット 25mg（25mg IR 錠×1）を単回経口投与
投与方法 C：モリデュスタット 50mg（25mg IR 錠×2）を単回経口投与
投与方法 D：モリデュスタット 75mg（75mg IR 錠×1）を単回経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～45 歳で体格指数が 18～29.9kg/m^2 の白人健康男性。

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.1.2.2 PH-37794/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

モリデュスタット

主要パラメータ：C_{max}、C_{max}/D、AUC、AUC/D

副次パラメータ：$C_{max,norm}$、AUC_{norm}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC(0-t_{last})、AUC(0-t_{last})/D、MRT、CL/F、V_z/F、AUC(0-24)

その他のパラメータ：%AUC(t_{last}-∞)、points terminal

薬力学的作用の評価項目：

エリスロポエチン（EPO）：血清中 EPO 濃度及び薬力学パラメータ〔C_{max}、t_{max}、AUC(0-24)〕

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン（血圧及び心拍数）、12 誘導心電図、理学的検査

被験者数：

目標被験者数：

16 例

設定根拠：

本試験は探索的な試験であるため、統計学的な被験者数の設定は行わなかった。過去の経験から、被験者数を 16 例とすることで、本試験の目的を達成できると判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：少なくとも 1 つの妥当な薬物動態プロファイルが得られたすべての被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：少なくとも 1 つの完全な EPO プロファイルが得られたすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

AUC/D 及び C_{max}/D の対数変換値を、投与順序、投与順序内の被験者、投与期及び投与方法を要因とする分散分析（ANOVA）により解析し、20mg IR 錠に対する 25mg IR 錠の相対的バイオアベイラビリティ（投与方法 B／投与方法 A）及び 20mg IR 錠に対する 75mg IR 錠の相対的バイオアベイラビリティ（投与方法 D／投与方法 A）の点推定値とその両側 90%信頼区間（CI）を算出した。また、25mg IR 錠、25mg IR 錠×2 及び 75mg IR 錠の用量比例性の検討のため、AUC/D 及び C_{max}/D の対数変換値を

ANOVA により探索的に解析し、各投与量の点推定値とその両側 90%CI を算出した。

薬力学的作用の解析

血清中 EPO 濃度の AUC(0-24)は、絶対値及びベースライン値からの差、C_{max} は絶対値、ベースライン値からの差及びベースライン値に対する比に基づいて算出し、対数変換値を用いてモリデュスタットと同様の ANOVA により点推定値とその 90%CI を算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬の初回投与後から最終投与 30 日後までに発現、又は治験薬投与前に発現していたが投与開始後悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.16.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.3.2 成績

2.7.6.3.2.1 試験対象集団

2.7.6.3.2.1.1 被験者の内訳

同意取得した 26 例をスクリーニングし、適格となった 16 例を 4 つの投与順序に無作為に割付けた。全 16 例がすべての投与量のモリデュスタットを投与され、試験を完了した（5.3.1.2.2 PH-37794/Table 14.1/4）。

2.7.6.3.2.1.2 解析対象集団

無作為割付けされた全 16 例を SAF、PKS 及び PDS とした（5.3.1.2.2 PH-37794/Table 14.1/2）。

2.7.6.3.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1 人口統計学的及びベースラインの特性（SAF、N＝16）

		Total N=16 (100%)
Sex	Male	16 (100.0%)
Race	White	16 (100.0%)
Age [Years]	Mean	30.4
	SD	6.7
	Min	20
	Max	42
Weight [kg]	Mean	79.76
	SD	7.89
	Min	62.3
	Max	95.4
Height [cm]	Mean	180.8
	SD	3.7
	Min	175
	Max	186
Body Mass Index [kg/m^2]	Mean	24.41
	SD	2.38
	Min	20.3
	Max	28.2
Smoking History	Current	7 (43.8%)
	Former	5 (31.3%)
	Never	4 (25.0%)
Other Tobacco History	Never	16 (100.0%)
Alcohol Use	Abstinent	7 (43.8%)
	Light	9 (56.3%)

SD: standard deviation

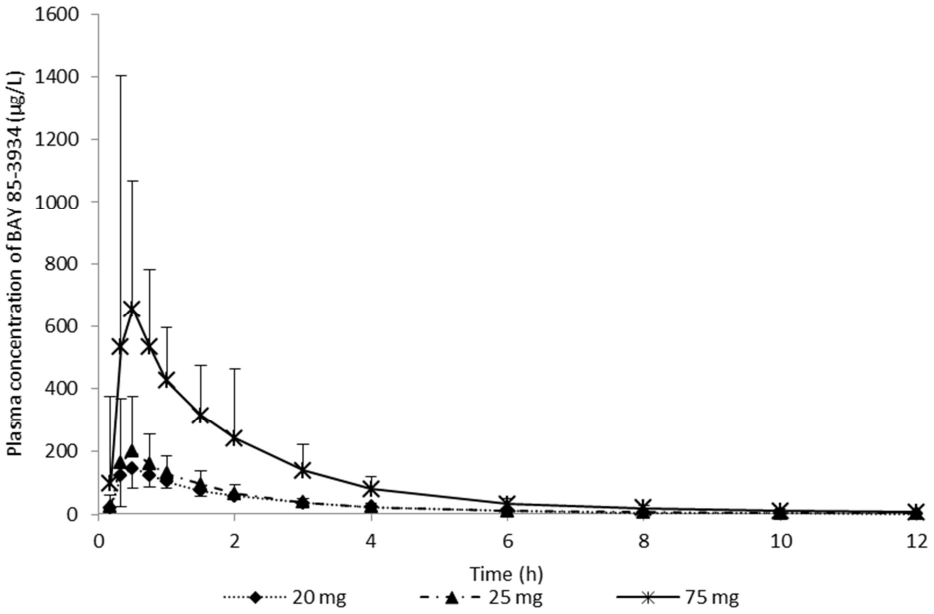
Source: 5.3.1.2.2 PH-37794/Table 14.1/9

2.7.6.3.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.3.2.2.1 血漿中濃度

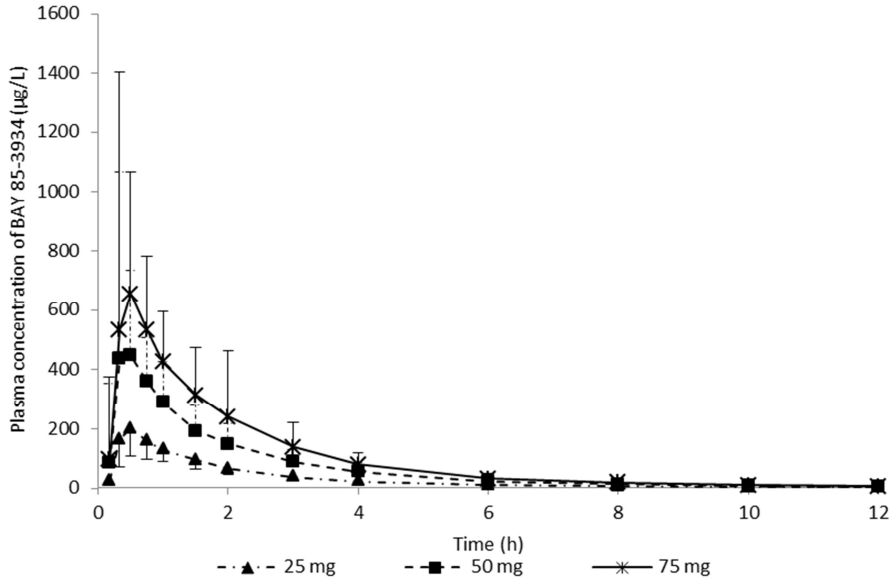
相対的バイオアベイラビリティの検討を目的として、モリデュスタット 20mg IR 錠、25mg IR 錠及び 75mg IR 錠を健康被験者に絶食下で単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.6.3-1 に示す。また、用量比例性の検討を目的として、25mg IR 錠、50mg（25mg IR 錠×2）及び 75mg IR 錠を健康被験者に絶食下で単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.6.3-2 に示す。

経口投与後のモリデュスタットは速やかに吸収され、いずれの投与量でも投与 0.5 時間後に C_{max} に達した。血漿中モリデュスタット濃度は投与量に依存して上昇した。



LLOQ=0.3 µg/L
BAY 85-3934: Molidustat, LLOQ: lower limit of quantification
Source: 5.3.1.2.2 PH-37794/Figure 9-4

図 2.7.6.3-1 モリデュスタット 20mg IR 錠、25mg IR 錠及び 75mg IR 錠を健康被験者に絶食下で単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝16）



LLOQ=0.3 µg/L
BAY 85-3934: Molidustat, LLOQ: lower limit of quantification
Source: 5.3.1.2.2 PH-37794/Figure 9-5

図 2.7.6.3-2 モリデュスタット 25mg IR 錠、50mg（25mg IR 錠×2）及び 75mg IR 錠を健康被験者に絶食下で単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝16）

2.7.6.3.2.2.2 薬物動態パラメータ

モリデュスタット 20mg IR 錠、25mg IR 錠、25mg IR 錠×2 及び 75mg IR 錠を健康被験者に絶食下で経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-2 に示す。

表 2.7.6.3-2 モリデュスタットを健康被験者に絶食下で単回経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／CV%（範囲）、PKS、N＝16〕

Parameter	Unit	Molidustat 20 mg IR tablet	Molidustat 25 mg IR tablet	Molidustat 2x25 mg IR tablets	Molidustat 75 mg IR tablet
AUC	µg·h/L	352/27.1 (193-564)	411/25.7 (290-706)	960/25.9 (628-1610)	1450/26.0 (998-2680)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	348/27.1 (191-555)	407/26.1 (288-704)	951/26.1 (626-1610)	1440/26.1 (990-2670)
AUC(0-24)	µg·h/L	347/26.2 (193-544)	406/25.3 (287-696)	943/26.0 (626-1600)	1420/25.9 (974-2630)
AUC/D	h/L·10^{-3}	17.6/27.1 (9.66-28.2)	16.4/25.7 (11.6-28.2)	19.2/25.9 (12.6-32.2)	19.3/26.0 (13.3-35.7)
AUC(0-t_{last})/D	h/L·10^{-3}	17.4/27.1 (9.53-27.7)	16.3/26.1 (11.5-28.1)	19.0/26.1 (12.5-32.2)	19.2/26.1 (13.2-35.6)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.40/26.2 (0.766-2.18)	1.31/25.5 (0.897-2.12)	1.52/25.4 (1.04-2.55)	1.53/25.0 (0.991-2.69)
C_{max}	µg/L	200/59.0 (68.3-422)	258/47.0 (145-575)	622/56.2 (198-1590)	996/50.4 (502-2230)
C_{max}/D	µg/L·10^{-3}	10.0/59.0 (3.42-21.1)	10.3/47.0 (5.81-23.0)	12.4/56.2 (3.96-31.7)	13.3/50.4 (6.69-29.8)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.795/57.5 (0.326-1.67)	0.820/51.7 (0.404-2.19)	0.987/58.2 (0.325-2.51)	1.05/53.6 (0.465-2.36)
t_{max}[a]	h	0.500 (0.333-3.00)	0.500 (0.333-1.50)	0.500 (0.333-1.00)	0.517 (0.167-2.03)
$t_{1/2}$	h	5.12/56.5 (2.10-16.0)	5.21/53.7 (2.24-13.1)	8.03/99.2 (2.64-46.2)	10.2/79.1 (4.01-34.2)
CL/F	L/h	56.9/27.1 (35.5-103)	60.8/25.7 (35.4-86.2)	52.1/25.9 (31.0-79.6)	51.8/26.0 (28.0-75.2)
MRT	h	3.19/21.5 (1.90-5.07)	3.10/23.3 (1.85-4.48)	3.39/39.0 (2.03-8.79)	3.33/33.9 (2.09-6.22)
V_z/F	L	420/37.4 (216-817)	457/45.7 (250-1130)	604/105 (214-3580)	764/81.9 (328-2760)

a median and range

Source: 5.3.1.2.2 PH-37794/Table 14.4/4

モリデュスタット経口投与後の AUC/D（幾何平均値）はいずれの投与量でも同様であった。

C_{max}/D（幾何平均値）は、20mg IR 錠投与時で 10.0 µg/L·10^{-3}、25mg IR 錠投与時で 10.3 µg/L·10^{-3} であり、25mg IR 錠×2 及び 75mg IR 錠投与時（それぞれ 12.4 及び 13.3 µg/L·10^{-3}）の方がわずかに高かった。

$t_{1/2}$（幾何平均値）は、25mg IR 錠×2 投与時（8.03 時間）及び 75mg IR 錠投与時（10.2 時間）に比べ、20mg IR 錠及び 25mg IR 錠投与時（約 5 時間）で短縮した。これは、低用量では投与 24 時間後から始まる終末相での血漿中濃度が、LLOQ を下回っていたため測定できず、$t_{1/2}$ が見かけ上短く評価されたためと考えられた（5.3.1.2.2 PH-37794/Figure 14.4/3）。

t_{max}（中央値）はいずれの投与量でも約 0.5 時間であった。

CL/F、MRT 及び V_z/F の幾何平均値は、すべての投与量で同様であった。

2.7.6.3.2.2.3 統計学的評価

モリデュスタット 20mg IR 錠に対する 25mg IR 錠及び 75mg IR 錠の相対的バイオアベイラビリティ（絶食下投与）

モリデュスタット 20mg IR 錠、25mg IR 錠及び 75mg IR 錠を経口投与したときの AUC/D 及び C_{max}/D の錠剤間比（25mg IR 錠／20mg IR 錠及び 75mg IR 錠／20mg IR 錠）の点推定値とその両側 90%CI を表 2.7.6.3-3 に示す。

AUC/D の錠剤間比は、25mg IR 錠／20mg IR 錠及び 75mg IR 錠／20mg IR 錠のいずれでも約 1 であり（それぞれ 0.94 及び 1.10）、両側 90%CI は生物学的同等性基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

C_{max}/D の錠剤間比は 25mg IR 錠／20mg IR 錠で 1.03 であり、その両側 90%CI の上限は 1.25 よりわずかに高かった（両側 90%CI：0.8014～1.3269）。また、75mg IR 錠／20mg IR 錠の C_{max}/D 比は 1.33 で、20mg IR 錠より 33%高かった（両側 90%CI：1.0311～1.7073）。

表 2.7.6.3-3 モリデュスタット 20mg IR 錠に対する 25mg IR 錠及び 75mg IR 錠の相対的バイオアベイラビリティの評価（PKS、N＝16）

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

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

モリデュスタット 25mg IR 錠、25mg IR 錠×2 及び 75mg IR 錠を経口投与したときの血漿中モリデュスタット曝露量の用量比例性（探索的検討）

モリデュスタット 25～75mg を健康被験者に経口投与したときの AUC/D 及び C_{max}/D に基づいて用量比例性を検討した結果を表 2.7.6.3-4 に示す。

表 2.7.6.3-4 モリデュスタットを健康被験者に経口投与したときの血漿中モリデュスタット曝露量の用量比例性の評価（PKS、N＝16）

		Molidustat dose		
Parameter		25 mg	50 mg	75 mg
AUC/D	Point estimate	0.016	0.019	0.019
(h/L)	90% CI	0.016; 0.017	0.018; 0.020	0.019; 0.020
C_{max}/D	Point estimate	0.010	0.012	0.013
(1/L)	90% CI	0.009; 0.012	0.011; 0.015	0.011; 0.016

Source: 5.3.1.2.2 PH-37794/Table 14.4/7

モリデュスタット経口投与後の用量で標準化した曝露量は、50 及び 75mg と比べ、25mg でわずかに少なかった。25mg 投与時の AUC/D の点推定値は 0.016h/L、50mg 及び 75mg 投与時で 0.019h/L であり、25mg 投与時の両側 90%CI は 50 及び 75mg 投与時と重ならなかった。一方、50 及び 75mg 投与時の両側 90%CI は重なっていたことから、モリデュスタット 50 及び 75mg 投与後の AUC は用量比例的に増加することが示された。

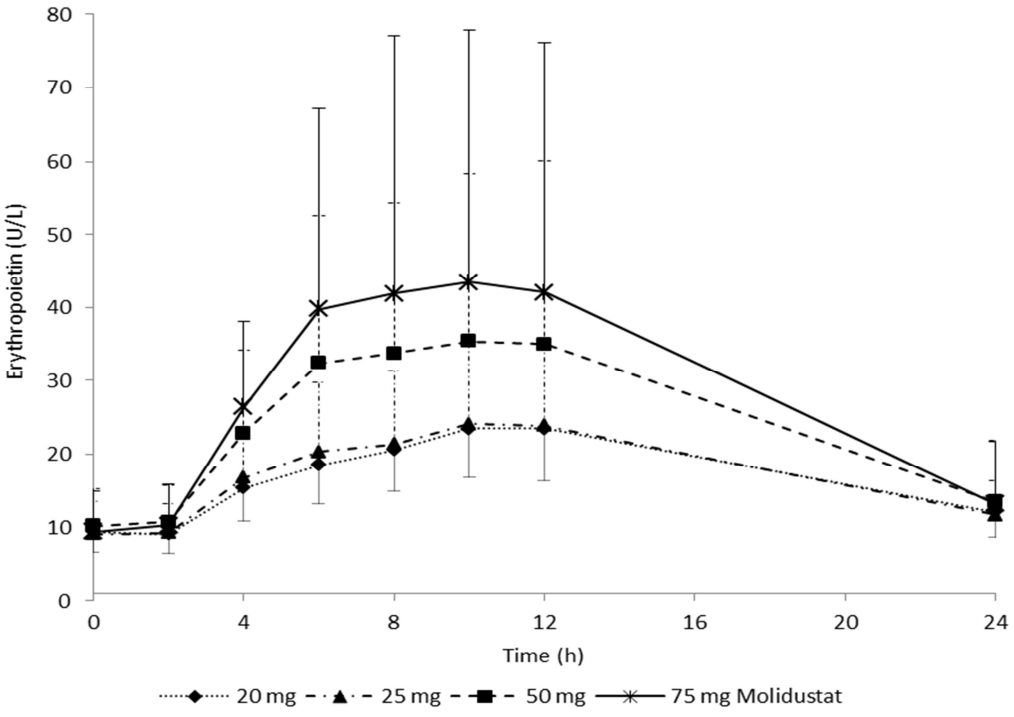
モリデュスタット 25、50 及び 75mg 経口投与後の C_{max}/D の両側 90%CI は重なっており、25～75mg の用量範囲で C_{max} は用量比例的に上昇することが示された。

2.7.6.3.2.3 薬力学的作用の結果

2.7.6.3.2.3.1 エリスロポエチン

モリデュスタット 20mg IR 錠、25mg IR 錠、50mg（25mg IR 錠×2）及び 75mg IR 錠を健康被験者に単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移を図 2.7.6.3-3 に示す。

モリデュスタット 20～75mg IR 錠経口投与後の血清中 EPO 濃度（幾何平均値）は、投与量に依存して上昇し、t_{max}（中央値）は 10 時間（範囲：4～12 時間）であった。投与 24 時間後では血清中 EPO 濃度はベースライン値付近まで戻った。血清中 EPO 濃度はモリデュスタット 20mg IR 錠及び 25mg IR 錠投与後で同様であった。



Source: 5.3.1.2.2 PH-37794/Figure 9-1

図 2.7.6.3-3 モリデュスタットを健康被験者に単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、PDS、N＝16）

モリデュスタット 20mg IR 錠、25mg IR 錠、50mg（25mg IR 錠×2）及び 75mg IR 錠を健康被験者に絶食下で経口投与したときの血清中 EPO 濃度の C_{max} を表 2.7.6.3-5 に示す。

モリデュスタット経口投与後の C_{max}（幾何平均値）は 24.2IU/L（20mg IR 錠）～45.9IU/L（75mg IR 錠）であり、ベースライン値に対する比は 2.56（20mg IR 錠）～4.87（75mg IR 錠）であった。

表 2.7.6.3-5 モリデュスタットを健康被験者に絶食下で経口投与したときの血清中 EPO の C_{max}（PDS、N＝16）

Molidustat dose	N	Geometric mean	Geometric CV%	Arithmetic mean	Arithmetic SD	Minimum	Maximum
Absolute concentrations (IU/L)							
20 mg	16	24.2	36.0	25.7	9.30	13.4	43.8
25 mg	16	25.1	36.6	26.7	10.1	14.2	46.5
50 mg	16	37.0	54.5	42.0	23.1	14.6	92.0
75 mg	16	45.9	62.6	53.9	33.7	15.4	124
Absolute changes from baseline (IU/L)							
20 mg	16	13.9	53.3	15.6	7.92	5.1	36.9
25 mg	16	15.1	52.6	16.9	8.45	5.6	35.9
50 mg	16	25.4	71.3	30.8	20.9	8.0	83.4
75 mg	16	35.4	72.4	43.5	30.8	10.2	114
Ratio to baseline							
20 mg	16	2.56	37.6	2.74	1.20	1.61	6.35
25 mg	16	2.75	35.0	2.90	0.973	1.56	4.59
50 mg	16	3.62	47.7	4.01	2.13	1.87	10.7
75 mg	16	4.87	47.5	5.40	2.78	2.80	12.7

Source: 5.3.1.2.2 PH-37794/Table 14.2/4, 14.2/5, 14.2/6

モリデュスタット 20mg IR 錠、25mg IR 錠、50mg（25mg IR 錠×2）及び 75mg IR 錠を健康被験者に絶食下で単回経口投与したときの血清中 EPO の AUC(0-24)を表 2.7.6.3-6 に示す。

モリデュスタット経口投与後の AUC(0-24)（幾何平均値）は、425IU/L·h（20mg IR 錠）～714IU/L·h（75mg IR 錠）であった。

表 2.7.6.3-6 モリデュスタットを健康被験者に絶食下で単回経口投与したときの血清中 EPO の AUC(0-24)（PDS、N＝16）

Molidustat dose	N	Geometric mean	Geometric CV%	Arithmetic mean	Arithmetic SD	Minimum	Maximum
Absolute concentrations (IU/L·h)							
20 mg	16	425	32.3	446	147	257	765
25 mg	16	435	34.2	459	163	263	759
50 mg	16	612	50.8	685	351	257	1368
75 mg	16	714	57.6	822	478	265	1730
Absolute changes from baseline (IU/L·h)							
20 mg	16	182	55.0	206	106	58.1	499
25 mg	16	194	67.6	226	119	51.6	490
50 mg	16	339	76.0	417	285	98.4	1086
75 mg	16	466	72.0	572	405	140	1495

Source: 5.3.1.2.2 PH-37794/Table 14.2/4, 14.2/5

ANOVA の結果、C_{max} のベースライン値に対する比及びベースライン値からの差に基づいて算出した AUC(0-24)の 90%CI は、いずれもモリデュスタット 20mg IR 錠投与時と 25mg IR 錠投与時で重なっていたものの、他の投与量では重なっておらず、血清中 EPO 濃度に明確な投与量に依存した上昇が認められた（5.3.1.2.2 PH-37794/Table 14.2/8、14.2/10）。

2.7.6.3.2.4 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.3-7 に、治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.3-8 に示す。

表 2.7.6.3-7 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝16）

Primary System Organ Class Preferred Term MedDRA version 16.0	Molidustat IR tablet 20 mg n=16 (100%)	 25 mg n=16 (100%)	 2x25 mg n=16 (100%)	 75 mg n=16 (100%)	 Total n=16 (100%)
Number of subjects (%) with at least 1 AE	1 (6.3%)	3 (18.8%)	3 (18.8%)	5 (31.3%)	7 (43.8%)
Eye disorders／眼障害	0	0	0	2 (12.5%)	2 (12.5%)
Conjunctival hyperaemia／結膜充血	0	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)
Vitreous floaters／硝子体浮遊物	0	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)
Flatulence／鼓腸	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)
Nasopharyngitis／鼻咽頭炎	0	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)
Investigations／臨床検査	0	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)
Lipase increased／リパーゼ増加	0	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)
Nervous system disorders／神経系障害	1 (6.3%)	3 (18.8%)	1 (6.3%)	2 (12.5%)	4 (25.0%)
Headache／頭痛	1 (6.3%)	3 (18.8%)	1 (6.3%)	2 (12.5%)	4 (25.0%)

Source: 5.3.1.2.2 PH-37794/Table 14.3.1/3

表 2.7.6.3-8 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝16）

Primary System Organ Class Preferred Term MedDRA version 16.0	Molidustat IR tablet 20 mg n=16 (100%)	 25 mg n=16 (100%)	 2x25 mg n=16 (100%)	 75 mg n=16 (100%)	 Total n=16 (100%)
Number of subjects (%) with at least 1 AE	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	2 (12.5%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)
Flatulence／鼓腸	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)
Nervous system disorders／神経系障害	0	1 (6.3%)	0	0	1 (6.3%)
Headache／頭痛	0	1 (6.3%)	0	0	1 (6.3%)

Source: 5.3.1.2.2 PH-37794/Table 14.3.1/5

全体で 16 例中 7 例（43.8%）に TEAE が発現した。

最も発現頻度の高かった TEAE は頭痛であり、各投与量群間に発現頻度の差は無く、全 16 例中 4 例（25.0%）に認められた。治験薬と関連のある TEAE は、25mg IR 錠投与後に 1 例で認められた頭痛、並びに 25mg IR 錠×2 及び 75mg IR 錠投与後にそれぞれ 1 例で認められた鼓腸のみであった。いずれの TEAE も重症度は軽度であり、治療薬の併用なしで回復した。

すべての TEAE の重症度は軽度又は中等度（4 例 5 件の頭痛が中等度であり、すべて治験薬と関連なしと判断された）であった。すべての有害事象は、最終観察までに処置なしで、又は治療薬の併用（頭痛を発現した 4 例に対するアセトアミノフェンなど）により回復した（5.3.1.2.2 PH-37794/Table 14.3.1/2）。

死亡、重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE は認められなかった（5.3.1.2.2 PH-37794/Section 16.2.7）。

バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査値に、時間又は投与量に関連した臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.3.3 結論

- 絶食下投与時の AUC/D を比較したとき、モリデュスタット 25mg IR 錠及び 75mg IR 錠は、20mg IR 錠と同様のバイオアベイラビリティ（それぞれ 94%及び 110%）を示した。両側 90%CI は、生物学的同等性基準（0.80～1.25）の範囲内からは外れていたものの、20mg IR 錠に対する 25mg IR 錠の C_{max}/D は同様（103%）であった。75mg IR 錠の C_{max}/D は、20mg IR 錠に比べ 33%高値であった。

- モリデュスタット 25、50 及び 75mg 経口投与後の血漿中モリデュスタットの C_{max} は、用量比例的に上昇した。しかしながら、AUC は 25mg 投与後と比較して、50 及び 75mg 投与後で用量比例性を上回って上昇した。50 及び 75mg 投与後の AUC は用量比例性を示した。

- 血清中 EPO 濃度（幾何平均値）はモリデュスタット経口投与後、投与量に依存して上昇し、C_{max} のベースライン値に対する比は 2.56（20mg IR 錠）～4.87（75mg IR 錠）であった。C_{max} には投与 10 時間（中央値）後に到達し、投与 24 時間後には血清中 EPO 濃度はベースライン値付近まで戻った。

- モリデュスタット 20～75mg IR 錠の単回経口投与における忍容性は良好であった。

2.7.6.4 【国外試験】健康被験者を対象とした[redacted]の異なるモリデュスタット即放錠を比較する相対的バイオアベイラビリティ試験：試験 17766（報告書番号 PH-39180）

参照項目：5.3.1.2.3 PH-39180

2.7.6.4.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、モリデュスタット即放（IR）錠 12.5、50 及び 75mg と[redacted]（以下、[redacted]）の異なる IR 錠 75 及び 150mg を単回経口投与したときの薬物動態、安全性、忍容性及び薬力学的作用を検討する無作為化、非盲検、5 群 5 期クロスオーバー・デザインによる相対的バイオアベイラビリティ試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2015 年 9 月 10 日

最後の被験者の完了日： 2015 年 12 月 4 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- 第Ⅱ相試験製剤 75mg IR 錠（[redacted]、処方番号 [redacted]）に対する第Ⅲ相試験製剤 50mg IR 錠（[redacted]、処方番号 [redacted]）と 75mg IR 錠（[redacted]、処方番号 [redacted]）の相対的バイオアベイラビリティの検討

副次目的

- モリデュスタットの薬力学的作用の検討
- モリデュスタットの安全性及び忍容性の検討

その他の目的

- 第Ⅲ相試験製剤のモリデュスタット 12.5 及び 50mg IR 錠（[redacted]）と 75 及び 150mg IR 錠（[redacted]）についての用量比例性の探索的検討

試験方法：

本試験は、白人健康男性被験者 15 例を対象として、単施設、無作為化、非盲検、5 群 5 期クロスオーバー･デザインで実施した相対的バイオアベイラビリティ試験である。

本試験は、スクリーニング、5 期の治験薬投与のための入院（投与前日～第 3 日）及びフォローアップ検査から構成された。各被験者を、5 群（1 群 3 例）に無作為割付けし、5 群 5 期のラテン方格に基づく投与順序にしたがって、以下の 5 つの製剤を投与した。治験薬は、前夜より 10 時間以上の絶食後、経口投与し、各投与の間に 72 時間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

Treatment	Molidustat single dose	IR tablet formulation
A	75 mg	Phase II ([redacted], formulation No. [redacted])
B	12.5 mg	Phase III ([redacted], formulation No. [redacted])
C	50 mg	Phase III ([redacted], formulation No. [redacted])
D	75 mg	Phase III ([redacted], formulation No. [redacted])
E	150 mg	Phase III ([redacted], formulation No. [redacted])

スクリーニングは、初回投与前 14 日以内に実施した。被験者を投与前日に実施医療機関に入院させ、規定の検査を実施した後、各投与期の第 1 日に治験薬を投与し、第 3 日に退院させた。フォロー

アップ検査は、治験薬の最終投与後の約 1 週間以内に実施した。

試験スケジュールは、5.3.1.2.3 PH-39180/Table 7-7 を参照。

薬物動態評価用試料中のモリデュスタットの定量方法は、5.3.1.2.3 PH-39180/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

投与製剤 A：モリデュスタット 75mg IR 錠（[redacted]、処方番号 [redacted]、第Ⅱ相試験製剤）

投与製剤 B：モリデュスタット 12.5mg IR 錠（[redacted]、処方番号 [redacted]、第Ⅲ相試験製剤）

投与製剤 C：モリデュスタット 50mg IR 錠（[redacted]、処方番号 [redacted]、第Ⅲ相試験製剤）

投与製剤 D：モリデュスタット 75mg IR 錠（[redacted]、処方番号 [redacted]、第Ⅲ相試験製剤）

投与製剤 E：モリデュスタット 150mg IR 錠（[redacted]、処方番号 [redacted]、第Ⅲ相試験製剤）

用法・用量

モリデュスタット 12.5、50、75 及び 150mg を単回経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～45 歳で体格指数が 18～29.9kg/m^2 の白人健康男性。

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.1.2.3 PH-39180/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

モリデュスタット

主要パラメータ：C_{max}/D、AUC/D

追加パラメータ：C_{max}、$C_{max,norm}$、AUC、AUC_{norm}、AUC(0-t_{last})、AUC(0-t_{last})/D、AUC(0-12)、AUC(0-12)/D、$t_{1/2}$、t_{max}、CL/F

その他のパラメータ：%AUC(t_{last}-∞)、points terminal

薬力学的作用の評価項目：

エリスロポエチン（EPO）：血清中 EPO 濃度及び薬力学パラメータ〔C_{max}、t_{max}、AUC(0-24)〕

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査、12 誘導心電図、バイタルサイン

被験者数：

目標被験者数：

15 例

設定根拠：

本試験は探索的な試験であるため、統計学的な被験者数の設定は行わなかった。過去の経験から、被験者数を 15 例とすることで、本試験の目的を達成できると判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、妥当な薬物動態プロファイルが得られたすべての被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、妥当な薬力学プロファイルが得られたすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

薬物動態パラメータの対数値を用いて、投与順序、投与順序内の被験者、投与期及び投与製剤を要因とする分散分析（ANOVA）により解析し、第Ⅲ相試験製剤と第Ⅱ相試験製剤の幾何平均比（投与製剤 C／投与製剤 A、及び投与製剤 D／投与製剤 A）の点推定値とその 90%信頼区間（CI）により相対的バイオアベイラビリティを算出した。また、用量比例性を検討するため、12.5mg IR 錠（投与製剤 B）と 50mg IR 錠（投与製剤 C）、50mg IR 錠（投与製剤 C）と 75mg IR 錠（投与製剤 D）及び 150mg IR 錠（投与製剤 E）と 75mg IR 錠（投与製剤 D）における薬物動態パラメータの幾何平均比（投与製剤 B／投与製剤 C、投与製剤 C／投与製剤 D、及び投与製剤 E／投与製剤 D）の点推定値とその 90%CI を算出した。

薬力学的作用の解析

血清中 EPO 濃度は絶対値、ベースライン値からの差及びベースラインに対する比で評価した。

AUC(0-24)は、絶対値及びベースライン値からの差、C_{max}は絶対値、ベースライン値からの差及びベースライン値に対する比に基づいて算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬初回投与後から最終投与 30 日後までに発現したすべての有害事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.18.1 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.4.2 成績

2.7.6.4.2.1 試験対象集団

2.7.6.4.2.1.1 被験者の内訳

同意取得した健康男性被験者 23 例がスクリーニングを受け、8 例が不適格とされた。適格となった 15 例が 5 つの投与順序に無作為割付けされた（5.3.1.2.3 PH-39180/Table 14.1/3、14.1/4）。

2.7.6.4.2.1.2 解析対象集団

無作為割付けされ、治験薬投与を受けた全 15 例を SAF、PKS 及び PDS とした。15 例中 14 例が試験を完了した。1 例が治験実施計画書からの重大な逸脱（第 3 期投与前にコカインの陽性反応のため中止基準に合致）により、第 2 期終了後に試験を中止した。当該被験者は、試験中止までに、12.5mg IR 錠と 50mg IR 錠の投与を受けた（5.3.1.2.3 PH-39180/Table 14.1/2、14.1/3、14.1/5、14.1/6、14.1/8、Listing 16.2.5）。

2.7.6.4.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

被験者の人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1 人口統計学的及びベースラインの特性（SAF、N＝15）

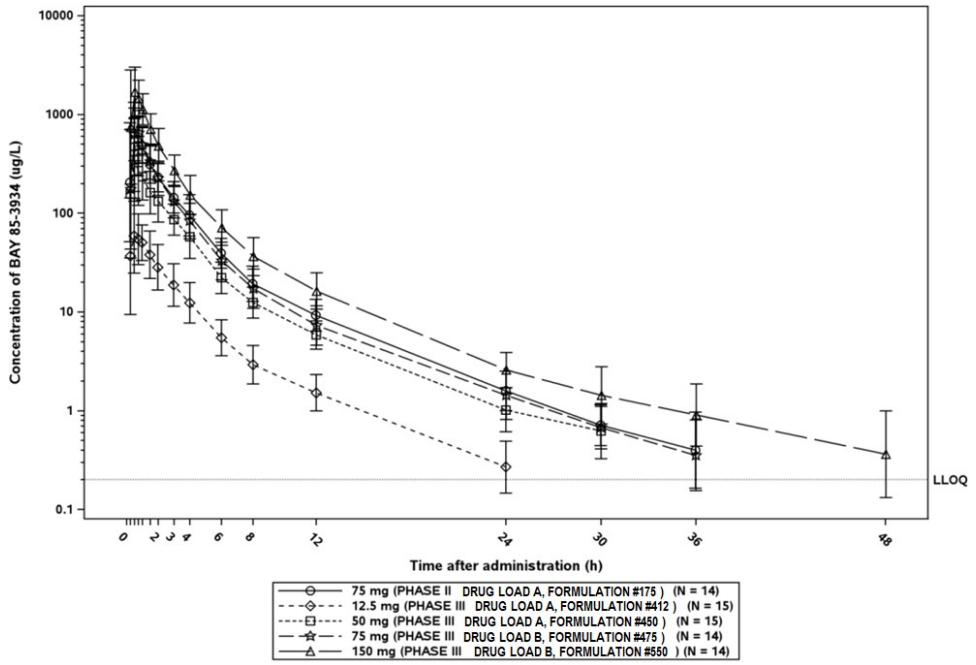
		SAF N=15
Sex	Male	15 (100%)
Race	White	15 (100%)
Age (years)	Arithmetic mean	35.6
	Range	29-44
Weight (kg)	Arithmetic mean	82.49
	SD	9.71
	Range	68.0-98.2
Height (cm)	Arithmetic mean	180.67
	SD	6.09
	Range	170-191
BMI (kg/m^2)	Arithmetic mean	25.25
	SD	2.55
	Range	21.2-29.5

SD: standard deviation
Source: 5.3.1.2.3 PH-39180/Table 14.1/9

2.7.6.4.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.4.2.2.1 血漿中濃度

モリデュスタット 75mg IR 錠（[redacted]、第Ⅱ相試験製剤）、12.5 及び 50mg IR 錠（[redacted]、第Ⅲ相試験製剤）並びに 75 及び 150mg IR 錠（[redacted]、第Ⅲ相試験製剤）を単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.6.4-1 に示す。



BAY 85-3934: Molidustat, LLOQ: lower limit of quantification
Source: 5.3.1.2.3 PH-39180/Figure 14.4/1

図 2.7.6.4-1 モリデュスタット 75mg IR 錠（[redacted]、第Ⅱ相試験製剤）、12.5 及び 50mg IR 錠（[redacted]、第Ⅲ相試験製剤）並びに 75 及び 150mg IR 錠（[redacted]、第Ⅲ相試験製剤）を投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝15）

モリデュスタット IR 錠を経口投与したときの血漿中濃度（幾何平均値）は、投与量に依存して上昇した。モリデュスタット 75mg IR 錠を、[redacted] 製剤（第Ⅱ相試験製剤、投与製剤 A）と [redacted] 製剤（第Ⅲ相試験製剤、投与製剤 D）で投与したときの血漿中濃度は、同様の血漿中濃度推移を示した。モリデュスタット 12.5～150mg IR 錠投与後の、血漿中濃度の終末相での消失パターンは、同様であった。

2.7.6.4.2.2.2 薬物動態パラメータ

モリデュスタット 75mg IR 錠（[redacted]、第Ⅱ相試験製剤）、12.5 及び 50mg IR 錠（[redacted]、第Ⅲ相試験製剤）並びに 75 及び 150mg IR 錠（[redacted]、第Ⅲ相試験製剤）を単回経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-2 に示す。

表 2.7.6.4-2 モリデュスタット 75mg IR 錠（[redacted]、第Ⅱ相試験製剤）、12.5 及び 50mg IR 錠（[redacted]、第Ⅲ相試験製剤）並びに 75 及び 150mg IR 錠（[redacted]、第Ⅲ相試験製剤）を投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）、PKS、N＝15〕

		Treatments				
		A 75 mg [redacted]	B 12.5 mg [redacted]	C 50 mg [redacted]	D 75 mg [redacted]	E 150 mg [redacted]
Parameter	Unit	Phase II N=14	Phase III N=15	Phase III N=15	Phase III N=14	Phase III N=14
AUC/D	h/L·10⁻³	19.0/33.1 (10.8-38.6)	14.9/34.0 (9.16-31.0)	16.9/38.7 (9.53-36.7)	18.6/38.8 (9.60-33.5)	21.4/29.7 (13.6-33.2)
AUC	µg·h/L	1420/33.1 (811-2890)	186/34.0 (114-387)	845/38.7 (476-1840)	1390/38.8 (720-2510)	3200/29.7 (2040-4980)
AUC(0-t_{last})/D	h/L·10⁻³	18.9/33.2 (10.8-38.5)	14.6/35.3 (8.77-30.8)	16.8/38.6 (9.49-36.5)	18.5/38.8 (9.56-33.3)	21.3/29.7 (13.6-33.0)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	1420/33.2 (809-2890)	183/35.3 (110-385)	838/38.6 (475-1820)	1390/38.8 (717-2500)	3190/29.7 (2030-4950)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.54/33.9 (0.766-3.14)	1.22/33.6 (0.649-2.52)	1.38/38.3 (0.793-2.99)	1.51/40.3 (0.680-2.73)	1.74/30.8 (0.961-2.80)
AUC(0-12)/D	h/L·10⁻³	18.0/33.3 (10.5-37.0)	14.0/34.4 (8.77-29.5)	15.9/39.0 (8.82-34.6)	17.8/38.7 (9.27-31.7)	20.5/29.7 (13.2-31.8)
AUC(0-12)	µg·h/L	1350/33.3 (784-2780)	175/34.4 (110-369)	795/39.0 (441/1730)	1330/38.7 (695-2380)	3070/29.7 (1970-4770)
CL/F	L/h	52.8/33.1 (25.9-92.5)	67.0/34.0 (32.3-109)	59.2/38.7 (27.2-105)	53.8/38.8 (29.8-104)	46.8/29.7 (30.1-73.7)
C_{max}/D	/L·10⁻³	10.1/60.0 (3.13-23.8)	8.31/60.0 (3.42-17.2)	8.82/82.0 (2.45-23.7)	10.7/56.3 (3.87-24.2)	14.9/38.8 (8.49-24.7)
C_{max}	µg/L	758/60.0 (235-1780)	104/60.0 (42.8-215)	441/82.0 (122-1180)	804/56.3 (291-1810)	2240/38.8 (1270-3710)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.821/56.7 (0.273-1.94)	0.681/54.9 (0.288-1.4)	0.722/79.4 (0.213-1.93)	0.871/58.9 (0.274-1.97)	1.21/35.4 (0.739-1.88)
$t_{1/2}$	h	7.46/55.5 (3.32-19.8)	5.03/36.9 (2.47-9.11)	8.11/72.1 (4.22-31.4)	8.48/63.7 (4.12-20.6)	9.60/57.7 (3.77-20.7)
t_{max} [a]	h	0.642 (0.250-3.00)	0.500 (0.233-2.02)	0.500 (0.267-3.03)	0.517 (0.250-1.50)	0.500 (0.250-1.50)

a median and range

Source: 5.3.1.2.3 PH-39180/Table 14.4/5

第Ⅱ相試験製剤 75mg IR 錠（[redacted]）を投与したときと、第Ⅲ相試験製剤 50 及び 75mg IR 錠（それぞれ、[redacted]及び[redacted]）を投与したときの AUC/D 及び C_{max}/D は同様の値を示した。

第Ⅲ相試験製剤を用いて投与した 12.5mg IR 錠（投与製剤 B）、50mg IR 錠（投与製剤 C）、75mg IR 錠（投与製剤 D）及び 150mg IR 錠（投与製剤 E）でのモリデュスタットの曝露量は投与量に依存して増加した。AUC/D 及び C_{max}/D は、投与量に依存して増加する傾向がみられ、AUC(0-12)/D においても同様の傾向がみられた。

製剤のモリデュスタット含量（用量）及び[redacted]の違いに関係なく、モリデュスタット IR 錠投与後のモリデュスタットの吸収は速く、t_{max}（中央値）は、0.50～0.64 時間の範囲にあった。

モリデュスタット 50～150mg IR 錠投与時の $t_{1/2}$ は、7.46～9.60 時間であり、12.5mg IR 錠投与時のみ 5.03 時間と短かった。これは図 2.7.6.4-1 に示すように、いずれの製剤でも、血漿中モリデュスタット濃度の消失相の傾きは、平行に推移し、製剤の含量（用量）及び[redacted]の違いによって消失相が変化しておらず、投与後のモリデュスタット濃度の測定可能な期間の違いによるものであった。

2.7.6.4.2.2.3 統計学的評価

ANOVA により、各製剤間で比較した製剤間比の点推定値とその 90%CI を表 2.7.6.4-3 に示す。

表 2.7.6.4-3 モリデュスタット IR 錠投与後の AUC/D 及び C_{max}/D の製剤間比の点推定値とその 90%CI（ANOVA、PKS、N＝15）

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

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

2.7.6.4.2.2.3.1 相対的バイオアベイラビリティ

本試験の主要目的は、第Ⅱ相試験製剤〔75mg IR 錠：[redacted]（投与製剤 A）〕に対する第Ⅲ相試験製剤〔50mg IR 錠：[redacted]（投与製剤 C）と 75mg IR 錠：[redacted]（投与製剤 D）〕の相対的バイオアベイラビリティを検討することであった。この目的を達成するために、投与量によ

る違いによる影響を排除し、製剤の違いによる影響のみを検討するため、同じ投与量又は最も近い投与量を選択した。

表 2.7.6.4-3 に示すように、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験製剤である 2 種の 75mg IR 錠の C_{max}/D の相対比（投与製剤 D／投与製剤 A）の 90%CI は生物学的同等性基準（0.80～1.25）を超えたものの、AUC/D の相対比（投与製剤 D／投与製剤 A）の点推定値とその 90%CI は、生物学的同等性基準内であった。AUC/D と C_{max}/D の相対比（投与製剤 D／投与製剤 A）の点推定値は、0.9795 及び 1.0584 であり、この 2 種の製剤は同様のバイオアベイラビリティであることが示された。

モリデュスタットの[redacted]が同じ（[redacted]）第Ⅲ相試験製剤 50mg IR 錠（投与製剤 C）と第Ⅱ相試験製剤 75mg IR 錠（投与製剤 A）を比較した場合、AUC/D 及び C_{max}/D の相対比（投与製剤 C／投与製剤 A）の点推定値は、いずれも約 0.9 であったが、C_{max}/D の 90%CI の下限値が生物学的同等性基準値を下回った。

2.7.6.4.2.2.3.2 用量比例性（探索的検討）

第Ⅲ相試験製剤について、[redacted]は同じで含量（用量）の異なる製剤〔[redacted]：12.5mg IR 錠（投与製剤 B）と 50mg IR 錠（投与製剤 C）〕及び〔[redacted]150mg IR 錠（投与製剤 E）と 75mg IR 錠（投与製剤 D）〕並びに[redacted]が異なり含量（用量）の近い製剤〔[redacted]：50mg IR 錠（投与製剤 C）と[redacted]：75mg IR 錠（投与製剤 D）〕について、AUC/D 及び C_{max}/D に基づき用量比例性を検討した。

表 2.7.6.4-3 に示すように、[redacted]で含量（用量）が異なる製剤を比較〔12.5mg IR 錠（投与製剤 B）／50mg IR 錠（投与製剤 C）〕及び[redacted]が異なり含量の近い製剤を比較〔[redacted]：50mg IR 錠（投与製剤 C）／[redacted]：75mg IR 錠（投与製剤 D）〕したときの AUC/D 及び C_{max}/D の相対比の点推定値は、0.8415～0.9429 であった。高用量製剤において、用量比以上に AUC 及び C_{max} が上昇する傾向がみられたが、臨床的に意味のある上昇ではなかった。

[redacted]の製剤での比較〔150mg IR 錠（投与製剤 E）／75mg IR 錠（投与製剤 D）〕において、AUC/D の相対比の点推定値は 1.1486 であり、その 90%CI は生物学的同等性基準内にあったが、C_{max}/D の比の点推定値は 1.3789 で、用量比を超える値を示した。

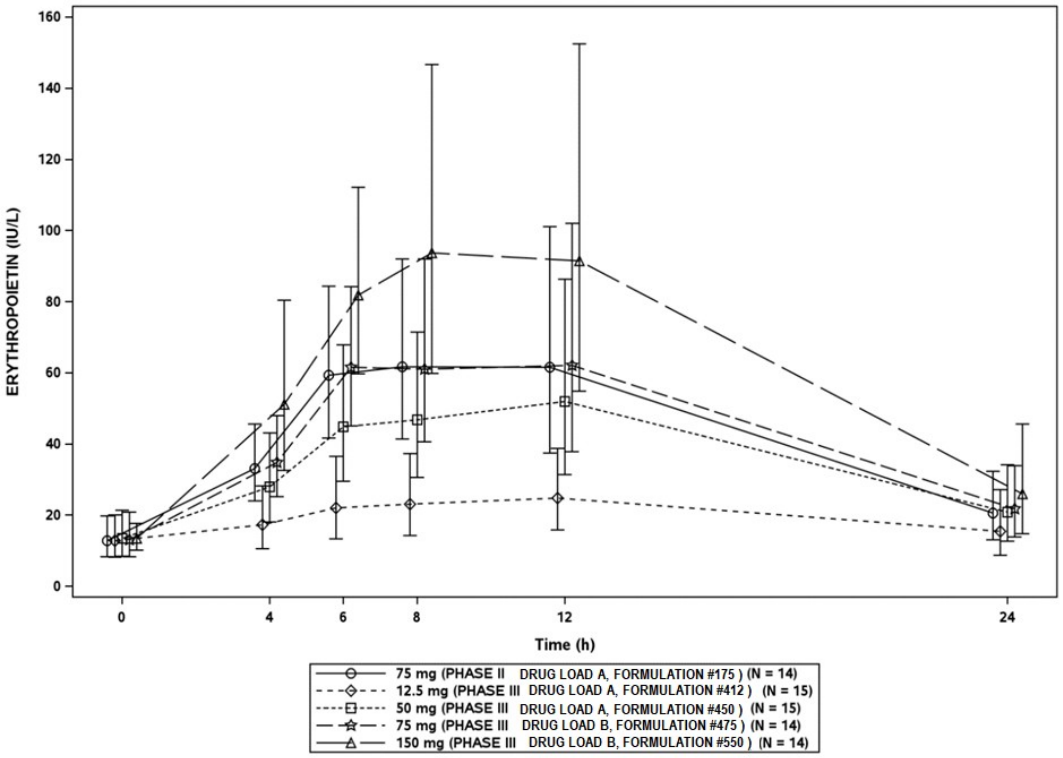
2.7.6.4.2.3 薬力学的作用の結果

2.7.6.4.2.3.1 エリスロポエチン

モリデュスタット 75mg IR 錠（[redacted]、第Ⅱ相試験製剤）、12.5 及び 50mg IR 錠（[redacted]、第Ⅲ相試験製剤）並びに 75 及び 150mg IR 錠（[redacted]、第Ⅲ相試験製剤）を単回経口投与したときの血清中 EPO の濃度推移を図 2.7.6.4-2 に示す。

ベースラインでの血清中 EPO 濃度（幾何平均値）は、いずれの製剤投与時においても 12.83～13.51IU/L と投与群間で同様であった。

モリデュスタット投与後、血清中 EPO 濃度は上昇し、投与 8～12 時間後に最高濃度に到達した。血清中 EPO 濃度（幾何平均値）は、投与量に依存して上昇したが、投与 24 時間後には、ベースライン値近くまで低下した。



Source: 5.3.1.2.3 PH-39180/Figure 14.2/1

図 2.7.6.4-2 モリデュスタット 75mg IR 錠（[redacted]、第Ⅱ相試験製剤）、12.5 及び 50mg IR 錠（[redacted]、第Ⅲ相試験製剤）並びに 75 及び 150mg IR 錠（[redacted]、第Ⅲ相試験製剤）を投与したときの血清中 EPO 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、PDS、N＝15）

モリデュスタット 75mg IR 錠（[redacted]、第Ⅱ相試験製剤）、12.5 及び 50mg IR 錠（[redacted]、第Ⅲ相試験製剤）並びに 75 及び 150mg IR 錠（[redacted]、第Ⅲ相試験製剤）を単回経口投与したときの血清中 EPO の薬力学パラメータを表 2.7.6.4-4 に示す。

血清中 EPO 濃度の絶対値の C_{max} は、モリデュスタットの投与量に依存して上昇した。5 種の製剤投与前のベースライン値は、同様であったので、ベースライン値からの差及びベースライン値に対する比による C_{max} においても、同様の結果が得られた。血清中 EPO の AUC(0-24)も同様に投与量に依存して増加した。

t_{max}（中央値）は、投与 8.02～12.00 時間後にみられ、モリデュスタット IR 錠の含量（用量）及び[redacted]に依存しなかった。

表 2.7.6.4-4 モリデュスタット 75mg IR 錠（[redacted]、第Ⅱ相試験製剤）、12.5 及び 50mg IR 錠（[redacted]、第Ⅲ相試験製剤）並びに 75 及び 150mg IR 錠（[redacted]、第Ⅲ相試験製剤）を経口投与したときの血清中 EPO の薬力学パラメータ（PDS、N＝15）

Parameter		N	Geometric mean/CV (%)	Arithmetic mean ± SD	Range
C_{max}	Absolute concentration (IU/L)				
	Treatment A	14	67.9 / 44.5	73.5 ± 30.0	30.5-153.5
	Treatment B	15	26.3 / 50.1	29.4 ± 14.8	15.2-62.2
	Treatment C	15	54.0 / 48.6	59.6 ± 28.4	26.4-129.5
	Treatment D	14	67.5 / 45.7	73.7 ± 33.9	28.2-168.5
	Treatment E	14	103.8 / 50.0	114.8 ± 51.9	50.9-205.5
	Difference-to-baseline (IU/L)				
	Treatment A	14	53.7 / 50.8	59.4 ± 28.6	20.5-142.3
	Treatment B	15	13.0 / 62.4	15.1 ± 9.0	6.3-36.1
	Treatment C	15	38.7 / 59.3	44.8 ± 27.0	14.8-118.9
	Treatment D	14	52.6 / 53.0	59.2 ± 32.9	18.0-158.5
	Treatment E	14	89.3 / 56.3	100.9 ± 49.7	37.6-190.3
	Ratio-to-baseline				
	Treatment A	14	5.30 / 47.1	5.85 ± 2.97	2.64-13.7
	Treatment B	15	2.05 / 23.4	2.11 ± 0.55	1.52-3.7
	Treatment C	15	3.99 / 52.5	4.56 ± 2.84	2.28-12.2
	Treatment D	14	5.14 / 53.3	5.86 ± 3.68	2.65-16.9
	Treatment E	14	7.74 / 40.5	8.30 ± 3.21	3.83-13.5
AUC(0-24)	Absolute concentration (IU/L·h)				
	Treatment A	14	1056 / 43.5	1137 ± 435	464-2145
	Treatment B	15	486 / 49.5	541 ± 277	283-1216
	Treatment C	15	892 / 46.4	975 ± 422	455-1913
	Treatment D	14	1069 / 43.3	1155 ± 471	464-2310
	Treatment E	14	1554 / 47.2	1698 ± 715	760-3064
	Difference-to-baseline (IU/L·h)				
	Treatment A	14	719 / 53.0	800 ± 386	278-1878
	Treatment B	15	167 / 68.7	201 ± 129	79-490
	Treatment C	15	533 / 61.9	620 ± 371	218-1660
	Treatment D	14	718 / 54.6	807 ± 432	222-2072
	Treatment E	14	1206 / 58.1	1365 ± 660	443-2699
t_{max} (h)		N	Median (h)		
	Treatment A	14	8.02		5.97-12.05
	Treatment B	15	12.00		5.97-24.15
	Treatment C	15	11.95		5.98-12.17
	Treatment D	14	9.99		5.98-12.08
	Treatment E	14	11.94		4.00-12.22

Treatments:
A=75 mg molidustat ([redacted], Phase II formulation),
B=12.5 mg molidustat ([redacted], Phase III formulation),
C=50 mg molidustat ([redacted], Phase III formulation),
D=75 mg molidustat ([redacted], Phase III formulation),
E=150 mg molidustat ([redacted], Phase III formulation)
Source: 5.3.1.2.3 PH-39180/Table 14.2/4, 14.2/5, 14.2/6, 14.2/7

ANOVA により、血清中 EPO の C_{max} と AUC(0-24)の用量間及び製剤間で比較したときの点推定値とその 90%CI を表 2.7.6.4-5 に示す。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験製剤である 2 種の 75mg IR 錠を比較した結果、絶対値及びベースライン値との差に基づく C_{max} と AUC(0-24)の点推定値（投与製剤 D／投与製剤 A）は、いずれも約 1.0 で 90%CI も 0.80～1.25 の範囲内であったことから、製剤（[redacted]）の違いは、血清中 EPO 濃度に影響を及ぼさなかった。

[redacted] である第Ⅱ相試験製剤 75mg IR 錠（投与製剤 A）と第Ⅲ相試験製剤 50mg IR 錠（投与製剤 C）との比較では、C_{max} は絶対値で 20%低下、ベースラインに対する比で 28%低下した。AUC(0-24)は絶対値で 15%低下、ベースライン値との差で 27%低下した。

表 2.7.6.4-5 モリデュスタット 75mg IR 錠（[redacted]、第Ⅱ相試験製剤）、12.5 及び 50mg IR 錠（[redacted]、第Ⅲ相試験製剤）並びに 75 及び 150mg IR 錠（[redacted]、第Ⅲ相試験製剤）を投与したときの血清中 EPO の C_{max} と AUC(0-24)の用量間及び製剤間で比較した比の点推定値とその 90%CI（PDS、N＝15）

Parameter		Geom. CV (%)	Ratio of molidustat dose and formulation effects	Point estimate (LS-mean)	90%CI Lower limit	90%CI Upper limit
C_{max} of EPO	Absolute concentration (IU/L)	21.21	Treatment C / Treatment A[a]	0.7971	0.6984	0.9096
			Treatment D / Treatment A[a]	1.0009	0.8760	1.1436
			Treatment B	26.3	21.6	32.2
			Treatment C	54.0	44.2	65.9
			Treatment D[a]	67.5	54.9	83.0
			Treatment E[a]	103.8	84.5	127.6
	Ratio-to-baseline	25.42	Treatment C / Treatment A[a]	0.7214	0.6163	0.8445
			Treatment D / Treatment A[a]	0.9673	0.8251	1.1340
			Treatment B	2.05	1.71	2.46
			Treatment C	3.99	3.34	4.78
			Treatment D[a]	5.14	4.27	6.19
			Treatment E[a]	7.74	6.42	9.32
AUC(0-24) of EPO	Absolute concentration (IU/L·h)	18.40	Treatment C / Treatment A[a]	0.8533	0.7606	0.9571
			Treatment D / Treatment A[a]	1.0206	0.9089	1.1460
			Treatment B	486	401	588
			Treatment C	892	736	1081
			Treatment D[a]	1069	877	1304
			Treatment E[a]	1554	1274	1895
	Difference-to-baseline (IU/L·h)	21.82	Treatment C / Treatment A[a]	0.7313	0.6385	0.8377
			Treatment D / Treatment A[a]	1.0090	0.8798	1.1572
			Treatment B	167	131	213
			Treatment C	533	418	680
			Treatment D[a]	718	558	923
			Treatment E[a]	1206	937	1551

a N=14

Treatments:

A=75 mg molidustat ([redacted], Phase II formulation),

B=12.5 mg molidustat ([redacted], Phase III formulation),

C=50 mg molidustat ([redacted], Phase III formulation),

D=75 mg molidustat ([redacted], Phase III formulation),

E=150 mg molidustat ([redacted], Phase III formulation)

Source: 5.3.1.2.3 PH-39180/Table 14.2/8, 14.2/9, 14.2/10, 14.2/11, 14.2/12

2.7.6.4.2.4 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.4-6 に、治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.4-7 に示す。

表 2.7.6.4-6 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝15）

	Treatments					
	A 75 mg [redacted]	B 12.5 mg [redacted]	C 50 mg [redacted]	D 75 mg [redacted]	E 150 mg [redacted]	Total
Primary System Organ Class Preferred Term MedDRA version 18.1	Phase II N=14 (100%)	Phase III N=15 (100%)	Phase III N=15 (100%)	Phase III N=14 (100%)	Phase III N=14 (100%)	N=15 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such AE	2 (14.3%)	5 (33.3%)	4 (26.7%)	3 (21.4%)	2 (14.3%)	10 (66.7%)
General disorders and administration site conditions／一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (6.7%)	0	1 (7.1%)	0	2 (13.3%)
Vessel puncture site pain／血管穿刺部位疼痛	0	0	0	1 (7.1%)	0	1 (6.7%)
Vessel puncture site erythema／血管穿刺部位紅斑	0	1 (6.7%)	0	0	0	1 (6.7%)
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)	1 (7.1%)	0	5 (33.3%)
Gastrointestinal infection／消化管感染	0	1 (6.7%)	0	0	0	1 (6.7%)
Nasopharyngitis／鼻咽頭炎	0	0	2 (13.3%)	1 (7.1%)	0	3 (20.0%)
Rhinitis／鼻炎	0	1 (6.7%)	0	0	0	1 (6.7%)
Investigations／臨床検査	2 (14.3%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	5 (33.3%)
Amylase increased／アミラーゼ増加	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	1 (7.1%)	1 (6.7%)
Blood creatine phosphokinase increased／血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (14.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (7.1%)	0	4 (26.7%)
Lipase increased／リパーゼ増加	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	1 (7.1%)	1 (6.7%)
Nervous system disorders／神経系障害	0	0	0	0	1 (7.1%)	1 (6.7%)
Headache／頭痛	0	0	0	0	1 (7.1%)	1 (6.7%)

Source: 5.3.1.2.3 PH-39180/Table 14.3.1/6

表 2.7.6.4-7 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝15）

Primary System Organ Class Preferred Term MedDRA version 18.1	Treatments A 75 mg [redacted] Phase II N=14 (100%)	B 12.5 mg [redacted] Phase III N=15 (100%)	C 50 mg [redacted] Phase III N=15 (100%)	D 75 mg [redacted] Phase III N=14 (100%)	E 150 mg [redacted] Phase III N=14 (100%)	Total N=15 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	0	0	0	0	1 (7.1%)	1 (6.7%)
Nervous system disorders／神経系障害	0	0	0	0	1 (7.1%)	1 (6.7%)
Headache／頭痛	0	0	0	0	1 (7.1%)	1 (6.7%)

Source: Table 14.3.1/9

15 例中 10 例（66.7%）に 1 件以上の TEAE が発現した。

1 例に発現した治験薬と関連のない中等度の消化管感染を除き、すべての TEAE は軽度であった。治験薬と関連のないリパーゼ増加及びアミラーゼ増加（同一症例各 1 件）を除き、すべての TEAE は試験の終了までに回復した。重篤な TEAE は認められず、試験中止に至った TEAE も認められなかった。

最も発現割合の高かった TEAE は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加で 15 例中 4 例（26.7%）に発現し、すべて治験薬と関連なしと判断された（5.3.1.2.3 PH-39180/Table 14.3.1/4、14.3.1/6）。

150mg IR 錠投与の 1 例（7.1%、N＝15）にみられた軽度の頭痛は、治験薬と関連ありと判断された。それ以外のすべての TEAE は、治験薬と関連なしと判断された（5.3.1.2.3 PH-39180/Table 14.3.1/4、14.3.1/9）。

バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査において、モリデュスタットの投与前後及び投与したモリデュスタットの製剤間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

モリデュスタット 150mg IR 錠（投与製剤 E）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（5.3.1.2.3 PH-39180/Table 14.3.5/1）。

2.7.6.4.3 結論

- 新規に開発した[redacted]の異なるモリデュスタット 50mg IR 錠（[redacted]）と 75mg IR 錠（[redacted]）は、第Ⅱ相試験で使用した 75mg IR 錠（[redacted]）と比較して、同様のバイオアベイラビリティを示した（AUC/D の点推定値が、それぞれ 90.78%及び 97.95%、C_{max}/D の点推定値がそれぞれ 89.06%及び 105.84%であった）。

- モリデュスタットの曝露量は、12.5mg IR 錠から 150mg IR 錠まで投与量に依存して増加した。

- 用量比例性について探索的に検討した結果、第Ⅲ相試験製剤と同じ[redacted]の製剤（[redacted]の 12.5mg IR 錠と 50mg IR 錠、[redacted]の 150mg IR 錠と 75mg IR 錠）及び含量（用量）は

近いが[redacted]が異なる製剤（[redacted] の 50mg IR 錠と[redacted] の 75mg IR 錠）について比較した結果、投与量で標準化した曝露量は、同様であったが、投与量が増えると増加する傾向がみられた。

- 全体として、モリデュスタット 12.5、50、75 及び 150mg IR 錠を投与したとき、血清中 EPO 濃度は投与量に依存して上昇した。[redacted]の異なる 2 種の 75mg IR 錠（[redacted] 及び[redacted]製剤）の間に血清中 EPO 濃度の違いはみられなかった。

- モリデュスタット 12.5～150mg IR 錠の単回経口投与における忍容性は良好であった。

2.7.6.5 【国内試験】日本人健康被験者を対象とした含量が異なる製剤間の生物学的同等性及び市販予定製剤の食事の影響試験：試験 19405（報告書番号 PH-40791）

参照項目：5.3.1.2.4 PH-40791

2.7.6.5.1 試験計画の概要

試験の標題：

日本人健康成人男性被験者を対象として、モリデュスタット即放（IR）錠 5mg と IR 錠 12.5mg 及び IR 錠 25mg と IR 錠 75mg の生物学的同等性、並びに IR 錠 50mg を単回経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性に及ぼす食事の影響を検討する無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（日本）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

最後の被験者の完了日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- 絶食下でモリデュスタット IR 錠 5mg と IR 錠 12.5mg の生物学的同等性を検討する。
- 絶食下でモリデュスタット IR 錠 25mg と IR 錠 75mg の生物学的同等性を検討する。
- モリデュスタット IR 錠 50mg を単回投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する。

副次目的

- 絶食下でモリデュスタット 25 及び 75mg を投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
- 絶食下及び食後に、モリデュスタット 50mg を投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
- モリデュスタット 25、50 及び 75mg を投与したときの代謝物 BAY 1163348（M-1）の薬物動態を検討する。

試験方法：

本試験は、日本人健康成人男性被験者を対象とした単施設、無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験であり、3 パートから構成される。パート 1 では絶食下で IR 錠 5mg 5 錠及び IR 錠 12.5mg 2 錠を、パート 2 では絶食下で IR 錠 25mg 3 錠及び IR 錠 75mg 1 錠を単回経口投与し、それぞれ IR 錠 5mg と IR 錠 12.5mg、及び IR 錠 25mg と IR 錠 75mg の生物学的同等性を検討する。パート 3 では、絶食下及び高カロリー・高脂肪朝食摂取後に IR 錠 50mg を単回経口投与し、食事の影響を検討する。各パート（2 群 2 期）の用法・用量を次表に示す。

Part	Sequence	Treatment dose and condition	
		Period 1	Period 2
1	1-A	25 mg (12.5 mg x 2 tablets) Under fasting condition	25 mg (5 mg x 5 tablets) Under fasting condition
	1-B	25 mg (5 mg x 5 tablets) Under fasting condition	25 mg (12.5 mg x 2 tablets) Under fasting condition
2	2-A	75 mg (25 mg x 3 tablets) Under fasting condition	75 mg (75 mg x 1 tablet) Under fasting condition
	2-B	75 mg (75 mg x 1 tablet) Under fasting condition	75 mg (25 mg x 3 tablets) Under fasting condition
3	3-A	50 mg (50 mg x 1 tablet) Under fasting condition	50 mg (50 mg x 1 tablet) Under fed condition
	3-B	50 mg (50 mg x 1 tablet) Under fed condition	50 mg (50 mg x 1 tablet) Under fasting condition

スクリーニングは治験薬初回投与前4週間以内に実施した。被験者は各投与期の治験薬投与の前日に入院し、第1日に治験薬の投与を受け、その2日後（第3日）に退院した。各治験薬投与の間には、7日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。フォローアップ検査は治験薬最終投与後6～8日に実施した。

パート1、2及び3の絶食下投与では、前夜から10時間以上絶食後に治験薬を投与した。パート3の食後投与では、前夜から10時間以上絶食後、高カロリー・高脂肪食の摂取開始30分後に治験薬を投与した。

試験スケジュールは5.3.1.2.4 PH-40791/Table 7-10及び7-11を参照。

薬物動態評価用試料中のモリデュスタット及びM-1の定量方法は5.3.1.2.4 PH-40791/Section 9.3.1.1を参照。

被験薬：

モリデュスタット錠：モリデュスタットIR錠5、12.5、25、50及び75mg

用法・用量

モリデュスタットIR錠5mg 5錠を経口投与
モリデュスタットIR錠12.5mg 2錠を経口投与
モリデュスタットIR錠25mg 3錠を経口投与
モリデュスタットIR錠75mg 1錠を経口投与
モリデュスタットIR錠50mg 1錠を経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が20～45歳で体格指数が17.6～26.4kg/m^2の日本人健康成人男性。

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.1.2.4 PH-40791/Section 7.2.1及び7.2.2を参照。

薬物動態の評価項目：

モリデュスタット及びM-1

主要パラメータ：C_{max}、AUC(0-t_{last})

副次パラメータ：AUC、C_{max}/D、AUC/D、AUC(0-t_{last})/D、$C_{max,norm}$、AUC_{norm}、AUC(0-t_{last})$_{norm}$、CL/F（モリデュスタットのみ）、MRT、$t_{1/2}$、t_{max}

その他のパラメータ：%AUC(t_{last}-∞)、points terminal

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン（血圧及び心拍数）、12誘導心電図、理学的検査

被験者数：

目標被験者数

116例（パート1及び2：それぞれ52例、パート3：12例）

設定根拠

パート1及び2（生物学的同等性の検討）では、被験者数をそれぞれ52例（各投与順序26例）とすると、個体内変動0.30～0.50のときの検出力〔幾何平均比の90%信頼区間（CI）が0.80～1.25の範囲内にある確率〕は次表のとおりとなる。

個体内変動	0.30	0.35	0.40	0.45	0.50
検出力	97%	90%	79%	66%	53%

総被験者数52例（各投与順序につき26例）
投与群間の幾何平均の比：1.0
有意水準＝10%（両側）

パート 3（食事の影響の検討）では、統計学的に正式な被験者数の設定は行わなかった。過去の経験から、被験者数を 12 例とすることで食事の影響を検討することができると判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：無作為割付けされた全被験者のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：無作為割付けされた全被験者のうち、治験薬の投与を 1 回以上受け、1 つ以上の妥当な薬物動態プロファイルを有し、薬物動態の評価に影響を及ぼす所見がみられない被験者

生物学的同等性解析対象集団（BES）・食事の影響解析対象集団（FES）：治験薬の投与を 1 回以上受け、両投与期で妥当な C_{max} 又は $AUC(0\text{-}t_{last})$ を有し、生物学的同等性又は食事の影響の評価に影響を及ぼす所見がみられない被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

モリデュスタットの C_{max} 及び $AUC(0\text{-}t_{last})$ の対数変換値について、投与順序、投与期、投与方法を固定効果、及び投与順序内の被験者を変量効果とする分散分析（ANOVA）により解析し、C_{max} 及び $AUC(0\text{-}t_{last})$ の幾何平均比〔IR 錠 5mg 5 錠／12.5mg 2 錠（パート 1）、IR 錠 75mg 1 錠／25mg 3 錠（パート 2）及び 50mg 食後／50mg 絶食（パート 3）〕の点推定値（最小二乗平均）及び両側 90%CI を算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬初回投与後からフォローアップ検査までに発現したすべての有害事象と定義した。有害事象は、ある製剤投与後から異なる製剤の投与までに発現したものを、当該の製剤投与下で発現したものとして、製剤ごとに集計した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.21.1 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度、軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.5.2 成績

2.7.6.5.2.1 試験対象集団

2.7.6.5.2.1.1 被験者の内訳

同意取得した 203 例をスクリーニングし、選択基準を満たした 118 例を各パートに無作為に割付けた（パート 1：54 例、パート 2：52 例、パート 3：12 例）。このうち 116 例に治験薬を投与した（パート 1：52 例、パート 2：52 例、パート 3：12 例）。治験薬の投与を受けた被験者のうち、109 例（パート 1：50 例、パート 2：48 例、パート 3：11 例）が試験を完了した（5.3.1.2.4 PH-40791/Table 14.1/5～19）。7 例が試験を早期中止し、その理由は有害事象（パート 1：2 例、パート 2：3 例）及びその他の理由（パート 2：1 例、パート 3：1 例）であった。

2.7.6.5.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受けた 116 例（パート 1：52 例、パート 2：52 例、パート 3：12 例）を SAF とした。治験薬の投与を受け、妥当な薬物動態プロファイルが得られた 116 例（パート 1：52 例、パート 2：52 例、パート 3：12 例）を PKS とした。両投与期で妥当な C_{max} 又は $AUC(0\text{-}t_{last})$ を有した 111 例（パート 1：50 例、パート 2：49 例、パート 3：12 例）を BES・FES とした。

2.7.6.5.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

被験者(SAF 及び PKS)の人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.6.5-1 に示す。パート 1 及び 2 の被験者(BES)の人口統計学的及びベースラインの特性は 5.3.1.2.4 PH-40791/Table 14.1/29 - 14.1/31 を参照のこと。

表 2.7.6.5-1 人口統計学的及びベースラインの特性（SAF、PKS）

		Molidustat 12.5mg x 2 → 5mg x 5 N=26	Molidustat 5mg x 5 →12.5mg x 2 N=26	Molidustat 25mg x 3 →75mg x 1 N=26	Molidustat 75mg x 1 →25mg x 3 N=26	Molidustat 50mg fasted →50mg fed N=6	Molidustat 50mg fed →50mg fasted N=6
Race, n (%)	Asian	26 (100.0%)	26 (100.0%)	26 (100.0%)	26 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
Sex, n (%)	Male	26 (100.0%)	26 (100.0%)	26 (100.0%)	26 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
Age (years)	Mean ± SD (range)	21.8 ± 2.8 (20-32)	21.8 ± 2.2 (20-29)	23.7 ± 3.8 (20-33)	23.4 ± 3.4 (20-32)	21.0 ± 0.9 (20-22)	20.8 ± 1.3 (20-23)
Body weight (kg)	Mean ± SD (range)	61.30 ± 6.88 (51.7-78.9)	59.46 ± 5.27 (50.0-67.1)	64.08 ± 8.19 (51.3-80.5)	61.98 ± 7.46 (49.4-77.3)	67.28 ± 9.90 (55.2-78.8)	60.42 ± 5.70 (54.1-69.7)
Height (cm)	Mean ± SD (range)	171.39 ± 5.74 (164.4-184.1)	172.18 ± 5.27 (158.6-183.4)	173.03 ± 7.24 (161.7-185.6)	171.45 ± 7.66 (159.5-184.5)	175.25 ± 5.11 (166.1-180.0)	170.33 ± 6.51 (163.0-179.6)
Body mass index (kg/m^2)	Mean ± SD (range)	20.84 ± 1.68 (17.9-24.1)	20.04 ± 1.47 (18.0-22.7)	21.35 ± 1.90 (18.1-25.1)	21.04 ± 1.58 (18.9-24.6)	21.83 ± 2.58 (19.3-25.2)	20.80 ± 1.38 (18.9-22.8)

Source: 5.3.1.2.4 PH-40791/Table 14.1/26, 14.1/27, 14.1/28

2.7.6.5.2.2 薬物動態の結果

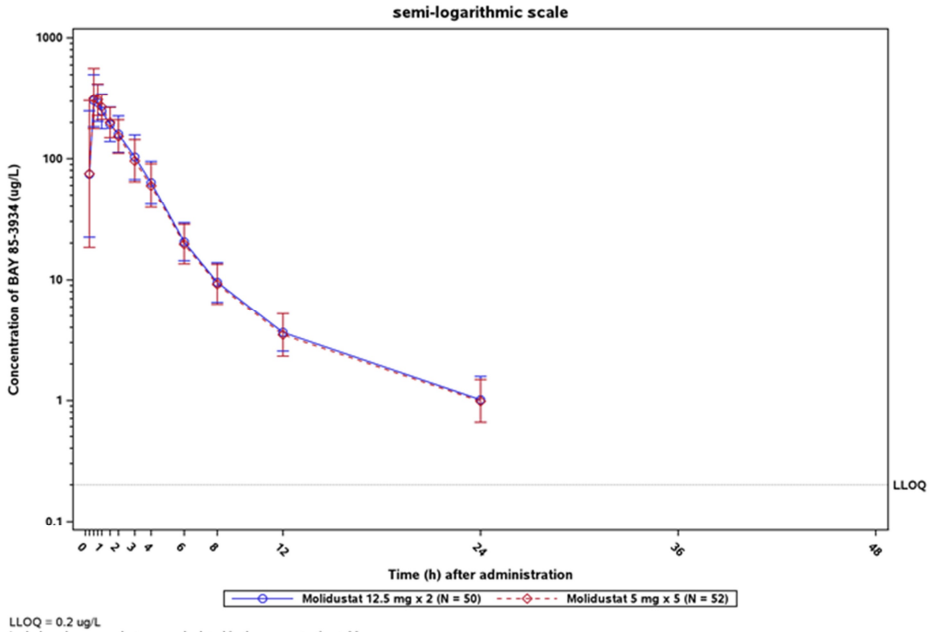
2.7.6.5.2.2.1 血漿中濃度（モリデュスタット及びM-1）

モリデュスタットIR錠5mg 5錠及び12.5mg 2錠を経口投与したとき（パート1）の血漿中モリデュスタット及びM-1の濃度推移を図 2.7.6.5-1に示す。モリデュスタットIR錠25mg 3錠及び75mg 1錠を経口投与したとき（パート2）の血漿中モリデュスタット及びM-1の濃度推移を図 2.7.6.5-2に示す。モリデュスタットIR錠50mgを絶食下及び食後に経口投与したとき（パート3）の血漿中モリデュスタット及びM-1の濃度推移を図 2.7.6.5-3に示す。

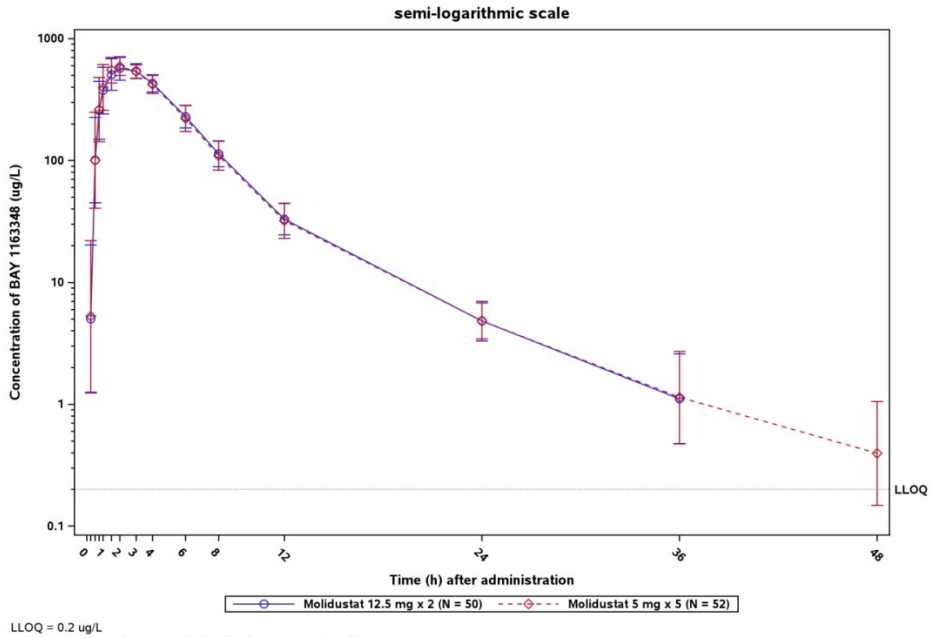
血漿中モリデュスタット及びM-1の濃度推移は、IR錠5mg 5錠と12.5mg 2錠を経口投与したとき（パート1）、及びIR錠25mg 3錠と75mg 1錠を経口投与したとき（パート2）で同様であった。

モリデュスタットIR錠50mgを絶食下及び食後に経口投与したとき（パート3）、モリデュスタットのt_{max}（中央値）は、食後投与（1.75時間）で絶食下投与（0.750時間）に比べて1時間遅延し、C_{max}（幾何平均値）は食後投与（496μg/L）で絶食下投与（842μg/L）より低下した。M-1のt_{max}（中央値）も、食後投与（3.00時間）で絶食下投与（2.00時間）に比べて1時間遅延した。

モリデュスタット



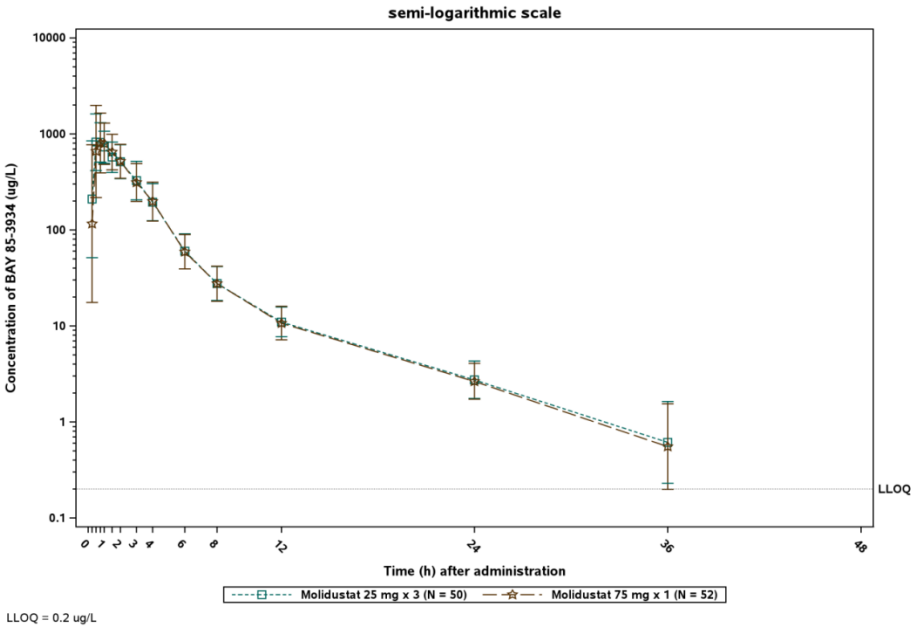
M-1



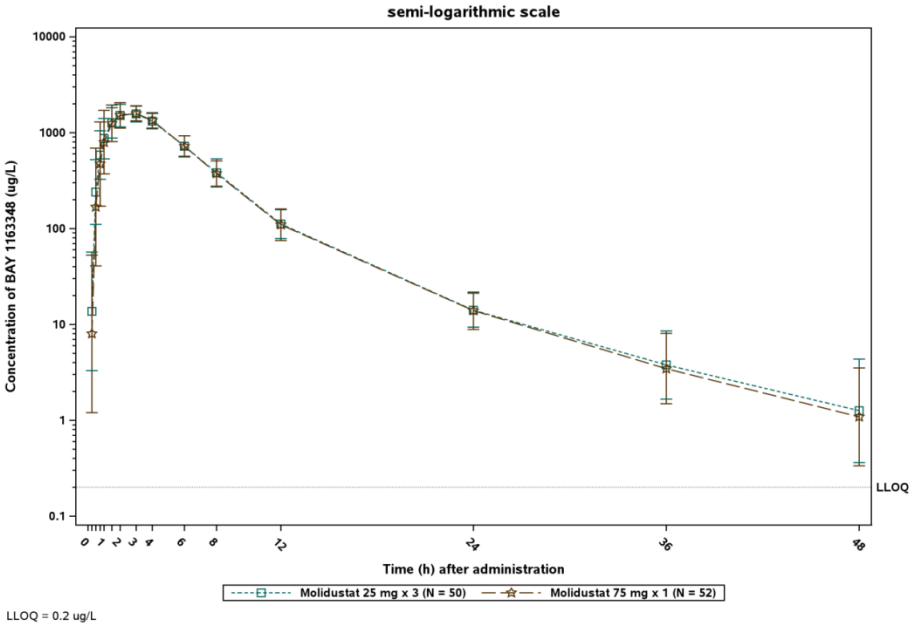
BAY 85-3934: molidustat
BAY 1163348: M-1
LLOQ: lower limit of quantification
Source: 5.3.1.2.4 PH-40791/Figure 14.4/1, 14.4/2

図 2.7.6.5-1 モリデュスタット IR 錠 5mg 5 錠及び 12.5mg 2 錠を経口投与したとき（パート 1）の血漿中モリデュスタット及び M-1 の濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS）

モリデュスタット



M-1



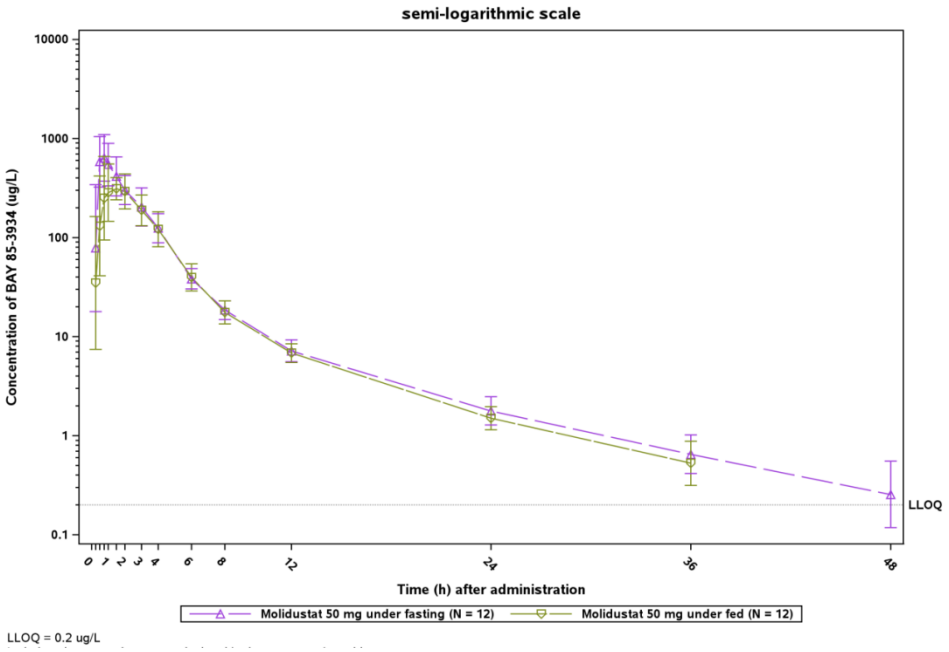
BAY 85-3934: molidustat

BAY 1163348: M-1

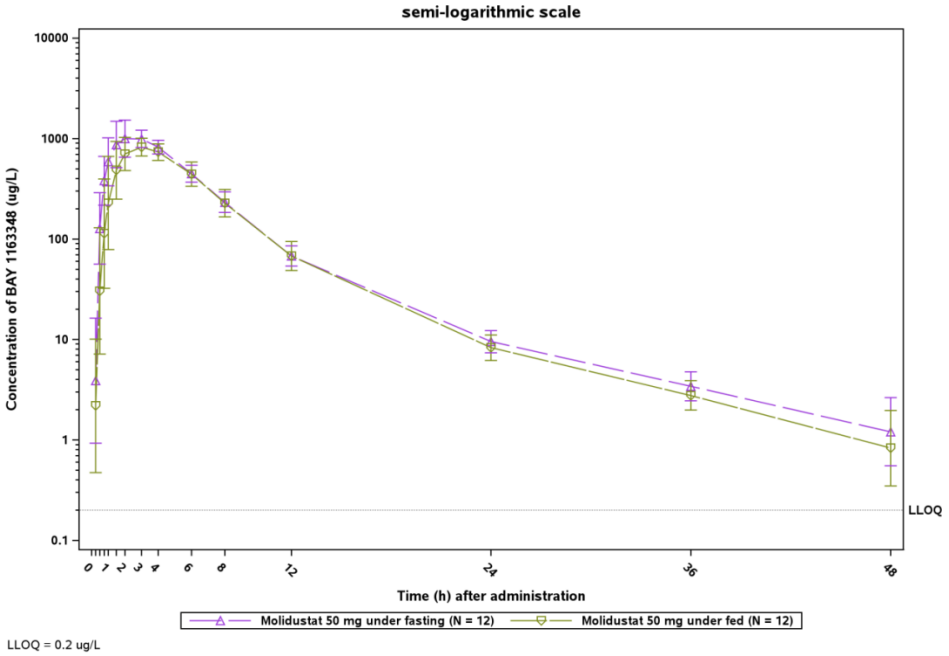
Source: 5.3.1.2.4 PH-40791/Figure 14.4/3, 14.4/4

図 2.7.6.5-2 モリデュスタット IR 錠 25mg 3 錠及び 75mg 1 錠を経口投与したとき（パート 2）の血漿中モリデュスタット及び M-1 の濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS）

モリデュスタット



M-1



BAY 85-3934: molidustat

BAY 1163348: M-1

Source: 5.3.1.2.4 PH-40791/Figure 14.4/5, 14.4/6

図 2.7.6.5-3 モリデュスタット IR 錠 50mg を絶食下及び食後に経口投与したとき（パート 3）の血漿中モリデュスタット及び M-1 の濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS）

2.7.6.5.2.2.2 薬物動態パラメータ（モリデュスタット及びM-1）

モリデュスタット IR 錠 5mg 5 錠及び 12.5mg 2 錠を経口投与したとき（パート 1）のモリデュスタット及びM-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-2 に示す。モリデュスタット IR 錠 25mg 3 錠及び 75mg 1 錠を経口投与したとき（パート 2）のモリデュスタット及び M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-3 に示す。モリデュスタット IR 錠 50mg を絶食下及び食後に経口投与したとき（パート 3）のモリデュスタット及びM-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-4 に示す。

モリデュスタット及びM-1 の AUC(0-t_{last})及び C_{max} の幾何平均値は、IR 錠 5mg 5 錠と 12.5mg 2 錠を経口投与したとき（パート 1）、及び IR 錠 25mg 3 錠と 75mg 1 錠を経口投与したとき（パート 2）で同様であった。

モリデュスタット IR 錠 50mg を絶食下及び食後に経口投与したとき（パート 3）、モリデュスタットの AUC(0-t_{last})（幾何平均値）は、食後投与（1260μg·h/L）で絶食下投与（1650μg·h/L）に比べて減少し、C_{max}（幾何平均値）は食後投与（496μg/L）で絶食下投与（842μg/L）より低下した。t_{max}（中央値）は、絶食下投与に比べて食後投与で 1 時間遅延した。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、食後投与（8.68 時間）と絶食下投与（9.58 時間）で同様であった。M-1 の薬物動態パラメータもモリデュスタットと同じ傾向を示した。

表 2.7.6.5-2 モリデュスタット IR 錠 5mg 5 錠及び 12.5mg 2 錠を経口投与したとき（パート 1）のモリデュスタット及び M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／CV%（範囲）、PKS〕

Parameter	Unit	Molidustat				M-1			
		N	12.5 mg x 2	N	5 mg x 5	N	12.5 mg x 2	N	5 mg x 5
AUC	µg·h/L	50	813/26.6 (450-1470)	51	818/22.3 (437-1380)	50	3200/13.0 (2460-4200)	51	3200/11.3 (2530-4260)
AUC/D	h/L	50	0.0325/26.6 (0.0180-0.0590)	51	0.0327/22.3 (0.0175-0.0551)	50	0.0819/13.0 (0.0630-0.108)	51	0.0819/11.3 (0.0650-0.109)
AUC_{norm}	kg·h/L	50	1.95/25.9 (1.03-3.08)	51	1.96/21.0 (1.15-2.88)	50	4.92/14.3 (3.68-6.49)	51	4.92/13.5 (3.64-6.39)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	µg·h/L	50	807/26.7 (446-1470)	52	812/22.2 (434-1380)	50	3190/13.0 (2460-4190)	52	3140/15.6 (1460-4260)
$AUC(0\text{-}t_{last})/D$	h/L	50	0.0323/26.7 (0.0178-0.0587)	52	0.0325/22.2 (0.0174-0.0550)	50	0.0817/13.0 (0.0630-0.107)	52	0.0805/15.6 (0.0375-0.109)
$AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$	kg·h/L	50	1.94/26.0 (1.02-3.07)	52	1.95/20.8 (1.14-2.88)	50	4.90/14.4 (3.67-6.48)	52	4.84/17.0 (2.30-6.38)
C_{max}	µg/L	50	370/37.6 (177-796)	52	412/38.3 (192-1120)	50	612/15.9 (462-965)	52	625/14.6 (484-966)
C_{max}/D	/L	50	0.0148/37.6 (0.00708-0.0318)	52	0.0165/38.3 (0.00768-0.0448)	50	0.0157/15.9 (0.0118-0.0247)	52	0.0160/14.6 (0.0124-0.0248)
$C_{max,norm}$	kg/L	50	0.889/38.2 (0.440-1.94)	52	0.990/39.1 (0.388-2.77)	50	0.943/17.5 (0.673-1.45)	52	0.963/17.1 (0.645-1.45)
t_{max}[a]	h	50	0.500 (0.250-3.00)	52	0.500 (0.250-3.00)	50	2.00 (1.00-4.00)	52	2.00 (1.50-4.00)
$t_{1/2}$	h	50	6.47/38.3 (3.21-24.2)	51	6.81/38.7 (3.37-18.4)	50	6.38/45.7 (3.40-19.7)	51	6.72/43.9 (3.00-13.8)
CL/F	L/h	50	30.8/26.6 (17.0-55.5)	51	30.6/22.3 (18.1-57.3)				
MRT	h	50	3.29/16.2 (2.45-4.59)	51	3.16/17.8 (2.19-4.55)	50	5.24/13.2 (3.93-7.48)	51	5.15/14.4 (3.90-7.04)

a: median (range)

Source: 5.3.1.2.4 PH-40791/Table 14.4/19, 14.4/22

表 2.7.6.5-3 モリデュスタット IR 錠 25mg 3 錠及び 75mg 1 錠を経口投与したとき（パート 2）のモリデュスタット及び M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／CV%（範囲）、PKS〕

Parameter	Unit	Molidustat				M-1			
		N	25 mg x 3	N	75 mg x 1	N	25 mg x 3	N	75 mg x 1
AUC	µg·h/L	50	2510/26.2 (1150-3960)	50	2520/27.1 (1170-4010)	50	9460/17.8 (6370-15100)	50	9450/17.1 (6480-13700)
AUC/D	h/L	50	0.0335/26.2 (0.0154-0.0528)	50	0.0336/27.1 (0.0156-0.0535)	50	0.0809/17.8 (0.0545-0.129)	50	0.0807/17.1 (0.0554-0.117)
AUC_{norm}	kg·h/L	50	2.10/24.1 (0.942-3.42)	50	2.10/24.6 (0.956-3.45)	50	5.07/15.3 (3.92-7.97)	50	5.05/14.5 (3.82-6.79)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	µg·h/L	50	2500/26.3 (1150-3950)	51	2510/26.9 (1170-4010)	50	9430/17.8 (6370-15100)	51	9230/22.4 (3400-13700)
$AUC(0\text{-}t_{last})/D$	h/L	50	0.0334/26.3 (0.0154-0.0527)	51	0.0334/26.9 (0.0156-0.0534)	50	0.0806/17.8 (0.0544-0.129)	51	0.0789/22.4 (0.0291-0.117)
$AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$	kg·h/L	50	2.09/24.1 (0.941-3.42)	51	2.09/24.5 (0.954-3.45)	50	5.05/15.2 (3.92-7.95)	51	4.92/22.3 (1.51-6.78)
C_{max}	µg/L	50	1190/47.3 (456-2940)	51	1190/43.0 (428-2540)	50	1710/20.0 (1120-2490)	51	1740/18.8 (1180-2630)
C_{max}/D	/L	50	0.0158/47.3 (0.00608-0.0392)	51	0.0159/43.0 (0.00571-0.0339)	50	0.0146/20.0 (0.00957-0.0213)	51	0.0149/18.8 (0.0101-0.0225)
$C_{max,norm}$	kg/L	50	0.992/46.9 (0.372-2.53)	51	0.992/42.3 (0.435-2.11)	50	0.916/18.7 (0.658-1.48)	51	0.927/17.5 (0.590-1.52)
t_{max}[a]	h	50	0.750 (0.250-3.00)	51	0.750 (0.250-4.00)	50	2.00 (1.50-4.00)	51	3.00 (1.00-4.00)
$t_{1/2}$	h	50	7.98/55.3 (3.44-26.4)	50	7.15/43.8 (3.70-18.9)	50	7.64/54.0 (3.30-17.3)	50	6.81/46.4 (3.15-14.6)
CL/F	L/h	50	29.8/26.2 (18.9-64.9)	50	29.8/27.1 (18.7-64.0)				
MRT	h	50	3.33/22.7 (2.21-5.44)	50	3.22/22.6 (2.10-6.03)	50	5.62/14.4 (4.25-7.66)	50	5.50/15.2 (4.05-7.68)

a: median (range)

Source: 5.3.1.2.4 PH-40791/Table 14.4/20, 14.4/23

表 2.7.6.5-4 モリデュスタット IR 錠 50mg を絶食下及び食後に経口投与したとき（パート 3）のモリデュスタット及び M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／CV%（範囲）、PKS〕

Parameter	Unit	Molidustat				M-1			
		N	50 mg under fasting	N	50 mg under fed	N	50 mg under fasting	N	50 mg under fed
AUC	µg·h/L	12	1650/19.3 (1210-2350)	12	1270/9.74 (1090-1560)	12	5960/18.3 (4410-8290)	12	5060/17.4 (3690-6850)
AUC/D	h/L	12	0.0331/19.3 (0.0242-0.0470)	12	0.0254/9.74 (0.0218-0.0312)	12	0.0764/18.3 (0.0565-0.106)	12	0.0649/17.4 (0.0474-0.0878)
AUC_{norm}	kg·h/L	12	2.10/20.2 (1.37-3.28)	12	1.61/12.4 (1.39-1.95)	12	4.84/18.8 (3.58-6.16)	12	4.11/18.6 (3.00-5.31)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	µg·h/L	12	1650/19.5 (1190-2340)	12	1260/9.63 (1090-1550)	12	5940/18.2 (4400-8220)	12	5050/17.3 (3680-6800)
$AUC(0\text{-}t_{last})/D$	h/L	12	0.0329/19.5 (0.0238-0.0468)	12	0.0252/9.63 (0.0218-0.0310)	12	0.0761/18.2 (0.0564-0.105)	12	0.0647/17.3 (0.0472-0.0872)
$AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$	kg·h/L	12	2.08/20.5 (1.35-3.26)	12	1.60/12.3 (1.38-1.94)	12	4.82/18.7 (3.57-6.12)	12	4.10/18.6 (2.99-5.31)
C_{max}	µg/L	12	842/32.6 (573-1620)	12	496/43.0 (276-872)	12	1100/18.6 (776-1370)	12	899/18.8 (697-1190)
C_{max}/D	/L	12	0.0168/32.6 (0.0115-0.0324)	12	0.00992/43.0 (0.00552-0.0174)	12	0.0141/18.6 (0.00995-0.0176)	12	0.0115/18.8 (0.00894-0.0153)
$C_{max,norm}$	kg/L	12	1.07/33.5 (0.652-1.88)	12	0.628/41.4 (0.403-1.08)	12	0.895/20.7 (0.630-1.13)	12	0.730/17.3 (0.571-0.911)
t_{max}[a]	h	12	0.750 (0.500-3.00)	12	1.75 (0.500-4.00)	12	2.00 (1.50-4.00)	12	3.00 (1.50-4.00)
$t_{1/2}$	h	12	9.58/57.4 (5.10-24.9)	12	8.68/54.0 (5.13-20.3)	12	7.94/36.5 (4.93-13.8)	12	7.56/46.7 (4.71-16.0)
CL/F	L/h	12	30.2/19.3 (21.3-41.3)	12	39.4/9.74 (32.0-45.8)				
MRT	h	12	3.42/20.2 (2.63-4.84)	12	3.83/20.8 (2.57-5.03)	12	5.59/9.95 (4.80-6.73)	12	5.98/14.3 (4.61-7.61)

a: median (range)

Source: 5.3.1.2.4 PH-40791/Table 14.4/21, 14.4/24

2.7.6.5.2.2.3 統計学的評価

モリデュスタット IR 錠 5mg 5 錠と 12.5mg 2 錠を経口投与したとき、及びモリデュスタット IR 錠 25mg 3 錠と 75mg 1 錠を経口投与したときの生物学的同等性の評価、並びにモリデュスタット IR 錠 50mg を経口投与したとき（絶食下及び食後）の食事の影響評価の結果を表 2.7.6.5-6 に示す。

生物学的同等性（パート 1 及びパート 2）

ANOVA による解析の結果、$AUC(0\text{-}t_{last})$及び C_{max} の幾何平均比〔IR 錠 5mg 5 錠／12.5mg 2 錠（パート 1）〕の両側 90%CI はそれぞれ 0.983～1.035 及び 0.999～1.235、並びに $AUC(0\text{-}t_{last})$

及び C_{max} の幾何平均比〔IR 錠 75mg 1 錠／25mg 3 錠（パート 2）〕の両側 90%CI はそれぞれ 0.983～1.039 及び 0.895～1.145 であった。モリデュスタット IR 錠 5mg 5 錠及び 12.5mg 2 錠を投与したとき、並びに IR 錠 25mg 3 錠及び 75mg 1 錠を投与したとき、AUC(0-t_{last})及び C_{max} の対数値について、幾何平均比の両側 90%CI はいずれも生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲に含まれていた。

食事の影響（パート 3）

モリデュスタット IR 錠 50mg を食後に投与したとき、絶食下投与に比べて AUC(0-t_{last})（幾何平均値）は 23.3%減少し、C_{max}（幾何平均値）は 41.1%低下し、モリデュスタット IR 錠 50mg 投与時における食事の影響が示唆された。

表 2.7.6.5-5 モリデュスタット 5mg 錠と 12.5mg 錠、及び 75mg 錠と 25mg 錠の生物学的同等性評価及び 50mg 錠を投与したときの食事の影響評価（BES 及び FES）

Part	Parameter	Ratio or Difference	LSmean	CV%	90%CI
1	AUC	5 mg x 5 / 12.5 mg x 2	1.0079	7.60	[0.9825 - 1.0339]
	AUC(0-t_{last})		1.0086	7.61	[0.9832 - 1.0347]
	C_{max}		1.1110	32.38	[0.9992 - 1.2352]
	$t_{1/2}$		1.0574	28.82	[0.9617 - 1.1626]
	MRT		0.9628	11.36	[0.9268 - 1.0001]
	t_{max}	5 mg x 5 - 12.5 mg x 2	-0.1434	n.c.	[-0.3062 - 0.0193]
2	AUC	75 mg x 1 / 25 mg x 3	1.0096	8.07	[0.9824 - 1.0376]
	AUC(0-t_{last})		1.0106	8.07	[0.9833 - 1.0386]
	C_{max}		1.0122	37.65	[0.8946 - 1.1452]
	$t_{1/2}$		0.8888	31.75	[0.8002 - 0.9873]
	MRT		0.9652	13.69	[0.9216 - 1.0108]
	t_{max}	75 mg x 1 - 25 mg x 3	-0.0540	n.c.	[-0.2548 - 0.1469]
3	AUC	50 mg fed / fasted	0.7670	14.95	[0.6871 - 0.8562]
	AUC(0-t_{last})		0.7670	15.11	[0.6863 - 0.8572]
	C_{max}		0.5887	44.16	[0.4308 - 0.8045]
	$t_{1/2}$		0.9056	27.02	[0.7441 - 1.1022]
	MRT		1.1195	15.32	[1.0002 - 1.2530]
	t_{max}	50 mg fed / fasted	0.5625	n.c.	[-0.0917 - 1.2167]

n.c.: not calculated

Source: 5.3.1.2.4 PH-40791/Table 14.4/25 - 14.4/42

2.7.6.5.2.3 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.5-6 に、治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.5-7 に示す。

表 2.7.6.5-6 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝116）

Primary System Organ Class Preferred Term MedDRA version 21.1	Part 1 Molidustat 12.5 mg 2 x 2 N=50	Part 1 Molidustat 5 mg x 5 N=52	Part 2 Molidustat 25 mg x 3 N=50	Part 2 Molidustat 75 mg x 1 N=52	Part 3 Molidustat 50 mg under fasted N=12	Part 3 Molidustat 50 mg under fed N=12
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	3 (6.0%)	3 (5.8%)	5 (10.0%)	12 (23.1%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)
Cardiac disorders／心臓障害	0	0	0	1 (1.9%)	0	0
Extrasystoles／期外収縮	0	0	0	1 (1.9%)	0	0
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	1 (2.0%)	0	0	4 (7.7%)	0	1 (8.3%)
Nausea／悪心	0	0	0	1 (1.9%)	0	0
Pancreatic disorder／膵臓障害	1 (2.0%)	0	0	3 (5.8%)	0	1 (8.3%)
Hepatobiliary disorders／肝胆道系障害	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	0	0
Hepatic function abnormal／肝機能異常	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	0	0
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (1.9%)	0	0
Influenza／インフルエンザ	0	0	0	1 (1.9%)	0	0
Investigations／臨床検査	1 (2.0%)	1 (1.9%)	3 (6.0%)	3 (5.8%)	1 (8.3%)	0
Blood creatine phosphokinase increased／血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.9%)	0	1 (1.9%)	0	0
Blood urine present／尿中血陽性	0	0	1 (2.0%)	0	0	0
C-reactive protein increased／Ｃ－反応性蛋白増加	1 (2.0%)	0	2 (4.0%)	2 (3.8%)	1 (8.3%)	0
Nervous system disorders／神経系障害	2 (4.0%)	2 (3.8%)	1 (2.0%)	2 (3.8%)	0	0
Dizziness／浮動性めまい	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	0	0
Headache／頭痛	1 (2.0%)	0	0	1 (1.9%)	0	0
Presyncope／失神寸前の状態	0	2 (3.8%)	0	1 (1.9%)	0	0

Source: 5.3.1.2.4 PH-40791/Table 14.3.1/16, 14.3.1/17, 14.3.1/18

表 2.7.6.5-7 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝116）

Primary System Organ Class Preferred Term MedDRA version 21.1	Part 1 Molidustat 12.5 mg x 2 N=50	Part 1 Molidustat 5 mg x 5 N=52	Part 2 Molidustat 25 mg x 3 N=50	Part 2 Molidustat 75 mg x 1 N=52	Part 3 Molidustat 50 mg under fasted N=12	Part 3 Molidustat 50 mg under fed N=12
Number (%) of subjects with at least one treatment-emergent study drug-related adverse event	1 (2.0%)	1 (1.9%)	1 (2.0%)	5 (9.6%)	0	1 (8.3%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	0	0	0	4 (7.7%)	0	1 (8.3%)
Nausea／悪心	0	0	0	1 (1.9%)	0	0
Pancreatic disorder／膵臓障害	0	0	0	3 (5.8%)	0	1 (8.3%)
Hepatobiliary disorders／肝胆道系障害	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	0	0
Hepatic function abnormal／肝機能異常	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	0	0
Nervous system disorders／神経系障害	1 (2.0%)	1 (1.9%)	0	0	0	0
Headache／頭痛	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
Presyncope／失神寸前の状態	0	1 (1.9%)	0	0	0	0

Source: 5.3.1.2.4 PH-40791/Table 14.3.1/25, 14.3.1/26, 14.3.1/27

モリデュスタット IR 錠 5mg 5 錠及び 12.5mg 2 錠を経口投与したとき（パート 1）では、6／52 例（11.5%）に TEAE が発現した。モリデュスタット IR 錠 5mg 5 錠と 12.5mg 2 錠でそれぞれ 3 例に発現し、すべて軽度であった。治験薬と関連のある TEAE はそれぞれ 1 例に発現し、IR 錠 5mg 5 錠投与で失神寸前の状態（医師記載用語は vagal reflex）を発現した 1 例は治験薬の投与を中止した。

モリデュスタット IR 錠 25mg 3 錠及び 75mg 1 錠を経口投与したとき（パート 2）では、17／52 例（32.7%）に TEAE が発現し、モリデュスタット IR 錠 25mg 3 錠で 5／50 例（10.0%）及び IR 錠 75mg 1 錠で 12／52 例（23.1%）であった。17 例中 15 例の TEAE は軽度であり、IR 錠 75mg 1 錠投与の 2 例（治験薬と関連のある悪心、治験薬と関連のないインフルエンザ）は中等度で投与中止に至った。治験薬と関連のある TEAE は、IR 錠 25mg 3 錠で 1／50 例（2.0%）及び IR 錠 75mg 1 錠で 5／52 例（9.6%）に発現した。

モリデュスタット IR 錠 50mg を絶食下及び食後に経口投与したとき（パート 3）では、2／12 例（16.7%）に TEAE が発現した。モリデュスタット IR 錠 50mg の絶食下及び食後投与でそれぞれ 1 例に発現し、いずれも軽度であった。食後投与の 1 例で発現した膵臓障害は治験薬と関連がある TEAE であった。

転帰が不明の 2 例（共に膵臓障害）を除き、TEAE はすべて試験期間中に回復した。死亡及び重篤な TEAE の発現はなかった。

有害事象と報告された臨床検査値異常以外で、臨床検査値に臨床的に意味のある異常はみられなかった。

バイタルサイン及び心電図に、モリデュスタット投与下での臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.5.3 結論

- モリデュスタット IR 錠 5mg 5 錠と 12.5mg 2 錠、及びモリデュスタット IR 錠 25mg 3 錠と 75mg 1 錠の生物学的同等性が確認された。
- モリデュスタット IR 錠 50mg を食後に投与したとき、絶食下投与に比べて、AUC($0\text{-}t_{last}$)（幾何平均値）は 23.3%減少し、C_{max}（幾何平均値）は 41.1%低下したことから、モリデュスタット IR 錠 50mg 投与時における食事の影響が示唆された。
- モリデュスタット 25mg 又は 75mg を異なる製剤で投与した場合の M-1 の薬物動態パラメータは、用法間で同様であり、モリデュスタット 50mg 投与時での M-1 の薬物動態パラメータは、モリデュスタットの薬物動態と同様の食事の影響が示唆された。
- 日本人健康成人男性被験者にモリデュスタット 25mg、50mg 及び 75mg を絶食下で投与したとき、並びに 50mg を食後投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.6 【国外試験】健康被験者を対象とした経口液剤による単回経口投与用量漸増試験：試験 14626（報告書番号 PH-36702）

参照項目：5.3.3.1.1 PH-36702

2.7.6.6.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、モリデュスタット経口液剤を単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬力学的作用及び薬物動態を検討する無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増第Ⅰ相試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2010 年 4 月 30 日

最後の被験者の完了日： 2010 年 9 月 6 日

開発のフェーズ：第Ⅰ相

目的：

主要目的

- モリデュスタットを単回経口投与したときの安全性及び忍容性の検討

副次目的

- モリデュスタットの薬物動態及び薬力学的作用の検討

試験方法：

本試験は白人健康男性被験者を対象としたヒト初回投与、proof-of-concept（PoC）試験で、モリデュスタット経口液剤を単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬力学的作用及び薬物動態を検討する単施設、無作為化、単盲検、並行群間、プラセボ対照、用量漸増試験である。

試験デザインを下表に示す。

Dose step	Dose Molidustat or Placebo
1	5 mg
2	12.5 mg
3	25 mg
4	50 mg
5	100 mg
6	125 mg

These are the planned dose steps. Based on safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of the previous dose step, the dosages could be adapted by a factor of approximately 1.5 to 3. The planned maximum administered dose was 125 mg.

治験薬は、一晩（10 時間以上）絶食後、午前中に経口投与した。予め規定した判断基準に基づき、各ステップの安全性、忍容性、薬物動態及び可能であれば薬力学的作用の結果を評価し、次に投与する用量を決定した。

投与液剤は強い苦味があり、投与量の増加に伴い、投与する液量が増えることから 50mg を超える投与の忍容性はないと考えられた。そのため、試験デザインのうち、ステップ 4（50mg）完了後、ステップ 5 の投与量を 100mg から 37.5mg に変更し、ステップ 6（125mg）は実施しなかった。

スクリーニングは治験薬投与前約 2 週間以内に実施した。スクリーニングで適格性を確認後、被験者を投与前日に入院させ、第 0 日に治験薬を投与し、第 6 日に退院させた。フォローアップ検査は、退院後約 7 日以内に実施した。

試験スケジュールは 5.3.3.1.1 PH-36702/Figure 7-1 を参照。

薬物動態評価用試料中のモリデュスタットの定量方法は 5.3.3.1.1 PH-36702/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

モリデュスタット経口液剤：モリデュスタットをポリエチレングリコール（PEG）希釈液に溶解した液剤（2.5mg/mL PEG 希釈液）

用法・用量

モリデュスタット 5mg（2mL）、12.5mg（5mL）、25mg（10mL）、37.5mg（15mL）及び 50mg（20mL）の単回経口投与

投与期間

単回投与

対照薬：

プラセボ経口液剤：PEG 希釈液

用法・用量

PEG 希釈液 2、5、10、15 及び 20mL の単回経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～45 歳で体格指数（BMI）が 18～29.9kg/m^2 の白人健康男性。

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.1.1 PH-36702/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

主要パラメータ：C_{max}、C_{max}/D、AUC、AUC/D

副次パラメータ：$C_{max,norm}$、AUC_{norm}、$AUC(0\text{-}t_{last})$、$t_{1/2}$、t_{max}、MRT、CL/F、V_z/F、$A_{E,ur}$、CL_R

その他のパラメータ：$\%AUC(t_{last}\text{-}\infty)$、points terminal

薬力学的作用の評価項目：

エリスロポエチン（EPO）の血清中濃度、網状赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット

安全性の評価項目：

有害事象、理学的検査、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、12 誘導心電図、臨床検査

被験者数：

目標被験者数：

合計 72 例：各ステップ 12 例（実薬 9 例、プラセボ 3 例）

設定根拠：

実薬群とプラセボ群の血清中 EPO の C_{max} の幾何平均値の比が閾値（1.5）以上となる事後確率が 90%以上となるような例数を設定した。

血清中 EPO の C_{max} は、投与群ごとに平均と分散が異なる独立な対数正規分布に従うと仮定した。無情報事前分布を用いたベイズ推定を適用し、それぞれの群の血清中 EPO の C_{max} の対数変換後の平均 μ_{verum} および $\mu_{placebo}$ の周辺事後分布が自由度 n-1 の t 分布に従うとした。血清中 EPO の C_{max} の幾何平均値の比〔$\exp(\mu_{verum})/\exp(\mu_{placebo})$〕をモンテカルロ法によりサンプリングした。

血清中 EPO の C_{max} の幾何平均値の比が 2.0、また、プラセボの血清中 EPO の C_{max} の幾何平均値が 13.2mU/mL、その変動係数が 40%であることが本試験で観測されると想定する。この想定のもとで、6 用量それぞれに 1：3（プラセボ：実薬）の無作為割付けを行い、プラセボを投与された被験者を統合して解析した場合の異なる被験者数における血清中 EPO の C_{max} の幾何平均値の比が閾値（1.5）以上と

なる事後確率を、以下の表に示す。

Number of dose levels	Number of subjects in placebo arm	Number of subjects with active	Observed ratio of geometric means in C_{max}	Posterior probability for ratio of geometric means in C_{max} ≥1.5
6	2	6	2,0	87%
6	3	9	2,0	92%
6	4	12	2,0	95%
6	6	18	2,0	98%

上表から、各用量に 9 例を実薬群として、3 例をプラセボ群として割付け、プラセボ群の被験者を統合したとき、事後確率が 90%超える結果を得るのに、十分であると考えられる。なお、5 用量の場合でも、同様の例数を割り付けることで十分であると考えられる。

解析方法：

解析対象集団

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、試験を完了したすべての被験者

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けたすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

用量比例性については、AUC/D、C_{max}/D、AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ の対数変換値を用いて投与量を固定効果とする分散分析（ANOVA）により探索的に解析し、点推定値とその両側 95%信頼区間（CI）を算出した。

薬力学的作用の解析

薬力学パラメータは、絶対値〔C_{max}、t_{max} 及び AUC(0-t_{last})〕並びにベースライン値からの差〔C_{max} 及び AUC(0-t_{last})〕及びベースライン値に対する比（C_{max}）について評価した。

薬力学パラメータは、対数正規分布に従うと仮定し、対数変換値を用いて、投与群及び測定時点を固定効果、被験者をランダム効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）により解析し、点推定値とその両側 90%CI を求めた。

治験薬投与後 24 時間の血清中 EPO 濃度の最大値である C_{max}(0-24)のモリデュスタット群とプラセボ群との幾何平均値の比を評価した。血清中 EPO の C_{max}(0-24)は投与群によって異なる独立な対数正規分布（平均 μ、分散 σ^2）に従うと仮定した。μ 及び σ^2 に無情報事前分布を用いたベイズ推定を適用し、μ の周辺事後分布を平均 m、分散 ν の自由度 n-1 の t 分布とした。ここで、m 及び ν はそれぞれ C_{max}(0-24)の対数変換値の算術平均及び分散とした。血清中 EPO の C_{max}(0-24)（幾何平均値）のモリデュスタット群とプラセボ群との比の事後分布の標本 $\rho = \exp(\mu_{active})/\exp(\mu_{placebo})$は、モンテカルロ法により標本抽出した。これらの標本に基づき、モリデュスタット各用量群について、閾値（1.0 及び 1.5）以上となるときの事後確率をそれぞれ算出した。

閾値（1.0）はモリデュスタット群の血清中 EPO の C_{max}(0-24)の平均値がプラセボ群よりも上昇することを示すために設定し、閾値（1.5）は臨床的に意味のある C_{max}(0-24)の変化を評価するために設定した。血清中 EPO の C_{max} の幾何平均値の比(モリデュスタット群／プラセボ群)が閾値（1.5）以上となる事後確率が 90%を超えた場合に、PoC 基準が満たされたと定義した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬投与後からフォローアップ検査までに発現したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.13.0 の下層語（LLT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.6.2 成績

2.7.6.6.2.1 試験対象集団

2.7.6.6.2.1.1 被験者の内訳

同意取得した 65 例が無作為割付けされた。このうち 6 例は治験薬の投与を受けなかった。59 例が少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、試験を完了した（5.3.3.1.1 PH-36702/Table 14.1/3）。

2.7.6.6.2.1.2 解析対象集団

少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた 59 例を SAF、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく試験を完了した 58 例を PPS とした（5.3.3.1.1 PH-36702/Table 14.1/2）。

2.7.6.6.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

被験者の人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.6.6-1 に示す。

表 2.7.6.6-1 人口統計学的及びベースラインの特性（SAF、N＝59）

Demographic characteristic			Placebo (n=14)	Molidustat 5 mg (n=9)	Molidustat 12.5 mg (n=9)	Molidustat 25 mg (n=9)	Molidustat 37.5 mg (n=9)	Molidustat 50 mg (n=9)	Total (n=59)
Sex	Male	n (%)	14 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	59 (100%)
Race	White	n (%)	14 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	59 (100%)
Age (years)		Mean / SD	30.2 / 8.8	32.9 / 8.9	32.6 / 9.8	34.1 / 7.9	29.0 / 11.5	36.1 / 6.7	32.3 / 9.0
		Median	32	29	28	32	25	37	32
		Range	18 - 43	21 - 44	22 - 45	23 - 44	18 - 45	22 - 43	18 - 45
Weight (kg)		Mean / SD	80.8 / 8.3	78.3 / 13.3	82.1 / 10.3	81.2 / 6.2	81.1 / 5.5	79.2 / 13.0	80.5 / 9.4
		Median	81	81	81	82	82	83	81
		Range	67 - 98	62 - 98	66 - 100	69 - 88	71 - 88	61 - 98	61 - 100
Height (cm)		Mean / SD	181.0 / 6.6	178.6 / 7.7	183.1 / 3.3	179.4 / 5.9	182.3 / 5.0	182.1 / 8.9	181.1 / 6.4
		Median	181	178	183	179	182	183	182
		Range	172 - 194	170 - 191	179 - 188	172 - 190	176 - 190	172 - 199	170 - 199
BMI (kg/m^2)		Mean / SD	24.6 / 1.7	24.4 / 2.5	24.5 / 2.8	25.3 / 2.1	24.4 / 1.7	23.8 / 2.4	24.5 / 2.2
		Median	24.2	24.5	24.2	24.9	24.9	23.3	24.5
		Range	22.4 - 27.5	21.5 - 28.0	20.6 - 29.9	21.5 - 28.4	21.4 - 26.2	19.3 - 28.1	19.3 - 29.9

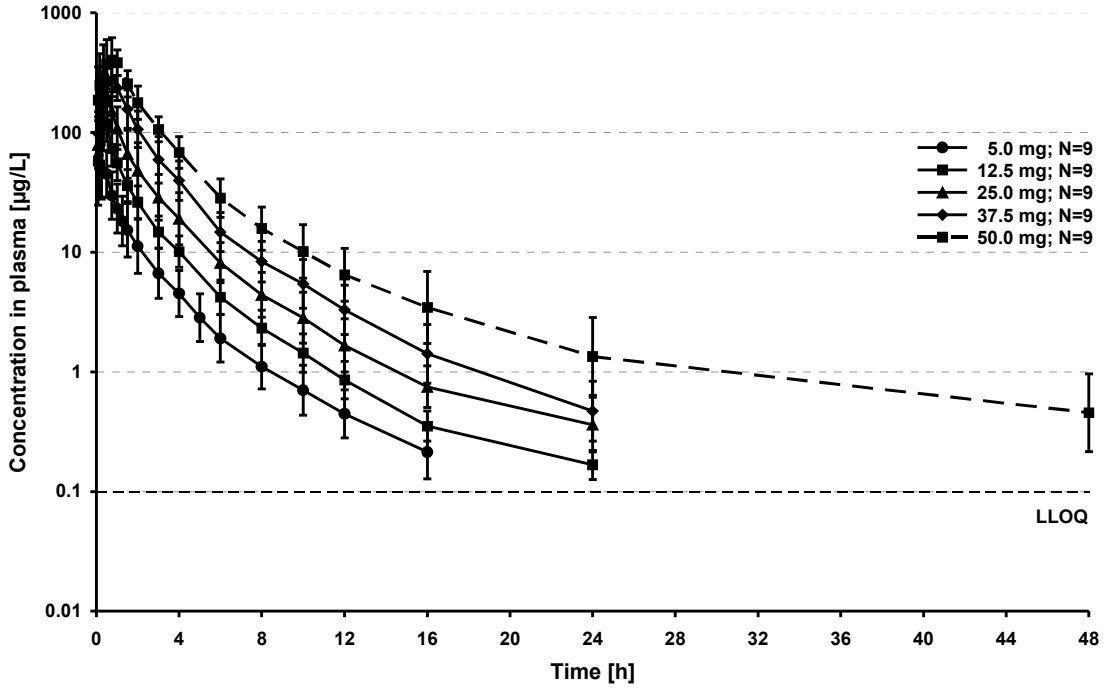
SD: standard deviation

Source: 5.3.3.1.1 PH-36702/Table 14.1/9

2.7.6.6.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.6.2.2.1 血漿中濃度

モリデュスタットを単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.6.6-1 に示す。



LLOQ: lower limit of quantification

Source: 5.3.3.1.1 PH-36702/Figure 9-9

図 2.7.6.6-1 モリデュスタットを単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、SAF、N＝45）

2.7.6.6.2.2.2 薬物動態パラメータ

モリデュスタットを単回経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-2 に示す。

モリデュスタットの AUC（幾何平均値）は投与量に依存して増加した。AUC/D（幾何平均値）は、5～37.5mg 投与後では 13.90～17.24h/L×10^{-3} の範囲であった。50mg 投与後では、22.16h/L×10^{-3} であり、高用量では用量比をわずかに上回って増加することが示された。モリデュスタットの C_{max}（幾何平均値）は投与量に依存して増加し、C_{max}/D（幾何平均値）は 8.520L^{-1}×10^{-3}（37.5mg 群）～11.30L^{-1}×10^{-3}（5mg 群）の範囲にあり、C_{max} の用量比例性が示された。

吸収は速やかで t_{max}（中央値）は 0.25（5mg 群）～0.75 時間（50mg 群）であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、4.64（12.5mg 群）～10.4 時間（50mg 群）の範囲であった。CL/F（幾何平均値）は 45.1（50mg 群）～71.9L/h（25mg 群）であった。CL_R（幾何平均値）は 0.53（37.5mg 群）～1.75L/h（5mg 群）で、尿中排泄率（算術平均値）は投与量の 1.4%（37.5mg 群）～3.6%（5mg 群）と低値を示した。

表 2.7.6.6-2 モリデュスタットを単回経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）、SAF、N＝45〕

Parameter	Unit	Molidustat 5 mg n=9	Molidustat 12.5 mg n=9	Molidustat 25 mg n=9	Molidustat 37.5 mg n=9	Molidustat 50 mg n=9
AUC	μg·h/L	79.50 / 45.9 (43.74 - 184.3)	185.5 / 31.2 (113.1 - 316.2)	347.5 / 39.3 (221.4 - 631.7)	646.6 / 24.3 (438.2 - 860.1)	1108 / 19.5 (754.8 - 1426)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.230 / 40.9 (0.7085 - 2.543)	1.210 / 33.5 (0.6422 - 1.865)	1.126 / 35.7 (0.7617 - 1.820)	1.396 / 21.7 (0.9815 - 1.950)	1.735 / 21.1 (1.366 - 2.420)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	15.90 / 45.9 (8.700 - 36.90)	14.84 / 31.2 (9.000 - 25.30)	13.90 / 39.3 (8.900 - 25.30)	17.24 / 24.3 (11.70 - 22.90)	22.16 / 19.5 (15.10 - 28.50)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	78.21 / 46.1 (42.90 - 183.5)	184.3 / 31.3 (112.3 - 315.0)	344.2 / 39.4 (219.5 - 625.1)	644.4 / 24.3 (435.8 - 858.5)	1099 / 19.4 (749.4 - 1410)
C_{max}	μg/L	56.52 / 44.4 (22.25 - 92.36)	140.2 / 41.3 (77.86 - 239.5)	234.1 / 40.7 (155.7 - 508.7)	319.6 / 26.2 (204.7 - 440.9)	559.3 / 25.9 (373.9 - 774.5)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.8743 / 41.8 (0.3605 - 1.441)	0.9143 / 45.5 (0.4422 - 1.628)	0.7585 / 36.7 (0.5126 - 1.404)	0.6898 / 24.5 (0.4586 - 0.9170)	0.8756 / 27.2 (0.5504 - 1.234)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	11.30 / 44.4 (4.500 - 18.50)	11.21 / 41.3 (6.200 - 19.20)	9.360 / 40.7 (6.200 - 20.30)	8.520 / 26.2 (5.500 - 11.80)	11.19 / 25.9 (7.500 - 15.50)
t_{max}[a]	h	0.2500 (0.2500 - 0.5000)	0.5000 (0.3333 - 0.7500)	0.3333 (0.3333 - 0.7500)	0.5000 (0.3333 - 1.000)	0.7500 (0.1667 - 1.500)
$t_{1/2}$	h	4.763 / 48.8 (2.930 - 10.10)	4.640 / 25.1 (2.778 - 5.800)	7.314 / 56.5 (5.263 - 23.53)	5.274 / 40.8 (3.327 - 9.842)	10.44 / 49.7 (4.219 - 16.32)
MRT	h	2.799 / 20.7 (2.116 - 4.149)	2.451 / 14.8 (1.959 - 3.174)	2.926 / 26.1 (2.203 - 4.801)	2.757 / 20.4 (2.082 - 3.622)	3.829 / 25.9 (2.482 - 5.822)
V_z/F	L	432.2 / 54.7 (149.3 - 911.7)	451.1 / 48.0 (232.2 - 865.8)	759.1 / 68.4 (377.2 - 2979)	441.2 / 47.1 (222.2 - 809.7)	679.8 / 58.9 (295.9 – 1559)
CL/F	L/h	62.89 / 45.9 (27.14 - 114.3)	67.38 / 31.2 (39.53 - 110.6)	71.94 / 39.3 (39.57 - 112.9)	57.99 / 24.3 (43.60 - 85.59)	45.13 / 19.5 (35.06 - 66.24)
Ae_{ur}[b]	μg	179.0 / 104.0 (41.89 - 347.7)[c]	215.0 / 176.3 (60.64 - 526.5)	868.4 / 908.8 (104.4 - 2993)	533.9 / 457.8 (100.1 - 1165)	986.5 / 717.2 (259.2 - 2374)
$\%Ae_{ur}$[b]	%	3.581 / 2.08 (0.8378 - 6.955)[c]	1.720 / 1.41 (0.4851 - 4.212)	3.474 / 3.64 (0.4177 - 11.97)	1.424 / 1.22 (0.2670 - 3.108)	1.973 / 1.43 (0.5184 - 4.749)
CL_R	L/h	1.750 / 55.5 (0.5748 - 3.038)[c]	0.871 / 94.8 (0.2848 - 3.735)	1.583 / 133 (0.2673 - 5.806)	0.5296 / 130 (0.1735 - 1.923)	0.6934 / 102 (0.2330 - 2.275)

a Median (range)

b Arithmetic mean/SD (range)

c n=8

Source: 5.3.3.1.1 PH-36702/Table 14.4/3, 14.4/4, 14.4/6, 14.4/8

2.7.6.6.2.2.3 用量比例性の評価

ANOVA を用いて、血漿中モリデュスタットの薬物動態の用量比例性を評価した結果を表 2.7.6.6-3 に、各投与量の点推定値とその両側 95%CI を表 2.7.6.6-4 に示す。

50mg 群の AUC/D の両側 95%CI は、他の投与量の両側 95%CI と重なっておらず、AUC/D 及び AUC_{norm} では、用量比例性からの逸脱を示した。一方で、すべての投与量で C_{max}/D の両側 95%CI が重なっており、C_{max}/D 及び $C_{max,norm}$ では用量比例性が示された。

表 2.7.6.6-3 モリデュスタットの薬物動態の用量比例性の検討（SAF、N＝45）

Parameter	Source	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square	F value	*P* value
AUC/D	Model	4	1.177	0.294	2.817	0.038
	Error	40	4.177	0.104	-	-
	Corrected total	44	5.354	-	-	-
AUC_{norm}	Model	4	1.039	0.260	2.765	0.040
	Error	40	3.759	0.094	-	-
	Corrected total	44	4.798	-	-	-
C_{max}/D	Model	4	0.608	0.152	1.223	0.316
	Error	40	4.974	0.124	-	-
	Corrected total	44	5.583	-	-	-
$C_{max,norm}$	Model	4	0.506	0.127	1.045	0.396
	Error	40	4.843	0.121	-	-
	Corrected total	44	5.350	-	-	-

Source: 5.3.3.1.1 PH-36702/Table 14.4/9

表 2.7.6.6-4 モリデュスタットの薬物動態パラメータの点推定値とその両側 95%CI の比較（SAF、N＝45）

Parameter	Unit	Molidustat dose (mg)	Point estimate (95% CI)
AUC/D	h/L	5	0.0159 (0.0128; 0.0198)
		12.5	0.0148 (0.0119; 0.0185)
		25	0.0139 (0.0112; 0.0173)
		37.5	0.0172 (0.0139; 0.0214)
		50	0.0222 (0.0178; 0.0275)
AUC_{norm}	kg·h/L	5	1.2297 (1.0003; 1.5118)
		12.5	1.2101 (0.9843; 1.4877)
		25	1.1261 (0.9159; 1.3843)
		37.5	1.3957 (1.1353; 1.7159)
		50	1.7345 (1.4109; 2.1324)
C_{max}/D	1/L	5	0.0113 (0.0089; 0.0143)
		12.5	0.0112 (0.0088; 0.0142)
		25	0.0094 (0.0074; 0.0119)
		37.5	0.0085 (0.0067; 0.0108)
		50	0.0112 (0.0088; 0.0142)
$C_{max,norm}$	kg/L	5	0.8743 (0.6916; 1.1053)
		12.5	0.9143 (0.7233; 1.1559)
		25	0.7585 (0.6000; 0.9588)
		37.5	0.6897 (0.5456; 0.8720)
		50	0.8756 (0.6926; 1.1069)

Source: 5.3.3.1.1 PH-36702/Table 14.4/10

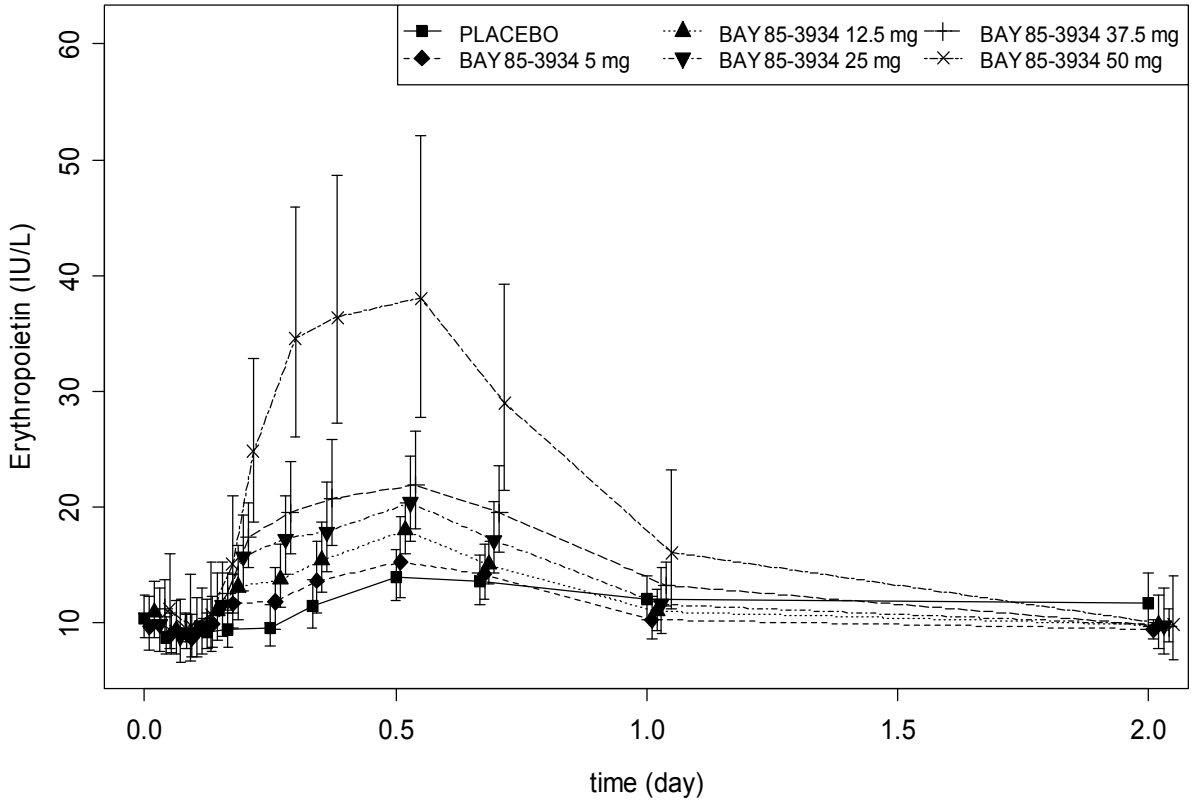
2.7.6.6.2.3 薬力学的作用の結果

2.7.6.6.2.3.1 エリスロポエチン

モリデュスタット及びプラセボを単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移を図 2.7.6.6-2 に、血清中 EPO の C_{max}(0-24)を表 2.7.6.6-5 に示す。

モリデュスタット群では、血清中 EPO の C_{max}（幾何平均値）は投与量に依存して増加し、50mg 群で最高値（39.8IU/L、範囲：23.7～94.9IU/L）を示した。モリデュスタット群の t_{max}（中央値）は 12 時間（範囲：4～16 時間）であった（5.3.3.1.1 PH-36702/Table 14.2/17）。

モリデュスタット群では、C_{max}(0-24)のベースライン値に対する比（幾何平均値）は 50mg 群で最高値を示し、3.5911（範囲：2.299～5.294）であった。



BAY 85-3934: Molidustat

Source: 5.3.3.1.1 PH-36702/Figure 9-1

図 2.7.6.6-2 モリデュスタット及びプラセボを単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移（幾何平均値／両側 90%CI、PPS、N＝58）

表 2.7.6.6-5 モリデュスタット及びプラセボを単回経口投与したときの血清中 EPO の C_{max}(0-24)（PPS、N＝58）

Molidustat	n	Geometric mean/%CV	Mean ± SD	Range
Absolute concentration (IU/L)				
Placebo	14	14.77 / 28.35	15.31 ± 4.36	10.3 – 22.9
5 mg	9	16.52 / 30.96	17.26 ± 5.82	11.1 – 30.5
12.5 mg	8	18.09 / 19.35	18.39 ± 3.70	13.7 – 25.6
25 mg	9	20.56 / 29.21	21.34 ± 6.48	12.4 – 36.1
37.5 mg	9	22.84 / 33.67	23.91 ± 7.40	14.1 – 33.2
50 mg	9	39.80 / 51.73	44.69 ± 24.98	23.7 – 94.9
Absolute change from baseline (IU/L)				
Placebo	14	4.01 / 57.26	4.26 ± 2.87	0.0 – 11.7
5 mg	9	6.22 / 49.75	6.83 ± 3.05	2.9 – 12.5
12.5 mg	8	6.39 / 51.08	6.96 ± 2.66	2.4 – 10.7
25 mg	9	10.17 / 31.89	10.61 ± 3.22	6.2 – 15.7
37.5 mg	9	10.68 / 63.11	12.21 ± 6.07	4.4 – 21.9
50 mg	9	28.22 / 52.05	31.63 ± 17.06	18.2 – 62.7
Relative change from baseline				
Placebo	14	1.430 / 25.12	1.473 ± 0.3864	1.000 – 2.286
5 mg	9	1.719 / 26.07	1.772 ± 0.4842	1.260 – 2.812
12.5 mg	8	1.667 / 21.46	1.698 ± 0.3333	1.124 – 2.147
25 mg	9	2.093 / 27.10	2.163 ± 0.6155	1.513 – 3.362
37.5 mg	9	2.042 / 29.75	2.120 ± 0.6084	1.280 – 2.955
50 mg	9	3.591 / 26.51	3.699 ± 0.9364	2.299 – 5.294

Source: 5.3.3.1.1 PH-36702/Table 14.2/5

モリデュスタット群とプラセボ群の血清中 EPO 濃度を比較するため、血清中 EPO の C_{max}(0-24)（幾何平均値）の絶対値及びベースライン値に対する比を用いて解析した。ベイジアン法により求めた C_{max}(0-24)のモリデュスタット群とプラセボ群との幾何平均比の事後分布を表 2.7.6.6-6 に示す。

5mg 群の C_{max}(0-24)（幾何平均値）は、プラセボ群の 1.13 倍高くなることが予測された。5mg 群の C_{max}(0-24)のプラセボ群に対する真の幾何平均比は、90%の確率で 0.888（5 パーセンタイル）～1.409（95 パーセンタイル）の範囲内にあった。投与量の増加に伴い、C_{max}(0-24)の幾何平均比は高くなり、50mg 群ではプラセボ群に比べ 2.751 倍高くなることが予測され、真の幾何平均比は 90%の確率で 1.935～3.746 の範囲内にあった。

ベースライン値に対する比に基づく C_{max}(0-24)の幾何平均値について検討したところ、絶対値と同様の結果が得られたが、予測される幾何平均比の増加は、絶対値ほど明確ではなかった。

表 2.7.6.6-6 血清中 EPO の C_{max}(0-24)のモリデュスタット群とプラセボ群との幾何平均比の事後分布（PPS、N＝58）

Molidustat	Mean ± SD	MC error	Quantiles 5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
Absolute concentration									
5 mg	1.130 ± 0.162	0.001	0.888	0.938	1.021	1.119	1.225	1.334	1.409
12.5 mg	1.233 ± 0.142	0.001	1.015	1.063	1.139	1.225	1.318	1.412	1.475
25 mg	1.405 ± 0.193	0.001	1.115	1.175	1.276	1.392	1.519	1.648	1.735
37.5 mg	1.563 ± 0.238	0.001	1.212	1.283	1.404	1.546	1.702	1.864	1.978
50 mg	2.751 ± 0.574	0.003	1.935	2.100	2.374	2.696	3.063	3.457	3.746
Relative change from baseline									
5 mg	1.209 ± 0.148	0.001	0.985	1.032	1.110	1.200	1.298	1.397	1.464
12.5 mg	1.173 ± 0.135	0.001	0.968	1.011	1.083	1.166	1.253	1.342	1.402
25 mg	1.474 ± 0.186	0.001	1.192	1.254	1.350	1.462	1.584	1.707	1.792
37.5 mg	1.441 ± 0.192	0.001	1.153	1.213	1.314	1.428	1.553	1.683	1.771
50 mg	2.528 ± 0.312	0.002	2.059	2.153	2.318	2.508	2.717	2.923	3.064

Source: 5.3.3.1.1 PH-36702/Table 14.2/22

モリデュスタット及びプラセボを単回経口投与したときの血清中 EPO の C_{max}(0-24)のモリデュスタット群とプラセボ群との幾何平均比の事後確率を表 2.7.6.6-7 に示す。

血清中 EPO の C_{max}(0-24)のモリデュスタット群とプラセボ群の幾何平均比が閾値（1.0）以上となる事後確率は、12.5mg 以上の投与量で 90%を超えていた。ベースライン値に対する比の幾何平均比が閾値（1.0）以上となる事後確率は、すべての投与量で 90%を超えていた。閾値（1.5）以上となる事後確率は、50mg 群のみ 90%を超えており、99.5%以上であった。

以上より、プラセボと比較して、モリデュスタット 5、12.5、25、37.5 及び 50mg 単回経口投与後では、血清中 EPO 濃度は投与量に依存して上昇したが、事前に定義した臨床的に意味のある血清中 EPO 濃度の上昇が予測されたのは 50mg 群のみであった。

表 2.7.6.6-7 血清中 EPO の C_{max}(0-24)のモリデュスタット群とプラセボ群との幾何平均比の事後確率（PPS、N＝58）

Molidustat	Level of proof for c_{crit}=1.0 (%)	Level of proof for c_{crit}=1.5 (%)
Absolute concentrations		
5 mg	79.5	2.1
12.5 mg	96.1	3.7
25 mg	99.0	28.3
37.5 mg	99.6	58.2
50 mg	100.0	99.5
Relative change from baseline		
5 mg	93.6	3.3
12.5 mg	91.5	1.5
25 mg	99.7	41.4
37.5 mg	99.4	34.5
50 mg	100.0	100.0

Source: 5.3.3.1.1 PH-36702/Table 14.2/22

モリデュスタット及びプラセボを単回経口投与したときの血清中 EPO の AUC(0-t_{last})を表 2.7.6.6-8 に示す。

血清中 EPO 濃度の絶対値及びベースライン値との差により求めた AUC(0-t_{last})（幾何平均値）は投与量に依存して増加し、プラセボ群では 69.87IU/L·h（範囲：23.8～312.5IU/L·h）、50mg 群では 422.6IU/L·h（範囲：224.5～1031.7IU/L·h）であった。

表 2.7.6.6-8 モリデュスタット及びプラセボを単回経口投与したときの血清中 EPO の AUC(0-t_{last})（PPS、N＝58）

Molidustat	n	Geometric mean/%CV	Mean ± SD	Range
AUC(0-t_{last}) absolute (IU/L·h)				
Placebo	14	575.4 / 32.54	602.8 ± 190.6	352.9 – 976.6
5 mg	9	541.3 / 23.42	556.2 ± 157.7	452.3 – 961.0
12.5 mg	8	588.8 / 22.89	602.2 ± 138.2	448.8 – 859.1
25 mg	9	636.6 / 35.76	675.6 ± 277.6	437.4 – 1334
37.5 mg	9	699.3 / 25.21	718.4 ± 174.9	511.3 – 1001
50 mg	9	966.8 / 54.45	1099 ± 652.1	571.1 – 2351
AUC(0-t_{last}) change from baseline (IU/L·h)				
Placebo	14	69.87 / 87.16	91.85 ± 77.88	23.8 – 312.5
5 mg	9	76.76 / 88.64	95.55 ± 61.69	17.5 – 225.0
12.5 mg	8	78.44 / 78.81	93.53 ± 51.12	22.9 – 170.2
25 mg	9	155.04 / 49.62	171.17 ± 83.89	81.3 – 354.8
37.5 mg	9	161.36 / 69.94	187.12 ± 93.88	46.5 – 348.2
50 mg	9	422.62 / 57.28	482.51 ± 278.63	224.5 – 1031.7

Source: 5.3.3.1.1 PH-36702/Table 14.2/5

2.7.6.6.2.3.2 網状赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリット

網状赤血球数について血清中 EPO の C_{max}(0-24)と同様の解析をしたところ、幾何平均比が閾値（1.0）以上となる事後確率が 90%を超えたのは 37.5mg 群及び 50mg 群のみであった。ヘモグロビン及びヘマトクリットでは 50mg 群のみであった。しかしながら、これらの変化は臨床的に意味のあるものではなかった（5.3.3.1.1 PH-36702/Table 14.2/23、14.2/24、14.2/25）。

2.7.6.6.2.4 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.6-9 に、治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.6-10 に示す。

59 例中 14 例（24%）に TEAE が発現した。治験薬と関連ある TEAE は 59 例中 10 例（17%）に発現した。TEAE の重症度は 1 例に発現した中等度の片頭痛を除きすべて軽度であった。（5.3.3.1.1 PH-36702/Table 14.3.1/6）。

発現割合が高かった TEAE は咽喉刺激感（59 例中 5 例、9%）及び頭痛（59 例中 3 例、5%）であった。咽喉刺激感は経口液剤の苦味に起因するものであった。すべての TEAE は最終観察までに回復した。有害事象プロファイルにモリデュスタット群とプラセボ群の間で明らかな差は認められなかった（5.3.3.1.1 PH-36702/Section 16.2.7）。

死亡、重篤な TEAE 及びその他の重要な TEAE は認められなかった（5.3.3.1.1 PH-36702/Table 14.3.2/1、14.3.2/2、14.3.2/3）。

表 2.7.6.6-9 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝59）

MedDRA primary SOC Lowest Level Term	Placebo n=14	Molidustat solution 5 mg n=9	12.5 mg n=9	25 mg n=9	37.5 mg n=9	50 mg n=9	Total n=59
Number of subjects with any adverse events	4 (29%)	0 (0%)	2 (22%)	3 (33%)	3 (33%)	2 (22%)	14 (24%)
CARDIAC DISORDERS／心臓障害							
Tachycardia／頻脈	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS／胃腸障害							
Abdominal pain／腹痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
Heartburn／胸やけ	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	1 (2%)
Loose stools／軟便	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS／全身障害および投与局所様態							
Feeling hot／熱感	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	1 (2%)
Cannula site pain／カニューレ挿入部位疼痛	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	1 (2%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS／感染症および寄生虫症							
Common cold／感冒	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
Herpes labialis／口唇ヘルペス	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
INVESTIGATIONS／臨床検査							
C-reactive protein increased／Ｃ－反応性蛋白増加	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	1 (2%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS／筋骨格系および結合組織障害							
Back pain／背部痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
Pain of extremities／四肢痛	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	1 (2%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害							
Headache／頭痛	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	1 (11%)	3 (5%)
Migraine／片頭痛	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
Tingling mucosal／粘膜刺痛感	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)	1 (2%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS／呼吸器、胸郭および縦隔障害							
Nasal bleeding／鼻出血	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
Throat irritation／咽喉刺激感	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	2 (22%)	1 (11%)	5 (9%)
VASCULAR DISORDERS／血管障害							
Hot flush／ほてり	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)

Source: 5.3.3.1.1 PH-36702/Table 14.3.1/5

表 2.7.6.6-10 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝59）

MedDRA primary SOC Lowest Level Term	Molidustat solution						
	Placebo n=14	5 mg n=9	12.5 mg n=9	25 mg n=9	37.5 mg n=9	50 mg n=9	Total n=59
Number of subjects with any drug-related adverse events	3 (21%)	0 (0%)	1 (11%)	1 (11%)	3 (33%)	2 (22%)	10 (17%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS／胃腸障害							
Abdominal pain／腹痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
Heartburn／胸やけ	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	1 (2%)
Loose stools／軟便	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS／全身障害および投与局所様態							
Feeling hot／熱感	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	1 (2%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害							
Headache／頭痛	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	1 (11%)	3 (5%)
Tingling mucosal／粘膜刺痛感	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)	1 (2%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS／呼吸器、胸郭および縦隔障害							
Throat irritation／咽喉刺激感	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	2 (22%)	1 (11%)	5 (9%)
VASCULAR DISORDERS／血管障害							
Hot flush／ほてり	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)

Source: 5.3.3.1.1 PH-36702/Table 14.3.1/7

臨床検査値異常（1.5×ULN 以上）は、5mg 群で 2 例、12.5mg 群、25mg 群及び 50mg 群の各 3 例、37.5mg 群及びプラセボ群の各 5 例に認められた。ALT、アミラーゼ、ビリルビン、CK、CRP、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）、グルタミン酸脱水素酵素（GLDH）及びトリアシルグリセロール／リパーゼで認められ、これらのほとんどは一時的であり、いくつかはベースライン時から認められていた。最も顕著な上昇は CRP（14.1×ULN）、トリアシルグリセロール／リパーゼ（4.4×ULN）及び CK（4.1×ULN）であった。肝機能検査値異常（ALT、ビリルビン、γ-GGT 及び GLDH）は軽微で、1.5×ULN～2.6×ULN の範囲であった。

50mg 群の 1 例で、CRP の上昇が第 2 日（1.8×ULN）からフォローアップ検査（14.1×ULN）まで継続して認められ、治験薬と関連のない TEAE として報告された。本被験者に目立った既往歴はなく、TEAE として、経口液剤の味に起因する咽喉刺激感（第 0 日）、カニューレ挿入部位疼痛（第 1 日）及び四肢痛（第 17 日）が報告された。しかしながら、これらの TEAE は CRP 上昇を十分に説明できるものではなかった（5.3.3.1.1 PH-36702/Listing 16.2.8.1/4、Table 14.3.1/2）。

他の被験者では、臨床検査値異常に関する既往歴及び TEAE は認められなかった。

全体として、バイタルサイン及び ECG パラメータにモリデュスタット投与の影響は認められなかった。

2.7.6.6.3 結論

- モリデュスタット 5、12.5、25、37.5 及び 50mg 単回投与は安全であり、概して忍容性は良好であった。

- モリデュスタット単回投与により血清中 EPO 濃度は投与量に依存して上昇し、50mg 投与は臨床的に意味のある上昇が予測された。網状赤血球数、ヘモグロビン値及びヘマトクリット値には臨床的に意味のある変化は認められなかった。

- モリデュスタットはすべての投与量で速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は 0.25（5mg 群）～0.75 時間（50mg 群）であった。AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、50mg 群の AUC を除き、用量比例的に増加した。50mg 群の AUC は用量比例性をわずかに上回る増加を示した。$t_{1/2}$（幾何平均値）の範囲は 4.64～10.4 時間であった。モリデュスタットの尿中排泄率（算術平均値）は投与量の 1.4%～3.6%であった。

2.7.6.7 【国外試験】健康被験者を対象とした錠剤による単回経口投与用量漸増試験：試験 15558（報告書番号 PH-37401）

参照項目：5.3.3.1.2 PH-37401

2.7.6.7.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、モリデュスタット錠を単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を検討する無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増第 I 相試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2011 年 2 月 7 日

最後の被験者の完了日： 2012 年 2 月 12 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- 健康男性被験者におけるモリデュスタットの安全性及び忍容性の検討

副次目的

- モリデュスタットの薬物動態及び薬力学的作用の検討

試験方法：

本試験は白人健康男性被験者を対象として、モリデュスタット錠を単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を検討する単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増第 I 相試験である。

試験デザインを下表に示す。

Dose Step	Dose Molidustat or Placebo
1	50 mg
2	75 mg
3	100 mg
4	125 mg
5	180 mg[a]
6	240 mg[a,b]
7	300 mg[a,b]

a Added by Amendment 1.
b Dose step not performed.

治験薬は、一晩（10 時間以上）絶食後、午前中に経口投与した。

予め規定した判断基準に基づき、各ステップでの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用の結果を評価し、次のステップへの移行を決定した。

治験実施計画書改訂により、ステップ 5（180mg）、6（240mg）及び 7（300mg）を追加したが、ステップ 5（180mg）で 2 例に起立性反応（失神及び浮動性めまい）が発現したため、試験を一時中断し、追加した高用量での投与は実施しなかった。

スクリーニングで適格性を確認後、被験者を投与前日に入院させ、第 0 日に治験薬を投与し、第 6 日に退院させた。フォローアップ検査は、退院後約 7 日以内に実施した。

試験スケジュールは 5.3.3.1.2 PH-37401/Figure 7-1 を参照。

薬物動態評価用試料中のモリデュスタット及び M-1 の定量方法は 5.3.3.1.2 PH-37401/Section

9.4.1.1 を参照。M-1 濃度測定は、50、125 及び 180mg 投与時のみ実施した。

被験薬：

モリデュスタット錠：5mg 即放（IR）錠及び 20mg IR 錠

用法・用量

モリデュスタット 50、75、100、125 及び 180mg の単回経口投与

投与期間

単回投与

対照薬：

プラセボ錠：5mg プラセボ錠及び 20mg プラセボ錠

用法・用量

単回経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～45 歳で体格指数（BMI）が 18～29.9kg/m^2 の白人健康男性。

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.1.2 PH-37401/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

モリデュスタット及び代謝物 M-1（N-グルクロン酸抱合体）

主要パラメータ：C_{max}、C_{max}/D、AUC、AUC/D

副次パラメータ：$C_{max,norm}$、AUC_{norm}、$AUC(0\text{-}t_{last})$、$t_{1/2}$、t_{max}、MRT、CL/F、V_z/F、$A_{E,ur}$、CL_R（尿中濃度を測定したステップについてのみ算出）

その他のパラメータ：$\%AUC(t_{last}\text{-}\infty)$、points terminal

薬力学的作用の評価項目：

エリスロポエチン（EPO）、網状赤血球／赤血球（%）、ヘモグロビン、ヘマトクリット

安全性の評価項目：

有害事象、バイタルサイン（血圧及び心拍数）、12 誘導心電図、臨床検査

被験者数：

目標被験者数：

合計 84 例：各ステップ 12 例（実薬 9 例、プラセボ 3 例）

設定根拠：

本試験は探索的な試験であるため、統計学的な被験者数の設定は行わなかった。過去の経験から、各投与ステップの被験者数を 12 例（実薬 9 例、プラセボ 3 例）とすることで、本試験の目的を達成できると判断した。

解析方法：

解析対象集団

薬物動態解析対象集団（PKS）：実薬投与による少なくとも 1 つの妥当な薬物動態プロファイルが得られたすべての被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け、かつベースライン測定後に少なくとも 1 つの薬力学データが得られたすべての被験者

限定薬力学解析対象集団（rPDS）：PDS からベースライン値で異常に高い血清中 EPO 濃度を示した 1

例（75mg 群）を除いたすべての被験者

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けたすべての被験者

限定安全性解析対象集団（rSAF）：SAF から投与日に熱性感染症に起因する洞性頻脈及び高血圧を発現した 1 例（180mg 群）を除いたすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

用量比例性については、AUC/D、C_{max}/D、AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ の対数変換値を用いて投与量を固定効果とする分散分析（ANOVA）により探索的目的で解析し、点推定値とその両側 95%信頼区間（CI）を求めた。検証的な統計解析は実施しなかった。

薬力学的作用の解析

薬力学パラメータは、絶対値〔C_{max}、t_{max} 及び AUC(0-t_{last})〕並びにベースライン値からの差〔C_{max} 及び AUC(0-t_{last})〕及びベースライン値に対する比（C_{max}）について評価した。EPO については、治験薬投与後 24 時間の薬力学パラメータ〔AUC(0-24)、C_{max}(0-24)及び t_{max}(0-24)〕も評価した。

薬力学パラメータは、対数変換値を用いて投与群及び測定時点を固定効果、被験者をランダム効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）により解析し、点推定値とその両側 90%CI を求めた。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬投与後から投与 99 日後までに発現したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.16.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

バイタルサインは、治験薬投与 4 時間後までの平均値のベースラインからの差について、その対数変換値を用いて、投与群を固定効果とする ANOVA により、各モリデュスタット群とプラセボ群との差を解析した。

2.7.6.7.2 成績

2.7.6.7.2.1 試験対象集団

2.7.6.7.2.1.1 被験者の内訳

同意取得した 59 例が無作為割付けされた。このうち 4 例は、有害事象により治験薬投与開始前に試験を中止した（5.3.3.1.2 PH-37401/Listing 16.2.1.2/1）。55 例が治験薬投与を受け、41 例がモリデュスタットを、14 例がプラセボを投与された。治験薬投与を受けた全例が試験を完了した（5.3.3.1.2 PH-37401/Table 14.1/3、14.1/5）。

2.7.6.7.2.1.2 解析対象集団

治験薬投与を受けた 55 例を SAF とした。薬力学パラメータ及びバイタルサイン（血圧及び心拍数）に影響を及ぼす TEAE（洞性頻脈及び高血圧）を発現した 1 例を除く 54 例を rSAF 及び PDS とした。53 例を rPDS、41 例を PKS とした（5.3.3.1.2 PH-37401/Table 14.1/1）。

2.7.6.7.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

被験者の人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.6.7-1 に示す。

表 2.7.6.7-1 人口統計学的及びベースラインの特性（SAF、N＝55）

Demographic Characteristic			Molidustat dose group						Total
			Placebo n=14	50 mg n=9	75 mg n=9	100 mg n=7	125 mg n=8	180 mg n=8	n=55
Sex	Male	n (%)	14 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	7 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	55 (100%)
Race	White	n (%)	14 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	7 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	55 (100%)
Age (years)		Mean / SD	31.3 / 6.1	34.9 / 7.2	33.9 / 9.9	32.7 / 8.9	38.8 / 4.9	33.3 / 6.5	33.9 / 7.4
		Median	30.0	38.0	32.0	33.0	38.5	31.5	33.0
		Range	24 - 44	24 - 44	21 - 45	23 - 44	30 - 45	23 - 41	21 - 45
Weight (kg)		Mean / SD	80.1 / 12.9	84.3 / 8.7	85.4 / 9.9	86.1 / 9.9	78.8 / 9.5	82.8 / 12.3	82.6 / 10.7
		Median	81.0	84.0	84.0	88.0	81.5	82.5	83.0
		Range	61 - 112	70 - 98	67 - 100	71 - 97	63 - 90	68 - 100	61 - 112
Height (cm)		Mean / SD	179.9 / 8.0	183.1 / 5.9	183.4 / 6.1	183.9 / 4.6	179.6 / 5.9	180.8 / 5.7	181.6 / 6.3
		Median	179.0	183.0	183.0	185.0	182.0	179.0	182.0
		Range	164 - 194	174 - 191	175 - 193	178 - 189	169 - 185	175 - 190	164 - 194
BMI (kg/m^2)		Mean / SD	24.6 / 2.5	25.2 / 2.4	25.3 / 2.1	25.4 / 2.2	24.4 / 2.2	25.2 / 2.7	25.0 / 2.3
		Median	24.8	25.2	26.0	26.0	24.5	24.7	25.2
		Range	19.9 - 29.8	20.9 - 29.1	21.9 - 27.8	22.4 - 27.5	20.8 - 27.8	22.2 - 28.7	19.9 - 29.8

SD: standard deviation

Source: 5.3.3.1.2 PH-37401/Table 14.1/6

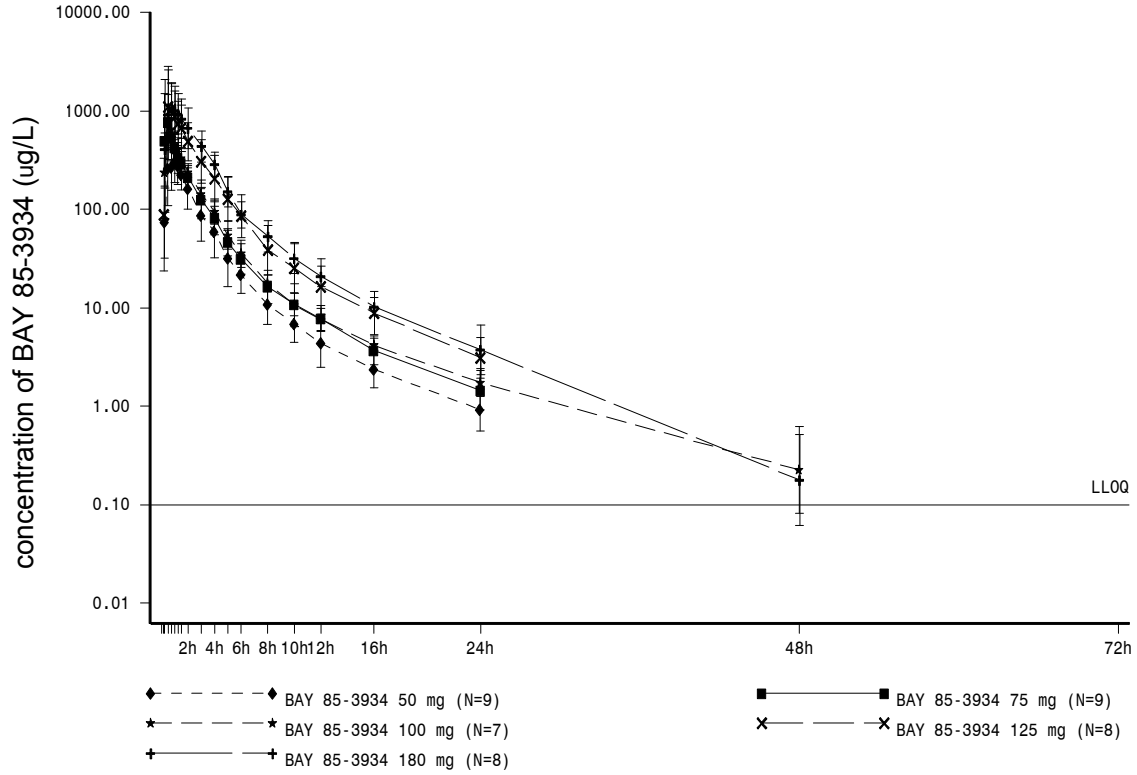
2.7.6.7.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.7.2.2.1 血漿中濃度

2.7.6.7.2.2.1.1 モリデュスタット

モリデュスタットを単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.6.7-1 に示す。

モリデュスタットの血漿中濃度は投与量に依存して上昇し、血漿中濃度－時間曲線は、投与量間でほぼ平行に推移した。



BAY 85-3934: Molidustat, LLOQ: lower limit of quantification

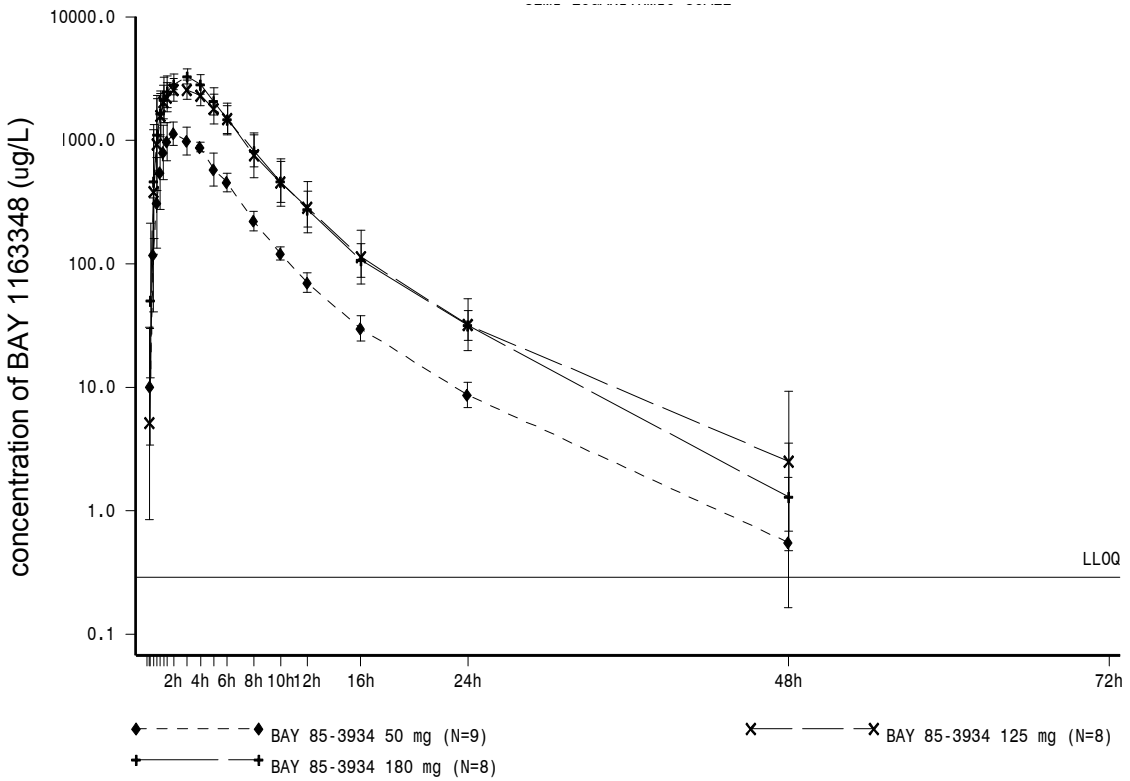
Source: 5.3.3.1.2 PH-37401/Figure 14.4/1

図 2.7.6.7-1 モリデュスタットを単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝41）

2.7.6.7.2.2.1.2 M-1

モリデュスタットを単回経口投与したときの血漿中 M-1 濃度推移を図 2.7.6.7-2 に示す。

M-1 の血漿中濃度は投与量に依存して上昇し、血漿中濃度－時間曲線は、モリデュスタットと同様に、投与量間でほぼ平行に推移した。



BAY 85-3934: Molidustat, BAY 1163348: M-1, LLOQ: lower limit of quantification

Source: 5.3.3.1.2 PH-37401/Figure 14.4/2

図 2.7.6.7-2 モリデュスタットを単回経口投与したときの血漿中 M-1 濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝41）

2.7.6.7.2.2.2 薬物動態パラメータ

2.7.6.7.2.2.2.1 モリデュスタット

モリデュスタットを単回経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-2 に示す。

モリデュスタットの AUC（幾何平均値）は、投与量に応じて増加し、AUC/D（幾何平均値）は 14.5（100mg 群）～23.0h/L×10^{-3}（125mg 群）であった。AUC_{norm}（幾何平均値）は 1.24（100mg 群）～1.80kg·h/L（125mg 群）の範囲内にあった。

モリデュスタットの C_{max}（幾何平均値）は、投与量に応じて増加し、C_{max}/D（幾何平均値）は 8.40（100mg 群）～12.3L^{-1}×10^{-3}（75mg 群）であった。$C_{max,norm}$（幾何平均値）は 0.719（100mg 群）～1.04kg/L（75mg 群）の範囲内にあった。

モリデュスタットの吸収は速やかで、t_{max}（中央値）は 0.500～1.00 時間（範囲：0.233～3.02 時間）であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、投与量によらず、5.96（180mg 群）～9.96 時間（100mg 群）の範囲内であった。CL/F（幾何平均値）は、43.6（125mg 群）～69.1L/h（100mg 群）の範囲内にあった。CL_R（幾何平均値）は低く、0.620（125mg 群）～2.52L/h（180mg 群）であった。尿中排泄率%$A_{E,ur}$（算術平均値）は 2.65%（50mg 群）、2.04%（125mg 群）及び 5.63%（180mg 群）であった。

表 2.7.6.7-2 モリデュスタットを単回経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）、PKS、N＝41〕

Parameter	Unit	Molidustat 50 mg n=9	Molidustat 75 mg n=9	Molidustat 100 mg n=7	Molidustat 125 mg n=8	Molidustat 180 mg n=8
AUC	μg·h/L	847/35.3 (499-1430)	1430/29.3 (909-2270)	1450/16.4 (1120-1790)	2870/41.2 (1580-4810)	3560/33.4 (2170-5600)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	842/35.4 (495-1420)	1420/29.2 (905-2260)	1440/16.4 (1120-1770)	2860/41.2 (1580-4760)	3560/33.3 (2170-5600)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.42/41.5 (0.748-2.34)	1.62/29.6 (1.01-2.68)	1.24/15.8 (1.07-1.68)	1.80/37.9 (1.03-3.06)	1.62/30.2 (1.04-2.80)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	16.9/35.3 (9.98-28.5)	19.1/29.3 (12.1-30.2)	14.5/16.4 (11.2-17.9)	23.0/41.2 (12.6-38.5)	19.8/33.4 (12.0-31.1)
C_{max}	μg/L	478/49.3 (242-872)	921/66.8 (275-2250)	840/29.9 (535-1210)	1480/71.7 (380-3360)	1580/79.6 (700-4870)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.802/53.9 (0.386-1.55)	1.04/64.5 (0.308-2.01)	0.719/27.6 (0.455-1.12)	0.925/70.6 (0.222-1.69)	0.721/71.4 (0.280-1.84)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	9.55/49.3 (4.83-17.4)	12.3/66.8 (3.66-30.0)	8.40/29.9 (5.35-12.1)	11.8/71.7 (3.04-26.8)	8.80/79.6 (3.89-27.1)
t_{max}[a]	h	1.00 (0.500-2.00)	0.500 (0.250-3.00)	0.500 (0.500-0.750)	0.500 (0.500-2.00)	0.617 (0.233-3.02)
$t_{1/2}$	h	6.58/46.3 (3.98-12.7)	8.39/71.3 (4.08-28.9)	9.96/48.8 (6.50-22.2)	7.91/73.6 (3.94-22.3)	5.96/22.8 (4.75-8.61)
MRT	h	3.23/20.9 (2.40-4.83)	3.09/25.6 (2.23-4.75)	3.54/18.2 (2.97-4.52)	3.54/18.4 (2.80-5.02)	3.25/19.2 (2.51-4.36)
V_z/F	L	560/60.9 (288-1840)	635/67.4 (357-2180)	993/43.7 (551-1790)	497/78.0 (210-1000)	434/30.4 (282-679)
CL/F	L/h	59.0/35.3 (35.0-100)	52.4/29.3 (33.1-82.5)	69.1/16.4 (56.0-89.2)	43.6/41.2 (26.0-79.1)	50.5/33.4 (32.1-83.0)
$A_{E,ur}$[b]	μg	1320±922 (248-3280)			2550±2290 (566-7150)	10100±5150 (4080-18200)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	2.65±1.84 (0.496-6.57)			2.04±1.83 (0.452-5.72)	5.63±2.86 (2.27-10.1)
CL_R	L/h	1.22/97.5 (0.460-6.60)			0.620/109 (0.165-2.29)	2.52/49.6 (1.27-5.02)

a Median (range), b Arithmetic mean±arithmetic SD (range)

Source: 5.3.3.1.2 PH-37401/Table 14.4/12

2.7.6.7.2.2.2.2 M-1

モリデュスタットを単回経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-3 に示す。

表 2.7.6.7-3 モリデュスタットを単回経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）、PKS、N＝25〕

Parameter	Unit	Molidustat 50 mg n=9	Molidustat 125 mg n=8	Molidustat 180 mg n=8
AUC	μg·h/L	6120/8.90 (5530-6860)	17800/21.6 (13600-22700)	19700/9.84 (17300-22500)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	6100/8.94 (5480-6810)	17700/21.4 (13600-22400)	19700/9.90 (17300-22500)
AUC_{norm}	kg·h/L	6.58/15.9 (4.96-7.91)	7.12/21.4 (5.11-9.89)	5.74/16.5 (4.57-7.26)
AUC/D	h/L·10^{-3}	78.4/8.90 (70.8-87.9)	91.1/21.6 (70.0-116)	70.1/9.84 (61.7-80.1)
C_{max}	μg/L	1210/17.3 (996-1600)	2720/16.0 (2080-3280)	3510/14.7 (2790-4400)
$C_{max,norm}$	kg/L	1.30/23.5 (0.968-1.84)	1.09/20.7 (0.777-1.34)	1.02/17.4 (0.806-1.38)
C_{max}/D	1/L·10^{-3}	15.5/17.3 (12.8-20.5)	13.9/16.0 (10.6-16.8)	12.5/14.7 (9.92-15.7)
t_{max}[a]	h	2.00 (1.50-4.00)	2.50 (1.50-4.15)	3.00 (1.25-4.00)
$t_{1/2}$	h	5.87/47.3 (3.16-11.4)	7.26/63.5 (4.11-18.3)	5.62/30.4 (3.91-8.84)
MRT	h	5.22/12.6 (4.23-6.52)	6.16/18.4 (5.19-9.36)	5.49/11.0 (4.53-6.27)
V_z/F	L	108/47.3 (63.8-224)	115/64.7 (53.8-227)	116/32.7 (81.0-173)
CL/F	L/h	12.8/8.90 (11.4-14.1)	11.0/21.6 (8.60-14.3)	14.3/9.84 (12.5-16.2)
Metabolic ratio[c]		4.63/34.9 (2.92-7.99)	4.00/22.0 (3.03-5.60)	3.85/32.3 (2.64-6.03)
$A_{E,ur}$[b]	μg·10^3	63.7±/2.56 (59.0-66.8)	146±12.4 (120-156)	188/25.1 (139-214)
%$A_{E,ur}$[b]	%	81.6±3.28 (75.6-85.6)	74.8±6.34 (61.3-80.2)	66.8±8.95 (49.4-76.1)
CL_R	L/h	10.4/10.8 (9.09-12.1)	8.20/16.9 (6.74-11.0)	9.45/20.9 (6.38-12.3)

a Median (range)

b Arithmetic mean±arithmetic SD (range)

c n=7

Source: 5.3.3.1.2 PH-37401/Table 14.4/13, 14.4/18

M-1 の AUC（幾何平均値）は投与量に依存して増加し、AUC/D（幾何平均値）は 70.1（180mg 群）～91.1h/L×10^{-3}（125mg 群）であった。AUC_{norm}（幾何平均値）は 6.58kg·h/L（50mg 群）、7.12kg·h/L（125mg 群）及び 5.74kg·h/L（180mg 群）であり、用量比例性からの逸脱の徴候はみられなかった。

モリデュスタットと M-1 の AUC に基づいて算出した metabolic ratio（M-1／モリデュスタット）は 3.9～4.6 であり、モリデュスタットに比べ M-1 の曝露量が大きいことが示された。

M-1 の C_{max}（幾何平均値）は、投与量に依存して増加し、C_{max}/D（幾何平均値）は 12.5（180mg 群）～$15.5L^{-1}\times10^{-3}$（50mg 群）であった。$C_{max,norm}$（幾何平均値）は 1.30kg/L（50mg 群）、1.09kg/L（125mg 群）及び 1.02kg/L（180mg 群）であり、検討した用量範囲では、用量比例性からの逸脱の徴候はみられなかった。

M-1 の t_{max}（中央値）は、2.00 時間（50mg 群）、2.50 時間（125mg 群）及び 3.00 時間（180mg 群）であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、5.62（180mg 群）～7.26 時間（125mg 群）の範囲内にあった。CL_R（幾何平均値）は、8.20（125mg 群）～10.4L/h（50mg 群）であり、M-1 の尿中排泄率% $A_{E,ur}$（算術平均値）は 81.6%（50mg 群）、74.8%（125mg）及び 66.8%（180mg 群）であった。

2.7.6.7.2.2.3 用量比例性の評価

モリデュスタット及び M-1 について、ANOVA により用量比例性を評価した結果を、それぞれ表 2.7.6.7-4 及び表 2.7.6.7-5 に示す。また、M-1 の薬物動態パラメータの点推定値とその両側 95%CI を表 2.7.6.7-6 に示す。

モリデュスタット

評価したモリデュスタットのすべての薬物動態パラメータで、非線形の徴候は示されなかった。

表 2.7.6.7-4 血漿中モリデュスタットの薬物動態の用量比例性の検討（PKS、N＝41）

Analyte	Parameter	Source	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square	F value	P value
Molidustat	AUC/D	Model	4	0.909	0.227	2.277	0.080
	AUC_{norm}	Model	4	0.620	0.155	1.530	0.214
	C_{max}/D	Model	4	0.960	0.240	0.749	0.565
	$C_{max,norm}$	Model	4	0.870	0.218	0.714	0.588

Source: 5.3.3.1.2 PH-37401/Table 14.4/14

M-1

ANOVA により算出した p 値は、すべてのパラメータで 0.05 付近を示した。

AUC/D 及び AUC_{norm} の点推定値には、投与量に伴って変化する傾向は認められず、M-1 の薬物動態に非線形性がみられないことが示唆された。点推定値の両側 95%CI が重なっていないパラメータについては、偶発的な結果と考えられた。

表 2.7.6.7-5 血漿中 M-1 の薬物動態の用量比例性の検討（PKS、N＝25）

Analyte	Parameter	Source	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square	F value	P value
M-1	AUC/D	Model	2	0.276	0.138	6.763	0.005
	AUC_{norm}	Model	2	0.190	0.095	2.971	0.072
	C_{max}/D	Model	2	0.195	0.098	3.818	0.038
	$C_{max,norm}$	Model	2	0.263	0.131	3.105	0.065

Source: 5.3.3.1.2 PH-37401/Table 14.4/15

表 2.7.6.7-6 血漿中 M-1 の薬物動態パラメータの点推定値とその両側 95%CI（PKS、N＝25）

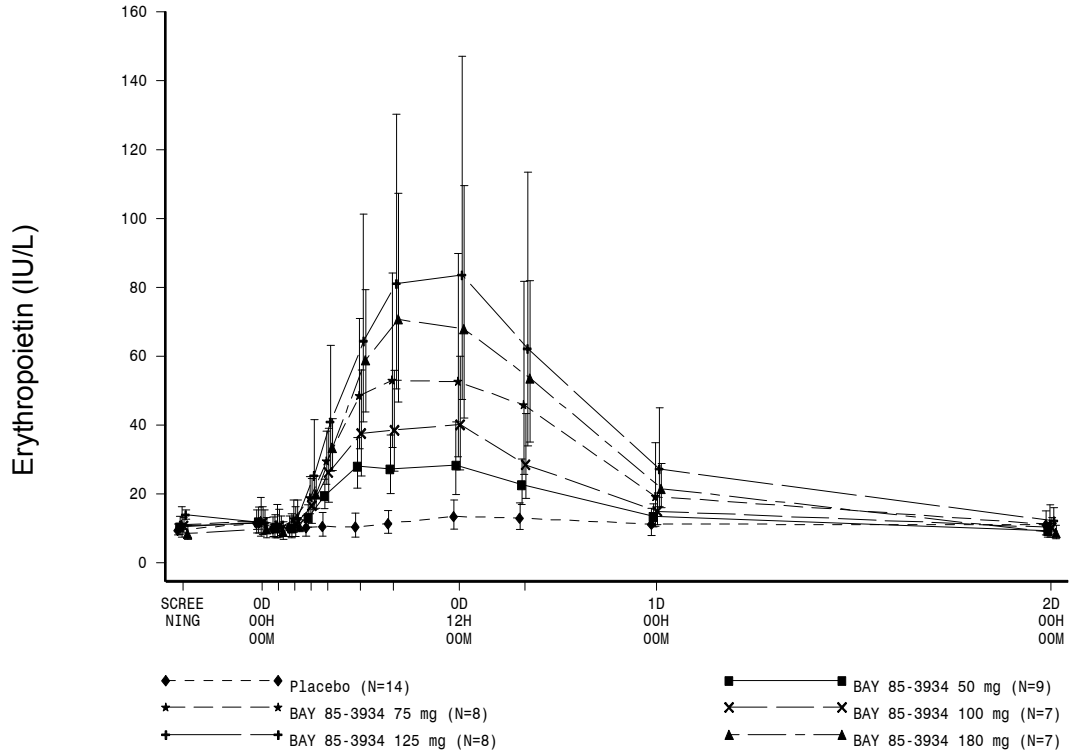
Parameter	Unit	Molidustat dose	Point estimate (95% CI)
AUC/D	h/L	50 mg	0.0784 (0.0710; 0.0866)
		125 mg	0.0911 (0.0820; 0.1011)
		180 mg	0.0701 (0.0631; 0.0778)
AUC_{norm}	kg·h/L	50 mg	6.5818 (5.8170; 7.4472)
		125 mg	7.1229 (6.2482; 8.1200)
		180 mg	5.7443 (5.0389; 6.5485)
C_{max}/D	1/L	50 mg	0.0155 (0.0139; 0.0173)
		125 mg	0.0139 (0.0124; 0.0157)
		180 mg	0.0125 (0.0111; 0.0140)
$C_{max,norm}$	kg/L	50 mg	1.2996 (1.1273; 1.4982)
		125 mg	1.0897 (0.9371; 1.2671)
		180 mg	1.0240 (0.8806; 1.1907)

Source: 5.3.3.1.2 PH-37401/Table 14.4/17

2.7.6.7.2.3 薬力学的作用の結果

2.7.6.7.2.3.1 エリスロポエチン

モリデュスタット及びプラセボを単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移を図 2.7.6.7-3 に示す。



BAY 85-3934: Molidustat

Source: 5.3.3.1.2 PH-37401/Figure 14.2/1

図 2.7.6.7-3 モリデュスタット及びプラセボを単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、rPDS、N＝53）

血清中 EPO 濃度（幾何平均値）は、モリデュスタット投与約 3 時間後から増加し始め、8～12 時間後に最高値に到達した。投与 24 時間後でも、すべてのモリデュスタット群でベースライン値よりわずかに高かった（5.3.3.1.2 PH-37401/Table 14.2/1）。投与 48 時間後では、血清中 EPO 濃度は、プラセボ群を含むすべての投与群において、ベースライン値付近まで低下した。

モリデュスタット及びプラセボを単回経口投与したときの血清中 EPO の C_{max}(0-24)を表 2.7.6.7-7 に、AUC(0-24)を表 2.7.6.7-8 に示す。

血清中 EPO の C_{max}(0-24)のベースライン値に対する比は、プラセボ投与時では 1.21 であったのに対し、モリデュスタットを 50～180mg の範囲で単回投与したときでは、2.60～7.49 であった。この増加は、概して投与量に依存した増加であったが、ベースライン値に対する比に基づく C_{max} は、100mg 群に比べ 75mg 群で大きく、また 125mg 群と 180mg 群で同程度であった。C_{max}(0-24)（幾何平均値）は、プラセボ群で 14.17IU/L であった。モリデュスタット群では、C_{max}(0-24)は概して投与量に依存して増加したが、最高値（86.56IU/L）は 125mg 群であった（180mg 群では 73.27IU/L）。また、75mg 群（56.58IU/L）の方が 100mg 群（45.59IU/L）に比べ高くなった。

モリデュスタット及びプラセボを単回経口投与したときの血清中 EPO の t_{max}（中央値）は、8～12 時間であった（5.3.3.1.2 PH-37401/Table 14.2/39）。

絶対値及びベースライン値からの差に基づく血清中 EPO の AUC(0-24)（幾何平均値）は、概して投与量に依存して増加したが、180mg 群（1,112IU/L·h）に比べ 125mg 群（1,318IU/L·h）で大きく、100mg 群（682.7IU/L·h）に比べ 75mg 群（923.5IU/L·h）で大きかった。

表 2.7.6.7-7 モリデュスタット及びプラセボを単回経口投与したときの血清中 EPO の C_{max}(0-24)（rPDS、N＝53）

Molidustat	N	Geometric mean/%CV	Mean ± SD	Range
Absolute concentration (IU/L)				
Placebo	14	14.17 / 28.28	14.64 ± 3.57	8.0 - 19.4
50 mg	9	30.70 / 32.11	32.20 ± 11.67	20.5 - 60.0
75 mg	8	56.58 / 47.22	61.94 ± 29.17	29.4 - 112.0
100 mg	7	45.59 / 37.78	48.19 ± 16.87	25.5 - 72.1
125 mg	8	86.56 / 58.46	97.75 ± 49.88	34.7 - 187.0
180 mg	7	73.27 / 45.99	79.99 ± 39.11	44.3 - 159.0
Absolute change from baseline (IU/L)				
Placebo	14	Not defined	2.48 ± 2.71	-1.1 - 9.2
50 mg	9	18.39 / 41.98	19.83 ± 8.69	11.2 - 38.8
75 mg	8	43.95 / 50.07	48.51 ± 23.45	22.1 - 83.8
100 mg	7	33.28 / 45.03	35.89 ± 14.51	16.7 - 56.4
125 mg	8	74.15 / 65.79	85.76 ± 47.10	26.3 - 169.0
180 mg	7	62.73 / 50.58	69.76 ± 38.30	37.1 - 148.4
Relative change from baseline (ratio to baseline)				
Placebo	14	1.21 / 22.22	1.23 ± 0.30	0.9 - 2.1
50 mg	9	2.60 / 23.58	2.66 ± 0.61	1.9 - 3.5
75 mg	8	4.63 / 24.55	4.75 ± 1.11	3.0 - 6.4
100 mg	7	3.91 / 31.78	4.07 ± 1.28	2.8 - 6.0
125 mg	8	7.49 / 37.74	7.92 ± 2.65	4.1 - 11.6
180 mg	7	7.45 / 41.44	8.02 ± 3.60	4.7 - 15.0

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

表 2.7.6.7-8 モリデュスタット及びプラセボを単回経口投与したときの血清中 EPO の AUC(0-24)（rPDS、N＝53）

Molidustat	n	Geometric mean/%CV	Mean ± SD	Range
Absolute value (IU/L·h)				
Placebo	14	270.5 / 37.32	285.5 ± 88.10	124.9 - 424.1
50 mg	9	514.2 / 27.79	533.2 ± 168.1	384.7 - 934.6
75 mg	8	923.5 / 50.53	1023 ± 516.6	452.8 - 2002
100 mg	7	682.7 / 32.55	712.6 ± 227.1	419.7 - 1113
125 mg	8	1318 / 55.00	1471 ± 704.8	597.3 - 2585
180 mg	7	1112 / 39.78	1188 ± 498.6	697.4 - 2174
Baseline-adjusted value (IU/L·h)				
Placebo	14	Not defined	25.49 ± 28.59	0.0 - 102.4
50 mg	9	220.3 / 47.42	240.7 ± 106.3	124.6 - 428.5
75 mg	8	622.8 / 56.39	702.6 ± 373.5	277.7 - 1330
100 mg	7	390.6 / 42.89	418.8 ± 164.4	210.9 - 657.2
125 mg	8	1021 / 66.76	1185 ± 643.1	396.3 - 2158
180 mg	7	860.7 / 46.87	944.5 ± 483.5	525.2 - 1920

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

2.7.6.7.2.3.2 網状赤血球／赤血球（%）、ヘモグロビン及びヘマトクリット

プラセボと比較して、モリデュスタットはヘモグロビン、網状赤血球／赤血球（%）及びヘマトクリットに臨床的に意味のある変化を及ぼさなかったが、これは単回投与での結果としては予想されたものであった。

2.7.6.7.2.4 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.7-9 に、治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.7-10 に、重篤な TEAE を発現した症例一覧を表 2.7.6.7-11 に示す。

TEAE は 55 例中 18 例（33%）に発現した。最も発現割合が高かった TEAE は潮紅（55 例中 8 例、15%）で、180mg 群でのみ認められた。生気のない目（55 例中 3 例、6%）も、180mg 群でのみ認められた。頭痛（55 例中 3 例、6%）はプラセボ群の 2 例、75mg 群の 1 例に認められた。

治験薬と関連のある TEAE は、55 例中 9 例（16%）に発現し、125mg 群及び 180mg 群でのみ認められた。最も発現割合が高かった TEAE は潮紅（55 例中 8 例、15%）で、180mg 群でのみ認められた。次いで生気のない目（55 例中 3 例、6%）が 180mg 群でのみ認められた。

3 例に臨床的に意味のある起立性反応が発現した。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。他の 1 例に発現した体位性めまいは中等度、治験薬と関連あり、非重篤と判断された。他には 2 例に浮動性めまい（軽度及び中等度）、1 例に失神寸前の状態（中等度）が発現し、いずれも治験薬と関連なし、非重篤と判断された（5.3.3.1.2 PH-37401/Table 14.3.1/4、14.3.2/2）。失神及び体位性めまいは、180mg 単回投与約 4 時間後、仰臥位から立ち上がった後に発現した。失神寸前の状態及び浮動性めまいは、100mg 単回投与 4 時間後に発現した。

モリデュスタットの血管拡張作用を示唆する他の TEAE として、潮紅（180mg 群）、浮動性めまい（100mg 群及び 125mg 群）及び悪心（125mg 群）が認められた。これらの臨床的に意味のあ

る TEAE により、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推測されたため、これら想定外の血行動態に対する作用及び起立性反応を評価するために試験を一時中断した。

1 例に発現した高度の失神を除き、すべての TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。すべての TEAE は最終観察までに回復した。死亡は認められなかった（5.3.3.1.2 PH-37401/Table 14.3.1/4、14.3.2/1）。

臨床検査値異常（1.5×ULN 以上）は、プラセボ群を含むすべての投与群で認められ、CRP（5 例）、グルタミン酸脱水素酵素（5 例）、トリアシルグリセロールリパーゼ（4 例）、アミラーゼ（2 例）、クレアチンキナーゼ（2 例）、及びビリルビン（1 例）が認められた。臨床検査値異常はすべて軽微かつ一過性であり、臨床的に意味のあるものではなかった（5.3.3.1.2 PH-37401/Table 14.3.4/7）。

心拍数及び血圧の変化は被験者により変動が大きかった。心拍数のベースライン値からの差は、すべての投与群で軽微であり、投与 4 時間後までのモリデュスタット投与による心拍数の変動に用量による一貫した影響はみられなかった（5.3.3.1.2 PH-37401/Table 14.3.5/4、14.3.5/8）。収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧に、一貫性のある又は臨床的に意味のある影響は認められなかった（5.3.3.1.2 PH-37401/Figure 14.3.5/1、14.3.5/2、14.3.5/3）。

ECG パラメータにモリデュスタット投与の影響は認められなかった（5.3.3.1.2 PH-37401/Table 14.3.5/26）。

表 2.7.6.7-9 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝55）

MedDRA primary SOC Preferred term	Placebo (n=14)	Molidustat 50 mg (n=9)	Molidustat 75 mg (n=9)	Molidustat 100 mg (n=7)	Molidustat 125 mg (n=8)	Molidustat 180 mg (n=8)	Total (n=55)
Number of subjects with any adverse event	4 (29%)	1 (11%)	3 (33%)	1 (14%)	1 (13%)	8 (100%)	18 (32.7%)
CARDIAC DISORDERS／心臓障害							
Palpitations／動悸			1 (11%)				1 (2%)
Tachycardia／頻脈						1 (13%)	1 (2%)
EYE DISORDERS／眼障害							
Abnormal sensation in eye／眼の異常感						1 (13%)	1 (2%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS／胃腸障害							
Diarrhoea／下痢		1 (11%)					1 (2%)
Nausea／悪心					1 (13%)		1 (2%)
Toothache／歯痛	1 (7%)						1 (2%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS／一般・全身障害および投与部位の状態							
Feeling cold／冷感						1 (13%)	1 (2%)
Feeling hot／熱感						1 (13%)	1 (2%)
Pyrexia／発熱						1 (13%)	1 (2%)
Glassy eyes／生気のない目						3 (38%)	3 (6%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS／感染症および寄生虫症							
Nasopharyngitis／鼻咽頭炎	1 (7%)					1 (13%)	2 (4%)
Oral herpes／口腔ヘルペス	1 (7%)						1 (2%)
INVESTIGATIONS／臨床検査							
Electrocardiogram T wave abnormal／心電図異常Ｔ波						1 (13%)	1 (2%)

表 2.7.6.7-9 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝55）（続き）

MedDRA primary SOC Preferred term	Placebo (n=14)	Molidustat 50 mg (n=9)	Molidustat 75 mg (n=9)	Molidustat 100 mg (n=7)	Molidustat 125 mg (n=8)	Molidustat 180 mg (n=8)	Total (n=55)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS／筋骨格系および結合組織障害							
Back pain／背部痛						1 (13%)	1 (2%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害							
Dizziness／浮動性めまい				1 (14%)	1 (13%)		2 (4%)
Dizziness postural／体位性めまい						1 (13%)	1 (2%)
Headache／頭痛	2 (14%)		1 (11%)				3 (6%)
Paraesthesia／錯感覚				1 (14%)			1 (2%)
Presyncope／失神寸前の状態				1 (14%)			1 (2%)
Syncope／失神						1 (13%)	1 (2%)
Migraine without aura／前兆を伴わない片頭痛	1 (7%)						1 (2%)
PSYCHIATRIC DISORDERS／精神障害							
Restlessness／落ち着きのなさ						1 (13%)	1 (2%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS／呼吸器、胸郭および縦隔障害							
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛			1 (11%)				1 (2%)
VASCULAR DISORDERS／血管障害							
Flushing／潮紅						8 (100%)	8 (15%)
Hypertension／高血圧						1 (13%)	1 (2%)
Peripheral coldness／末梢冷感						1 (13%)	1 (2%)

Source: 5.3.3.1.2 PH-37401/Table 14.3.1/7

表 2.7.6.7-10 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝55）

MedDRA primary SOC Preferred term	Placebo (n=14)	Molidustat 50 mg (n=9)	Molidustat 75 mg (n=9)	Molidustat 100 mg (n=7)	Molidustat 125 mg (n=8)	Molidustat 180 mg (n=8)	Total (n=55)
Number of subjects with any adverse event	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	8 (100%)	9 (16%)
CARDIAC DISORDERS／心臓障害							
Tachycardia／頻脈						1 (13%)	1 (2%)
EYE DISORDERS／眼障害							
Abnormal sensation in eye／眼の異常感						1 (13%)	1 (2%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS／胃腸障害							
Nausea／悪心					1 (13%)		1 (2%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS／一般・全身障害および投与部位の状態							
Glassy eyes／生気のない目						3 (38%)	3 (6%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害							
Dizziness／浮動性めまい					1 (13%)		1 (2%)
Dizziness postural／体位性めまい						1 (13%)	1 (2%)
Syncope／失神						1 (13%)	1 (2%)
VASCULAR DISORDERS／血管障害							
Flushing／潮紅						8 (100%)	8 (15%)
Hypertension／高血圧						1 (13%)	1 (2%)

Source: 5.3.3.1.2 PH-37401/Table 14.3.1/9

表 2.7.6.7-11 重篤な TEAE を発現した症例一覧

Subject/ dose group	Age	MedDRA PT (Ver. 16.0)	AE start date/ AE end date	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with study treatment	Final outcome
Subject [redacted] / Molidustat 180 mg	2[redacted]	Syncope ／失神	17JAN20[redacted] / 17JAN20[redacted]	1	SEVERE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED

Source: 5.3.3.1.2 PH-37401/Table 14.3.2/2, Listing 16.2.4/5

2.7.6.7.3 結論

- 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。
- ECG 及び安全性に関する臨床検査値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- 血清中 EPO 濃度のベースライン値に対する比は、プラセボ投与時では 1.21 であったのに対し、モリデュスタットを 50～180mg の範囲で単回投与したときでは、2.60～7.49 であった。この増加は、概して投与量に依存した増加であったが、ベースライン値に対する比での C_{max} は、100mg 群に比べ 75mg 群で大きく、また 125mg 群と 180mg 群で同程度であった。血清中 EPO の C_{max}(0-24)（幾何平均値）は、プラセボ群では 14.17IU/L であったのに対し、モリデュスタット群では増加し、125mg 群で最高値 86.56IU/L となった（180mg 群では、73.27IU/L であった）。血清中 EPO の t_{max}（中央値）は、モリデュスタット群では 8～12 時間（範囲：6～16 時間）であった。ベースライン値からの差に基づいて算出した血清中 EPO の AUC(0-24)は、220.3IU/L･h（50mg 群）、1021IU/L･h（125mg 群）及び 860.7IU/L･h（180mg 群）であった。
- 網状赤血球／赤血球（%）、ヘモグロビン及びヘマトクリットに臨床的に意味のある変化は認められず、すべてのモリデュスタット群でプラセボ群と同程度であった。
- モリデュスタットの薬物動態に非線形性を示す徴候はなかった。
- モリデュスタットの吸収は速やかで、t_{max}（中央値）は 0.5～1.0 時間であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、6～10 時間であった。
- 経口投与されたモリデュスタットの 6%未満が尿中に排泄された。
- M-1 の曝露量（AUC）は、モリデュスタットに比べ 3.9～4.6 倍であった。
- M-1 の尿中排泄率（算術平均値）は 67%～82%であり、腎排泄が M-1 の主排泄経路であった。

2.7.6.8 【国外試験】健康被験者を対象とした単回及び反復投与用量漸増試験：試験15512（報告書番号 PH-36800）

参照項目：5.3.3.1.3 PH-36800

2.7.6.8.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、モリデュスタットを単回及び反復投与したときの安全性、忍容性、薬力学的作用及び薬物動態を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増第Ⅰ相試験

実施医療機関：1ヵ国1施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2011年1月10日

最後の被験者の完了日： 2011年3月30日

開発のフェーズ：第Ⅰ相

目的：

主要目的

健康男性被験者におけるモリデュスタットの安全性及び忍容性の検討

副次目的

薬力学的作用の検討並びに血漿中及び尿中のモリデュスタット及びM-1の薬物動態の検討

試験方法：

本試験は、白人健康男性被験者を対象として、モリデュスタットを単回及び反復投与したときの安全性、忍容性、薬力学的作用及び薬物動態を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増第Ⅰ相試験である。

試験デザインを下表に示す。

Dose Step	Dose Molidustat or Placebo
1	5 mg
2	10 mg
3	25 mg
4	50 mg

各ステップ12例（実薬9例、プラセボ3例）を無作為割付けし、4つのステップ（モリデュスタット用量5、10、25及び50mg）をステップ順に実施した。各ステップの安全性及び忍容性評価に基づいて、次のステップへの移行の可否を決定した。

被験者を投与前日に入院させ、モリデュスタット又はプラセボを第1日に単回投与した。その後、1日間の休薬の後、第3～7日に5日間1日1回反復投与し、第8日に退院させた。フォローアップ検査は治験薬最終投与後7～14日目に実施した。

薬物動態測定日（第1日及び第7日）は、前日の22時以降絶食とし、朝食の45分後に治験薬を経口投与した。薬物動態測定日以外の反復投与期間中は、前日の夕食以降絶食とし、翌日の朝食後に治験薬を経口投与した。

試験スケジュールは、5.3.3.1.3 PH-36800/Figure 7-1を参照。

薬物動態評価用試料中のモリデュスタット及びM-1の定量方法は、5.3.3.1.3 PH-36800/Section 9.4.1.1を参照。M-1濃度測定は、50mg投与時のみ実施した。

被験薬：

モリデュスタット錠：5mg 即放（IR）錠及び20mg IR錠

用法・用量

モリデュスタット 5、10、25 又は 50mg を単回経口投与及び 1 日 1 回反復経口投与

投与期間

単回投与

反復投与：5 日間

対照薬：

プラセボ錠：5mg プラセボ錠及び 20mg プラセボ錠

用法・用量

単回経口投与及び 1 日 1 回反復経口投与

投与期間

単回投与

反復投与：5 日間

選択・除外基準：

年齢が 18～45 歳で体格指数（BMI）が 18～29.9kg/m^2 の白人健康男性。

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.1.3 PH-36800/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

モリデュスタット及び代謝物 M-1（N-グルクロン酸抱合体）

主要パラメータ：

- C_{max}、C_{max}/D、AUC、AUC/D（単回投与）
- $C_{max,md}$、$C_{max.md}/D$、$AUC(0\text{-}24)_{md}$、$AUC(0\text{-}24)_{md}/D$（反復投与）

副次パラメータ：

- $C_{max,norm}$、AUC_{norm}、$AUC(0\text{-}24)$、$AUC(0\text{-}t_{last})$、$t_{1/2}$、t_{max}、MRT、CL/F、V_z/F（単回投与）
- $C_{max,md,norm}$、$AUC(0\text{-}24)_{md,norm}$、$t_{1/2}$、$t_{max}$（反復投与）、$R_AAUC$、$R_AC_{max}$、$R_{LIN}$
- $A_{E,ur}$、$A_{E,ur}(t_1\text{-}t_2)$（単回投与及び反復投与）

その他のパラメータ：

- $\%AUC(t_{last}\text{-}\infty)$、points terminal

薬力学的作用の評価項目：

エリスロポエチン（EPO）、網状赤血球／赤血球（%）、ヘモグロビン、ヘマトクリット

安全性の評価項目：

バイタルサイン、ECG、臨床検査、有害事象

被験者数：

目標被験者数：

合計 48 例：各ステップ 12 例（実薬 9 例及びプラセボ 3 例）

設定根拠：

正式の統計学的手法に基づく被験者数の算出は行わなかった。過去の経験から、各ステップ 12 例（実薬 9 例、プラセボ 3 例）は、本試験の目的を達成するために十分な例数であると判断した。

解析方法：

解析対象集団

薬物動態解析対象集団（PKS）：少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、少なくとも 1 つの妥当な薬物

動態プロファイル（単回投与後 24 時間における）が得られたすべての被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、かつベースライン測定後に少なくとも 1 つの薬力学データが得られたすべての被験者

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けたすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

薬力学的作用の解析

EPO（単回投与後及び 5 日間反復投与後 24 時間における）：

- 血清中濃度の絶対値、ベースライン値からの差及びベースライン値に対する比に基づき算出した C_{max} 及び $C_{max,md}$
- t_{max} 及び $t_{max,md}$
- 血清中濃度の絶対値及びベースライン値からの差に基づき算出した AUC(0-24)及び $AUC(0\text{-}24)_{md}$

網状赤血球／赤血球（%）、ヘモグロビン、ヘマトクリット：

- 絶対値、ベースライン値からの差及びベースライン値に対する比に基づき算出した投与期間中の C_{max}
- 投与期間中の t_{max}

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬の初回投与後から最終投与 7 日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.14.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.8.2 成績

2.7.6.8.2.1 試験対象集団

2.7.6.8.2.1.1 被験者の内訳

同意取得した 48 例が無作為割付けされ、全例が治験薬の投与を受けた。このうち 2 例が追跡不能となり、46 例が試験を完了した（5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.1/3、14.1/4）。

2.7.6.8.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受けた全 48 例を SAF 及び PDS とした。実薬投与を受けた 36 例を PKS とした（5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.1/2）。

2.7.6.8.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

被験者の人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.6.8-1 に示す。

表 2.7.6.8-1 人口統計学的及びベースラインの特性（SAF、N＝48）

Demographic characteristic			Placebo (n=12)	Molidustat 5 mg (n=9)	Molidustat 10 mg (n=9)	Molidustat 25 mg (n=9)	Molidustat 50 mg (n=9)	Total (n=48)
Sex	Male	n (%)	12 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	48 (100%)
Race	White	n (%)	12 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	48 (100%)
Age (years)		Mean / SD	33.4 / 5.3	35.2 / 7.5	36.0 / 4.9	33.6 / 6.2	30.4 / 6.4	33.7 / 6.1
		Median	34.0	37.0	35.0	34.0	32.0	34.0
		Range	25 - 41	22 - 45	27 - 42	24 - 44	22 - 40	22 - 45
Weight (kg)		Mean / SD	82.2 / 9.8	77.0 / 11.1	79.6 / 9.4	82.1 / 9.2	82.2 / 7.0	80.7 / 9.2
		Median	80.0	81.0	80.0	82.0	82.0	81.0
		Range	69 - 100	62 - 96	59 - 90	70 - 98	73 - 96	59 - 100
Height (cm)		Mean / SD	180.8 / 7.1	180.4 / 5.4	178.4 / 4.9	178.3 / 6.3	182.0 / 8.8	180.0 / 6.5
		Median	180	180	178	178	179	179
		Range	172 - 191	174 - 193	172 - 187	165 - 186	167 - 197	165 - 197
BMI (kg/m^2)		Mean / SD	25.1 / 2.0	23.6 / 2.6	25.0 / 2.8	25.8 / 2.5	24.8 / 1.5	24.9 / 2.3
		Median	25.3	24.5	25.7	25.4	25.0	25.1
		Range	20.7 - 27.4	18.9 - 27.1	18.6 - 27.5	22.1 - 29.6	22.4 - 27.2	18.6 - 29.6

SD: standard deviation

Source: 5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.1/8

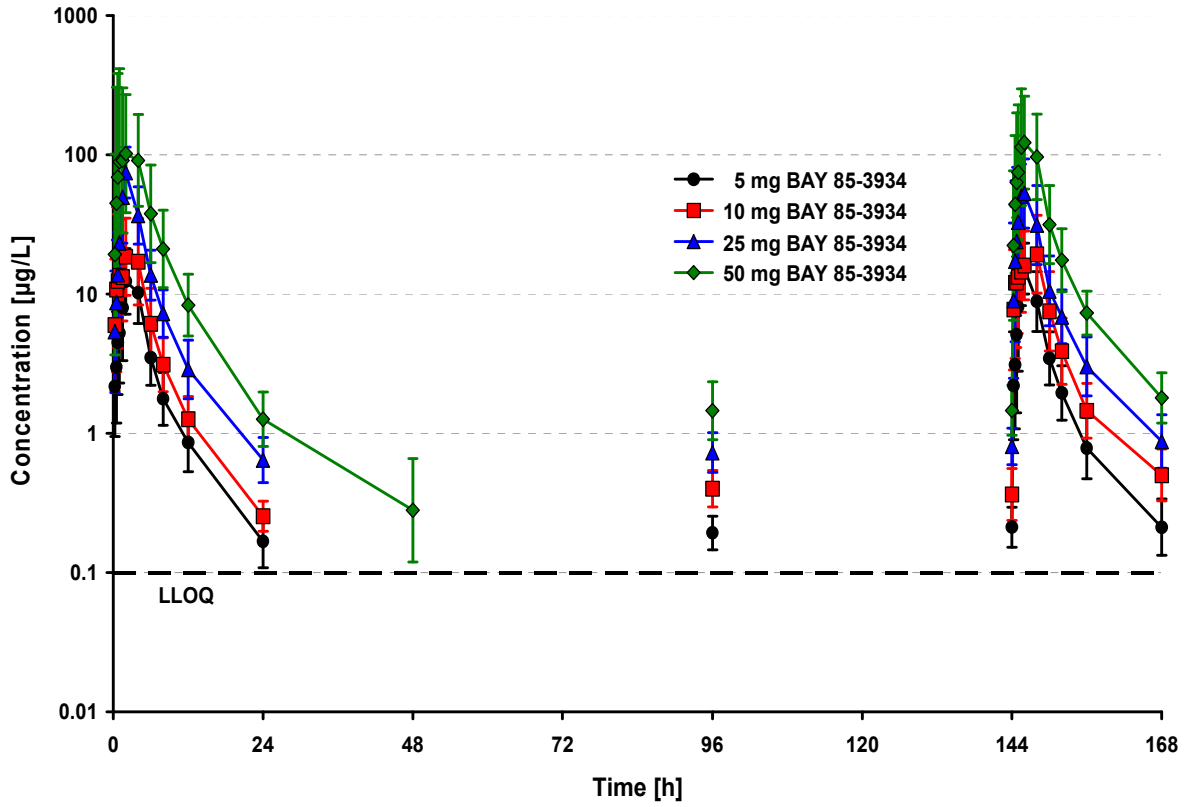
2.7.6.8.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.8.2.2.1 血漿中濃度

<u>モリデュスタット</u>

モリデュスタットを単回経口投与及び 5 日間反復経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.6.8-1 に示す。

単回及び反復投与後の血漿中モリデュスタット濃度は投与量に依存して高くなり、投与量間でほぼ平行に推移した。第 1 日と第 7 日を比較したところ、反復投与によるモリデュスタットの血漿中での臨床的に意味のある蓄積はみられなかった。



BAY 85-3934: Molidustat, LLOQ: lower limit of quantification

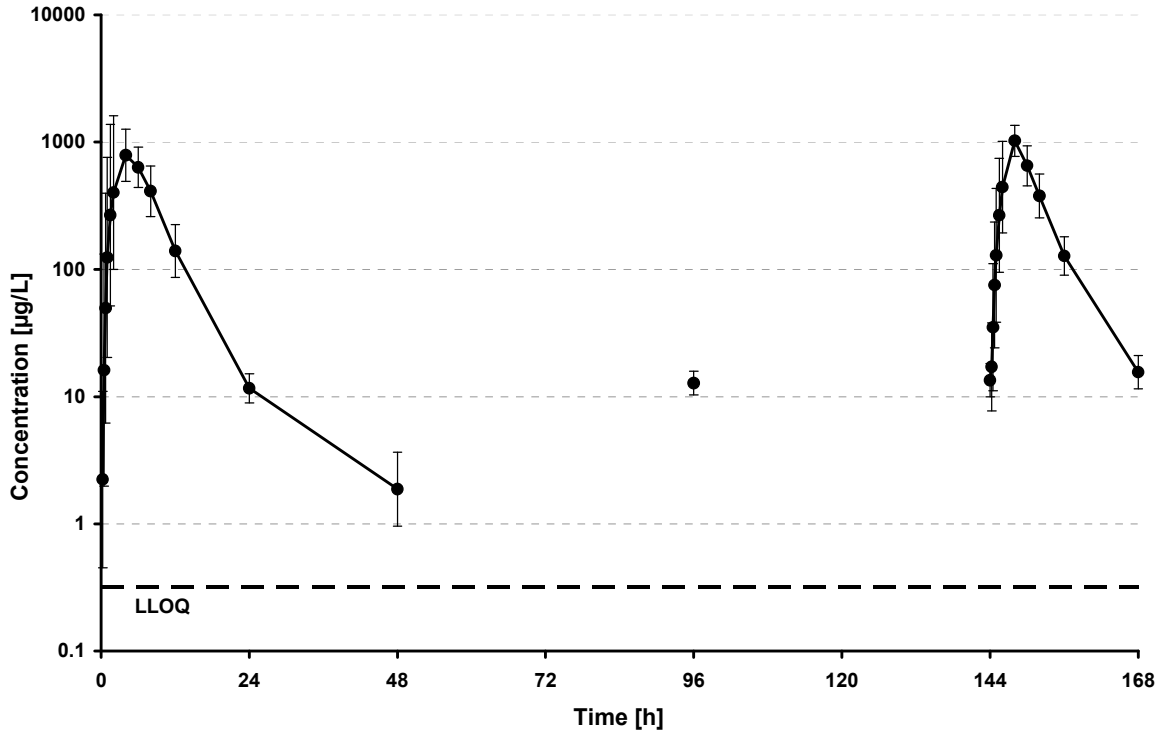
Source: 5.3.3.1.3 PH-36800/Figure 9-11

図 2.7.6.8-1 モリデュスタットを単回経口投与及び 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS、各投与群 N＝9）

<u>M-1</u>

モリデュスタット 50mg を単回経口投与及び 5 日間反復経口投与したときの血漿中 M-1 濃度推移を図 2.7.6.8-2 に示す。

単回及び反復投与後の M-1 濃度は、モリデュスタットと同様、反復投与による M-1 の血漿中での臨床的に意味のある蓄積はみられなかった。



Source: 5.3.3.1.3 PH-36800/Figure 9-12, LLOQ: lower limit of quantification

図 2.7.6.8-2 モリデュスタット（50mg）を単回経口投与及び 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの血漿中 M-1 濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝9）

2.7.6.8.2.2.2 薬物動態パラメータ

2.7.6.8.2.2.2.1 モリデュスタット

<u>単回投与</u>

モリデュスタットを単回経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-2 に示す。

モリデュスタット 5～50mg を単回投与したとき、AUC（幾何平均値）は投与量に依存して増加した。AUC/D は 5mg 投与時から 25mg 投与時まで、ほぼ一定の値を示し、AUC は用量比例的に増加することが示されたが、50mg 投与時では用量比より大きい増加を示した。

C_{max}（幾何平均値）についても、5～50mg 投与時まで投与量に依存して増加した。C_{max}/D（幾何平均値）が 5mg から 25mg 投与時までは一定の値を示し、C_{max} は用量比例的に増加することが示されたが、50mg 投与時では、用量比より大きい増加を示した。

t_{max}（中央値）は、1～2 時間であったことから、吸収は速やかであることが示された。

$t_{1/2}$（幾何平均値）は、5mg 投与時で 3.90 時間、50mg 投与時で 7.44 時間と見かけ上延長した。これは 5mg 投与時では血漿中濃度が定量下限未満により早く到達し、終末相での評価ができなかったためと考えられた。

尿中排泄は、50mg 投与時のみ測定した。モリデュスタットは、投与後 48 時間までに 2.34%（算術平均値）が排泄され、CL/F（58.0L/h）に比べ極めて小さな腎クリアランス（CL_R：1.2L/h）を示した。

表 2.7.6.8-2 モリデュスタットを単回経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）、PKS、N＝36〕

Parameter	Unit	Molidustat 5 mg (n=9)	Molidustat 10 mg (n=9)	Molidustat 25 mg (n=9)	Molidustat 50 mg (n=9)
AUC	μg·h/L	67.71/28.88 (51.30 – 107.2)	127.0/28.36 (82.87 – 201.2)	300.1/16.43 (257.8 – 427.4)	862.0/34.41 (619.0 – 1376)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.033/23.64 (0.7710 – 1.480)	1.004/22.62 (0.6795 – 1.386)	0.9801/11.81 (0.8292 – 1.197)	1.413/33.15 (0.9563 – 2.065)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	13.54/28.88 (10.26 – 21.44)	12.70/28.36 (8.287 – 20.12)	12.00/16.43 (10.31 – 17.10)	17.24/34.41 (12.38 – 27.53)
AUC(0-24)	μg·h/L	67.00/28.50 (51.27 – 105.5)	124.6/28.92 (81.72 – 200.2)	292.9/15.30 (251.9 – 401.9)	842.5/34.37 (597.0 – 1351)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	66.28/29.39 (49.82 – 105.3)	125.5/28.78 (81.58 – 200.0)	297.0/16.38 (255.3 – 421.0)	858.0/34.43 (615.1 – 1373)
C_{max}	μg/L	18.33/32.70 (11.94 – 29.81)	38.60/74.95 (19.13 – 171.2)	89.81/36.38 (51.11 – 140.0)	328.9/60.85 (126.7 – 707.2)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.2796/35.56 (0.1734 – 0.3880)	0.3050/73.85 (0.1721 – 1.370)	0.2934/35.60 (0.1676 – 0.4873)	0.5393/60.89 (0.1850 – 1.132)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	3.665/32.70 (2.388 – 5.962)	3.860/74.95 (1.913 – 17.12)	3.593/36.38 (2.044 – 5.601)	6.579/60.85 (2.534 – 14.14)
t_{max}[a]	h	2.000 (0.50 – 4.00)	2.000 (0.50 – 4.00)	2.000 (0.50 – 4.00)	1.000 (0.50 – 6.00)
$t_{1/2}$	h	3.903/27.14 (2.401 – 5.332)	5.204/43.68 (3.389 – 11.47)	6.124/42.36 (3.746 – 10.64)	7.444/26.62 (4.078 – 9.913)
MRT	h	4.909/18.52 (3.500 – 6.259)	4.859/31.11 (2.896 – 7.038)	5.068/23.90 (3.848 – 7.664)	4.751/38.58 (2.680 – 7.757)
V_z/F	L	415.9/30.94 (288.0 – 671.2)	591.1/58.75 (243.1 – 1549)	736.2/39.00 (450.6 – 1370)	622.9/40.67 (396.5 – 1092)
CL/F	L/h	73.85/28.88 (46.63 – 97.47)	78.73/28.36 (49.71 – 120.7)	83.32/16.43 (58.49 – 96.98)	58.00/34.41 (36.33 – 80.78)
$A_{E,ur}$[b]	μg				1168±649.7 (501.2 – 2539)
$\%A_{E,ur}$[b]	%				2.336±1.299 (1.002 – 5.078)
CL_R	L/h				1.202/43.58 (0.6806 – 2.061)

a Median (range)

b Arithmetic mean ± arithmetic standard deviation (range)

Source: 5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.4/5, 14.4/6, 14.4/9

<u>反復投与</u>

モリデュスタットを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-3 に示す。

反復投与後の $AUC(0\text{-}24)_{md}$ は、投与量に依存して増加した。$AUC(0\text{-}24)_{md}/D$ は、ほぼ一定の値〔11.2（25mg）～14.6×10^{-3}h/L（50mg）〕を示し、用量比例性が示された。R_AAUC は 86.5%（50mg）から 109%（5mg）の範囲であった。

反復投与後の $C_{max,md}$（幾何平均値）は、5～50mg 投与時まで投与量に依存して増加した。$C_{max,md}/D$ はほぼ一定の値を示し、$C_{max,md}$ の用量比例性が示された。R_AC_{max} は、68%～104%であった。

R_{LIN} が、84.6%～107.5%であったことから、5～50mg の用量範囲では、薬物動態は時間に対し線形であることが示された。

$t_{1/2}$（幾何平均値）は、4.83～5.77 時間で、単回投与時と同様であった。$t_{max,md}$（中央値）は、すべての投与量において 2 時間であり、単回投与時と同様であった。

モリデュスタットの尿中排泄は少なく、投与後 24 時間の尿中排泄率（算術平均値）は 1.75%、CL_R は 0.78L/h で、CL_{md}/F の 68.6L/h に比べ極めて小さかった。

表 2.7.6.8-3 モリデュスタットを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）、PKS、N＝36〕

Parameter	Unit	Molidustat 5 mg (n=9)	Molidustat 10 mg (n=9)	Molidustat 25 mg (n=9)	Molidustat 50 mg (n=9)
$AUC(0\text{-}24)_{md}$ [a]	μg·h/L	72.77/31.77 (50.32 – 121.9)	134.9/31.03 (71.37 – 208.8)	280.6/22.09 (194.7 – 426.2)	729.0/32.73 (471.9 – 1093)
$AUC(0\text{-}24)_{md,norm}$ [a]	kg·h/L	1.110/26.41(0.815 1 – 1.585)	1.066/27.92 (0.5853 – 1.671)	0.9165/20.23 (0.6776 – 1.193)	1.195/31.35 (0.8069 – 1.736)
$AUC(0\text{-}24)_{md}/D$ [a]	$h/L \cdot 10^{-3}$	14.55/31.77 (10.06 – 24.38)	13.49/31.03 (7.138 – 20.88)	11.22/22.09 (7.789 – 17.05)	14.58/32.73 (9.439 – 21.87)
$C_{max,md}$	μg/L	19.14/41.19 (9.24 – 35.42)	35.93/54.12 (13.35 – 75.40)	92.13/58.88 (46.96 – 263.0)	223.8/44.93 (96.72 – 388.4)
$C_{max,md,norm}$	kg/L	0.2920/34.42 (0.1497 – 0.4605)	0.2839/54.32 (0.1095 – 0.6559)	0.3009/60.31 (0.1315 – 0.9257)	0.3669/49.27 (0.1586 – 0.7456)
$C_{max,md}/D$	$1/L \cdot 10^{-3}$	3.827/41.19 (1.848 – 7.085)	3.593/54.12 (1.335 – 7.540)	3.685/58.88 (1.878 – 10.52)	4.476/44.93 (1.934 – 7.767)
$t_{max,md}$ [b]	h	2.000 (1.00 – 4.00)	2.000 (0.50 – 4.00)	2.000 (0.50 – 4.00)	2.000 (0.25 – 4.00)
$t_{1/2}$	h	4.845/13.58 (4.186 – 6.091)	5.768/36.65 (3.850 – 12.48)	5.383/19.14 (4.585 – 7.811)	4.829/10.90 (4.015 – 5.696)
MRT_{md}	h	5.029/18.25 (3.716 – 6.275)	5.611/17.17 (4.180 – 7.233)	4.929/25.62 (3.127 – 7.233)	4.665/26.62 (2.823 – 6.959)
$V_{z,md}/F$	L	480.3/36.60 (271.3 – 820.3)	616.8/55.55 (268.4 – 1343)	691.9/26.68 (444.2 – 1070)	477.9/38.88 (299.9 – 835.2)
CL_{md}/F	L/h	68.71/31.77 (41.01 – 99.37)	74.11/31.03 (47.88 – 140.1)	89.09/22.09 (58.66 – 128.4)	68.59/32.73 (45.73 – 105.9)
R_{LIN}	%	107.5/15.72 (87.18 – 146.2)	106.2/14.85 (86.13 – 125.8)	93.52/16.52 (68.32 – 109.5)	84.57/12.67 (75.14 – 114.1)
R_AC_{max}	%	104.4/47.36 (64.13 – 204.7)	93.10/66.06 (23.18 – 152.2)	102.6/53.44 (44.27 – 214.7)	68.03/67.87 (24.41 – 148.7)
R_AAUC	%	108.6/15.59 (87.85 – 147.8)	108.3/14.94 (87.34 – 127.6)	95.79/16.68 (69.22 – 110.4)	86.53/13.04 (77.10 – 118.3)
$A_{E,ur}$ [c]	μg				876.7±792.6 (106.6 – 2570)
$\%A_{E,ur}$ [c]	%				1.753±1.585 (0.2133 – 5.140)
CL_R	L/h				0.7810/98.43 (0.1614 – 2.458)

a $AUC(0\text{-}24)_{md}$ and $AUC(0\text{-}24)_{md,norm}$ are indicated as $AUC(144\text{-}168)_{md}$ and $AUC(144\text{-}168)_{md,norm}$, respectively

b Median (range)

c Arithmetic mean ± arithmetic standard deviation (range)

Source: 5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.4/5, 14.4/6, 14.4/10

2.7.6.8.2.2.2.2 M-1

単回投与

モリデュスタット 50mg 単回経口投与後の M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-4 に示す。

50mg 投与時の M-1 の AUC（幾何平均値）は、6,685μg·h/L、C_{max}（幾何平均値）は、1,098μg/L で、50mg 投与時のモリデュスタット〔AUC：862.0μg·h/L、C_{max}：328.9μg/L〕に比べ曝露量は大きかった。

t_{max}（中央値）は、4 時間で、モリデュスタット（1 時間）に比べ遅かった。一方、$t_{1/2}$（幾何平均値）は 6.15 時間で、モリデュスタット（7.44 時間）と同様であった。

M-1 の尿中排泄率は、81.7%であったことから、M-1 はモリデュスタットと異なり、尿中排泄が主排泄経路であることが示された。

表 2.7.6.8-4 モリデュスタット（50mg）を単回経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）、PKS、N＝9〕

Parameter	Unit	Molidustat 50 mg (n=9)
AUC	μg·h/L	6685/18.39 (4736 – 8032)
AUC_{norm}	kg·h/L	7.023/17.76 (5.220 – 8.380)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	85.68/18.39 (60.70 – 103.0)
AUC(0-24)	μg·h/L	6535/18.40 (4624 – 7898)
AUC(0-48)	μg·h/L	6669/18.39 (4723 – 8024)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	6669/18.39 (4723 – 8024)
C_{max}	μg/L	1098/19.91 (787.1 – 1455)
$C_{max,norm}$	kg/L	1.154/16.41 (0.8676 – 1.492)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	14.08/19.91 (10.09 – 18.65)
t_{max}[a]	h	4.000 (2.00 – 6.00)
$t_{1/2}$	h	6.148/12.39 (4.959 – 7.450)
MRT	h	6.896/21.43 (5.381 – 9.346)
V_z/F	L	103.5/22.08 (77.62 – 152.7)
CL/F	L/h	11.67/18.39 (9.713 – 16.48)
$A_{E,ur}$[b]	μg	63768±5777 (56574 – 74522)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	81.73±7.404 (72.51 – 95.51)
CL_R	L/h	9.528/21.45 (7.303 – 13.54)

a Median (range)

b Arithmetic mean ± arithmetic standard deviation (range)

Source: 5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.4/7, 14.4/8, 14.4/11

反復投与

モリデュスタット 50mg 反復投与後の M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-5 に示す。

反復投与後の M-1 の $AUC(0\text{-}24)_{md}$ は 6,401μg·h/L、$C_{max,md}$ は 1,116μg/L であった。単回投与後の AUC(0-24)に対する反復投与後の $AUC(0\text{-}24)_{md}$ の比は 0.979 で、単回投与後の C_{max} と反復投与後の $C_{max,md}$ の比が 1.016 であったことから、モリデュスタットと同様、M-1 は反復投与によって血漿中に蓄積しないことが明らかとなった。

$t_{max,md}$ は、4 時間で、単回投与と同様であった。$t_{1/2}$ は 3.33 時間であったが、これは血漿中濃度測定の期間が投与後 24 時間であったために過小評価となった。

最終投与後 24 時間の尿中排泄率は 75.6%で、CL_R は 9.07L/h であった。

表 2.7.6.8-5 モリデュスタット（50mg）を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）、PKS、N＝9〕

Parameter	Unit	Molidustat 50 mg (n=9)
$AUC(0\text{-}24)_{md}$ [a]	μg·h/L	6401/19.01 (4680 – 8150)
$AUC(0\text{-}24)_{md,norm}$ [a]	kg·h/L	10.49/16.97 (8.049 – 13.04)
$AUC(0\text{-}24)_{md}/D$ [a]	$h/L \cdot 10^{-3}$	128.0/19.01 (93.59 – 163.0)
$C_{max,md}$	μg/L	1116/19.20 (880.1 – 1490)
$C_{max,md,norm}$	kg/L	1.830/17.27 (1.514 – 2.444)
$C_{max,md}/D$	$1/L \cdot 10^{-3}$	22.33/19.20 (17.60 – 29.80)
$t_{max,md}$ [b]	h	4.000 (2.00 – 6.00)
$t_{1/2}$	h	3.326/9.02 (2.899 – 3.699)
MRT_{md}	h	6.514/13.00 (5.158 – 7.673)
$V_{z,md}/F$	L	37.48/22.98 (27.92 – 49.23)
CL_{md}/F	L/h	7.811/19.01 (6.135 – 10.69)
$A_{E,ur}$ [c]	μg	58962±10330 (38952 – 70178)
$\%A_{E,ur}$ [c]	%	75.57±13.24 (49.92 – 89.95)
CL_R	L/h	9.070/22.71 (6.979 – 12.48)

a AUC(0-24)$_{md}$ and AUC(0-24)$_{md,norm}$ are indicated as AUC(144-168)$_{md}$ and AUC(144-168)$_{md,norm}$, respectively

b Median (range)

c Arithmetic mean ± arithmetic standard deviation (range)

Source: 5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.4/7, 14.4/8, 14.4/12

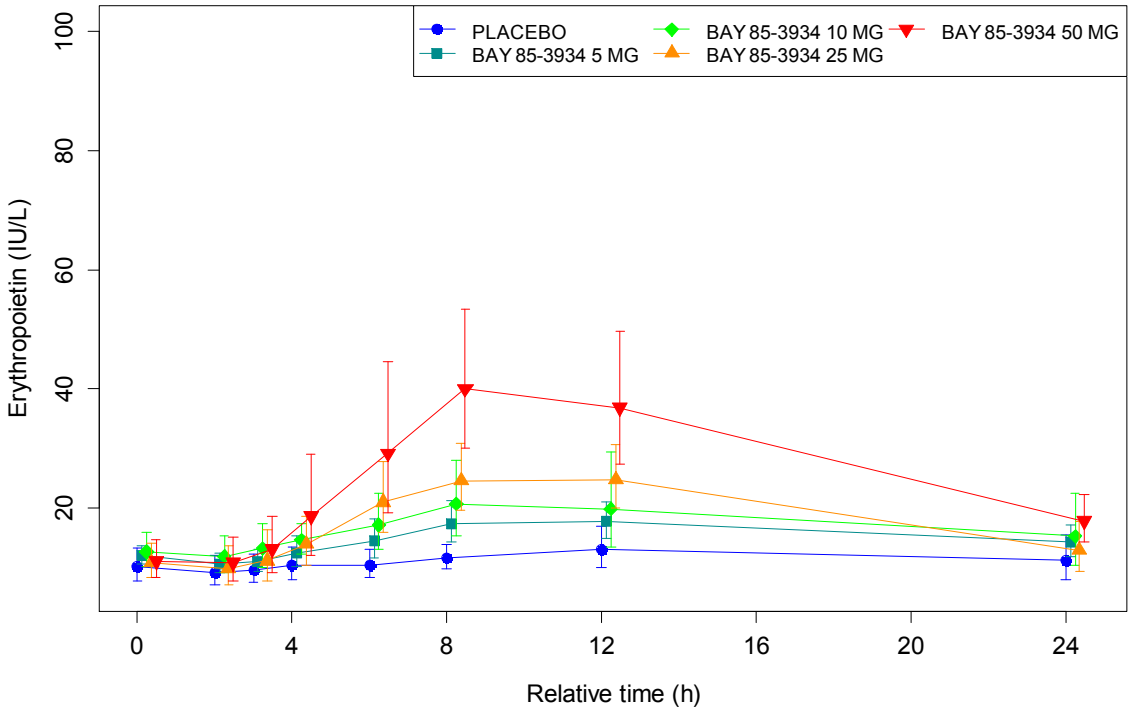
2.7.6.8.2.3 薬力学的作用の結果

2.7.6.8.2.3.1 エリスロポエチン

モリデュスタット又はプラセボを単回及び 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移を、それぞれ図 2.7.6.8-3 及び図 2.7.6.8-4 に示す。血清中 EPO 濃度の絶対値に基づく AUC、C_{max} 及び t_{max} を表 2.7.6.8-6 に、EPO 濃度のベースライン値からの差より求めた AUC 及び C_{max} を表 2.7.6.8-7 に示す。

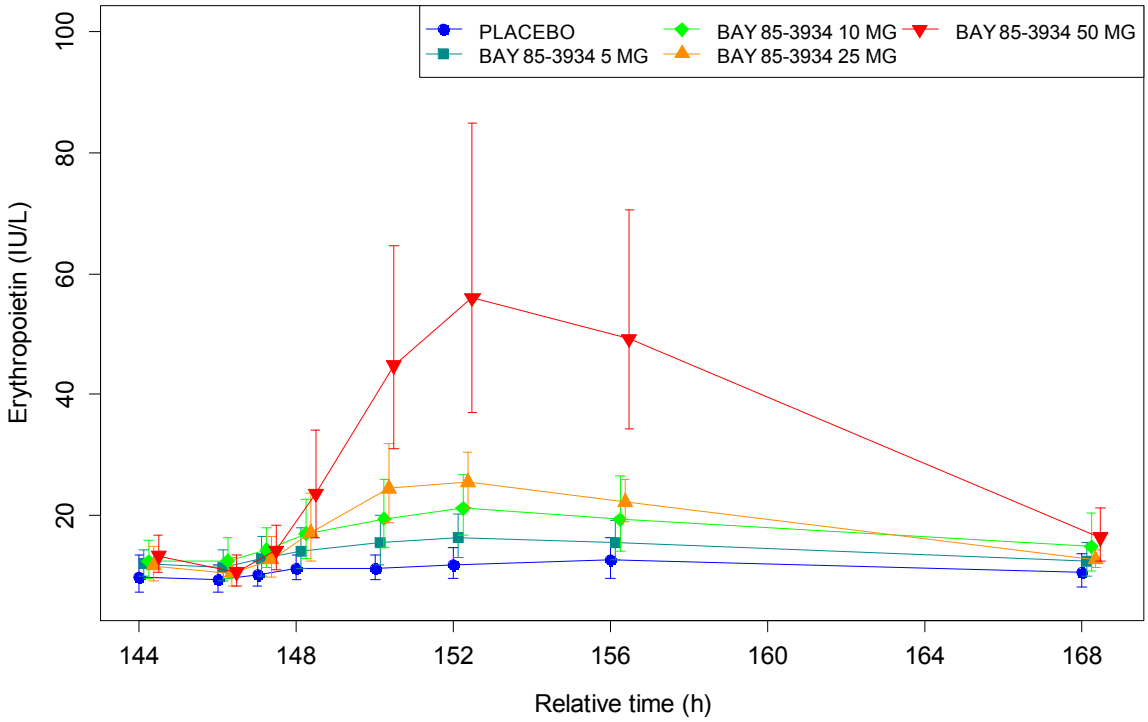
モリデュスタット 5～50mg を単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度は、投与量に依存して上昇し、最高値には投与 8～12 時間後に到達した。投与 24 時間後には、ベースライン値まで低下した。EPO 濃度のトラフ値は、ベースライン値と同様であった。

EPO 濃度推移は、単回投与後及び反復投与後で同様であった。しかし、50mg 反復投与後の C_{max} は、単回投与に比べ高値を示した。したがって、ベースライン値からの差から求めた EPO AUC も、50mg 反復投与時に単回投与に比べ高値を示した。



BAY 85-3934: Molidustat
Source: 5.3.3.1.3 PH-36800/Figure 9-1

図 2.7.6.8-3 モリデュスタット又はプラセボを単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、PDS、N＝48）



BAY 85-3934: Molidustat
Source: 5.3.3.1.3 PH-36800/Figure 9-2

図 2.7.6.8-4 モリデュスタット又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、PDS、N＝48）

表 2.7.6.8-6 モリデュスタット又はプラセボを単回経口投与並びに 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの血清中 EPO の AUC、C_{max} 及び t_{max}〔幾何平均値／%CV（範囲）、PDS、N＝48〕

Parameter (unit)	Placebo n=12	Molidustat 5 mg n=9	Molidustat 10 mg n=9	Molidustat 25 mg n=9	Molidustat 50 mg n=9
Single dose					
$AUC(0\text{-}24)_{sd}$	274.5/22.73	363.7/15.32	411.9/32.58	446.4/21.77	652.5/24.03
(IU/L*h)	(174.1 – 341.3)	(282.3 – 432.5)	(259.0 – 634.0)	(273.1 – 557.6)	(384.1 – 805.8)
$C_{max}(0\text{-}24)_{sd}$	13.74/20.65	18.35/17.33	21.81/30.62	25.95/22.95	42.12/32.09
(IU/L)	(8.5 – 17.3)	(12.6 – 20.9)	(12.7 – 31.2)	(17.0 – 36.7)	(22.0 – 57.3)
$t_{max}(0\text{-}24)_{sd}$ [a]	12.00	12.00	12.00	8.000	8.000
(h)	(6.00 – 23.32)	(8.00 – 23.28)	(6.00 – 12.00)	(8.00 – 12.00)	(8.00 – 12.00)
Multiple dose					
$AUC(0\text{-}24)_{md}$	262.3/22.56	330.8/20.22	403.2/28.52	433.0/14.69	841.9/34.53
(IU/L*h)	(189.0 – 376.8)	(233.1 – 476.2)	(250.1 – 595.1)	(326.3 – 548.2)	(470.4 – 1257)
$C_{max}(0\text{-}24)_{md}$	13.07/24.16	17.03/21.22	21.74/23.62	27.33/22.51	57.71/40.98
(IU/L)	(9.0 – 20.3)	(11.3 – 23.6)	(15.1 – 30.3)	(18.7 – 40.7)	(29.9 – 82.8)
$t_{max}(0\text{-}24)_{md}$ [a]	12.00	8.000	8.000	8.000	8.000
(h)	(4.00 – 12.1)	(6.00 – 12.1)	(6.00 – 12.0)	(6.00 – 8.00)	(8.00 – 12.00)

a Median (range)

Source: 5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.2/13, 14.2/14, 14.2/15, 14.2/16, 14.2/32, 14.2/33

表 2.7.6.8-7 モリデュスタット又はプラセボを単回経口投与並びに 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの血清中 EPO のベースライン値からの差の AUC 及び C_{max}〔幾何平均値／%CV（範囲）、PDS、N＝48〕

Parameter (unit)	Placebo n=12	Molidustat 5 mg n=9	Molidustat 10 mg n=9	Molidustat 25 mg n=9	Molidustat 50 mg n=9
Single dose					
$AUC(0\text{-}24)_{sd}$	24.19/189.1	80.74/33.52	100.1/83.58	183.8/32.92	370.9/43.27
(IU/L*h)	(2.311 – 89.59)	(36.47 – 107.8)	(36.56 – 278.8)	(120.3 – 300.7)	(168.1 – 620.8)
$C_{max}(0\text{-}24)_{sd}$	2.77/107.0	6.25/41.89	8.80/53.76	14.61/38.19	30.14/46.11
(IU/L)	(0.6 – 7.2)	(2.3 – 8.7)	(3.9 – 16.4)	(7.9 – 25.9)	(12.9 – 51.4)
Multiple dose					
$AUC(0\text{-}24)_{md}$	28.03/204.0	64.84/54.92	99.66/81.26	171.3/42.35	543.9/48.43
(IU/L*h)	(0.000 – 102.6)	(0.000 – 167.6)	(29.65 – 251.0)	(81.79 – 297.3)	(260.1 – 871.8)
$C_{max}(0\text{-}24)_{md}$	2.79/139.0	5.83/35.84	8.78/41.01	16.00/36.16	45.45/54.01
(IU/L)	(-1.1 – 8.4)	(-0.7 – 10.3)	(5.3 – 15.5)	(10.3 – 29.9)	(19.0 – 68.3)

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

血清中 EPO のベースライン値に対する比の C_{max} を表 2.7.6.8-8 に示す。

血清中 EPO のベースライン値に対する比の C_{max} は、単回投与後及び反復投与後に投与量に依存して増加した。

表 2.7.6.8-8 モリデュスタット又はプラセボを単回経口投与並びに 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの血清中 EPO のベースライン値に対する比の C_{max}〔幾何平均値／%CV（範囲）、PDS、N＝48〕

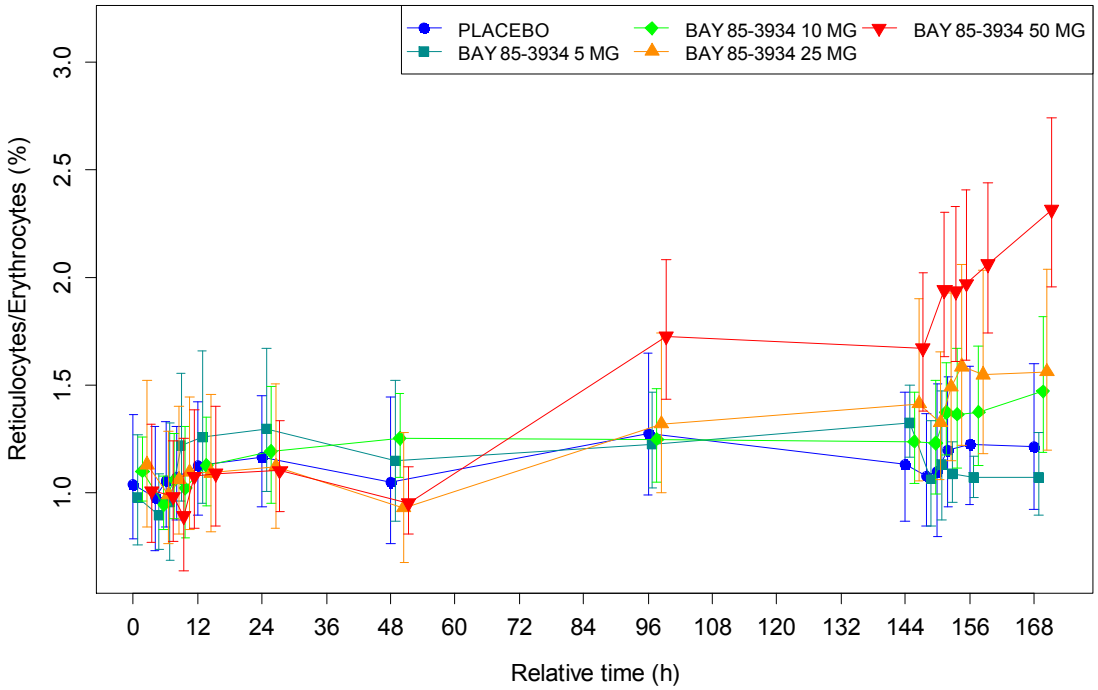
Parameter (unit)	Placebo n=12	Molidustat 5 mg n=9	Molidustat 10 mg n=9	Molidustat 25 mg n=9	Molidustat 50 mg n=9
Single dose					
$C_{max(0-24)sd}$	1.367/19.80 (1.044 – 1.769)	1.546/11.11 (1.223 – 1.777)	1.737/19.76 (1.443 – 2.436)	2.424/26.37 (1.527 – 3.398)	3.859/44.96 (2.418 – 9.712)
Multiple dose					
$C_{max(0-24)md}$	1.301/23.66 (0.891 – 1.966)	1.434/19.68 (0.942 – 1.774)	1.731/17.42 (1.387 – 2.327)	2.554/27.05 (1.693 – 3.769)	5.287/49.39 (2.638 – 12.58)

Source: 5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.2/21, 14.2/22

2.7.6.8.2.3.2 網状赤血球／赤血球（%）

モリデュスタット又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの網状赤血球／赤血球（%）の推移を図 2.7.6.8-5 に、C_{max} 及び t_{max} を表 2.7.6.8-9 に示す。

モリデュスタット 25mg 投与までの網状赤血球／赤血球（%）の推移は、プラセボ投与時と同様であったが、50mg の反復投与時には、網状赤血球／赤血球（%）は、96 時間後には上昇し、168 時間後には約 2 倍となった。



BAY 85-3934: Molidustat

Source: 5.3.3.1.3 PH-36800/Figure 9-5

図 2.7.6.8-5 モリデュスタット又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの網状赤血球／赤血球（%）の推移（幾何平均値／幾何 SD、PDS、N＝48）

表 2.7.6.8-9 モリデュスタット又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの網状赤血球／赤血球（%）の C_{max} 及び t_{max}〔幾何平均値／%CV（範囲）、PDS、N＝48〕

Parameter (unit)	Placebo n=12	Molidustat 5 mg n=9	Molidustat 10 mg n=9	Molidustat 25 mg n=9	Molidustat 50 mg n=9
C_{max} (%)	1.39/21.73 (1.1 – 1.9)	1.44/16.26 (1.1 – 1.8)	1.61/10.46 (1.3 – 1.9)	1.68/26.27 (1.1 – 2.2)	2.36/17.74 (1.7 – 3.1)
t_{max} [a] (h)	123.0 (0.00 – 168.0)	24.00 (8.00 – 150.0)	152.0 (24.00 – 168.0)	152.0 (0.00 – 168.0)	168.0 (148.0 – 168.0)

a Median (range)

Source: 5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.2/29, 14.2/36

2.7.6.8.2.3.3 ヘモグロビン、ヘマトクリット、フェリチン

ヘモグロビン濃度は、絶対値及びベースライン値に対する比のいずれの投与群においても、臨床的に意味のある変化はみられなかった（5.3.3.1.3 PH-36800/Figure 14.2/2、Figure 14.2/6）。ベースライン値からの差により求めた C_{max}（幾何平均値）についても、同様に臨床的に意味のある変化はみられなかった（5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.2/27）。

ヘマトクリットは、いずれの投与群においても、臨床的に意味のある変化はみられなかった（5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.2/2、Figure 14.2/3）。

フェリチン濃度は、いずれの投与群においても、臨床的に意味のある変化はみられなかった（5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.3.4/35、Figure 14.3.4/29）。

2.7.6.8.2.4 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.8-10 に、治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.8-11 に示す。

48 例中 26 例（54%）に TEAE が認められ、このうち治験薬と関連のある TEAE が 20 例（42%）に認められた。発現割合の高かった TEAE は、頭痛〔48 例中 14 例（29%）〕、悪心〔48 例中 4 例（8%）〕及び筋肉痛〔48 例中 3 例（6%）〕であり、頭痛（2 例）を除き、すべて治験薬と関連ありと判断された（5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.3.1/9）。TEAE の重症度は中等度の歯痛、鼻咽頭炎、及び筋肉痛（各 1 例）を除きすべて軽度であった。死亡、重篤な TEAE、その他の重要な TEAE は認められなかった。期外収縮（1 例）を除くすべての TEAE は、試験期間内に回復した（5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.3.1/4、14.3.1/8）。有害事象プロファイルに投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.6.8-10 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝48）

MedDRA primary system organ class Preferred term	Placebo n=12	Molidustat 5 mg n=9	Molidustat 10 mg n=9	Molidustat 25 mg n=9	Molidustat 50 mg n=9	Total n=48
Number of subjects with any AE	7 (58%)	4 (44%)	2 (22%)	6 (67%)	7 (78%)	26 (54%)
CARDIAC DISORDERS／心臓障害						
Extrasystoles／期外収縮		1 (11%)				1 (2%)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS／耳および迷路障害						
Tinnitus／耳鳴			1 (11%)			1 (2%)
EYE DISORDERS／眼障害						
Ocular hyperaemia／眼充血				1 (11%)		1 (2%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS／胃腸障害						
Constipation／便秘					1 (11%)	1 (2%)
Dysphagia／嚥下障害					1 (11%)	1 (2%)
Lip dry／口唇乾燥	1 (8%)				1 (11%)	2 (4%)
Nausea／悪心	1 (8%)	1 (11%)		1 (11%)	1 (11%)	4 (8%)
Toothache／歯痛		1 (11%)				1 (2%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS／一般・全身障害および投与部位の状態						
Application site erythema／適用部位紅斑	1 (8%)					1 (2%)
Fatigue／疲労					2 (22%)	2 (4%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS／感染症および寄生虫症						
Nasopharyngitis／鼻咽頭炎	1 (8%)					1 (2%)
INJURY, POISONING, AND PROCEDURAL COMPLICATIONS／傷害、中毒および処置合併症						
Tooth fracture／歯牙破折	1 (8%)					1 (2%)

表 2.7.6.8-10 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝48）（続き）

MedDRA primary system organ class Preferred term	Placebo n=12	Molidustat 5 mg n=9	Molidustat 10 mg n=9	Molidustat 25 mg n=9	Molidustat 50 mg n=9	Total n=48
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS／筋骨格系および結合組織障害						
Arthralgia／関節痛	1 (8%)			1 (11%)		2 (4%)
Back pain／背部痛	1 (8%)	1 (11%)				2 (4%)
Muscle spasms／筋痙縮				2 (22%)		2 (4%)
Muscular weakness／筋力低下				1 (11%)		1 (2%)
Musculoskeletal pain／筋骨格痛	1 (8%)					1 (2%)
Myalgia／筋肉痛				3 (33%)		3 (6%)
Muscle fatigue／筋肉疲労	1 (8%)					1 (2%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害						
Dizziness／浮動性めまい					1 (11%)	1 (2%)
Headache／頭痛	3 (25%)	2 (22%)	2 (22%)	3 (33%)	4 (44%)	14 (29%)
Paraesthesia／錯感覚	1 (8%)					1 (2%)
Tremor／振戦					2 (22%)	2 (4%)
PSYCHIATRIC DISORDERS／精神障害						
Abnormal dreams／異常な夢					1 (11%)	1 (2%)
Restlessness／落ち着きのなさ					2 (22%)	2 (4%)
RESPIRATORY, THORACIC, AND MEDIASTINAL DISORDERS／呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Nasal congestion／鼻閉					2 (22%)	2 (4%)
Pharyngeal erythema／咽頭紅斑		1 (11%)				1 (2%)
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛					1 (11%)	1 (2%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS／皮膚および皮下組織障害						
Dry skin／皮膚乾燥	1 (8%)					1 (2%)
Hyperhidrosis／多汗症					1 (11%)	1 (2%)
VASCULAR DISORDERS／血管障害						
Pallor／蒼白		1 (11%)				1 (2%)

Source: 5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.3.1/7

表 2.7.6.8-11 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝48）

MedDRA primary system organ class Preferred term	Placebo n=12	Molidustat 5 mg n=9	Molidustat 10 mg n=9	Molidustat 25 mg n=9	Molidustat 50 mg n=9	Total n=48
Number of subjects with any AE	5 (42%)	2 (22%)	2 (22%)	6 (67%)	5 (56%)	20 (42%)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS／耳および迷路障害						
Tinnitus／耳鳴			1 (11%)			1 (2%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS／胃腸障害						
Dysphagia／嚥下障害					1 (11%)	1 (2%)
Nausea／悪心	1 (8%)	1 (11%)		1 (11%)	1 (11%)	4 (8%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS／一般・全身障害および投与部位の状態						
Fatigue／疲労					2 (22%)	2 (4%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS／筋骨格系および結合組織障害						
Arthralgia／関節痛	1 (8%)			1 (11%)		2 (4%)
Muscle spasms／筋痙縮				2 (22%)		2 (4%)
Muscular weakness／筋力低下				1 (11%)		1 (2%)
Myalgia／筋肉痛				3 (33%)		3 (6%)
Muscle fatigue／筋肉疲労	1 (8%)					1 (2%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害						
Dizziness／浮動性めまい					1 (11%)	1 (2%)
Headache／頭痛	3 (25%)	1 (11%)	2 (22%)	3 (33%)	3 (33%)	12 (25%)
Paraesthesia／錯感覚	1 (8%)					1 (2%)
Tremor／振戦					2 (22%)	2 (4%)
PSYCHIATRIC DISORDERS／精神障害						
Abnormal dreams／異常な夢					1 (11%)	1 (2%)
Restlessness／落ち着きのなさ					2 (22%)	2 (4%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS／皮膚および皮下組織障害						
Hyperhidrosis／多汗症					1 (11%)	1 (2%)
VASCULAR DISORDERS／血管障害						
Pallor／蒼白		1 (11%)				1 (2%)

Source: 5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.3.1/9

臨床検査値異常高値（1.5×ULN 以上）は、ALT、CK、グルタミン酸脱水素酵素（GLDH）、トリグリセリド及びトリアシルグリセロールリパーゼで 11 例に認められた。治験薬投与下での変化は GLDH（最高 2.80×ULN）の 3 例のみであった。トリグリセリド（最高 1.70×ULN）及びトリアシルグリセロールリパーゼ（最高 1.82×ULN）はベースライン値でのみ認められた。ALT（最高 1.59×ULN）及び CK（最高 1.99×ULN）はフォローアップ検査でのみ認められた。概して、ALT、CK、GLDH、トリグリセリド及びトリアシルグリセロールリパーゼの上昇は、臨床的に意味のある程度ではなかった。これらの臨床検査値異常と被験者における医学的所見との関連はなかった（5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.3.4/3）。

血清鉄又はフェリチンの異常（0.667×LLN 以下）は 16 例で認められた。概して、血清鉄及びフェリチン濃度の低下は一時的であり、いくつかのケースではスクリーニング又はベースライン時から認められ、臨床的に意味のある程度ではなかった。また、赤血球数に相関せず、採血時間との関連性もなかった。その他の臨床検査項目では、臨床的に意味のある臨床検査値異常低値（LLN 未満）は認められなかった（5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.3.4/5）。

治験薬投与下で臨床的に意味のある VEGF の変化は認められなかった（5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.3.4/82）。

臨床検査値に治験薬に起因する変化の徴候は認められず、バイタルサイン及び ECG パラメータにモリデュスタット投与の影響はみられなかった（5.3.3.1.3 PH-36800/Table 14.3.5/1、14.3.5/2、14.3.5/3、14.3.5/4、14.3.5/16）。

2.7.6.8.3 結論

- プラセボと比較して、モリデュスタット 5、10、25 及び 50mg の単回投与及び反復投与は安全で忍容性は良好であった。有害事象プロファイルに投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。
- モリデュスタット 50mg の反復投与により、臨床的に意味のある血清中 EPO 濃度の上昇及び網状赤血球／赤血球（%）の上昇がみられた。
- すべてのモリデュスタット投与量において、ヘモグロビン及びヘマトクリット値に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- 反復投与による血漿中モリデュスタットの蓄積はみられなかった。
- モリデュスタット 5～50mg の薬物動態は、投与量及び時間に対し線形であった（R_{LIN}：84.6%～107.5%）。
- モリデュスタットの尿中排泄率は、単回投与で 3%未満、反復投与で 2%と、低値であった。
- M-1 の AUC 及び C_{max} は、モリデュスタットに比べそれぞれ 5 倍及び 2 倍高値であった。
- M-1 の尿中排泄率は単回投与時で 81.7%、反復投与時には 75.6%であり、主排泄経路は尿中であった。

2.7.6.9 【国外試験】健康被験者を対象とした単回及び反復経口投与用量漸増試験：試験16382（報告書番号 PH-37541）

参照項目：5.3.3.1.4 PH-37541

2.7.6.9.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、モリデュスタットを単回及び反復経口投与したときの安全性、忍容性、薬力学的作用及び薬物動態を検討する無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増、群間比較、第Ⅰ相試験

実施医療機関：1ヵ国1施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2012年6月26日

最後の被験者の完了日： 2013年6月4日

開発のフェーズ：第Ⅰ相

目的：

主要目的

- モリデュスタットを単回及び反復経口投与したときの健康男性被験者における安全性及び忍容性の検討
- モリデュスタットの薬力学的作用（赤血球産生作用及び血行動態に対する作用）の検討

副次目的

- モリデュスタットの薬物動態の検討
- 探索的バイオマーカーの検討

試験方法：

本試験は白人健康男性被験者を対象として、パートA及びパートBから構成されるモリデュスタットを単回及び反復経口投与したときの安全性、忍容性、薬力学的作用及び薬物動態を検討する無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増、群間比較、第Ⅰ相試験である。

試験デザインを下表に示す。

Part	Dose Step	Dose molidustat
A	1	100 mg OD
	2	150 mg OD
	3	125 mg OD[a,b]
	4	200 mg OD[a]
	5	50 mg OD[a,b]
B	6	75 mg BID
	7	50 mg BID[c]
	8	100 mg BID[c,d]
	9	25 mg BID

a: dose steps 3, 4 and 5 were optional

b: optional dose steps 3 and 5 were not performed

c: dose steps 7 and 8 were optional

d: optional dose step 8 was not administered

各ステップにおいて、モリデュスタット又はプラセボを第1日に単回投与し、その後1日間の休薬後7日間（第3～9日）の反復投与を2パート（パートA及びB）に分けて実施した。各ステップの治験薬投与後の安全性及び忍容性評価に基づいて、次のステップへの移行の可否を決定した。

パートAでは、100、150及び200mgの1日1回投与（OD）を行った。第1日及び第9日は絶食下で投与した。第3～8日は絶食下で投与し、投与1時間後に朝食を提供した。

パートBでは、25、50及び75mgの12時間間隔での1日2回投与（BID）を行った。第1日は絶食下で投与した。第3日及び第9日の朝投与（1回目）は絶食下で実施し、夕投与（2回目）は朝投与（1回目）の12時間後（夕食2時間後）に実施した。第4～8日は、朝投与（1回目）は絶食下で投与し、投与1時間後に朝食を提供した。夕投与（2回目）は、朝投与（1回目）の12時間後（夕食2時間後）に実施した。

試験デザインのオプションのステップのうち、ステップ3（125mg OD）、5（50mg OD）及び8（100mg BID）は実施しなかった。

スクリーニングは初回投与前約2週間以内に実施した。被験者を第－2日の夜に入院させ、第－1日に薬物動態評価用採血及び検査、並びに安全性検査を実施した。パートA及びBのいずれも、治験薬の投与は、第1日に単回投与を実施し、第2日を休薬日とし、第3～9日まで反復投与を実施した。第－1日、第1日、第3日（パートBのみ）及び第9日に、薬物動態評価用採血、薬力学的作用の測定及び安全性評価をより頻回に実施した。被験者を第10日の午前中に退院させ、治験薬最終投与後約1週間以内にフォローアップ検査を実施した。

試験スケジュールは5.3.3.1.4 PH-37541/Table 7-9～7-12を参照。

薬物動態評価用試料中のモリデュスタット及びM-1の定量方法は5.3.3.1.4 PH-37541/Section 9.4.1.1を参照。M-1濃度については、パートAの100mg OD及び200mg OD投与、パートBの50mg BID投与のみ測定した。

被験薬：

モリデュスタット錠：5mg 即放（IR）錠及び20mg IR錠

用法・用量

用量：100、150、200mg／日（パートA）、50、100、150mg／日（パートB）
第1日：単回経口投与（パートA及びB）
第3～9日：1日1回反復経口投与（パートA）、1日2回反復経口投与（パートB）

投与期間

単回投与
反復投与：7日間

対照薬：

プラセボ錠：5mgプラセボ錠及び20mgプラセボ錠

用法・用量

第1日：単回経口投与（パートA及びB）
第3～9日：1日1回反復経口投与（パートA）、1日2回反復経口投与（パートB）

投与期間

単回投与

反復投与：7日間

選択・除外基準：

年齢が18～45歳で体格指数（BMI）が18.0～29.9kg/m^2の白人健康男性。

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.1.4　PH-37541/Section 7.2.1及び7.2.2を参照。

薬物動態の評価項目：

モリデュスタット及び代謝物M-1（N-グルクロン酸抱合体）

主要パラメータ

- C_{max}、C_{max}/D、AUC、AUC/D、AUC_{τ}、AUC_{τ}/D（単回投与、第1日）
- $C_{max,md}$、$C_{max.md}$/D、$AUC_{\tau,md}$、$AUC_{\tau,md}$/D（反復投与、第9日1回目）

副次パラメータ

- $C_{max,norm}$、AUC_{norm}、$AUC_{\tau,norm}$、AUC(0-12)、AUC(0-24)、AUC(0-t_{last})、$t_{1/2}$、t_{max}、MRT、CL/F、V_z/F（単回投与、第1日）
- $C_{max,md,norm}$、$AUC_{\tau,md,norm}$、$t_{max,md}$、MRT_{md}、CL_{md}/F、$V_{z,md}$/F（反復投与、第9日1回目）、$t_{1/2,md}$（反復投与、第9日2回目）、R_AAUC、R_AC_{max}、R_{Lin}、metabolic ratio（単回投与及び反復投与）

追加パラメータ（パートBのみ）

- 第3日1回目：C_{max}、C_{max}/D、AUC_τ、AUC_τ/D、t_{max}；2回目：C_{max}、C_{max}/D、AUC_τ、AUC_τ/D、t_{max}、AUC(0-24)＝AUC_τ(1^{st} dose)＋AUC_τ(2^{nd} dose)
- 第9日2回目：$C_{max,md}$、$C_{max,md}$/D、$AUC_{\tau,md}$、$AUC_{\tau,md}$/D、$t_{max,md}$、$AUC(0\text{-}24)_{md}$＝$AUC_{\tau,md}$(1^{st} dose)＋$AUC_{\tau,md}$(2^{nd} dose)

その他のパラメータ

- %AUC(t_{last}-∞)、points terminal、C_{trough}

τは、パートAでは24時間、パートBでは12時間

薬力学的作用の評価項目：

赤血球産生作用

エリスロポエチン（EPO）：血清中濃度、薬力学パラメータ（AUC、C_{max}及びt_{max}）

網状赤血球／赤血球（%）、ヘモグロビン、ヘマトクリット：薬力学パラメータ（C_{max}及びt_{max}）

血行動態パラメータ

心拍数、血圧、1分間心拍数、立位血圧、インピーダンス法による心拍出量の測定（1回拍出量、心拍出量、心拍入量、全末梢血管抵抗）

探索的バイオマーカー

血管作動性ホルモン［B型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）、mid-regionalプロ心房性ナトリウム利尿ペプチド（MR-proANP）、mid-regionalプロアドレノメデュリン（MR-proADM）、環状アデノシン一リン酸（cAMP）、血漿レニン活性（PRA）、環状グアノシン一リン酸（cGMP）］、血管内皮増殖因子（VEGF）、フェリチン、トランスフェリン、鉄

安全性の評価項目：

有害事象、バイタルサイン、心電図（ECG）、臨床検査

被験者数：

目標被験者数：

合計144例：各16例（実薬12例、プラセボ4例）

設定根拠：

本試験は探索的な試験であるため、被験者数の正式な統計学的設定は行わなかった。過去の経験から、各ステップの被験者数を16例（実薬12例、プラセボ4例）とすることで、本試験の目的を達成できると判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも1回の治験薬投与を受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：少なくとも1回の実薬である治験薬投与を受け、かつ単回及び反復投与時の妥当な薬物動態プロファイルが得られたすべての被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：少なくとも1回の治験薬投与を受け、かつ第1日の治験薬投与後6時間までの臥位安静時の間に、ベースライン測定後に少なくとも3つの測定値が得られたすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

モリデュスタット及び M-1 の血漿中濃度の用量比例性は、パートごとに、AUC/D、$AUC_{\tau,md}$/D、C_{max}/D、$C_{max,md}$/D、AUC_{norm}、$AUC_{\tau,md,norm}$、$C_{max,norm}$ 及び $C_{max,md,norm}$ の対数変換値を用い、分散分析（ANOVA）により探索的に解析した。また、上記薬物動態パラメータの点推定値とその 90%信頼区間（CI）も算出した。更に、単回投与後（第 1 日）及び 1 日 2 回反復投与の 1 回目投与後（第 3 日）の AUC(0-12)/D、C_{max}/D 及び $AUC(0\text{-}12)_{norm}$ の対数変換値を用い、ANOVA（固定効果：投与群、ランダム効果：被験者）により探索的に解析した。また、薬物動態パラメータの点推定値とその 90%CI を算出した。

薬力学的作用の解析

血清中 EPO の AUC については、絶対値、ベースライン値との差及び投与前日値との差を算出した。C_{max} については、絶対値、ベースライン値との差、ベースライン値に対する比及び投与前日値との差を算出した。t_{max} については、絶対値及び投与前日値との差を算出した。薬力学パラメータの対数値を用いて、パートごとに投与群、測定時点（投与群）及び被験者効果をモデルに含みベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。また、投与群効果及びプラセボ群との比の点推定値とその両側 90%CI を算出した。

網状赤血球／赤血球（%）、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、血行動態パラメータ及び探索的バイオマーカーについて、パートごとに同様に ANCOVA を用いて解析した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬初回投与後から最終投与 30 日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.17.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.9.2 成績

2.7.6.9.2.1 試験対象集団

2.7.6.9.2.1.1 被験者の内訳

同意取得した全 110 例がスクリーニングを完了し、無作為割付けされた。このうち 15 例は治験薬投与開始前に脱落し、残りの 95 例が治験薬投与を開始した。治験薬投与を開始した 95 例中 7 例が投与中止となった。投与中止理由は有害事象が 4 例（57.1%）、被験者による試験治療の中止が 3 例（42.9%）であった。88 例が試験を完了し、そのうち 86 例では治験実施計画書からの重大な逸脱は認められなかった（5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.1/3、14.1/4、14.1/5）。

2.7.6.9.2.1.2 解析対象集団

少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた 95 例を SAF、モリデュスタットの投与を受けた 70 例を PKS、少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、かつベースライン測定後に少なくとも 3 つの薬力学データが得られた 94 例を PDS とした（5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.1/1、14.1/2）。

2.7.6.9.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

被験者の人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.6.9-1 に示す。

PKS 及び PDS における被験者の人口統計学的及びベースラインの特性は、それぞれ 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.1/9 及び 14.1/10 を参照。

表 2.7.6.9-1 人口統計学的及びベースラインの特性（SAF、N＝95）

		Molidustat OD				Molidustat BID			
	Placebo OD N=13	100 mg N=11	150 mg N=11	200 mg N=11	Placebo BID N=12	25 mg BID N=11	50 mg BID N=15	75 mg BID N=11	Total N=95
Sex									
Male	13 (100.0%)	11 (100.0%)	11 (100.0%)	11 (100.0%)	12 (100.0%)	11 (100%)	15 (100.0%)	11 (100.0%)	95 (100.0%)
Race									
White	13 (100.0%)	11 (100.0%)	11 (100.0%)	11 (100.0%)	12 (100.0%)	11 (100%)	15 (100.0%)	11 (100.0%)	95 (100.0%)
Age (years)									
Mean/SD	34.6 / 8.4	30.8 / 6.8	37.2 / 7.6	36.4 / 5.8	32.5 / 7.2	31.5 / 7.8	35.5 / 6.2	35.8 / 6.4	34.3 / 7.1
Median	38.0	29.0	39.0	38.0	32.5	31.0	36.0	35.0	35.0
Range	22-44	22-43	23-45	24-43	22-45	19-42	25-45	25-45	19-45
Weight (kg)									
Mean/SD	82.4 / 9.6	76.7 / 8.4	78.3 / 10.3	79.3 / 9.5	79.6 / 14.8	81.6 / 11.2	80.3 / 8.2	83.1 / 8.8	80.2 / 10.0
Median	83.0	76.0	74.0	79.0	78.0	81.0	81.0	88.0	80.0
Range	67.0-109.0	62.0-88.0	62.0-98.0	63.0-94.0	62.0-106.0	66.0-103.0	67.0-91.0	67.0-91.0	62.0-109.0
Height (cm)									
Mean/SD	183.9 / 6.6	182.3 / 6.4	175.6 / 7.7	181.3 / 5.1	182.3 / 8.1	181.8 / 5.5	175.8 / 5.1	179.4 / 6.4	180.2 / 6.9
Median	184.0	180.0	176.0	181.0	182.5	181.0	177.0	181.0	180.0
Range	173.0-195.0	175.0-198.0	165.0-188.0	172.0-188.0	172.0-198.0	175.0-193.0	168.0-182.0	163.0-186.0	163.0-198.0
Body Mass Index (kg/m^2)									
Mean/SD	24.4 / 2.5	23.1 / 2.3	25.4 / 2.4	24.1 / 2.4	23.8 / 3.0	24.6 / 2.8	26.0 / 2.6	25.8 / 2.6	24.7 / 2.7
Median	24.60	22.90	25.50	24.40	24.75	25.30	26.30	26.00	25.10
Range	19.5-29.6	19.0-26.5	22.0-29.4	19.4-26.6	19.6-28.5	20.1-29.5	20.7-29.4	21.6-29.7	19.0-29.7

SD: standard deviation

Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.1/7

2.7.6.9.2.2 薬物動態の結果

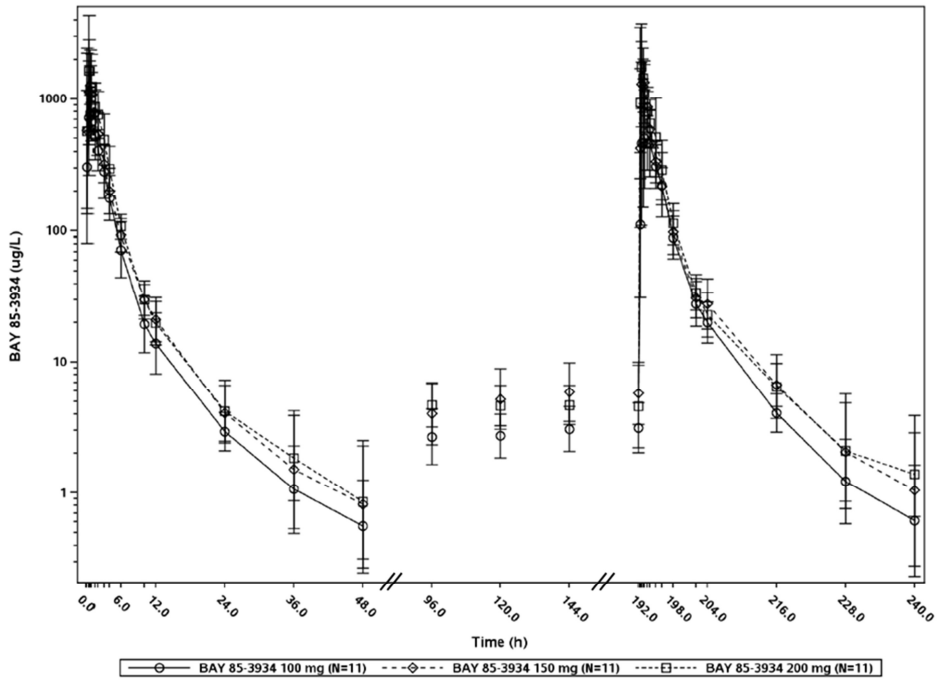
2.7.6.9.2.2.1 血漿中濃度

2.7.6.9.2.2.1.1 モリデュスタット

モリデュスタット 100、150 及び 200mg を単回投与及び 1 日 1 回 7 日間反復投与したとき（パート A）、並びに 25、50 及び 75mg を単回投与及び 1 日 2 回 7 日間反復投与したとき（パート B）の血漿中モリデュスタット濃度推移を、それぞれ図 2.7.6.9-1 及び図 2.7.6.9-2 に示す。

単回並びに 1 日 1 回及び 1 日 2 回反復投与後のモリデュスタットは速やかに吸収され、血漿中モリデュスタット濃度は投与量に依存して上昇した。各用量において単回投与後と反復投与後の血漿中濃度推移は同様であり、反復投与による蓄積はみられなかった。すべての用量において単回投与後と反復投与後の消失も同様であった。

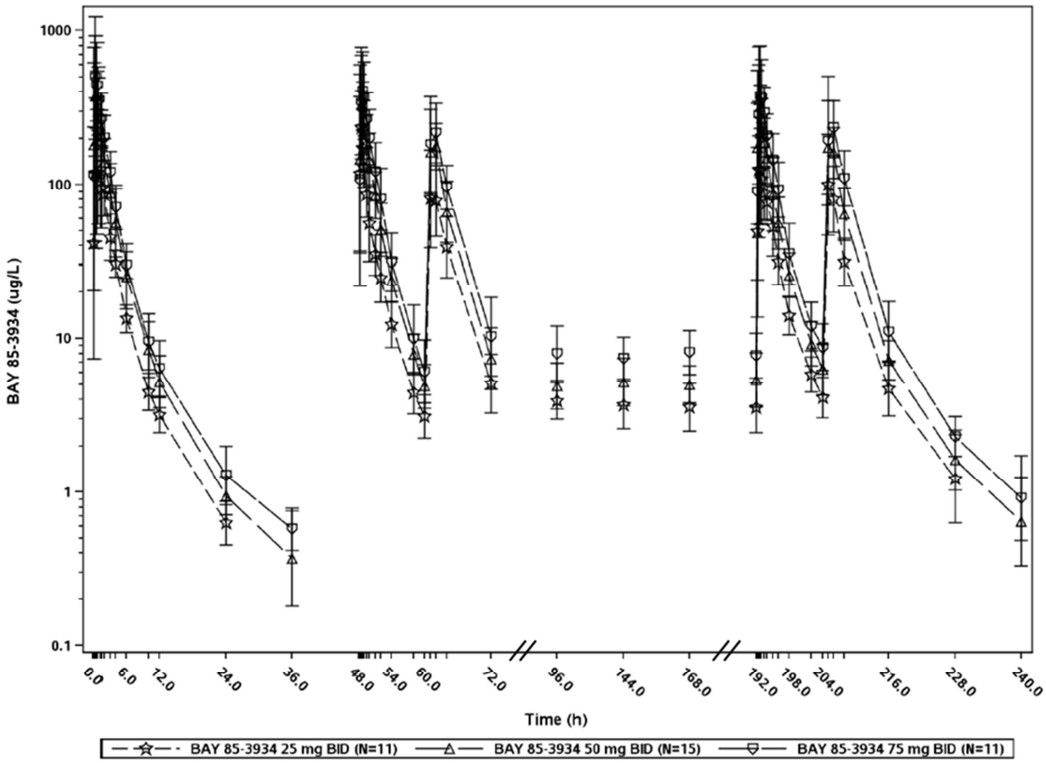
すべての用量において、1 日 1 回及び 1 日 2 回反復投与によるモリデュスタットの血漿中での蓄積がみられなかったことは、投与 96、120 及び 144 時間後のトラフ値が上昇していなかったことからも確認された。更に第 3～9 日にかけてのトラフ値が同様であったことから、反復投与の 2 回目投与後には、既に定常状態に到達していたと考えられた。



LLOQ=0.1 μg/L
BAY 85-3934: Molidustat, LLOQ: lower limit of quantification
Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Figure 14.4/1

図 2.7.6.9-1 モリデュスタット 100、150 及び 200mg を単回投与（0～48 時間）及び 1 日 1 回反復投与（48～216 時間）したときの血漿中モリデュスタット濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／SD、PKS、パート A、N＝33）

これまでの試験から、モリデュスタットの食事の影響（C_{max} は低下、AUC は影響なし）が明らかになっており、パート B の 1 日 2 回の投与において、モリデュスタットの最高血漿中濃度は、朝投与時（絶食下）の方が夕投与時（夕食 2 時間後）に比べ高値を示した。



LLOQ=0.3 μg/L
BAY 85-3934: Molidustat
Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Figure 14.4/5

図 2.7.6.9-2 モリデュスタット 25、50 及び 75mg を単回投与（0～48 時間）及び 1 日 2 回反復投与（48～216 時間）したときの血漿中モリデュスタット濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／SD、PKS、パート B、N＝33）

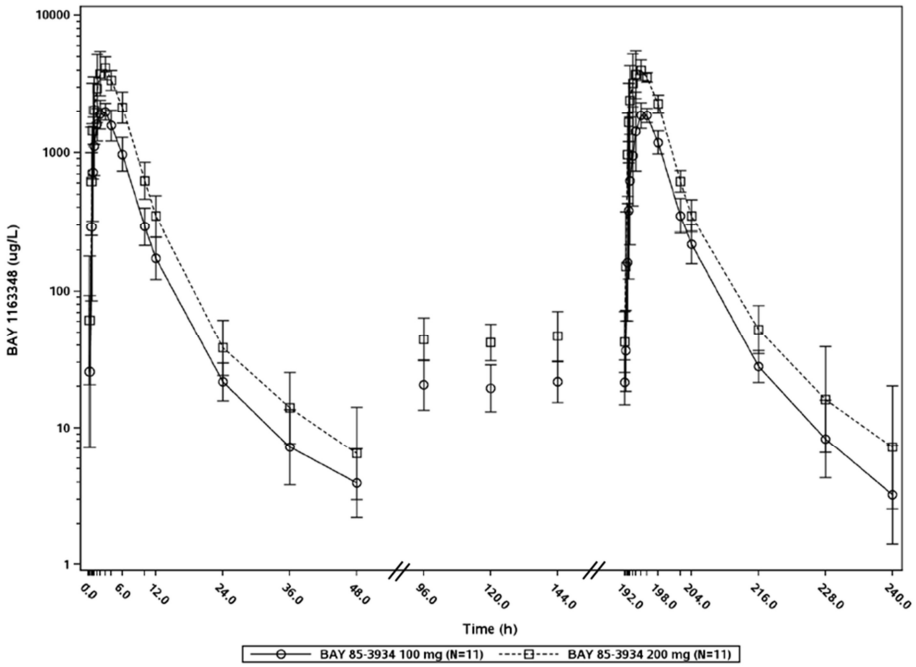
2.7.6.9.2.2.1.2 M-1

モリデュスタット 100 及び 200mg を単回投与及び 1 日 1 回反復投与したとき（パート A）、並びに 50mg を単回投与及び 1 日 2 回反復投与したとき（パート B）の血漿中 M-1 濃度推移を、それぞれ図 2.7.6.9-3 及び図 2.7.6.9-4 に示す。

モリデュスタット 100 及び 200mg を 1 日 1 回投与したとき、並びに 50mg を 1 日 2 回投与したときの M-1 の生成は速やかであった。M-1 の幾何平均値の血漿中濃度推移から、単回投与及び反復投与のいずれにおいても、投与 2～3 時間後に最高血漿中濃度に到達した。いずれの用量においても、単回投与後と反復投与後の血漿中 M-1 濃度推移は同様であり、M-1 は血漿中に蓄積しないことが示唆された。

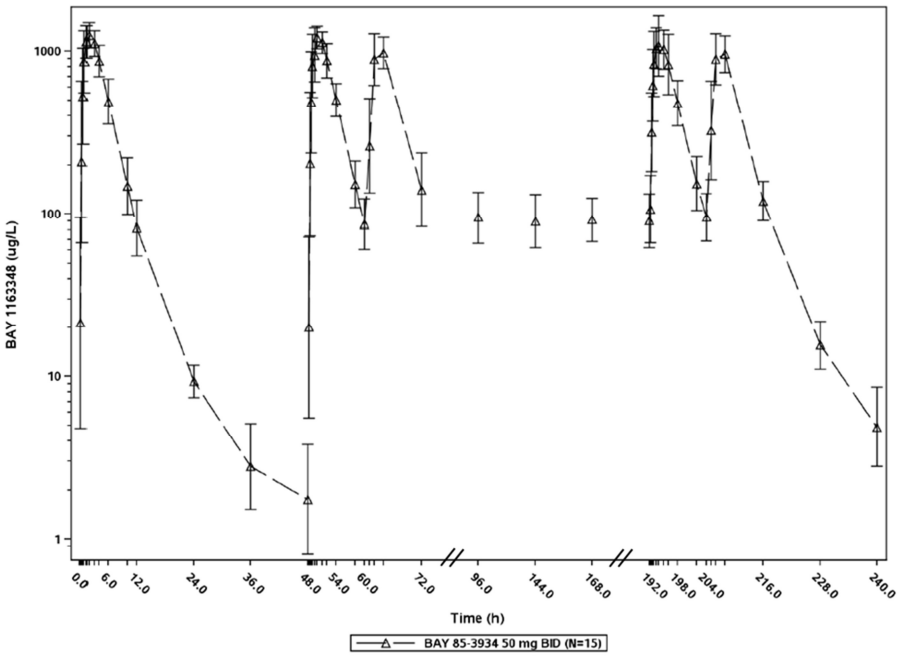
1 日 1 回及び 1 日 2 回反復投与による M-1 の血漿中での蓄積がみられなかったことは、投与 96、120 及び 144 時間後のトラフ値が上昇していなかったことからも確認された。

1 日 2 回反復投与したときの M-1 の最高血漿中濃度は、モリデュスタットと同様（2.7.6.9.2.2.1.1）朝投与時（絶食下）の方が、夕投与時（夕食 2 時間後）に比べ高値を示した。



LLOQ=0.316 - 0.972 μg/L
BAY 85-3934: Molidustat, BAY 1163348: M-1
Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Figure 14.4/2

図 2.7.6.9-3 モリデュスタット 100 及び 200mg を単回投与（0～48 時間）及び 1 日 1 回反復投与（48～216 時間）したときの血漿中 M-1 濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／SD、PKS、パート A、N＝22）



LLOQ=0.327 - 0.987 μg/L
BAY 85-3934: Molidustat, BAY 1163348: M-1
Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Figure 14.4/6

図 2.7.6.9-4 モリデュスタット 50mg を単回投与（0～48 時間）及び 1 日 2 回反復投与（48～216 時間）したときの血漿中 M-1 濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／SD、PKS、パート B、N＝15）

2.7.6.9.2.2.2 薬物動態パラメータ

2.7.6.9.2.2.2.1 モリデュスタット

(1) 単回投与（第 1 日）

モリデュスタット 100、150 及び 200mg を単回投与したとき（パート A）、並びに 25、50 及び 75mg を単回投与したとき（パート B）の血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータを、それぞれ表 2.7.6.9-2 及び表 2.7.6.9-3 に示す。

表 2.7.6.9-2 モリデュスタット 100、150 及び 200mg を単回投与（第 1 日）したときの血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／CV%（範囲）、PKS、パート A、N＝33〕

Parameter	Unit	100 mg OD n=11	150 mg OD n=11	200 mg OD n=11
AUC	μg·h/L	2400 / 26.3 (1480 - 3780)	3440 / 21.1 (2760 - 5300)	4250 / 29.3 (2710 - 7630)
AUC(0-24)	μg·h/L	2350 / 26.4 (1460 - 3640)	3360 / 21.3 (2740 - 5160)	4160 / 29.4 (2640 - 7470)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	24.0 / 26.3 (14.8 - 37.8)	22.9 / 21.1 (18.4 - 35.3)	21.2 / 29.3 (13.5 - 38.2)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.83 / 26.4 (1.05 - 2.72)	1.78 / 18.7 (1.43 - 2.83)	1.67 / 29.4 (1.14 - 2.82)
C_{max}	μg/L	1140 / 60.3 (515 - 2740)	2130 / 45.2 (1060 - 4510)	2390 / 67.2 (929 – 6930)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	11.4 / 60.3 (5.15 - 27.4)	14.2 / 45.2 (7.04 - 30.1)	12.0 / 67.2 (4.65 - 34.6)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.867 / 68.7 (0.365 - 2.33)	1.10 / 41.6 (0.500 - 2.16)	0.942 / 66.8 (0.316 - 2.18)
t_{max}[a]	h	0.500 (0.25 - 3.00)	0.500 (0.25 - 1.50)	0.500 (0.25 - 2.00)
$t_{1/2}$	h	9.79 / 48.0 (4.72 - 19.9)	9.95 / 56.5 (3.82 - 18.0)	12.1 / 54.9 (5.49 - 22.4)
CL/F	L/h	41.7 / 26.3 (26.5 - 67.6)	43.6 / 21.1 (28.3 - 54.4)	47.1 / 29.3 (26.2 - 73.9)
MRT	h	3.71 / 23.9 (2.44 - 5.37)	3.64 / 33.7 (2.21 - 6.48)	3.56 / 27.5 (1.79 - 4.80)
V_Z/F	L	589 / 58.0 (246 - 1130)	626 / 59.2 (257 - 1210)	823 / 66.7 (369 - 2070)

a Median (range)

Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.4/7, 14.4/11

表 2.7.6.9-3 モリデュスタット 25、50 及び 75mg を単回投与（第 1 日）したときの血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／CV%（範囲）、PKS、パート B、N＝37〕

Parameter	Unit	25 mg BID n=11	50 mg BID n=15	75 mg BID n=11
AUC	μg·h/L	438 / 25.3 (264 - 614)	968 / 26.8 (620 - 1500)	1170 / 31.0 (882 - 2460)
AUC(0-12)	μg·h/L	413 / 25.3 (243 - 583)	922 / 27.1 (594 - 1450)	1110 / 31.6 (832 - 2380)
AUC(0-12)/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	16.5 / 25.3 (9.74 - 23.3)	18.4 / 27.1 (11.9 - 29.0)	14.8 / 31.6 (11.1 - 31.7)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	17.5 / 25.3 (10.6 - 24.5)	19.4 / 26.8 (12.4 - 30.1)	15.6 / 31.0 (11.8 - 32.8)
$AUC(0\text{-}12)_{norm}$	kg·h/L	1.34 / 20.7 (0.901 - 1.65)	1.47 / 22.7 (0.890 - 1.94)	1.23 / 33.3 (0.880 - 2.51)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.42 / 21.5 (0.924 - 1.81)	1.55 / 22.7 (0.930 - 2.01)	1.29 / 32.8 (0.926 - 2.59)
C_{max}	μg/L	227 / 48.1 (107 - 373)	654 / 36.6 (313 - 1330)	705 / 55.3 (235 - 1600)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	9.10 / 48.1 (4.28 - 14.9)	13.1 / 36.6 (6.26 - 26.5)	9.40 / 55.3 (3.13 - 21.3)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.735 / 42.3 (0.406 - 1.19)	1.04 / 35.9 (0.501 - 2.07)	0.777 / 55.5 (0.285 - 1.69)
t_{max}[a]	h	0.750 (0.25 - 2.00)	0.500 (0.25 - 1.00)	0.500 (0.25 - 2.00)
$t_{1/2}$	h	5.90 / 41.4 (2.81 - 8.96)	8.41 / 75.3 (3.53 - 22.9)	8.54 / 68.4 (4.26 - 23.5)
CL/F	L/h	57.0 / 25.3 (40.7 - 94.5)	51.7 / 26.8 (33.3 - 80.6)	63.9 / 31.0 (30.5 - 85.0)
MRT	h	3.67 / 19.1 (2.50 - 5.22)	3.33 / 21.0 (2.37 - 4.89)	3.47 / 23.7 (2.46 - 4.87)
V_Z/F	L	485 / 43.2 (290 - 1220)	627 / 86.3 (186 - 2240)	788 / 86.3 (245 - 2340)

a Median (range)

Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.4/7, 14.4/11

モリデュスタット 25～200mg を絶食下で単回投与したとき、モリデュスタットの AUC（幾何平均値）は投与量に依存して増加した。AUC/D がほぼ一定であったことから、用量比例性が示された。モリデュスタット 25、50 及び 75mg を投与後の AUC(0-12)が AUC の約 95%を占め、100、150 及び 200mg 投与後の AUC(0-24)が、AUC の約 98%を占めたことから、単回投与後の血漿中モリデュスタットは 24 時間以内にほぼ完全に血漿中から消失することが示された。

モリデュスタット単回投与後の C_{max}（幾何平均値）は、投与量に依存して上昇した。AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ は、いずれの用量でも同様であった。t_{max}（中央値）は 0.5～0.75 時間であり、吸収は速やかであった。

$t_{1/2}$（幾何平均値）は、5.90 時間（25mg）～12.1 時間（200mg）であり、25mg 投与後では見かけ上短くなった。これは、50～200mg 投与では、血漿中モリデュスタット濃度が投与 36～48 時間後まで定量下限（LLOQ）を上回っていたのに対し、25mg 投与では 24 時間後までしか定量できなかったことによるものと考えられた。

(2) 1日2回投与（第3日）（パートB）

モリデュスタット25、50及び75mgを1日間のウォッシュアウト後の第3日に朝投与したときの AUC(0-12)の幾何平均値は、409μg·h/L（25mg）～1080μg·h/L（75mg）であり、第 1 日における単回投与後の AUC(0-12) 413～1110μg·h/L と同様であった。第 3 日の夕投与後の $AUC(0-12)_{md}$ は、393μg·h/L（25mg）～952μg·h/L（75mg）であり、朝投与後に比べわずかに低値を示した（5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.4/11）。

第 3 日の朝投与後の C_{max}（幾何平均値）は、256μg/L（25mg）、479μg/L（50mg）及び 543μg/L（75mg）であり、第 1 日に比べ、25mg 投与後では同様であったが、50 及び 75mg 投与後では低値を示した。第 3 日の夕投与後の $C_{max,md}$（幾何平均値）は、99.9μg/L（25mg）、225μg/L（50mg）及び 249μg/L（75mg）であり、朝投与後の C_{max} に比べ低値を示した（5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.4/11）。

第3日の朝投与後の t_{max}（中央値）は0.5～0.75時間であり、夕投与後では1～2時間へと延長した（5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.4/7、14.4/8）。

1 日 2 回反復投与における夕投与後の薬物動態の評価は、朝投与と条件が異なった。夕投与は食後投与であり朝投与は絶食下投与であった。また、朝投与に比べ、夕投与後の採血は頻回ではなかった。したがって、$C_{max,md}$ は絶食下投与の朝投与に比べ、夕投与では低値を示し、夕投与の $t_{max,md}$ は、見かけ上延長した。

(3) 7日間反復投与（第9日）

モリデュスタット100、150及び200mgを1日1回7日間反復投与（第9日）したとき（パートA）並びに25、50及び75mgを1日2回7日間反復投与（第9日）したとき（パートB）の定常状態での血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータを、それぞれ表 2.7.6.9-4 及び表 2.7.6.9-5 に示す。

パートAにおいて、モリデュスタット100、150及び200mgを絶食下で1日1回7日間反復投与したとき、$AUC(0-24)_{md}$（幾何平均値）は投与量に依存して増加し、$AUC(0-24)_{md}/D$ はいずれの投与量でもほぼ一定の値を示した。1 日 1 回の反復投与後の $C_{max,md}$（幾何平均値）は、投与量に依存して増加し、$C_{max,md}/D$ はいずれの投与量においても同様であった。$t_{max,md}$（中央値）は 0.5～0.75 時間であり、単回投与後と同様であった。

反復投与後の蓄積を表す R_AAUC（幾何平均値）は、1.03～1.07、R_AC_{max}（幾何平均値）は 0.902～1.05 であり、1 日 1 回の反復投与による蓄積はみられなかった。R_{LIN}（幾何平均値）は、1.01～1.04 であり、100、150 及び 200mg の用量におけるモリデュスタットの薬物動態は、時間に対し線形であることが示された。また、1 日 1 回の反復投与後の $t_{1/2,md}$（幾何平均値）は 9.39～10.3 時間であり、単回投与後と同様であったことから、モリデュスタットの薬物動態に時間依存性はみられないことが示された。

パート B では、R_AAUC（幾何平均値）は、0.944～0.990、R_AC_{max}（幾何平均値）は、0.762～0.784 であった。また、R_{LIN}（幾何平均値）は 0.898～0.940 であった。これらの結果から、モリデュスタット25、50及び75mgの1日2回の反復投与では、血漿中モリデュスタットに蓄積はみられず、モリデュスタットの薬物動態は、時間に対し線形であることが示された。

1 日 2 回の反復投与の第 9 日での夕投与後の $AUC(0-12)_{md}$ 及び $C_{max,md}$ の幾何平均値は、朝投与に比べ低値を示し、$t_{max,md}$ は高値を示した。理由は 2.7.6.9.2.2.1.1 で述べたように、食事の影響が考えられる。

表 2.7.6.9-4 モリデュスタット 100、150 及び 200mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与（第 9 日）したときの血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／CV%（範囲）、PKS、パート A、N＝33〕

Parameter	Unit	100 mg OD n=11	150 mg OD n=11	200 mg OD n=11
$AUC(0\text{-}24)_{md}$	µg·h/L	2450 / 23.3 (1760 - 4440)	3590 / 24.5 (2520 - 6080)	4270 / 24.4 (2710 - 6090)
$AUC(0\text{-}24)_{md}/D$	$h/L \cdot 10^{-3}$	24.5 / 23.3 (17.6 - 44.4)	23.9 / 24.5 (16.8 - 40.5)	21.4 / 24.4 (13.5 - 30.5)
$AUC(0\text{-}24)_{md,norm}$	kg·h/L	1.87 / 22.4 (1.25 - 2.75)	1.86 / 23.8 (1.35 - 3.24)	1.68 / 26.5 (1.01 - 2.29)
$C_{max,md}$	µg/L	1020 / 52.1 (493 - 3280)	2130 / 34.3 (1390 - 3810)	2510 / 31.9 (1170 - 3610)
$C_{max,md}/D$	$1/L \cdot 10^{-3}$	10.2 / 52.1 (4.93 - 32.8)	14.2 / 34.3 (9.25 - 25.4)	12.5 / 31.9 (5.85 - 18.0)
$C_{max,md,norm}$	kg/L	0.782 / 52.8 (0.350 - 2.49)	1.10 / 33.5 (0.685 - 1.83)	0.987 / 33.2 (0.462 - 1.57)
$t_{max,md}$[a]	h	0.750 (0.250 - 4.00)	0.500 (0.250 - 1.00)	0.500 (0.250 - 3.00)
$t_{1/2,md}$	h	9.39 / 39.5 (5.38 - 17.8)	10.3 / 78.1 (4.23 - 32.2)	10.0 / 63.7 (3.74 - 29.6)
CL_{md}/F	L/h	40.8 / 23.3 (22.5 - 56.9)	41.8 / 24.5 (24.7 - 59.6)	46.8 / 24.4 (32.8 - 73.9)
MRT_{md}	h	4.13 / 22.7 (2.41 - 5.85)	3.86 / 28.4 (2.43 - 6.47)	3.45 / 23.7 (2.20 - 4.97)
$V_{Z,md}/F$	L	553 / 33.9 (309 - 986)	624 / 85.9 (285 - 2760)	678 / 72.8 (327 - 2090)
R_AAUC		1.04 / 18.2 (0.779 - 1.44)	1.07 / 13.9 (0.809 - 1.24)	1.03 / 19.7 (0.745 - 1.49)
R_AC_{max}		0.902 / 56.8 (0.332 - 1.90)	0.997 / 37.8 (0.589 - 2.26)	1.05 / 74.5 (0.419 - 2.94)
R_{LIN}		1.02 / 17.6 (0.773 - 1.39)	1.04 / 12.7 (0.805 - 1.20)	1.01 / 19.7 (0.742 - 1.48)

a Median (range)

Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.4/8 and Table 14.4/11

表 2.7.6.9-5 モリデュスタット 25、50 及び 75mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与（第 9 日）したときの血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／CV%（範囲）、PKS、パート B、N＝33〕

Parameter	Unit	25 mg BID n=11	50 mg BID n=12	75 mg BID n=10
Morning dose (8D00H00M)				
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	µg·h/L	406 / 29.4 (214 – 590)	854 / 21.9 (601 – 1290)	1130 / 27.4 (821 – 2130)
$AUC(0\text{-}12)_{md}/D$	$h/L \cdot 10^{-3}$	16.2 / 29.4 (8.56 - 23.6)	17.1 / 21.9 (12.0 - 25.8)	15.1 / 27.4 (11.0 - 28.4)
$AUC(0\text{-}12)_{md,norm}$	kg·h/L	1.31 / 21.4 (0.881 - 1.74)	1.36 / 23.8 (0.901 - 1.80)	1.26 / 26.9 (0.964 - 2.25)
$C_{max,md}$	µg/L	175 / 58.3 (70.9 - 399)	511 / 49.6 (230 - 1270)	532 / 51.0 (264 - 978)
$C_{max,md}/D$	$1/L \cdot 10^{-3}$	6.99 / 58.3 (2.84 - 16.0)	10.2 / 49.6 (4.60 - 25.5)	7.09 / 51.0 (3.52 - 13.0)
$C_{max,md,norm}$	kg/L	0.565 / 52.4 (0.292 - 1.25)	0.815 / 50.5 (0.409 - 2.22)	0.588 / 50.4 (0.275 - 1.03)
$t_{max,md}$[a]	h	0.750 (0.500 - 3.00)	0.500 (0.250 - 3.00)	0.750 (0.500 - 3.00)
CL_{md}/F	L/h	61.5 / 29.4 (42.3 - 117)	58.6 / 21.9 (38.8 - 83.2)	66.1 / 27.4 (35.2 - 91.3)
Evening dose (8D12H00M)				
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	µg·h/L	379 / 32.6 (196 - 594)	717 / 27.3 (466 - 1100)	1070 / 26.5 (766 - 1710)
$AUC(0\text{-}12)_{md}/D$	$h/L \cdot 10^{-3}$	15.2 / 32.6 (7.85 - 23.7)	14.3 / 27.3 (9.32 - 21.9)	14.3 / 26.5 (10.2 - 22.8)
$C_{max,md}$	µg/L	120 / 63.5 (27.7 - 247)	238 / 41.0 (109 - 380)	305 / 45.3 (143 - 577)
$C_{max,md}/D$	$1/L \cdot 10^{-3}$	4.80 / 63.5 (1.11 - 9.87)	4.77 / 41.0 (2.18 - 7.59)	4.06 / 45.3 (1.91 - 7.70)
$t_{max,md}$[a]	h	1.00 (1.00 - 2.00)	1.00 (1.00 - 2.02)	1.50 (1.00 - 4.00)
$t_{1/2,md}$	h	6.10 / 45.6 (3.52 - 10.9)	6.62 / 32.3 (3.66 - 11.7)	6.61 / 34.9 (3.27 - 10.5)
R_AAUC		0.984 / 14.0 (0.796 - 1.21)	0.944 / 19.5 (0.547 - 1.18)	0.990 / 14.4 (0.851 - 1.29)
R_AC_{max}		0.768 / 51.4 (0.405 - 1.74)	0.784 / 52.1 (0.424 - 2.25)	0.762 / 48.5 (0.388 - 1.84)
R_{LIN}		0.927 / 14.8 (0.750 - 1.18)	0.898 / 18.7 (0.527 - 1.10)	0.940 / 14.3 (0.801 - 1.21)

a Median (range)

Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.4/8, 14.4/11

2.7.6.9.2.2.2.2 M-1

(1) 単回投与（第 1 日及び第 3 日朝投与）

モリデュスタット 100 及び 200mg を第 1 日に単回投与したとき（パート A）、並びに 50mg を第 1 日及び第 3 日の朝に単回投与したとき（パート B）の血漿中 M-1 の薬物動態パラメータを、それぞれ表 2.7.6.9-6 及び表 2.7.6.9-7 に示す。

モリデュスタット 50、100 及び 200mg を単回投与後の血漿中 M-1 の AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、投与量に依存して増加し、未変化体に比べ明らかに高値を示した。

モリデュスタット 50、100 及び 200mg 単回投与後の M-1 の t_{max}（中央値）は 2～3 時間であった。第 1 日の単回投与後の M-1 の $t_{1/2}$（幾何平均値）は、7.87 時間（50mg）、8.53 時間（100mg）及び 10.3 時間（200mg）であり、未変化体の $t_{1/2}$ と同様であった。

第 1 日の単回投与後の metabolic ratio（M-1／未変化体）は、3.29～4.61 であり、未変化体の血漿中曝露量に比べ、M-1 の曝露量が大きいことが示された。

表 2.7.6.9-6 モリデュスタット 100 及び 200mg を単回経口投与（第 1 日）したときの血漿中 M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／CV%（範囲）、PKS、パート A、N＝22〕

Parameter	Unit	100 mg OD n=11	200 mg OD n=11
AUC	μg·h/L	12300 / 15.1 (9710 - 16500)	25800 / 16.9 (19600 - 31900)
AUC(0-24)	μg·h/L	12000 / 15.1 (9380 - 16300)	25100 / 17.2 (18800 - 31700)
AUC(0-24)/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	77.0 / 15.1(60.1 - 104)	80.6 / 17.2 (60.3 - 102)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	78.9 / 15.1(62.2 - 106)	82.5 / 16.9 (62.7 - 102)
AUC_{norm}	kg·h/L	6.02 / 21.4(4.42 - 8.98)	6.50 / 18.2 (4.72 - 8.30)
C_{max}	μg/L	2100 / 13.7(1600 - 2640)	4490 / 23.0 (3070 - 6760)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	13.5 / 13.7(10.2 - 16.9)	14.4 / 23.0 (9.83 - 21.7)
$C_{max,norm}$	kg/L	1.03 / 20.8 (0.685 - 1.44)	1.13 / 22.9 (0.669 - 1.43)
t_{max}[a]	h	3.00 (1.50 - 4.00)	3.00 (1.50 - 3.00)
$t_{1/2}$	h	8.53 / 44.8 (4.10 - 15.1)	10.3 / 44.6 (5.40 - 17.0)
MR		3.29 / 27.3 (2.15 - 5.56)	3.88 / 29.1 (2.56 - 5.93)

a Median (range)

Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.4/9, 14.4/12, 14.4/13

表 2.7.6.9-7 モリデュスタット 50mg を単回経口投与（第 1 日及び第 3 日）したときの血漿中 M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／CV%（範囲）、PKS、パート B、N＝15〕

Parameter	Unit	Single dose (Day 1) n=15	Morning dose (2d00h00m) n=14
AUC	μg·h/L	6960 / 17.0 (4650 - 9080)	
AUC(0-12)	μg·h/L	6440 / 16.3 (4390 - 8230)	6300 / 17.5 (4350 - 8480)
AUC(0-12)/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	82.5 / 16.3 (56.2 - 105)	80.8 / 17.5 (55.7 - 109)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	89.3 / 17.0 (59.5 - 116)	
$AUC(0\text{-}12)_{norm}$	kg·h/L	6.59 / 17.5 (4.22 - 8.44)	
AUC_{norm}	kg·h/L	7.13 / 18.3 (4.47 - 9.08)	
C_{max}	μg/L	1320 / 13.5 (1060 - 1620)	1250 / 15.3 (930 - 1530)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	16.9 / 13.5 (13.6 - 20.7)	16.0 / 15.3 (11.9 - 19.6)
$C_{max,norm}$	kg/L	1.35 / 16.8 (0.978 - 1.84)	
t_{max}[a]	h	2.00 (1.00 - 4.00)	2.00 (1.50 - 3.00)
$t_{1/2}$	h	7.87 / 63.7 (3.46 - 19.3)	
MR		4.61 / 20.1 (3.28 - 5.91)	

a Median (range)

Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.4/9, 14.4/12, 14.4/13

(2) 反復投与（第 3 日夕投与及び第 9 日）

モリデュスタット 100 及び 200mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したとき（パート A）の第 9 日における血漿中 M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-8 に、50mg を 1 日 2 回反復投与したとき（パート B）の第 3 日夕投与及び第 9 日における血漿中 M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-9 に示す。

パート A における 1 日 1 回反復投与後の M-1 の $AUC(0\text{-}24)_{md}$ 及び $C_{max,md}$ の幾何平均値は、投与量に依存して増加し、単回投与後の AUC 及び C_{max} と比べ、1 日 1 回反復投与による明らかな増加はみられなかった。M-1 の $t_{max,md}$（中央値）及び $t_{1/2,md}$（幾何平均値）は単回投与後と同様であった。

M-1 の R_AAUC（幾何平均値）は、1.03（200mg）～1.05（100mg）、R_AC_{max}（幾何平均値）は 0.973（200mg）～0.988（100mg）であったことから、1 日 1 回反復投与による M-1 の蓄積はみられなかった。R_{LIN}（幾何平均値）は 1.00（200mg）～1.03（100mg）であったことから、モリデュスタット 100 及び 200mg 反復投与後の M-1 の薬物動態は時間に対し線形であることが示された。

パート B において、第 3 日の夕投与後の $AUC(0\text{-}12)_{md}$（幾何平均値）は、朝投与後と同様の値を示したが、$C_{max,md}$（幾何平均値）は、朝投与後に比べ低値を示した。

モリデュスタット 50mg1 日 2 回反復投与（第 9 日）の夕投与後の $t_{1/2,md}$（幾何平均値）は 5.29 時間であり、単回投与後（7.87 時間）に比べ、やや短かった。

モリデュスタット反復投与後の metabolic ratio（M-1／未変化体）は、3.31～4.66 であり、未変化体の血漿中曝露量に比べ、M-1 の曝露量が大きいことが示された。

表 2.7.6.9-8 モリデュスタット 100 及び 200mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与（第 9 日）したときの血漿中 M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／CV%（範囲）、PKS、パート A、N＝22〕

Parameter	Unit	100 mg OD n=11	200 mg OD n=11
$AUC_\tau(0\text{-}24)_{md}$	µg·h/L	12700 / 14.1 (9710 - 14700)	25900 / 15.9 (19800 - 31700)
$AUC_\tau(0\text{-}24)_{md}/D$	$h/L\cdot10^{-3}$	81.2 / 14.1 (62.3 - 94.5)	82.9 / 15.9 (63.5 - 102)
$AUC_\tau(0\text{-}24)_{md,norm}$	kg·h/L	6.19 / 17.4 (4.58 - 8.22)	6.53 / 18.2 (5.02 - 8.69)
$C_{max,md}$	µg/L	2080 / 14.8 (1490 - 2530)	4370 / 18.4 (3240 - 5650)
$C_{max,md}/D$	$1/L\cdot10^{-3}$	13.3/ 14.8 (9.55 - 16.2)	14.0 / 18.4 (10.4 - 18.1)
$C_{max,md,norm}$	kg/L	1.02 / 15.5 (0.756 - 1.23)	1.10 / 15.8 (0.824 - 1.33)
$t_{max,md}$[a]	h	3.00 (2.00 - 4.00)	2.00 (1.50 - 4.00)
$t_{1/2,md}$	h	8.08 / 32.4 (4.80 - 13.8)	9.26 / 49.8 (4.12 - 18.2)
MR_{md}		3.31 / 25.7 (2.12 - 5.20)	3.88 / 25.8 (2.75 - 6.00)
R_AAUC		1.05 / 11.6 (0.887 - 1.21)	1.03 / 8.59 (0.912 - 1.22)
R_AC_{max}		0.988 / 17.8 (0.727 - 1.23)	0.973 / 17.8 (0.753 - 1.54)
R_{LIN}		1.03 / 11.4 (0.876 - 1.16)	1.00 / 8.14 (0.907 - 1.20)

a Median (range)

Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.4/10, 14.4/12, 14.4/13

表 2.7.6.9-9 モリデュスタット 50mg を 1 日 2 回反復経口投与（第 3 及び 9 日）したときの血漿中 M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／CV%（範囲）、PKS、パート B、N＝12〕

Parameter	Unit	Evening dose (2d12h00m) n=12	Morning dose (8d00h00m) n=12	Evening dose (8d12h00m) n=12
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	µg·h/L	6270 / 17.6 (4280 - 7490)	6210 / 21.9 (4130 - 8530)	6060 / 22.4 (3540 - 7980)
$AUC(0\text{-}12)_{md}/D$	$h/L \cdot 10^{-3}$	80.4 / 17.6 (54.8 - 95.9)	79.6 / 21.9 (52.9 - 109)	77.6 / 22.4 (45.3 - 102)
$AUC(0\text{-}12)_{md,norm}$	kg·h/L		6.34 / 21.7 (4.28 - 8.53)	
$C_{max,md}$	µg/L	1080 / 18.9 (793 - 1420)	1250 / 12.3 (1070 - 1580)	1100 / 24.0 (590 - 1350)
$C_{max,md}/D$	$1/L \cdot 10^{-3}$	13.8 / 18.9 (10.2 - 18.2)	16.0 / 12.3 (13.7 - 20.2)	14.1 / 24.0 (7.56 - 17.3)
$C_{max,md,norm}$	kg/L		1.28 / 11.6 (1.02-1.57)	
$t_{max,md}$[a]	h	3.00 (2.00 - 4.00)	2.00 (1.50 - 4.00)	3.02 (2.00 - 4.00)
$t_{1/2,md}$	h			5.29 / 19.3 (4.24-7.39)
MR_{md}			4.66 /14.7 (3.67 - 6.32)	
R_AAUC			0.961 / 13.4 (0.716 - 1.14)	
R_AC_{max}			0.941 / 11.8 (0.750 - 1.13)	
R_{LIN}			0.887 / 13.2 (0.675 - 1.07)	

a Median (range)

Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.4/10, 14.4/12, 14.4/13

2.7.6.9.2.2.3 統計学的評価

2.7.6.9.2.2.3.1 用量比例性

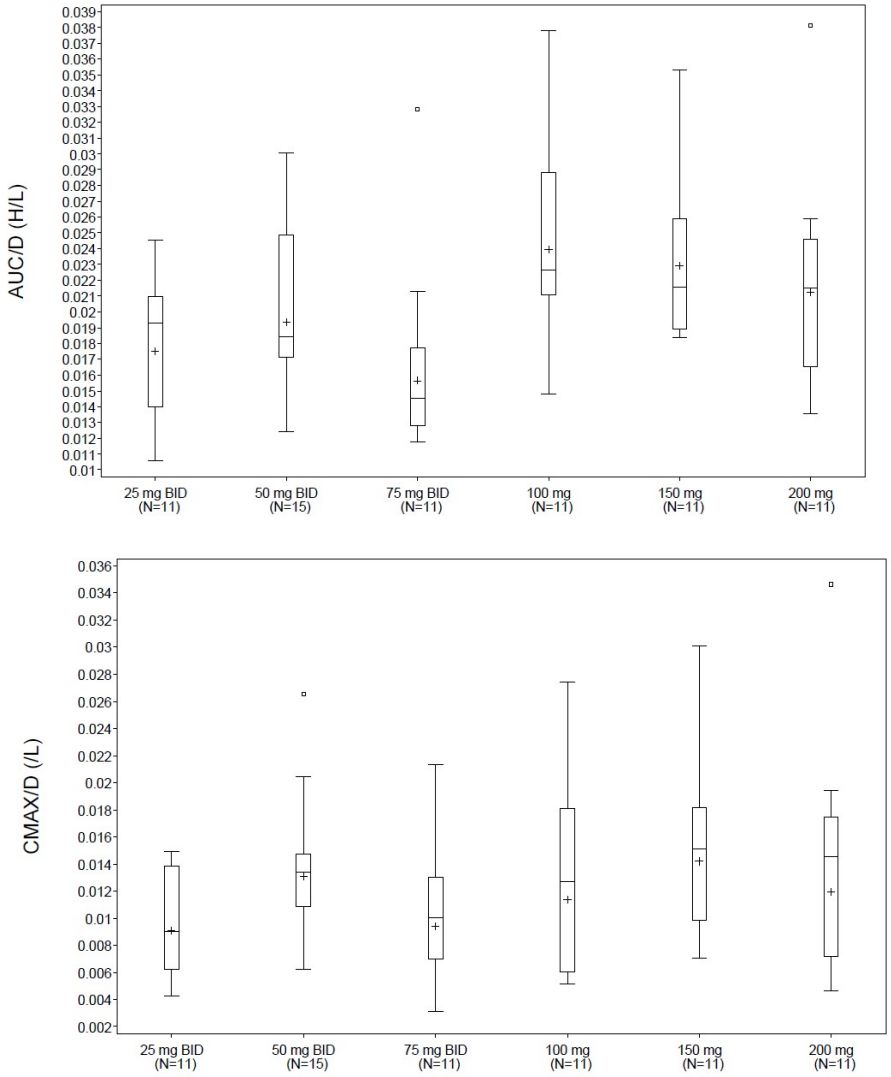
モリデュスタット 100、150 及び 200mg を 1 日 1 回反復投与したときの第 1 日及び第 9 日での体重及び用量で標準化した薬物動態パラメータを用いて、用量比例性を ANOVA により検討した結果、いずれの投与日においても全体としてモリデュスタットの薬物動態について非線形の徴候は示されなかった。

モリデュスタット 25、50 及び 75mg を 1 日 2 回反復投与したときの第 1 日及び第 9 日での体重及び用量で標準化した薬物動態パラメータを用いて、用量比例性を ANOVA により検討した結果、いずれの投与日においても全体としてモリデュスタットの薬物動態に非線形の徴候は示されなかった。

2.7.6.9.2.2.3.2 パート A とパート B の比較

モリデュスタット 25～200mg 単回投与後の AUC/D 及び C_{max}/D の箱ひげ図を図 2.7.6.9-5 に示す。

単回投与後の AUC/D 及び C_{max}/D には、各投与群間でのばらつきはみられるが、パート A とパート B で同様の値を示した。



Box: 25th percentile; horizontal line: median; cross: geometric mean; vertical lines extend from the box as far as the data extend, to a distance of at most 1.5 interquartile ranges. Any value more extreme is plotted separately.

Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Figure 14.4/17, 14.4/28

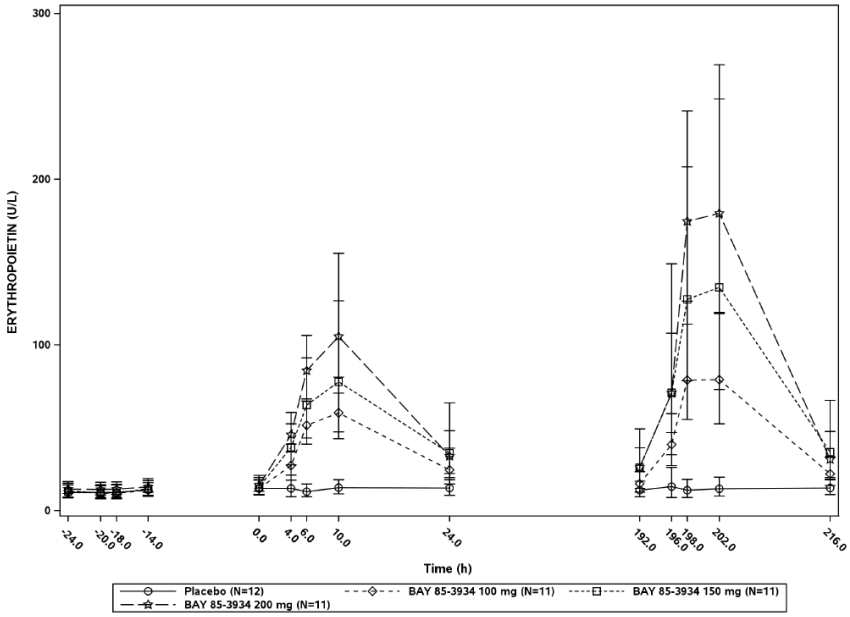
図 2.7.6.9-5 モリデュスタット 25、50、75、100、150 及び 200mg を単回投与（第 1 日）したときの AUC/D 及び C_{max}/D の箱ひげ図（PKS、N＝70）

2.7.6.9.2.3 薬力学的作用の結果

2.7.6.9.2.3.1 赤血球産生作用

2.7.6.9.2.3.1.1 エリスロポエチン

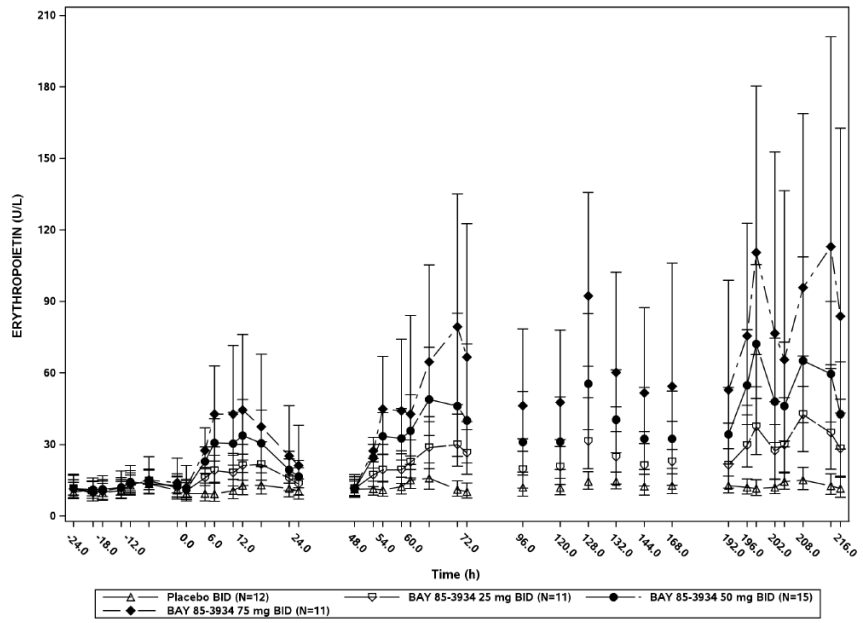
モリデュスタット 100、150 及び 200mg 又はプラセボを単回投与及び 1 日 1 回 7 日間反復投与（パート A）したとき、並びに 25、50 及び 75mg 又はプラセボを単回投与及び 1 日 2 回 7 日間反復投与（パート B）したときの血清中 EPO 濃度推移を、それぞれ図 2.7.6.9-6 及び図 2.7.6.9-7 に示す。



BAY 85-3934: Molidustat

Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Figure 14.2.1/1

図 2.7.6.9-6 モリデュスタット 100、150 及び 200mg 又はプラセボを単回投与及び 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの血清中 EPO 濃度推移（幾何平均値／SD、PDS、パート A、N＝45）



On Day 1 (0d) a single dose of molidustat or placebo was given and starting on Day 3 (2d) twice daily doses were administered.

BAY 85-3934: Molidustat

Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Figure 14.2.1/3

図 2.7.6.9-7 モリデュスタット 25、50 及び 75mg 又はプラセボを単回投与及び 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの血清中 EPO 濃度推移（幾何平均値／SD、PDS、パート B、N＝49）

モリデュスタット単回投与及び 1 日 1 回 7 日間反復投与（パート A）したとき、並びに単回投与及び 1 日 2 回 7 日間反復投与（パート B）したときの EPO C_{max} 及び $C_{max,md}$ を、それぞれ表 2.7.6.9-10 及び表 2.7.6.9-11 に示す。

EPO C_{max} は、モリデュスタット単回及び反復投与後に投与量に依存して上昇した。単回投与後の EPO C_{max} は、22.45IU/L（25mg）～105.85IU/L（200mg）の範囲であったが、プラセボ投与では、13.53～16.19IU/L であった。ベースライン値に対する比の C_{max} は、プラセボ OD 及び BID では 1.21 及び 1.43 であったのに対し、モリデュスタット単回投与後で 2.11（25mg）～6.90（200mg）であった。

パート A において、モリデュスタット 1 日 1 回反復投与したとき、EPO $C_{max,md}$ は概して単回投与後の C_{max} より高値を示した。第 9 日におけるプラセボ OD での EPO $C_{max,md}$ は 15.03IU/L であったのに対し、モリデュスタット投与後では 84.86IU/L（100mg OD）～192.68IU/L（200mg OD）であった。ベースライン値に対する比の $C_{max,md}$ は、プラセボ OD で 1.12 であったのに対し、モリデュスタット投与後では 6.37（100mg OD）～12.56（200mg OD）であった。

パート B において、モリデュスタット 25、50 及び 75mg を 1 日 2 回投与したとき、第 3 日の EPO C_{max} は投与量に依存して上昇した。ベースライン値に対する比の $C_{max,md}$ は、プラセボ BID で 1.85（第 3 日）及び 1.63（第 9 日）であったのに対し、モリデュスタット投与後では第 3 日で 3.09（25mg BID）～7.73（75mg BID）、第 9 日で 4.19（25mg BID）～11.51（75mg BID）であった。EPO t_{max} は第 3 日で 16～22 時間、第 9 日で 11～16 時間であり、24 時間の間にピークが二つ認められた。

モリデュスタットの 1 日用量が同量では、第 9 日におけるベースライン値からの差の EPO $C_{max,md}$（算術平均値）は、1 日 2 回投与に比べ 1 日 1 回投与でわずかに高値を示した（100mg OD：76.38IU/L、50mg BID：72.15IU/L、150mg OD：149.83IU/L、75mg BID：131.36IU/L）。

EPO の t_{max} は単回投与後 10～16 時間であり、血清中 EPO 濃度は投与 24 時間後に低下したが、依然としてベースライン値に比べて高かった。

反復投与の第 9 日における EPO の $t_{max,md}$（中央値）は、100mg OD 及び 150mg OD の場合、いずれも 6 時間であったが、1 日 2 回投与では 13 時間（50mg BID）及び 11 時間（75mg BID）であった。これは、1 日 2 回投与では二つのピークが重なったことによると考えられる（5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.2.1/21）。

表 2.7.6.9-10 モリデュスタット 100、150 及び 200mg 又はプラセボを単回投与及び 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの EPO の C_{max} 及び $C_{max,md}$ (PDS、パート A、N=45)

Day	Molidustat	n	Geometric mean/%CV	Arithm. mean ±SD	Range
Absolute concentration (IU/L)					
Day 1 (0d)	Placebo SD	12	16.19 / 47.0	17.90 ± 9.36	9.2 - 42.3
	100 mg SD	11	59.70 / 30.9	62.17 ± 18.27	38.4 - 89.4
	150 mg SD	11	77.65 / 51.8	85.69 ± 36.85	32.5 - 150.0
	200 mg SD	11	105.85 / 39.8	114.06 ± 52.79	62.7 - 254.0
Day 9 (8d)*	Placebo OD	10	15.03 / 67.8	18.41 ± 15.35	6.7 - 59.7
	100 mg OD	11	84.86 / 39.5	90.39 ± 32.35	48.7 - 136.0
	150 mg OD	11	140.35 / 65.1	165.24 ± 102.11	64.6 - 352.0
	200 mg OD	11	192.68 / 36.7	203.18 ± 65.11	98.0 - 328.0
Absolute change from baseline (IU/L)					
Day 1 (0d)	Placebo SD	12	-	3.89 ± 9.38	-1.7 - 33.0
	100 mg SD	11	-	48.16 ± 16.37	28.7 - 68.9
	150 mg SD	11	-	70.28 ± 34.11	24.8 - 140.3
	200 mg SD	11	-	98.20 ± 50.07	46.8 - 227.6
Day 9 (8d)*	Placebo OD	10	-	4.48 ± 16.09	-3.6 - 49.6
	100 mg OD	11	-	76.38 ± 30.60	37.6 - 118.7
	150 mg OD	11	-	149.83 ± 100.40	53.9 - 335.3
	200 mg OD	11	-	187.32 ± 63.03	82.1 - 301.6
Ratio to baseline					
Day 1 (0d)	Placebo SD	12	1.21 / 45.3	1.37 ± 1.01	0.9 - 4.5
	100 mg SD	11	4.48 / 34.6	4.74 ± 1.81	3.0 - 9.2
	150 mg SD	11	5.43 / 41.8	5.94 ± 3.32	3.8 - 15.5
	200 mg SD	11	6.90 / 37.4	7.32 ± 2.65	3.9 - 12.1
Day 9 (8d)*	Placebo OD	10	1.12 / 68.3	1.45 ± 1.58	0.7 - 5.9
	100 mg OD	11	6.37 / 42.6	6.93 ± 3.31	3.7 - 15.3
	150 mg OD	11	9.81 / 60.7	11.64 ± 8.73	5.3 - 35.6
	200 mg OD	11	12.56 / 39.1	13.3 ± 4.40	6.2 - 20.2
Difference of profile days (IU/L)					
Day 1 (0d)	Placebo SD	12	-	6.23 ± 8.02	-1.1 - 29.4
	100 mg SD	11	-	49.79 ± 17.04	28.4 - 71.0
	150 mg SD	11	-	71.95 ± 34.74	26.9 - 141.7
	200 mg SD	11	-	99.33 ± 51.20	47.1 - 233.5
Day 9 (8d)*	Placebo OD	10	-	7.42 ± 16.44	-1.7 - 53.4
	100 mg OD	11	-	78.43 ± 30.10	39.5 - 116.8
	150 mg OD	11	-	152.84 ± 100.08	54.9 - 336.7
	200 mg OD	11	-	188.89 ± 63.35	82.4 - 307.5

*For Day 9 (8d), $C_{max,md}$ is displayed

SD = single dose, OD = once a day

Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.2.1/17, 14.2.1/18, 14.2.1/19, 14.2.1/20

表 2.7.6.9-11 モリデュスタット 25、50 及び 75mg 又はプラセボを単回投与及び 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの EPO の C_{max} 及び $C_{max,md}$（PDS、パート B、N＝49）

Day	Molidustat	n	Geometric mean/%CV	Arithm. Mean ± SD	Range
Absolute concentration (IU/L)					
Day 1 (0d)	Placebo SD	12	13.53 / 32.8	14.17 ± 4.47	7.9 - 22.0
	25 mg SD	11	22.45 / 36.7	23.99 ± 10.84	13.9 - 54.1
	50 mg SD	15	34.86 / 37.0	37.23 ± 15.64	22.1 - 81.7
	75 mg SD	11	52.04 / 50.7	57.66 ± 27.05	26.9 - 100.0
Day 3 (2d)	Placebo BID	12	17.41 / 32.9	18.33 ± 6.89	10.1 - 37.6
	25 mg BID	11	32.83 / 34.8	34.58 ± 12.17	16.5 - 64.8
	50 mg BID	13	52.99 / 58.8	59.62 ± 27.79	13.7 - 111.0
	75 mg BID	10	83.87 / 50.5	93.07 ± 46.07	42.1 - 176.0
Day 9 (8d)*	Placebo BID	12	15.37 / 24.7	15.77 ± 3.48	8.7 - 21.2
	25 mg BID	11	44.43 / 47.4	48.83 ± 23.06	21.0 - 88.7
	50 mg BID	12	77.57 / 39.0	82.82 ± 31.67	45.3 - 135.0
	75 mg BID	10	124.89 / 58.3	143.37 ± 85.30	57.7 - 342.0
Absolute change from baseline (IU/L)					
Day 1 (0d)	Placebo SD	12	-	4.06 ± 1.32	2.4 - 7.4
	25 mg SD	11	-	12.85 ± 8.20	5.6 - 35.6
	50 mg SD	15	-	25.55 ± 14.58	11.8 - 67.9
	75 mg SD	11	-	43.57 ± 21.98	16.1 - 81.3
Day 3 (2d)	Placebo BID	12	-	8.22 ± 5.20	3.1 - 20.2
	25 mg BID	11	-	23.44 ± 9.25	10.7 - 46.3
	50 mg BID	13	-	48.58 ± 26.37	5.6 - 97.5
	75 mg BID	10	-	81.06 ± 41.24	33.6 - 150.6
Day 9 (8d)*	Placebo BID	12	-	5.66 ± 2.71	0.5 - 10.0
	25 mg BID	11	-	37.68 ± 20.92	15.2 - 79.6
	50 mg BID	12	-	72.15 ± 30.14	38.2 - 122.6
	75 mg BID	10	-	131.36 ± 83.65	49.2 - 333.3
Ratio to baseline					
Day 1 (0d)	Placebo SD	12	1.43 / 12.8	1.45 ± 0.19	1.3 - 1.9
	25 mg SD	11	2.11 / 23.9	2.17 ± 0.50	1.4 - 2.9
	50 mg SD	15	3.13 / 34.5	3.30 ± 1.13	1.8 - 5.9
	75 mg SD	11	4.31 / 46.3	4.75 ± 2.45	2.5 - 11.0
Day 3 (2d)	Placebo BID	12	1.85 / 33.6	1.95 ± 0.75	1.3 - 4.0
	25 mg BID	11	3.09 / 17.9	3.14 ± 0.60	2.5 - 4.6
	50 mg BID	13	4.97 / 49.1	5.42 ± 2.10	1.7 - 8.2
	75 mg BID	10	7.73 / 37.0	8.21 ± 3.17	5.0 - 14.4
Day 9 (8d)*	Placebo BID	12	1.63 / 27.0	1.68 ± 0.45	1.0 - 2.5
	25 mg BID	11	4.19 / 33.3	4.43 ± 1.89	2.8 - 9.8
	50 mg BID	12	7.50 / 31.6	7.82 ± 2.28	4.3 - 11.5
	75 mg BID	10	11.51 / 58.3	13.49 ± 9.80	6.8 - 39.3

表 2.7.6.9-11 モリデュスタット 25、50 及び 75mg 又はプラセボを単回投与及び 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの EPO の Cmax 及び Cmax,md（PDS、パート B、N＝49）（続き）

Day	Molidustat	n	Geometric mean/%CV	Arithm. Mean ± SD	Range
Difference of profile days (IU/L)					
Day 1 (0d)	Placebo SD	12	-	2.22 ± 2.03	0.0 - 6.9
	25 mg SD	11	-	11.05 ± 8.20	4.8 - 34.9
	50 mg SD	15	-	23.80 ± 14.54	14.0 - 66.2
	75 mg SD	11	-	43.70 ± 22.46	16.3 - 79.2
Day 3 (2d)	Placebo BID	12	-	5.26 ± 4.54	1.0 - 14.4
	25 mg BID	11	-	20.49 ± 8.75	11.2 - 42.7
	50 mg BID	13	-	46.62 ± 26.24	4.6 - 94.5
	75 mg BID	10	-	78.58 ± 41.30	33.2 - 149.3
Day 9 (8d)*	Placebo BID	12	-	3.52 ± 3.11	-1.8 - 7.8
	25 mg BID	11	-	34.85 ± 20.24	13.1 - 73.8
	50 mg BID	12	-	71.37 ± 30.16	38.2 - 124.7
	75 mg BID	10	-	130.39 ± 83.19	50.2 - 332.0

*For Day 9 (8d), $C_{max,md}$ is displayed

SD = single dose, BID = twice a day

Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.2.1/17, 14.2.1/18, 14.2.1/19, 14.2.1/20

モリデュスタット 100、150 及び 200mg 又はプラセボを単回投与及び 1 日 1 回 7 日間反復投与（パート A）したとき、並びに 25、50 及び 75mg 又はプラセボを単回投与及び 1 日 2 回 7 日間反復投与（パート B）したときの EPO AUC(0-24)及び $AUC(0-24)_{md}$ を、それぞれ表 2.7.6.9-12 及び表 2.7.6.9-13 に示す。

モリデュスタット単回及び反復投与後、EPO AUC(0-24)（幾何平均値）は投与量に依存して増加した。プラセボ投与では 266.81～325.81IU/L·h であったのに対し、モリデュスタット投与では 432.87IU/L·h（25mg）～1,612.67IU/L·h（200mg）に増加した。EPO のベースライン値からの差に基づいて算出した AUC(0-24)（算術平均値）は、プラセボ投与後で 24.99IU/L·h（OD）～45.61IU/L·h（BID）であったのに対し、モリデュスタット単回投与後で 191.13IU/L·h（25mg）～1,311.25IU/L·h（200mg）であった。

パート A において、モリデュスタット 100、150 及び 200mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与後の EPO $AUC(0-24)_{md}$（第 9 日）は、第 1 日の単回投与後の AUC(0-24)に比べ概して高値を示した。第 9 日における 1 日 1 回投与後のベースライン値からの差に基づいて算出した $AUC(0-24)_{md}$（算術平均値）は、プラセボ投与後で 35.19IU/L·h であったのに対し、モリデュスタット投与後で 1,009.87IU/L·h（100mg）～2,428.06IU/L·h（200mg）であった。

パート B において、モリデュスタット 25、50 及び 75mg を 1 日 2 回投与したときの、ベースライン値からの差に基づいて算出した EPO AUC(0-24)／$AUC(0-24)_{md}$（算術平均値）は、プラセボ投与では 81.83IU/L·h（第 3 日）及び 84.37IU/L·h（第 9 日）であったのに対し、モリデュスタット投与の第 3 日では、314.07IU/L·h（25mg）～1,067.41IU/L·h（75mg）、第 9 日では 618.93IU/L·h（25mg）～2,201.68IU/L·h（75mg）であった。

同じ 1 日用量について、1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与を比較したとき、第 9 日における EPO のベースライン値からの差に基づいて算出した $AUC(0-24)_{md}$（算術平均値）は、1 日 2 回投与に比べ

1 日 1 回投与で低値を示した（100mg OD：1,009.87IU/L·h、50mg BID：1,207.45IU/L·h、150mg OD：2,098.14IU/L·h、75mg BID：2,201.68IU/L·h）。

表 2.7.6.9-12 モリデュスタット 100、150 及び 200mg 又はプラセボを単回投与及び 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの EPO の AUC(0-24)及び $AUC(0\text{-}24)_{md}$（PDS、パート A、N＝45）

Day	Molidustat	n	Geometric mean/%CV	Arithm. Mean ±SD	Range
Absolute concentrations (IU/L·h)					
Day 1 (0d)	Placebo SD	12	325.81 / 32.8	341.43 ± 109.38	214.6 - 505.0
	100 mg SD	11	974.18 / 29.3	1010.46 ± 280.13	616.0 - 1443.2
	150 mg SD	11	1289.78 / 48.6	1407.58 ± 562.12	567.1 - 2151.8
	200 mg SD	11	1612.67 / 31.5	1691.97 ± 622.41	1129.3 - 3352.8
Day 9 (8d)*	Placebo OD	10	318.71 / 36.6	336.71 ± 114.99	170.8 - 536.1
	100 mg OD	11	1273.68 / 36.8	1345.54 ± 448.67	681.8 - 2056.3
	150 mg OD	11	2146.64 / 59.9	2467.96 ± 1389.49	1074.0 - 5357.9
	200 mg OD	11	2651.21 / 37.4	2803.65 ± 945.64	1332.4 - 4770.3
Absolute changes from baseline (IU/L·h)					
Day 1 (0d)	Placebo SD	12	-	24.99 ± 48.14	0.0 – 169.0
	100 mg SD	11	-	676.23 ± 233.33	383.2 - 1005.3
	150 mg SD	11	-	1037.76 ± 469.75	382.3 - 1797.6
	200 mg SD	11	-	1311.25 ± 554.52	747.7 - 2719.2
Day 9 (8d)*	Placebo OD	10	-	35.19 ± 57.61	0.0 - 164.96
	100 mg OD	11	-	1009.87 ± 417.02	415.6 - 1603.4
	150 mg OD	11	-	2098.14 ± 1327.53	817.2 - 4825.1
	200 mg OD	11	-	2428.06 ± 890.65	966.7 - 4136.7
Difference of profile days (IU/L·h)					
Day 1 (0d)	Placebo SD	12	-	59.76 ± 50.45	0.0 - 172.8
	100 mg SD	11	-	714.53 ± 264.44	321.7 - 1147.9
	150 mg SD	11	-	1100.36 ± 492.47	405.5 - 1834.3
	200 mg SD	11	-	1360.73 ± 596.57	780.3 - 2934.2
Day 9 (8d)*	Placebo OD	10	-	79.04 ± 85.83	0.0 - 263.7
	100 mg OD	11	-	1047.08 ± 403.65	427.2 - 1586.7
	150 mg OD	11	-	2160.54 ± 1344.34	830.3 - 4922.1
	200 mg OD	11	-	2475.64 ± 918.08	997.3 - 4350.6

*For Day 9 (8d), $AUC(0\text{-}24)_{md}$ is displayed

SD = single dose, OD = once a day

Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.2.1/17, 14.2.1/18, 14.2.1/20

表 2.7.6.9-13 モリデュスタット 25、50 及び 75mg 又はプラセボを単回投与及び 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの EPO の AUC(0-24)及び $AUC(0-24)_{md}$（PDS、パート B、N＝49）

Day	Molidustat	n	Geometric mean/%CV	Arithm. Mean ± SD	Range
Absolute concentrations (IU/L·h)					
Day 1 (0d)	Placebo SD	12	266.81 / 36.6	282.43 ± 98.43	158.8 - 435.1
	25 mg SD	11	432.87 / 33.7	458.36 ± 193.45	280.7 - 1002.2
	50 mg SD	15	629.67 / 31.5	659.82 ± 222.63	419.8 - 1200.1
	75 mg SD	11	827.83 / 48.8	914.71 ± 442.21	464.5 - 1691.2
Day 3 (2d)	Placebo BID	12	309.58 / 24.0	317.53 ± 74.20	205.4 - 450.8
	25 mg BID	11	554.95 / 32.6	581.42 ± 193.73	299.4 - 1044.9
	50 mg BID	13	862.47 / 44.9	934.64 ± 380.20	347.1 - 1631.0
	75 mg BID	10	1230.25 / 48.8	1355.38 ± 639.46	619.6 - 2427.8
Day 9 (8d)*	Placebo BID	12	292.24 / 32.9	305.30 ± 88.51	159.5 - 456.1
	25 mg BID	11	798.52 / 49.7	886.42 ± 447.79	391.7 - 1838.2
	50 mg BID	12	1361.30 / 41.4	1463.45 ± 585.55	773.1 - 2465.0
	75 mg BID	10	2146.38 / 60.1	2489.92 ± 1576.88	965.9 - 6295.6
Absolute changes from baseline (IU/L·h)					
Day 1 (0d)	Placebo SD	12	-	45.61 ± 25.69	15.3 - 116.7
	25 mg SD	11	-	191.13 ± 130.38	81.1 - 558.2
	50 mg SD	15	-	379.99 ± 190.51	171.9 - 868.9
	75 mg SD	11	-	577.99 ± 285.19	255.8 - 1242.4
Day 3 (2d)	Placebo BID	12	-	81.83 ± 40.67	30.0 - 149.0
	25 mg BID	11	-	314.07 ± 127.59	160.2 - 600.9
	50 mg BID	13	-	669.64 ± 345.42	152.7 - 1299.8
	75 mg BID	10	-	1067.41 ± 527.07	432.4 - 1979.0
Day 9 (8d)*	Placebo BID	12	-	84.37 ± 54.76	1.3 - 148.2
	25 mg BID	11	-	618.93 ± 386.27	252.5 - 1394.2
	50 mg BID	12	-	1207.45 ± 547.80	600.6 - 2141.0
	75 mg BID	10	-	2201.68 ± 1544.19	761.9 - 6086.8
Difference of profile days (IU/L·h)					
Day 1 (0d)	Placebo SD	12	-	14.87 ± 20.78	0.0 - 66.0
	25 mg SD	11	-	158.45 ± 141.14	27.2 - 557.0
	50 mg SD	15	-	349.78 ± 201.63	157.7 - 866.0
	75 mg SD	11	-	579.47 ± 311.49	235.4 - 1201.2
Day 3 (2d)	Placebo BID	12	-	41.57 ± 25.22	0.8 - 80.2
	25 mg BID	11	-	279.43 ± 131.25	123.3 - 598.1
	50 mg BID	13	-	633.55 ± 355.81	128.7 - 1297.3
	75 mg BID	10	-	1044.10 ± 529.75	390.5 - 1937.8
Day 9 (8d)*	Placebo BID	12	-	45.13 ± 34.04	0.0 - 99.3
	25 mg BID	11	-	583.53 ± 387.06	215.3 - 1391.1
	50 mg BID	12	-	1176.49 ± 555.95	596.2 - 2154.7
	75 mg BID	10	-	2178.02 ± 1541.20	773.2 - 6047.7

* For Day 9 (8d), $AUC(0-24)_{md}$ is displayed

SD = single dose, BID = twice a day

Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.2.1/17, 14.2.1/18, 14.2.1/20

ベースライン値に対する比の C_{max} 及びベースライン値からの差に基づいて算出した AUC(0-24)に対して ANOVA を実施した結果、いずれのモリデュスタット投与群も、プラセボに対する比の両

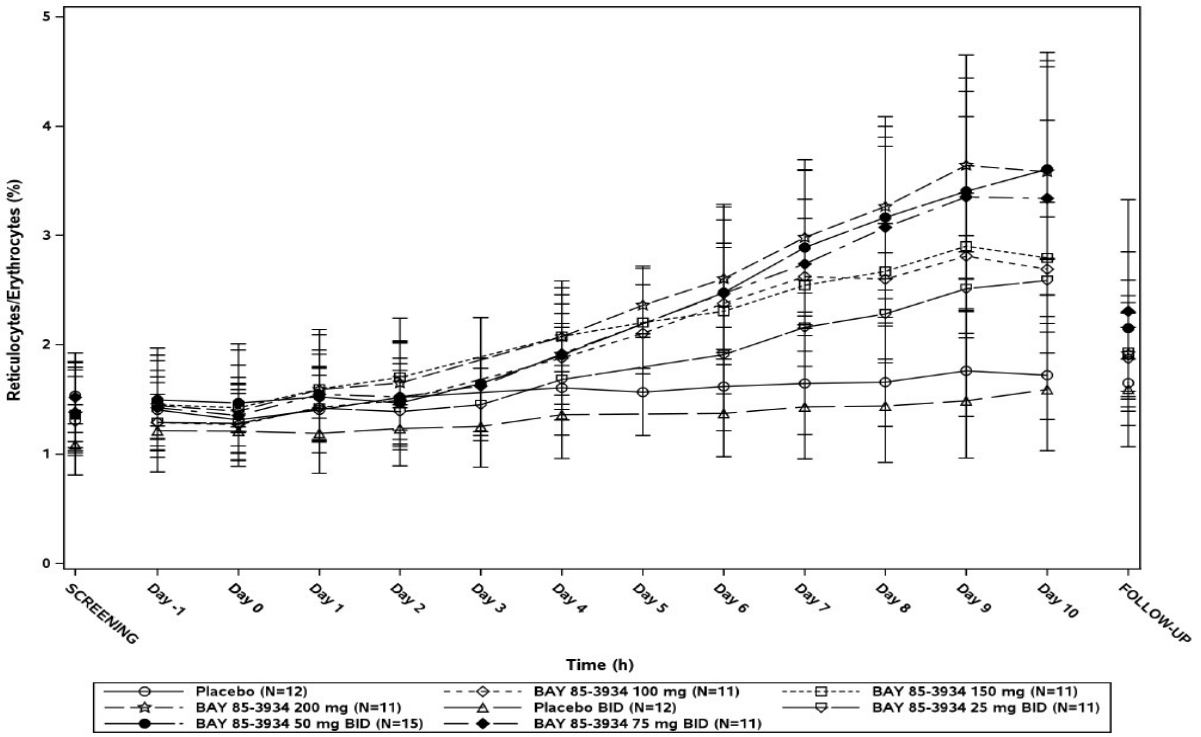
側 90%CI の下限は 1 を超えていた。また 100mg OD 群を除き、第 1 日に対する第 9 日の比の両側 90%CI の下限は 1 を超えていた（5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.2.1/73、14.2.1/74）。

2.7.6.9.2.3.1.2 網状赤血球／赤血球（%）

モリデュスタット又はプラセボを単回投与及び 1 日 1 回又は 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの網状赤血球／赤血球（%）の経時変化を図 2.7.6.9-8 に示す。

モリデュスタット 25～200mg 単回投与後では、網状赤血球／赤血球（%）に意味のある上昇はみられなかった。モリデュスタット 100、150 及び 200mg の 1 日 1 回反復投与では第 3 日以降、25、50 及び 75mg の 1 日 2 回反復投与では第 4 日以降、網状赤血球／赤血球（%）は投与量に依存して持続して上昇した。網状赤血球／赤血球（%）は第 9～10 日に最高値に達し、ベースライン値に対する比の C_{max} は、プラセボでは 1.46（OD）及び 1.45（BID）であったのに対し、モリデュスタット 1 日 1 回投与では 2.23（100mg）～2.67（200mg）、1 日 2 回投与では 2.05（25mg）～2.48（75mg）であった。フォローアップ検査では、モリデュスタット投与での網状赤血球／赤血球（%）は、ベースライン値に近づいたが、プラセボ投与に比べ高値を示した。

ANCOVA により検討した結果、いずれのモリデュスタット投与群も、プラセボ群に対する比の両側 90%CI の下限が 1 を超えていた。モリデュスタットの 1 日用量が同量では、第 9 日における網状赤血球／赤血球（%）のベースライン値からの差の C_{max}（算術平均値）は、1 日 2 回投与に比べ 1 日 1 回投与で低値を示した（100mg OD：1.57%、50mg BID：1.93%、150mg OD：1.73%、75mg BID：2.04%）。



BAY 85-3934: Molidustat

Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Figure 14.2.1/24

図 2.7.6.9-8 モリデュスタット又はプラセボを単回投与及び 1 日 1 回又は 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの網状赤血球／赤血球（%）の経時変化（幾何平均値／SD、PDS、N＝94）

2.7.6.9.2.3.1.3 赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット

モリデュスタットの単回投与及び1日1回又は1日2回反復投与後に赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットに一貫した変化はみられなかった（5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.2.1/23、14.2.1/24、14.2.1/25）。

2.7.6.9.2.3.2 血行動態

2.7.6.9.2.3.2.1 心拍数及び血圧

モリデュスタット 100～200mg の単回投与により、心拍数が投与量に依存して増加する傾向がみられた。単回投与 6 時間後までのプラセボ投与後の心拍数変化の平均値は－1.43bpm であったのに対し、モリデュスタット単回投与後の心拍数（平均値）は、1.63bpm（150mg）～4.80bpm（200mg）増加した。投与後 2～6 時間の心拍数増加の平均値は、プラセボで－1.15bpm であったのに対し、モリデュスタット投与後で 3.04bpm（100mg）～6.67bpm（200mg）と大きな増加を示した。

モリデュスタット 25、50 及び 75mg 単回投与 6 時間後までの心拍数は、ベースライン値からの変動が 2bpm 以内であり、プラセボとの間に明らかな違いはみられなかった。

モリデュスタット 100、150 及び 200mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したとき、第 9 日の投与 6 時間後までの心拍数（平均値）の増加は 5.81bpm（200mg）～6.92bpm（150mg）であり単回投与に比べ大きな増加を示した。しかしながら、第 9 日のプラセボ投与後でも、第 1 日に比べ心拍数の増加（1.06bpm）がみられたことから、モリデュスタット投与による心拍数の増加には入院による影響もあると考えられる。投与 6 時間後までの心拍数変化に対して実施した ANOVA の結果、モリデュスタット 100、150 及び 200mg の 1 日 1 回反復投与では、プラセボ投与との差の両側 90%CI の下限は 0 を超え、心拍数が増加することが示唆された。モリデュスタット 25、50 及び 75mg の 1 日 2 回反復投与では、心拍数はベースライン値に比べわずかに増加したものの、プラセボ 1 日 2 回反復投与との差の両側 90%CI は 0 を含んでいた。

モリデュスタットの 1 日用量が同量では、反復投与後の第 9 日の心拍数（平均値）の変化は、1 日 2 回反復投与（50mg：4.37bpm、75mg：5.89bpm）に比べ、1 日 1 回反復投与（100mg：6.82bpm、150mg：6.92bpm）でわずかに大きかった。心拍数の増加はプラセボの 1 日 1 回及び 1 日 2 回反復投与でもみられたため、入院が心拍数の増加に一部影響している可能性がある（5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.2.2/4、14.2.2/58）。

モリデュスタットの血圧に対する明らかな影響はみられなかった。単回投与 6 時間後までの収縮期血圧は、プラセボ投与における平均変化が 2.42mmHg（SD 4.86mmHg）に比べ、モリデュスタット 100mg 投与で低下する傾向がみられた（-2.45mmHg、SD 5.36mmHg）。しかしながら、反復投与では意味のある変化はみられなかった。モリデュスタット 200mg の単回及び反復投与では、収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧がわずかに上昇したが、プラセボ投与との差の両側 90%CI は 0 を含んでいた。モリデュスタット 150mg を 1 日 1 回並びに 25、50 及び 75mg を 1 日 2 回の単回及び反復投与による収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧に意味のある変化はみられなかった（5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.2.2/1、14.2.2/2、14.2.2/3、14.2.2/55、14.2.2/56、14.2.2/57、14.2.2/60、14.2.2/61、14.2.2/62、14.2.2/66、14.2.2/67、14.2.2/68）。

2.7.6.9.2.3.2.2 1 分間心拍数

モリデュスタット 100～200mg の単回投与 6 時間後までの 1 分間心拍数（平均値）は、プラセボ（0.26bpm）に比べ投与量に依存して増加する傾向がみられた〔2.23bpm（100mg）～4.71bpm（200mg）〕。モリデュスタット 100、150 及び 200mg の 1 日 1 回反復投与後、第 9 日における投

与 6 時間後までの 1 分間心拍数は、プラセボ（1.75bpm）に比べ高かった〔5.48bpm（100mg）～7.66（200mg）〕。モリデュスタット 25、50 及び 75mg の 1 日 2 回反復投与後、第 9 日における投与 6 時間後までの 1 分間心拍数は増加し〔2.71bpm（25mg）～4.12bpm（50mg）〕、プラセボの 1 日 2 回反復投与でも 1.19bpm まで増加した。モリデュスタット 25 及び 50mg の 1 日 2 回反復投与後の 1 分間心拍数の変化は、プラセボと同程度であり、75mg 1 日 2 回反復投与後の第 9 日における投与後 2～6 時間ではプラセボに比べ大きかった。1 分間心拍数の変化は、単回投与後に比べ 7 日間反復投与後で増加したが、プラセボでも同様に 1 日 1 回及び 1 日 2 回投与ともに、第 1 日に比べ第 9 日で 1 分間心拍数が増加した（5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.2.2/5、14.2.2/59、14.2.2/64、14.2.2/70）。

2.7.6.9.2.3.2.3 立位血圧

立位血圧は投与前日（第－1 日）、並びに第 1 日の単回投与及び第 9 日の 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与 2、3、4、5 及び 6 時間後に測定した。投与前日の立位血圧測定中に 6 例で起立性反応が報告され、治験薬投与開始前に試験から脱落した。6 例の投与前起立性反応のうち、4 例は有害事象と判断され、その内訳は 3 例が失神寸前の状態（中等度 2 例、軽度 1 例）、1 例は中等度の失神、1 例は軽度の浮動性めまいであった。単回投与実施日（第 1 日）に、モリデュスタット 50、100、150 及び 200mg 投与後に 4 例（各用量ごとに 1 例）で起立性反応が報告された。3 例は TEAE〔軽度の浮動性めまい（100mg）、中等度の失神寸前の状態（150mg）及び軽度の失神寸前の状態（200mg）〕と判断され、1 例は消化管感染を併発していた。反復投与後の第 9 日には、起立性反応は報告されなかった（5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.2.3/1、14.2.3/2、14.2.3/3、14.2.3/4、14.2.3/5、14.2.3/6、14.3.1/5、Listing 16.2.7/1）。

2.7.6.9.2.3.2.4 インピーダンス法による心拍出量の測定

モリデュスタット単回投与（第 1 日）及び 1 日 1 回又は 1 日 2 回反復投与（第 9 日）により、1 回拍出量に臨床的に意味のある変化はみられなかった。心拍出量及び心係数はいずれの用量でもやや増加したが、プラセボに対する差の 90%CI の下限が 0 を超えていたのは、モリデュスタット 200mg 投与のみであった。心拍出量及び心係数の増加は、心拍数上昇により説明することができる。全末梢血管抵抗の減少傾向に投与量に依存した明白な影響、更にプラセボとの間にも差はみられなかった。この原因は測定値のばらつきにあると思われる（5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.2.4/1～14.2.4/5、14.2.4/6～14.2.4/10、14.2.4/62、14.2.4/68）。

2.7.6.9.2.3.3 探索的バイオマーカー

2.7.6.9.2.3.3.1 フェリチン、トランスフェリン及び鉄

すべてのモリデュスタット投与群で、プラセボ群に比べモリデュスタット反復投与期間中にフェリチンの減少がみられた。モリデュスタット投与前のフェリチンのベースライン値（平均値）は、23.09～44.97μg/L であった。モリデュスタット反復投与終了後（第 10 日及び第 11 日）の最小値は、プラセボ群で 31.62～36.50μg/L であったのに対し、1 日 1 回投与群で 12.11μg/L（150mg）～19.39μg/L（200mg）、1 日 2 回投与群で 13.87μg/L（75mg）～36.81μg/L（50mg）であった。すべてのモリデュスタット投与群においてプラセボ群に対する比の 90%CI の上限が 1 を下回った。

モリデュスタット及びプラセボ投与後にトランスフェリン濃度の上昇がみられた。モリデュスタットのすべての投与群で血清鉄の減少がみられたが、プラセボ群ではばらつきが大きかった。治験薬投与終了後のフォローアップ検査時にはフェリチン、トランスフェリン及び鉄の値は、ベースライン値の付近に戻った。モリデュスタットの 7 日間反復投与によりヘモグロビンに臨床的に意味のある上昇はみられなかったが、フェリチン、トランスフェリン及び鉄の変化は赤血球

産生刺激に起因する可能性がある（5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.3.4/51、14.3.4/53、14.3.4/54、14.3.4/73、14.3.4/74、14.3.4/75）。

2.7.6.9.2.3.3.2 血管作動性ホルモン

モリデュスタット 100、150 及び 200mg の単回投与後及び 1 日 1 回反復投与後に、プラセボに比べ MR-proADM のわずかな上昇がみられた。単回及び反復投与のいずれでも、投与 4 時間後に最高値に達し、約 10 時間後にベースライン値に戻った。モリデュスタット 25、50 及び 75mg の単回投与及び 1 日 2 回反復投与後では、臨床的に意味のある MR-proADM の上昇はみられなかった（5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.2.5/5、14.2.5/10、14.2.5/15）。

モリデュスタット 100 及び 200mg の単回投与及び 1 日 1 回反復投与、並びに 75mg の 1 日 2 回反復投与において、プラセボに比べ投与 4 時間後に cGMP のわずかな上昇がみられた。モリデュスタット 150mg OD、25mg BID 及び 50mg BID では、プラセボとの差の両側 90%CI は 0 を含んでいた。cGMP（平均値）は、投与 24 時間後にベースライン値に戻った（5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.2.5/2、14.2.5/7、14.2.5/12、14.2.5/17、14.2.5/37、14.2.5/46）。

MR-proANP は、1 日 1 回反復投与群でのみ測定した。モリデュスタット 150 及び 200mg の単回投与及び 1 日 1 回反復投与後 2～4 時間にわずかな上昇がみられたが、プラセボとの間に差はみられず、投与後 6～10 時間にベースライン値に戻った（5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.2.5/4、14.2.5/9、14.2.5/14、14.2.5/19、14.2.5/39）。

VEGF にモリデュスタット 25～200mg 単回及び反復経口投与の影響はみられなかった（5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.2.5/1）。

その他の探索的バイオマーカー（PRA、cAMP 及び BNP）に、モリデュスタット投与の影響はみられなかった（5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.2.5/1、14.2.5/3、14.2.5/6、14.2.5/8、14.2.5/11、14.2.5/13、14.2.5/16、14.2.5/18、14.2.5/20）。

2.7.6.9.2.4 安全性の結果

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.9-14 に、治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.9-15 に示す。

全体で 95 例中 52 例（54.7%）に 1 件以上の TEAE が認められた。治験薬と関連のある TEAE は、全体で 36 例（37.9%）に認められた。最も発現頻度の高かった TEAE は頭痛であり、全体で 21 例（22.1%）に認められた。発現割合が 10%を超えた TEAE の「SOC」は、「神経系障害」（主に頭痛）が 25 例（26.3%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 17 例（17.9%）、及び「筋骨格系および結合組織障害」（主に背部痛）が 10 例（10.5%）であった。

モリデュスタットの血管拡張作用を検討するために、血管拡張に起因してよくみられる反応（起立性反応、浮動性めまい、潮紅、錯感覚及び心拍数増加）を注意深く観察した。立位血圧測定時に発現した失神寸前の状態は、モリデュスタット 150 及び 200mg 投与を受けた 2 例において、治験薬投与開始後から第 8 日の反復投与後までの間に認められた。浮動性めまいは 4 例（プラセボ、モリデュスタット 100 及び 150mg OD、25mg BID）で認められた。浮動性めまいは、モリデュスタット投与を受けた被験者では単回投与後に報告され、プラセボ投与を受けた被験者では第 4～6 日に報告された。潮紅は 2 例で認められ、それぞれモリデュスタット 50mg 1 日 2 回投与の第 3 日及び第 4 日に発現した。錯感覚はモリデュスタット 150mg 1 日 1 回投与の 1 例に認められた。洞性頻脈は、モリデュスタット 100mg 反復投与、50 及び 75mg 1 日 2 回投与で、3 例に発現し、100mg 反復投与及び 50mg1 日 2 回投与で発現した洞性頻脈については、治験薬と関連ありと判断された。

死亡及び重篤な TEAE は認められなかった（5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.3.2/1、14.3.2/2）。投与中止に至った TEAE が 4 例に認められた。2 例は治験薬と関連ありと判断され、2 例のうち 1 例がモリデュスタットの投与を受けていた（5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.3.2/3）。

中等度の背部痛及び失神寸前の状態（各 1 例）を除き、すべての TEAE の重症度は軽度であった。すべての TEAE は試験終了までに回復した（5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.3.1/5）。

臨床検査値及び ECG に臨床的に意味のある又は治験薬に関連する変化はみられなかった。

表 2.7.6.9-14 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝95）

MedDRA Primary System Organ Class / Preferred Term	Molidustat OD				Molidustat BID				Total
	Placebo n=13 (100%)	100 mg n=11 (100%)	150 mg n=11 (100%)	200 mg n=11 (100%)	Placebo BID n=12 (100%)	25 mg BID n=11 (100%)	50 mg BID n=15 (100%)	75 mg BID n=11 (100%)	n=95 (100%)
Number of subjects (%) with at least 1 AE	5 (38.5%)	5 (45.5%)	8 (72.7%)	5 (45.5%)	6 (50.0%)	7 (63.6%)	8 (53.3%)	8 (72.7%)	52 (54.7%)
Cardiac disorders／心臓障害		1 (9.1%)	1 (9.1%)				1 (6.7%)	1 (9.1%)	4 (4.2%)
Palpitations／動悸			1 (9.1%)					1 (9.1%)	2 (2.1%)
Sinus tachycardia／洞性頻脈		1 (9.1%)					1 (6.7%)	1 (9.1%)	3 (3.2%)
Ear and labyrinth disorders／耳および迷路障害			1 (9.1%)				1 (6.7%)		2 (2.1%)
Ear pain／耳痛			1 (9.1%)						1 (1.1%)
Tinnitus／耳鳴			1 (9.1%)				1 (6.7%)		2 (2.1%)
Eye disorders／眼障害		1 (9.1%)	1 (9.1%)		1 (8.3%)		1 (6.7%)	1 (9.1%)	5 (5.3%)
Abnormal sensation in eye／眼の異常感							1 (6.7%)		1 (1.1%)
Dry eye／眼乾燥					1 (8.3%)				1 (1.1%)
Eye irritation／眼刺激								1 (9.1%)	1 (1.1%)
Ocular hyperaemia／眼充血			1 (9.1%)					1 (9.1%)	2 (2.1%)
Photophobia／羞明							1 (6.7%)		1 (1.1%)
Photopsia／光視症		1 (9.1%)							1 (1.1%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害		1 (9.1%)			1 (8.3%)	2 (18.2%)	1 (6.7%)	3 (27.3%)	8 (8.4%)
Abdominal pain／腹痛							1 (6.7%)	1 (9.1%)	2 (2.1%)
Dyspepsia／消化不良					1 (8.3%)			3 (27.3%)	4 (4.2%)
Faeces hard／硬便						1 (9.1%)			1 (1.1%)
Nausea／悪心		1 (9.1%)			1 (8.3%)				2 (2.1%)
Proctalgia／肛門周囲痛						1 (9.1%)			1 (1.1%)

表 2.7.6.9-14 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝95）（続き）

MedDRA Primary System Organ Class	Molidustat OD				Molidustat BID				
Preferred Term	Placebo n=13 (100%)	100 mg n=11 (100%)	150 mg n=11 (100%)	200 mg n=11 (100%)	Placebo BID n=12 (100%)	25 mg BID n=11 (100%)	50 mg BID n=15 (100%)	75 mg BID n=11 (100%)	Total n=95 (100%)
General disorders and administration site conditions／一般・全身障害および投与部位の状態	2 (15.4%)		1 (9.1%)	2 (18.2%)	2 (16.7%)	4 (36.4%)	3 (20.0%)	3 (27.3%)	17 (17.9%)
Application site erythema／適用部位紅斑						3 (27.3%)		1 (9.1%)	4 (4.2%)
Application site irritation／適用部位刺激感	1 (7.7%)							2 (18.2%)	3 (3.2%)
Catheter site pain／カテーテル留置部位疼痛						1 (9.1%)		1 (9.1%)	2 (2.1%)
Catheter site phlebitis／カテーテル留置部位静脈炎				1 (9.1%)					1 (1.1%)
Chest discomfort／胸部不快感								1 (9.1%)	1 (1.1%)
Discomfort／不快感							1 (6.7%)		1 (1.1%)
Fatigue／疲労			1 (9.1%)	1 (9.1%)	2 (16.7%)				4 (4.2%)
Feeling hot／熱感	1 (7.7%)						2 (13.3%)		3 (3.2%)
Injection site nerve damage／注射部位神経損傷			1 (9.1%)						1 (1.1%)
Thirst／口渇	1 (7.7%)								1 (1.1%)
Vessel puncture site pain／血管穿刺部位疼痛						1 (9.1%)			1 (1.1%)
Infections and infestations／感染症および寄生虫症		1 (9.1%)							1 (1.1%)
Febrile infection／熱性感染症		1 (9.1%)							1 (1.1%)

表 2.7.6.9-14 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝95）（続き）

MedDRA Primary System Organ Class / Preferred Term	Molidustat OD				Molidustat BID				Total
	Placebo n=13 (100%)	100 mg n=11 (100%)	150 mg n=11 (100%)	200 mg n=11 (100%)	Placebo BID n=12 (100%)	25 mg BID n=11 (100%)	50 mg BID n=15 (100%)	75 mg BID n=11 (100%)	n=95 (100%)
Investigations／臨床検査					1 (8.3%)		1 (6.7%)	2 (18.2%)	4 (4.2%)
Alanine aminotransferase increased／アラニンアミノトランスフェラーゼ増加					1 (8.3%)		1 (6.7%)		2 (2.1%)
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 (8.3%)		1 (6.7%)		2 (2.1%)
Haemoglobin decreased／ヘモグロビン減少								1 (9.1%)	1 (1.1%)
Lipase increased／リパーゼ増加								1 (9.1%)	1 (1.1%)
Metabolism and nutrition disorders／代謝および栄養障害	1 (7.7%)								1 (1.1%)
Polydipsia／多飲症	1 (7.7%)								1 (1.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders／筋骨格系および結合組織障害	1 (7.7%)	1 (9.1%)	2 (18.2%)	1 (9.1%)	1 (8.3%)	1 (9.1%)	3 (20.0%)		10 (10.5%)
Arthralgia／関節痛							1 (6.7%)		1 (1.1%)
Back pain／背部痛	1 (7.7%)	1 (9.1%)	2 (18.2%)	1 (9.1%)	1 (8.3%)				6 (6.3%)
Groin pain／鼠径部痛							1 (6.7%)		1 (1.1%)
Muscle twitching／筋攣縮						1 (9.1%)			1 (1.1%)

表 2.7.6.9-14 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝95）（続き）

MedDRA Primary System Organ Class / Preferred Term	Molidustat OD				Molidustat BID				Total
	Placebo n=13 (100%)	100 mg n=11 (100%)	150 mg n=11 (100%)	200 mg n=11 (100%)	Placebo BID n=12 (100%)	25 mg BID n=11 (100%)	50 mg BID n=15 (100%)	75 mg BID n=11 (100%)	n=95 (100%)
Musculoskeletal pain／筋骨格痛							1 (6.7%)		1 (1.1%)
Myalgia／筋肉痛							1 (6.7%)		1 (1.1%)
Neck pain／頚部痛							1 (6.7%)		1 (1.1%)
Pain in extremity／四肢痛							1 (6.7%)		1 (1.1%)
Nervous system disorders／神経系障害	4 (30.8%)	3 (27.3%)	5 (45.5%)	3 (27.3%)	3 (25.0%)	3 (27.3%)	2 (13.3%)	2 (18.2%)	25 (26.3%)
Dizziness／浮動性めまい		1 (9.1%)	1 (9.1%)			1 (9.1%)			3 (3.2%)
Dizziness postural／体位性めまい	1 (7.7%)								1 (1.1%)
Headache／頭痛	4 (30.8%)	3 (27.3%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	3 (25.0%)	3 (27.3%)	2 (13.3%)	2 (18.2%)	21 (22.1%)
Paraesthesia／錯感覚			1 (9.1%)				1 (6.7%)		2 (2.1%)
Presyncope／失神寸前の状態			1 (9.1%)	1 (9.1%)					2 (2.1%)
Psychiatric disorders／精神障害				1 (9.1%)		1 (9.1%)			2 (2.1%)
Restlessness／落ち着きのなさ						1 (9.1%)			1 (1.1%)
Sleep disorder／睡眠障害				1 (9.1%)					1 (1.1%)
Renal and urinary disorders／腎および尿路障害	1 (7.7%)								1 (1.1%)
Pollakiuria／頻尿	1 (7.7%)								1 (1.1%)

表 2.7.6.9-14 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝95）（続き）

MedDRA Primary System Organ Class / Preferred Term	Molidustat OD				Molidustat BID				Total
	Placebo n=13 (100%)	100 mg n=11 (100%)	150 mg n=11 (100%)	200 mg n=11 (100%)	Placebo BID n=12 (100%)	25 mg BID n=11 (100%)	50 mg BID n=15 (100%)	75 mg BID n=11 (100%)	n=95 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.7%)				3 (25.0%)		1 (6.7%)	3 (27.3%)	8 (8.4%)
Epistaxis／鼻出血							1 (6.7%)	2 (18.2%)	3 (3.2%)
Nasal dryness／鼻乾燥					1 (8.3%)				1 (1.1%)
Nasal obstruction／鼻閉塞								1 (9.1%)	1 (1.1%)
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛					2 (16.7%)				2 (2.1%)
Rhinorrhoea／鼻漏	1 (7.7%)								1 (1.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders／皮膚および皮下組織障害					1 (8.3%)		1 (6.7%)	2 (18.2%)	4 (4.2%)
Dermatitis contact／接触性皮膚炎							1 (6.7%)	1 (9.1%)	2 (2.1%)
Dry skin／皮膚乾燥					1 (8.3%)				1 (1.1%)
Hyperhidrosis／多汗症								1 (9.1%)	1 (1.1%)
Vascular disorders／血管障害							2 (13.3%)		2 (2.1%)
Flushing／潮紅							2 (13.3%)		2 (2.1%)
Peripheral coldness／末梢冷感							1 (6.7%)		1 (1.1%)

Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.3.1/7

表 2.7.6.9-15 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝95）

MedDRA Primary System Organ Class / Preferred Term	Molidustat OD				Molidustat BID				Total
	Placebo n=13 (100%)	100 mg n=11 (100%)	150 mg n=11 (100%)	200 mg n=11 (100%)	Placebo BID n=12 (100%)	25 mg BID n=11 (100%)	50 mg BID n=15 (100%)	75 mg BID n=11 (100%)	n=95 (100%)
Number of subjects (%) with at least 1 AE	4 (30.8%)	3 (27.3%)	7 (63.6%)	4 (36.4%)	2 (16.7%)	5 (45.5%)	6 (40.0%)	5 (45.5%)	36 (37.9%)
Cardiac disorders／心臓障害		1 (9.1%)	1 (9.1%)				1 (6.7%)	1 (9.1%)	4 (4.2%)
Palpitations／動悸			1 (9.1%)					1 (9.1%)	2 (2.1%)
Sinus tachycardia／洞性頻脈		1 (9.1%)					1 (6.7%)		2 (2.1%)
Ear and labyrinth disorders／耳および迷路障害			1 (9.1%)				1 (6.7%)		2 (2.1%)
Ear pain／耳痛			1 (9.1%)						1 (1.1%)
Tinnitus／耳鳴			1 (9.1%)				1 (6.7%)		2 (2.1%)
Eye disorders／眼障害		1 (9.1%)	1 (9.1%)				1 (6.7%)	1 (9.1%)	4 (4.2%)
Abnormal sensation in eye／眼の異常感							1 (6.7%)		1 (1.1%)
Eye irritation／眼刺激								1 (9.1%)	1 (1.1%)
Ocular hyperaemia／眼充血			1 (9.1%)					1 (9.1%)	2 (2.1%)
Photophobia／羞明							1 (6.7%)		1 (1.1%)
Photopsia／光視症		1 (9.1%)							1 (1.1%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害		1 (9.1%)			1 (8.3%)		1 (6.7%)	3 (27.3%)	6 (6.3%)
Abdominal pain／腹痛							1 (6.7%)		1 (1.1%)
Dyspepsia／消化不良					1 (8.3%)			3 (27.3%)	4 (4.2%)
Nausea／悪心		1 (9.1%)			1 (8.3%)				2 (2.1%)

表 2.7.6.9-15 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝95）（続き）

MedDRA Primary System Organ Class / Preferred Term	Placebo n=13 (100%)	Molidustat OD 100 mg n=11 (100%)	Molidustat OD 150 mg n=11 (100%)	Molidustat OD 200 mg n=11 (100%)	Molidustat BID Placebo BID n=12 (100%)	Molidustat BID 25 mg BID n=11 (100%)	Molidustat BID 50 mg BID n=15 (100%)	Molidustat BID 75 mg BID n=11 (100%)	Total n=95 (100%)
General disorders and administration site conditions／一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.7%)		1 (9.1%)	1 (9.1%)			3 (20.0%)		6 (6.3%)
Discomfort／不快感							1 (6.7%)		1 (1.1%)
Fatigue／疲労			1 (9.1%)	1 (9.1%)					2 (2.1%)
Feeling hot／熱感	1 (7.7%)						2 (13.3%)		3 (3.2%)
Thirst／口渇	1 (7.7%)								1 (1.1%)
Investigations／臨床検査					1 (8.3%)		1 (6.7%)		2 (2.1%)
Alanine aminotransferase increased／アラニンアミノトランスフェラーゼ増加					1 (8.3%)		1 (6.7%)		2 (2.1%)
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 (8.3%)		1 (6.7%)		2 (2.1%)
Metabolism and nutrition disorders／代謝および栄養障害	1 (7.7%)								1 (1.1%)
Polydipsia／多飲症	1 (7.7%)								1 (1.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders／筋骨格系および結合組織障害						1 (9.1%)	1 (6.7%)		2 (2.1%)
Muscle twitching／筋攣縮						1 (9.1%)			1 (1.1%)
Myalgia／筋肉痛							1 (6.7%)		1 (1.1%)

表 2.7.6.9-15 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝95）（続き）

MedDRA Primary System Organ Class / Preferred Term	Placebo n=13 (100%)	Molidustat OD 100 mg n=11 (100%)	Molidustat OD 150 mg n=11 (100%)	Molidustat OD 200 mg n=11 (100%)	Placebo BID n=12 (100%)	Molidustat BID 25 mg BID n=11 (100%)	Molidustat BID 50 mg BID n=15 (100%)	Molidustat BID 75 mg BID n=11 (100%)	Total n=95 (100%)
Nervous system disorders／神経系障害	4 (30.8%)	3 (27.3%)	5 (45.5%)	3 (27.3%)	2 (16.7%)	3 (27.3%)	2 (13.3%)	1 (9.1%)	23 (24.2%)
Dizziness／浮動性めまい		1 (9.1%)	1 (9.1%)			1 (9.1%)			3 (3.2%)
Dizziness postural／体位性めまい	1 (7.7%)								1 (1.1%)
Headache／頭痛	4 (30.8%)	3 (27.3%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	2 (16.7%)	2 (18.2%)	2 (13.3%)	1 (9.1%)	18 (18.9%)
Paraesthesia／錯感覚			1 (9.1%)						1 (1.1%)
Presyncope／失神寸前の状態			1 (9.1%)	1 (9.1%)					2 (2.1%)
Psychiatric disorders／精神障害				1 (9.1%)		1 (9.1%)			2 (2.1%)
Restlessness／落ち着きのなさ						1 (9.1%)			1 (1.1%)
Sleep disorder／睡眠障害				1 (9.1%)					1 (1.1%)
Renal and urinary disorders／腎および尿路障害	1 (7.7%)								1 (1.1%)
Pollakiuria／頻尿	1 (7.7%)								1 (1.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.7%)								1 (1.1%)
Rhinorrhoea／鼻漏	1 (7.7%)								1 (1.1%)
Vascular disorders／血管障害							2 (13.3%)		2 (2.1%)
Flushing／潮紅							2 (13.3%)		2 (2.1%)
Peripheral coldness／末梢冷感							1 (6.7%)		1 (1.1%)

Source: 5.3.3.1.4 PH-37541/Table 14.3.1/9

2.7.6.9.3 結論

- 健康被験者に対する、モリデュスタット 100、150 及び 200mg OD 及び 25、50 及び 75mg BID における、単回投与及び 7 日間反復投与した際の忍容性は良好であった。

- EPO C_{max} は単回及び反復投与により投与量に依存して上昇した。モリデュスタット単回投与後のベースライン値に対する比の C_{max} は、2.11（25mg）～6.90（200mg）で、10～16 時間後に最高値に到達した。反復投与後のベースライン値に対する比の $C_{max,md}$ は、プラセボ OD 及び BID で 1.12 及び 1.63 であったのに対し、モリデュスタットの 7 日間、1 日 1 回反復投与では 6.37（100mg OD）～12.56（200mg OD）で、1 日 2 回反復投与では 4.19（25mg BID）～11.51（75mg BID）であった。EPO C_{max} 及び AUC は、モリデュスタット 100～200mg OD では、第 1 日に比べ第 9 日でより高値を示し、25～75mg BID では第 3 日に比べ第 9 日でより高値を示した。血清中 EPO に意味のある蓄積はみられなかった。

- モリデュスタットの 1 日用量が同量では、第 9 日でのベースライン値からの差に基づいて算出した EPO $AUC(0\text{-}24)_{md}$ は、50mg BID（1,207.45IU/L·h）に比べ 100mg OD（1,009.87IU/L·h）で低く、75mg BID（2,098.14IU/L·h）に比べ 150mg OD（2,201.68IU/L·h）で低かった。

- モリデュスタット 100～200mg OD 反復投与及び 25～75mg BID 反復投与により、網状赤血球／赤血球（%）は投与量に依存して上昇し、ベースライン値に対する比は 1 日 1 回投与で 2.23（100mg OD）～2.67（200mg OD）、1 日 2 回投与で 2.05（25mg BID）～2.48（75mg BID）であった。

- 投与期間が 7 日間と短かったことにより、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットに意味のある変化はみられなかった。

- モリデュスタット 100～200mg の単回投与及び 1 日 1 回反復投与により、投与 6 時間後までの 1 分間心拍数はプラセボに比べ投与量に依存して増加する傾向がみられた。1 分間心拍数の増加は単回投与に比べ 7 日間反復投与で大きかったが、プラセボ投与でも第 1 日に比べ第 9 日で高値を示した。

- モリデュスタットの血圧に対する明らかな効果はみられなかった。

- インピーダンス法による心拍出量の測定において、モリデュスタット投与 6 時間後に心拍出量及び心係数の増加がみられたが、これは 1 回拍出量への影響はなく、心拍数上昇により説明できた。プラセボを含むすべての投与群において、全末梢血管抵抗のわずかな減少がみられた。

- 立位血圧測定中（第 1 日及び第 9 日の投与後 2、3、4、5 及び 6 時間並びに第－1 日でのそれぞれの時点）に起立性反応が発現し、投与前日で 6 例、モリデュスタット 50、100、150 及び 200mg の初回投与後で 4 例（各用量ごとに 1 例）に認められた。3 例は TEAE〔軽度の浮動性めまい（100mg）、中等度の失神寸前の状態（150mg）及び軽度の失神寸前の状態（200mg）〕と判断された。モリデュスタット 50mg 単回投与後に起立性反応を発現した 1 例は、消化管感染を併発していた。反復投与期間中又は反復投与後（第 9 日）では、起立性反応は発現しなかった。

- フェリチン及び鉄の連続した低下及びトランスフェリンの上昇から、モリデュスタットによって赤血球産生が刺激されたことが示唆された。

- モリデュスタット 100、150 及び 200mg の単回投与及び 1 日 1 回反復投与 4 時間後に、プラセボに比べ MR-proADM の上昇がみられ、10 時間後にベースライン値に戻った。モリデュスタット 100 及び 200mg の単回投与及び 1 日 1 回反復投与、並びに 75mg の 1 日 2 回反復投与 4 時間後に、プラセボ（1 日 1 回及び 1 日 2 回投与）に比べ cGMP のわずかな上昇がみられた。cGMP は投与 24 時間後にベースライン値に戻った。モリデュスタット 150 及び 200mg の単回投与及び 1 日 1 回反復投与後 2～4 時間に MR-proANP のわずかな上昇傾向がみられたが、プラセボとの差は意味のあるものではなかった。

- PRA、cAMP 及び BNP に対するモリデュスタット単回及び反復投与の影響はみられなかった。

- モリデュスタット 100～200mg OD 反復投与及び 25～75mg BID 反復投与により、VEGF の上昇はみられなかった。

- モリデュスタット 100、150 及び 200mg の単回投与及び 1 日 1 回反復投与、並びに 25、50 及び 75mg の単回投与及び 1 日 2 回反復投与後、モリデュスタットの曝露量は用量に比例して増加した。モリデュスタット 100～200mg OD 反復投与（R_AAUC：1.03～1.07、R_AC_{max}：0.902～1.05）及び 25～75mg BID 反復投与（R_AAUC：0.944～0.990、R_AC_{max}：0.762～0.784）により、血漿中モリデュスタットに意味のある蓄積はみられなかった。

- モリデュスタット 100～200mg OD 反復投与（R_{LIN}：1.01～1.04）及び 25～75mg BID 反復投与（R_{LIN}：0.898～0.940）では、モリデュスタットの薬物動態は時間に対し線形であった。

- 代謝物 M-1 の曝露量は、検討した用量範囲内で投与量に依存して増加した。モリデュスタット 1 日 1 回及び 1 日 2 回反復投与により、血漿中 M-1 に意味のある蓄積はみられなかった。

2.7.6.10 【国外試験】健康被験者を対象とした［^{14}C］標識体によるマスバランス試験：試験 14635（報告書番号 PH-37534）

参照項目：5.3.3.1.5 PH-37534

2.7.6.10.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、［^{14}C］モリデュスタット 25mg 経口液剤を単回経口投与したときの代謝、排泄、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する単施設、非盲検、非無作為化、非対照、マスバランス試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（スイス）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20■年■月■日

最後の被験者の完了日： 20■年■月■日

開発のフェーズ：第Ⅰ相

目的：

主要目的

- ［^{14}C］モリデュスタット 25mg 経口液剤を単回経口投与したときの、治験薬に関連する放射能の尿中及び糞中への累積排泄量及び経時推移の評価
- 血漿中、尿中及び糞中における代謝物パターンの評価、及び可能な場合には代謝物の同定
- 全血中及び血漿中総放射能の測定
- 血漿中モリデュスタット濃度の測定

副次目的

- ［^{14}C］モリデュスタット 25mg 経口液剤を単回経口投与したときの安全性及び忍容性の評価

試験方法：

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

［^{14}C］モリデュスタット 25mg（3.57MBq）を含む経口液剤を単回経口投与した後、血液、尿及び糞を採取し、マスバランス評価及び代謝物プロファイルの検討を行った。

治験薬は一晩（10 時間以上）絶食の後、第 0 日の午前中に［^{14}C］モリデュスタット経口液剤 10mL を経口投与した。

スクリーニングは治験薬投与前 21 日以内に実施した。被験者を実施医療機関に第－1 日（治験薬投与の約 12 時間前）に入院させ、安全性検査を実施したのち、治験薬を第 0 日に投与した。投与した総放射能の累積回収量が 90%を超えた第 10 日（投与 240 時間後）に退院させた。

試験スケジュールは 5.3.3.1.5 PH-37534/Figure 7-1 を参照。

薬物動態評価用試料中のモリデュスタット及び総放射能の定量方法は 5.3.3.1.5 PH-37534/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

［^{14}C］モリデュスタット 25mg（3.57MBq）ポリエチレングリコール（PEG）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

用法・用量

単回経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 45～65 歳で体格指数（BMI）が 18～30kg/m^2 の白人健康男性。その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.1.5 PH-37534/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

モリデュスタット（血漿中）

主要パラメータ：AUC、C_{max}、AUC(0-t_{last})

副次パラメータ：AUC/D、AUC_{norm}、AUC(0-12)、AUC(0-12)/D、AUC(0-12)$_{norm}$、C_{max}/D、$C_{max,norm}$、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT、CL/F、V_z/F

総放射能（血漿中及び全血中）

主要パラメータ：AUC(0-t_{last})、C_{max}

副次パラメータ：AUC(0-12)、AUC(0-12)/D、AUC(0-12)$_{norm}$、C_{max}/D、$C_{max,norm}$、t_{max}

総放射能（尿中及び糞中）

主要パラメータ：$A_{E,ur}$、$A_{E,fec}$、$A_{E,ur+fec}$（尿中及び糞中の合計）

安全性の評価項目：

有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査

被験者数：

目標被験者数：

4 例

設定根拠：

本試験は探索的な試験であるため、正式な統計学的手法による被験者数の設定は行わなかった。過去の経験から、被験者数を 4 例とすることで、本試験の目的を達成できると判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：妥当な薬物動態プロファイルが得られたすべての被験者

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、試験を完了したすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

全血中総放射能に対する血漿中総放射能の幾何平均比（血漿中／全血中）を算出した。AUC(0-t_{last})の幾何平均値について、血漿中総放射能に対する血漿中モリデュスタットの割合を算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬初回投与後から最終投与後 30 日までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.16.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。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。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.10.2 成績

2.7.6.10.2.1 試験対象集団

2.7.6.10.2.1.1 被験者の内訳

同意取得した 14 例のうち 10 例がスクリーニング不適格となった。適格とされた 4 例に［^{14}C］モリデュスタット 25mg を経口投与した。試験を中止した被験者はおらず、全 4 例が試験を完了した（5.3.3.1.5 PH-37534/Table 14.1/3、14.1/4、14.1/5）。

2.7.6.10.2.1.2 解析対象集団

治験薬が投与され、試験を完了した全 4 例を SAF、PKS 及び PPS とした（5.3.3.1.5 PH-37534/Table 14.1/2）。

2.7.6.10.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

被験者の人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.6.10-1 に示す。

表 2.7.6.10-1 人口統計学的及びベースラインの特性（SAF、N＝4）

			Total N=4 (100%)
Sex	Male	N (%)	4 (100%)
Race	White	N (%)	4 (100%)
Age (years)		Arithmetic Mean	54.5
		Range	51-63
Weight (kg)		Arithmetic Mean	80.9
		SD	11.9
		Range	68.4-96.2
Height (cm)		Arithmetic Mean	178
		SD	3.87
		Range	174-183
BMI (kg/m^2)		Arithmetic Mean	25.6
		SD	3.11
		Range	21.8-28.7
Smoking History	Current	N (%)	2 (50%)
Alcohol Use	Abstinent	N (%)	3 (75%)
	Light	N (%)	1 (25%)

SD: standard deviation

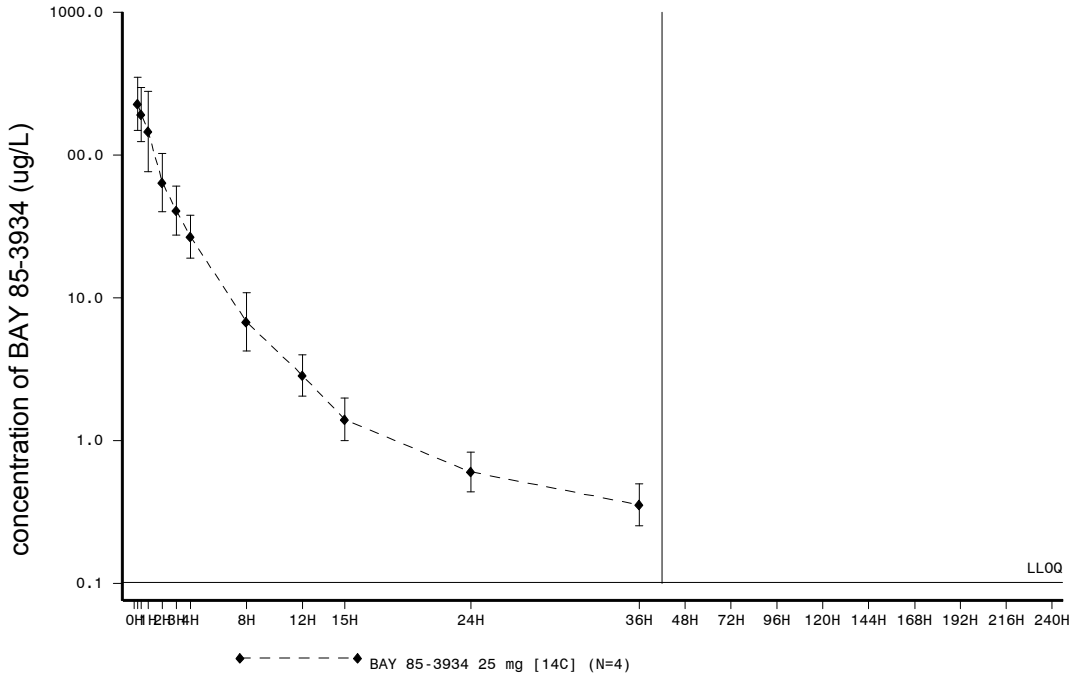
Source: 5.3.3.1.5 PH-37534/Table 14.1/7

2.7.6.10.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.10.2.2.1 血漿中濃度

2.7.6.10.2.2.1.1 モリデュスタット

［^{14}C］モリデュスタット 25mg を経口投与したときの投与 240 時間後までの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.6.10-1 に示す。



BAY 85-3934: Molidustat, LLOQ: lower limit of quantification

Source: 5.3.3.1.5 PH-37534/Figure 14.4/1

図 2.7.6.10-1 [^{14}C] モリデュスタット 25mg を経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝4）

[^{14}C] モリデュスタット 25mg を経口投与したときの血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-2 に示す。

[^{14}C] モリデュスタットを経口投与したとき、モリデュスタットは速やかに吸収され、投与後 0.25～1 時間で C_{max} に到達した。血漿中モリデュスタット濃度は C_{max} 到達後、二相性の消失を示し、$t_{1/2}$（幾何平均値）は 11.5 時間であった。

表 2.7.6.10-2 [^{14}C] モリデュスタット 25mg を経口投与したときの血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）、PKS、N＝4〕

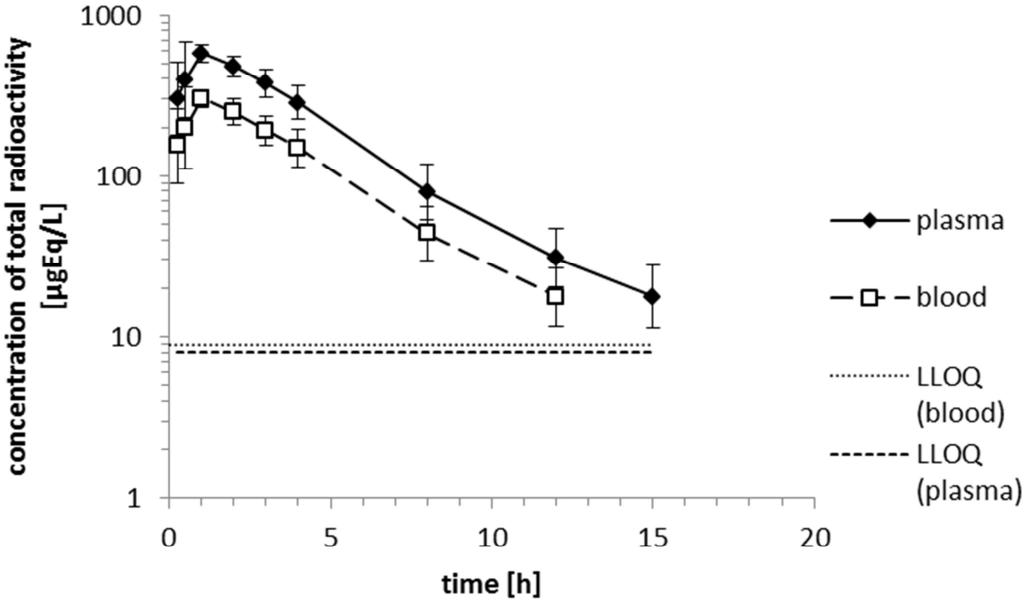
Parameter	Unit	Geo. Mean/%CV (Range)
AUC	μg·h/L	470/33.7 (289-584)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	465/34.7 (282-582)
AUC(0-12)	μg·h/L	443/34.8 (268-554)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.51/39.7 (0.873-2.11)
$AUC(0\text{-}12)_{norm}$	kg·h/L	1.42/40.9 (0.811-2.02)
C_{max}	μg/L	282/21.9 (238-387)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.905/26.0 (0.729-1.29)
t_{max}[a]	h	0.375 (0.250-1.00)
$t_{1/2}$	h	11.5/26.2 (8.74-16.2)
CL/F	L/h	53.2/33.7 (42.8-86.6)
MRT	h	3.71/13.7 (3.14-4.39)
V_z/F	L	884/61.8 (574-2020)

a Median (Range), geo. = geometric

Source: 5.3.3.1.5 PH-37534/Table 14.4/11

2.7.6.10.2.2.1.2 全血中及び血漿中総放射能

［^{14}C］モリデュスタット 25mg を経口投与したときの全血中及び血漿中総放射能濃度の推移を図 2.7.6.10-2 に示す。［^{14}C］モリデュスタット 25mg を経口投与したときの全血中及び血漿中総放射能の薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-3 に示す。



µgEq: µg equivalent to molidustat

Source: 5.3.3.1.5 PH-37534/Figure 9-4

図 2.7.6.10-2 ［^{14}C］モリデュスタット 25mg を経口投与したときの全血中及び血漿中総放射能推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝4）

表 2.7.6.10-3 ［^{14}C］モリデュスタット 25mg を経口投与したときの全血中及び血漿中総放射能の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）、PKS、N＝4〕

Matrix	Parameter	Unit	Geo. Mean/%CV (Range)
PLASMA	AUC(0-t_{last})	µgEq·h/L	2630/23.1 (2090-3590)
	AUC(0-12)	µgEq·h/L	2530/20.4 (2040-3310)
	AUC(0-12)$_{norm}$	kg·h/L	8.13/21.1 (6.98-11.0)
	C_{max}	µgEq/L	577/12.1 (504-650)
	$C_{max,norm}$	kg/L	1.85/20.6 (1.38-2.17)
	t_{max}[a]	h	1.00 (1.00-1.00)
BLOOD	AUC(0-t_{last})	µgEq·h/L	1350/24.7 (1020-1830)
	AUC(0-12)	µgEq·h/L	1330/22.8 (1020-1760)
	AUC(0-12)$_{norm}$	kg·h/L	4.26/21.6 (3.74-5.86)
	C_{max}	µgEq/L	303/13.3 (262-347)
	$C_{max,norm}$	kg/L	0.971/17.3 (0.766-1.16)
	t_{max}[a]	h	1.00 (1.00-1.00)

a Median (Range)

Source: 5.3.3.1.5 PH-37534/Table 14.4/12, 14.4/13

全血中及び血漿中総放射能は、投与 1 時間後に最高値に達した。

総放射能の幾何平均値に基づいて算出した全血中総放射能に対する血漿中総放射能の比は、C_{max} で 1.90、AUC(0-t_{last})で 1.95、AUC(0-12)で 1.90 であり、放射能は主に血球中ではなく血漿中に分布していることが示された。

AUC(0-t_{last})の幾何平均値に基づいて計算すると、モリデュスタット未変化体が血漿中総放射能の 17.7%を占めていたことから、血漿中総放射能の約 82.3%が代謝物に由来していると考えられる（代謝物プロファイルは、4.2.2.4.14 PH-38218 参照）。

モリデュスタット濃度に比べて血漿中総放射能（μgEq 濃度換算）の最高濃度及び曝露量がはるかに大きかったことから、代謝物が循環する放射能の大部分を占めることが示された。

2.7.6.10.2.2.2 尿中及び糞中総放射能

［^{14}C］モリデュスタット 25mg を経口投与したときの総放射能の尿中及び糞中累積排泄率を表 2.7.6.10-4 に示す。

放射能の排泄は速やかであり、投与後 12 時間までの尿中にほとんどの放射能が排泄された（算術平均値、83.4%）。糞中排泄はモリデュスタットの主要な排泄経路ではなかった。全体としては、投与された放射能（算術平均値）の 90.7%（範囲：88.1%～94.2%）が尿中に排泄され、6.27%（範囲：2.85%～8.57%）が糞中に排泄された。放射能の尿中排泄率から、経口投与されたモリデュスタットの少なくとも 91%が腸管から吸収されることが示された。

投与 120 時間後以降には、尿中及び糞中に放射能は検出されなかった。

表 2.7.6.10-4 ［^{14}C］モリデュスタット 25mg を経口投与したときの尿中及び糞中総放射能の累積排泄率〔算術平均値／SD（範囲）、PKS、N＝4〕

Matrix	Parameter	Unit	N	Arithm. mean/Arithm.SD (Range)
URINE	$A_{E,ur}$(0-12)	%	4	83.4/2.73 (79.9-86.4)
	$A_{E,ur}$(0-24)	%	4	88.4/2.58 (85.9-90.9)
	$A_{E,ur}$(0-48)	%	4	90.2/2.78 (87.6-93.7)
	$A_{E,ur}$(0-72)	%	4	90.6/2.78 (88.0-94.1)
	$A_{E,ur}$(0-96)	%	4	90.7/2.76 (88.1-94.2)
	$A_{E,ur}$(0-120)	%	4	90.7/2.75 (88.1-94.2)
FECES	$A_{E,fec}$(0-24)	%	4	0.563/1.13 (0.00-2.25)
	$A_{E,fec}$(0-48)	%	4	4.52/2.92 (0.39-6.88)
	$A_{E,fec}$(0-72)	%	4	5.85/2.58 (2.51-8.30)
	$A_{E,fec}$(0-96)	%	4	6.20/2.72 (2.77-8.40)
	$A_{E,fec}$(0-120)	%	4	6.27/2.73 (2.85-8.57)
URINE + FECES	$A_{E,ur+fec}$(0-24)	%	4	89.0/3.29 (85.9-92.6)
	$A_{E,ur+fec}$(0-48)	%	4	94.8/0.792 (94.0-95.9)
	$A_{E,ur+fec}$(0-72)	%	4	96.4/0.230 (96.2-96.6)
	$A_{E,ur+fec}$(0-96)	%	4	96.9/0.377 (96.4-97.3)
	$A_{E,ur+fec}$(0-120)	%	4	97.0/0.453 (96.5-97.5)

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

2.7.6.10.2.3 安全性の結果

1 例に 3 件の TEAE（腹部不快感、鼓腸及び嘔吐）が発現した。いずれも治験薬との関連はなく、重症度は軽度であり、短期間で回復した（5.3.3.1.5 PH-37534/Table 14.3.1/2、14.3.1/3、14.3.1/4、14.3.1/5）。

死亡、重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE は認められなかった（5.3.3.1.5 PH-37534/Table 14.3.1/1、Section 14.3.2）。

臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に、臨床的に意味のある変化及び所見は認められなかった。

2.7.6.10.3 結論

- ［^{14}C］モリデュスタット 0.96mg と非標識モリデュスタット 24.04mg 含むモリデュスタット経口液剤を単回経口投与したとき、投与後 120 時間までに、放射能の 97.0%が尿中及び糞中に排泄された（尿中：90.7%、糞中：6.27%）。
- 健康男性被験者に［^{14}C］モリデュスタット 25mg 単回経口投与した際の忍容性は良好であった。

2.7.6.11 【国内試験】日本人健康被験者を対象とした単回及び反復経口投与用量漸増試験：試験 15408（報告書番号 PH-37536）

参照項目：5.3.3.1.6 PH-37536

2.7.6.11.1 試験計画の概要

試験の標題：

日本人健康成人男性被験者を対象として、モリデュスタットを単回及び反復経口投与したときの安全性、忍容性、薬力学的作用及び薬物動態を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、群間比較、第Ⅰ相試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（日本）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：第Ⅰ相

目的：

主要目的

- 日本人健康成人男性被験者におけるモリデュスタットの安全性及び忍容性の検討

副次目的

- 日本人健康成人男性被験者におけるモリデュスタットの薬力学的作用の検討
- 日本人健康成人男性被験者におけるモリデュスタット及び代謝物 M-1 の薬物動態の検討

試験方法：

本試験は日本人健康成人男性被験者を対象として、モリデュスタットを単回及び反復経口投与したときの安全性、忍容性、薬力学的作用及び薬物動態を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、群間比較、第Ⅰ相試験である。

試験デザインを下表に示す。

Part	Dose Step	Dose of molidustat
A	1	5 mg od
	2	25 mg od
	3	50 mg od
	4	75 mg od
B	5	100 mg od
	6	125 mg od
	7[a]	150 mg od
	8[a,b]	200 mg od
C	9[a]	50 mg bid
	10[a,b]	75 mg bid
	11[a,b]	100 mg bid

a Dose steps 7 - 11 were optional.

b Dose steps 8, 10, and 11 were not performed.

各ステップにおいて、モリデュスタット又はプラセボを第 0 日に単回投与し、その後 1 日間の休薬後 5 日間（第 2～6 日）の反復投与を 3 パート（パート A、B 及び C）に分けて実施した。各ステップの治験薬投与後に予め規定した判断基準に基づき安全性を評価し、次のステップへの移行の可否を決定した（5.3.3.1.6 PH-37536/Section 7.1.1 を参照）。パート A では 5～75mg の 1 日 1 回投与（od）の 4 ステップ、パート B では 100～150mg の 1 日 1 回投与の 3 ステップ、パート C では 50mg の 1 日 2 回投与（bid）を実施した。モリデュスタット又はプラセボは、パート B 及び C の第 2 日を除き、標準朝食（1 日 2 回投与時には、標準夕食）の摂取 30 分後に投与した。パート B 及び C における第 2 日（反復投与開始日）は、一晩（10 時間以上）絶食後に投与した。試験デザインのオプションステップのうち、ステップ 8（200mg od）、10（75mg bid）及び 11（100mg bid）は実施しなかった。

スクリーニングは治験薬初回投与前4週間以内に実施した。被験者を実施医療機関に第－2日に入院させ、安全性検査を実施したのち、第0日に治験薬を投与し、第8日に治験責任（分担）医師の判断により退院させた。フォローアップ検査は、治験薬最終投与後7±1日目に実施した。

試験スケジュールは5.3.3.1.6　PH-37536/Table 7-7、7-8及び7-9を参照。

薬物動態評価用試料中のモリデュスタット及び代謝物M-1の定量方法は5.3.3.1.6　PH-37536/Section 9.4.1.1を参照。

被験薬：

モリデュスタット錠：5mg即放（IR）錠及び20mg IR錠

用法・用量

用量：5、25、50及び75mg／日（パートA）、100、125及び150mg／日（パートB）、100mg／日（パートC）

第0日：単回経口投与（パートA、B及びC）

第2～6日：1日1回反復経口投与（パートA及びB）、1日2回反復経口投与（パートC）

投与期間

単回投与

反復投与：5日間

対照薬：

プラセボ錠：5mgプラセボ錠及び20mgプラセボ錠

用法・用量

第0日：単回経口投与（パートA、B及びC）

第2～6日：1日1回反復経口投与（パートA及びB）、1日2回反復経口投与（パートC）

投与期間

単回投与

反復投与：5日間

選択・除外基準：

年齢が20～45歳で体格指数が17.6～26.4kg/m^2の日本人健康成人男性。

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.1.6　PH-37536/Section 7.2.1及び7.2.2を参照。

薬物動態の評価項目：

モリデュスタット及び代謝物M-1（N-グルクロン酸抱合体）

主要パラメータ

単回投与（食後）：C_{max}、C_{max}/D、AUC、AUC/D

単回投与（絶食）：C_{max}、t_{max}（パートBおよびCの第2日のみ）

反復投与：$C_{max,ss}$、$C_{max,ss}/D$、$AUC(0-24)_{ss}$、$AUC(0-24)_{ss}/D$（パートAおよびB）

$AUC(0-12)_{ss}$、$AUC(0-12)_{ss}/D$、$AUC(0-12)_{ss,norm}$（パートC）

副次パラメータ

単回投与：$C_{max,norm}$、AUC_{norm}、AUC(0-24)、AUC(0-24)/D、AUC(0-12)、AUC(0-12)/D、$AUC(0-t_{last})$、$t_{1/2}$、t_{max}、MRT、CL/F、V_z/F、$A_{E,ur}$、CL_R

反復投与：$C_{max,ss.norm}$、$AUC(0-24)_{ss,norm}$、$t_{1/2,ss}$、$t_{max,ss}$、MRT_{ss}、CL_{ss}/F、$A_{E,ur,ss}$、$CL_{R,ss}$、R_AAUC、R_AC_{max}、R_{LIN}、metabolic ratio

その他のパラメータ

$\%AUC(t_{last}-\infty)$、points terminal

薬力学的作用の評価項目：

エリスロポエチン（EPO）：C_{max}、$C_{max,ss}$、AUC(0-24)、$AUC(0-24)_{ss}$、t_{max}、$t_{max,ss}$

網状赤血球／赤血球（%）、ヘモグロビン、ヘマトクリット：C_{max}、t_{max}、$AUC(0-t_{last})$

フェリチン、平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）、平均赤血球容積（MCV）、血管内皮増殖因子（VEGF）

安全性の評価項目：

有害事象、バイタルサイン（収縮期血圧及び拡張期血圧、脈拍数）、12 誘導心電図（ECG）、臨床検査

被験者数：

目標被験者数：

合計 132 例：各ステップ 12 例（実薬 9 例、プラセボ 3 例）

設定根拠：

本試験は探索的な試験であるため、統計学的な被験者数の設定は行わなかった。過去の経験から、各ステップの被験者数を 12 例（実薬 9 例、プラセボ 3 例）とすることで、本試験の目的を達成できると判断した。

解析方法：

解析対象集団

薬物動態解析対象集団（PKS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、かつ単回投与後において、少なくとも 1 つの妥当な薬物動態プロファイルが得られたすべての被験者

薬力学解析集団（PDS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、かつベースライン及びベースライン測定後に少なくとも 1 つの薬力学的作用の測定値が得られたすべての被験者

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けたすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

モリデュスタット及び M-1 の血漿中濃度の用量比例性は、AUC(0-12)/D、AUC(0-24)/D、AUC/D、C_{max}/D、AUC_{norm}、$C_{max,norm}$、$AUC(0-24)_{ss}/D$、$C_{max,ss}/D$、$AUC(0-24)_{ss,norm}$ 及び $C_{max,ss,norm}$ の対数変換値を用い投与日、投与群並びに投与群及び投与日の交互作用を固定効果、投与群内の被験者をランダム効果とする分散分析（ANOVA）により解析した。薬物動態パラメータの比とその両側 90%信頼区間（CI）により、投与群間及び投与日間の比較を行った。

パート B 及び C について、上記と同様の ANOVA を行い、第 2 日と第 0 日の薬物動態パラメータの比とその両側 90%CI により、C_{max} への食事の影響を検討した。

薬力学的作用の解析

血漿中又は血清中の薬力学的作用の測定値の経時変化、薬力学パラメータの絶対値、ベースライン値からの差及びベースライン値に対する比により解析した。EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)については、対数変換値を用いて、薬物動態と同様の ANOVA により解析した。フェリチンについては、投与群並びに投与群及び測定時点を固定効果、被験者をランダム効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）により解析し、点推定値とその両側 90%信頼区間（CI）を求めた。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬の投与開始後から最終投与 7 日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.15.1 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.11.2 成績

2.7.6.11.2.1 試験対象集団

2.7.6.11.2.1.1 被験者の内訳

同意取得した 250 例のうち、154 例（61.6%）はスクリーニング不適格とされた。残りの 96 例が無作為割付けされ、治験薬を投与され、試験を完了した（5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.1/1、14.1/3、14.1/4）。

2.7.6.11.2.1.2 解析対象集団

無作為割付けされた 96 例全例を SAF、PKS 及び PDS とした（5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.1/2）。

2.7.6.11.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

被験者の人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.6.11-1 に示す。

表 2.7.6.11-1 人口統計学的及びベースラインの特性（SAF、N＝96）

	Molidustat								Placebo	Total
	5 mg od N=9 (100%)	25 mg od N=9 (100%)	50 mg od N=9 (100%)	75 mg od N=9 (100%)	100 mg od N=9 (100%)	125 mg od N=9 (100%)	150 mg od N=9 (100%)	50 mg bid N=9 (100%)	N=24 (100%)	N=96 (100%)
Sex										
Male	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	24 (100%)	96 (100%)
Race										
Asian	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	24 (100%)	96 (100%)
Ethnicity										
Not Hispanic or Latino	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	24 (100%)	96 (100%)
Age (years)										
Mean/SD	27.3 / 6.3	23.6 / 3.3	23.9 / 3.4	28.8 / 7.6	28.7 / 6.2	24.3 / 5.3	24.1 / 5.8	24.2 / 4.5	25.7 / 5.3	25.6 / 5.5
Median	26.0	22.0	22.0	26.0	26.0	22.0	20.0	22.0	24.0	24.0
Range	20 - 41	21 - 32	21 - 31	20 - 44	24 - 42	21 - 38	20 - 35	20 - 32	20 - 41	20 - 44
Weight (kg)										
Mean/SD	64.08/6.88	63.46/8.44	59.92/5.80	63.54/8.32	64.01/8.95	63.49/8.95	62.27/3.63	61.30/5.50	63.78/7.52	63.01/7.15
Median	63.70	64.00	57.60	61.60	61.20	60.00	62.00	60.10	64.10	61.15
Range	54.3-72.5	51.0-72.7	52.9-71.5	54.7-82.6	53.3-83.8	52.7-75.9	57.4-69.4	52.4-73.4	50.9-82.0	50.9-83.8
Height (cm)										
Mean/SD	170.37/2.89	169.01/5.32	168.68/6.82	172.67/4.90	170.19/9.42	171.31/4.27	169.21/3.99	173.24/6.33	172.10/6.03	170.96/5.82
Median	169.90	167.30	168.90	172.10	169.30	171.70	168.40	175.80	172.35	171.50
Range	166.8-174.1	162.9-178.6	160.5-178.7	166.3-181.5	159.3-185.2	165.6-177.7	163.9-177.0	163.4-183.7	159.8-181.9	159.3-185.2
Body Mass Index (kg/m^2)										
Mean/SD	22.04/2.03	22.16/2.35	21.04/1.75	21.28/2.08	22.06/1.65	21.61/2.66	21.79/1.40	20.42/1.31	21.51/2.18	21.54/1.99
Median	21.30	22.10	21.10	21.60	21.60	21.60	21.90	20.20	21.85	21.50
Range	19.3-25.4	18.8-25.9	18.0-23.0	17.6-25.1	20.1-24.4	17.6-25.3	19.4-24.1	18.7-22.7	18.4-25.5	17.6-25.9
History of cigarette smoking										
Never	4 (44.4%)	3 (33.3%)	3 (33.3%)	3 (33.3%)	4 (44.4%)	6 (66.7%)	5 (55.6%)	3 (33.3%)	11 (45.8%)	42 (43.8%)
Former	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)	3 (33.3%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)	0	2 (8.3%)	14 (14.6%)
Current	4 (44.4%)	5 (55.6%)	4 (44.4%)	4 (44.4%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)	6 (66.7%)	11 (45.8%)	40 (41.7%)
Other tobacco history										
Never	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	24 (100%)	96 (100%)
Alcohol use										
Abstinent	2 (22.2%)	5 (55.6%)	5 (55.6%)	6 (66.7%)	6 (66.7%)	5 (55.6%)	4 (44.4%)	2 (22.2%)	11 (45.8%)	46 (47.9%)
Light	7 (77.8%)	4 (44.4%)	4 (44.4%)	3 (33.3%)	3 (33.3%)	4 (44.4%)	5 (55.6%)	7 (77.8%)	13 (54.2%)	50 (52.1%)

SD: standard deviation

Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.1/8

2.7.6.11.2.2 薬物動態の結果

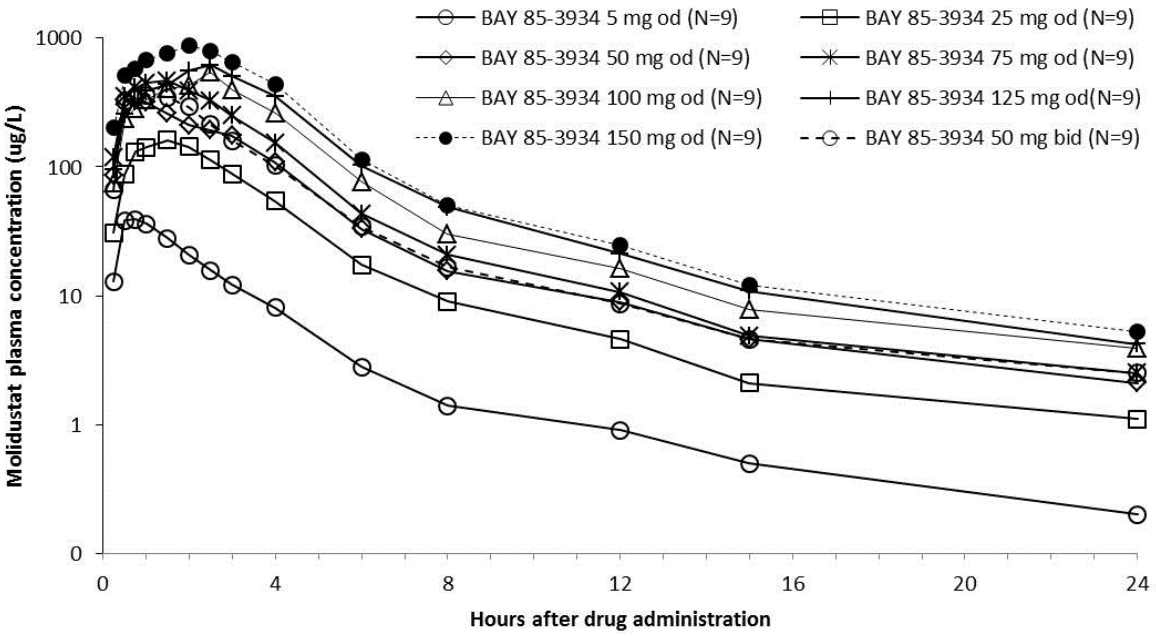
2.7.6.11.2.2.1 血漿中濃度

2.7.6.11.2.2.1.1 モリデュスタット

単回投与

モリデュスタットを食後に単回経口投与したときの投与 24 時間後までの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.6.11-1 に示す。

モリデュスタットは速やかに吸収され、単回投与後の血漿中濃度は投与量に依存して上昇した。



BAY 85-3934: Molidustat

Note: the LLOQ is 0.1 µg/L

Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Figure 9-18

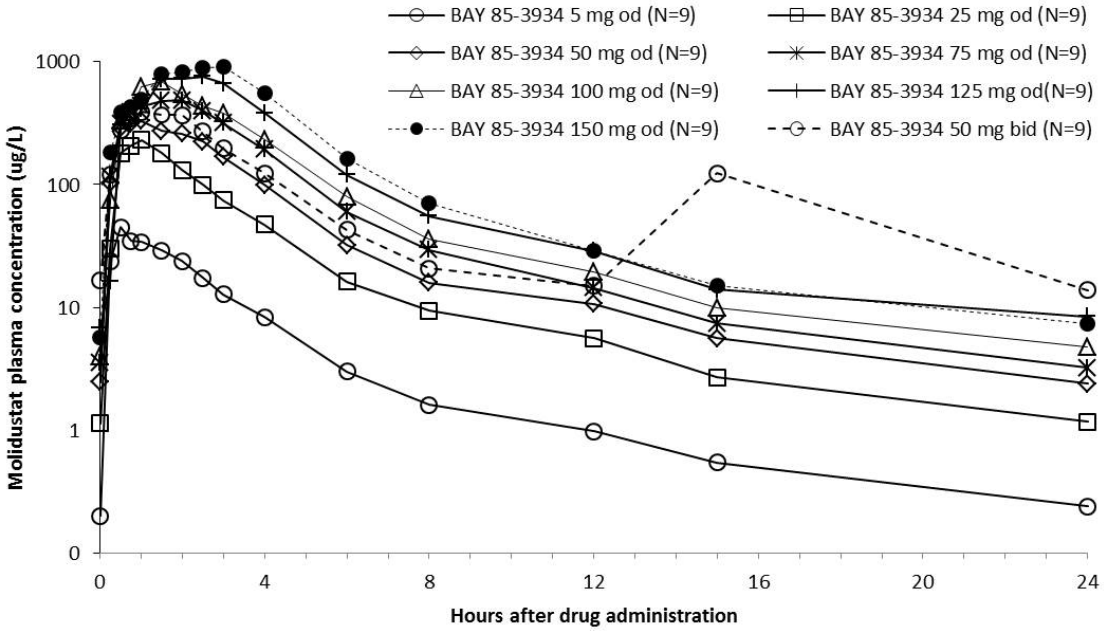
図 2.7.6.11-1 モリデュスタットを食後に単回経口投与したときの投与 24 時間後までの血漿中モリデュスタット濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値、PKS、N＝72）

食事の影響については、パート B 及び C の第 0 日と第 2 日（反復投与の投与開始日）を比較することにより検討した。血漿中モリデュスタット濃度推移の幾何平均値の比較から、絶食下で投与したモリデュスタットは、食後投与に比べより速く吸収され、最高血漿中濃度はより高値を示した（5.3.3.1.6 PH-37536/Figure 9-21、9-22）。

反復投与

モリデュスタットを食後に 5 日間反復経口投与したとき（第 6 日）の血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.6.11-2 に示す。

単回投与と反復投与後の血漿中モリデュスタット濃度は、同様の推移を示した（ただし、50mg bid の場合は除く）。



BAY 85-3934: Molidustat

Note: the LLOQ is 0.1 µg/L

Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Figure 9-20

図 2.7.6.11-2 モリデュスタットを食後に 5 日間反復経口投与したとき（第 6 日）の血漿中モリデュスタット濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値、PKS、N＝72）

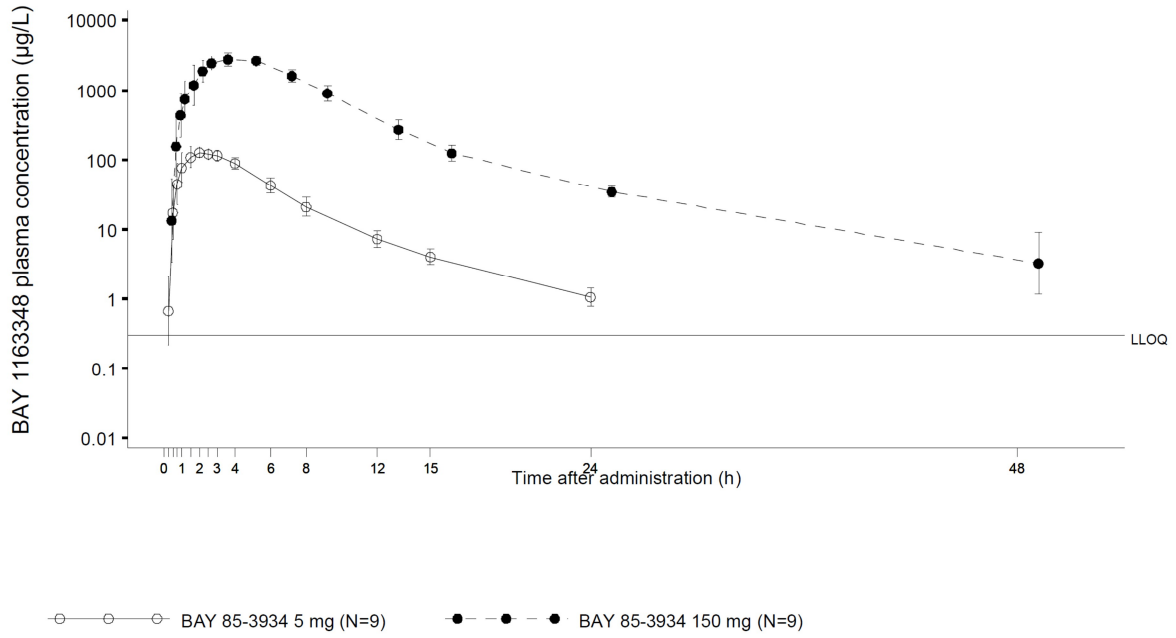
2.7.6.11.2.2.1.2 M-1

モリデュスタット投与後の血漿中 M-1 濃度は、5 及び 150mg 投与時において検討した。

単回投与後の血漿中 M-1 濃度推移を、第 0 日食後投与時及び第 2 日絶食下投与時に検討した。反復投与後の血漿中 M-1 濃度推移を第 6 日から検討した。

食後に単回投与したときの血漿中 M-1 濃度推移を図 2.7.6.11-3 に、5 日間の反復投与後の血漿中 M-1 濃度推移を図 2.7.6.11-4 に示す。絶食下投与時の血漿中 M-1 濃度推移は、5.3.3.1.6 PH-37536/Figure 9-25 を参照。

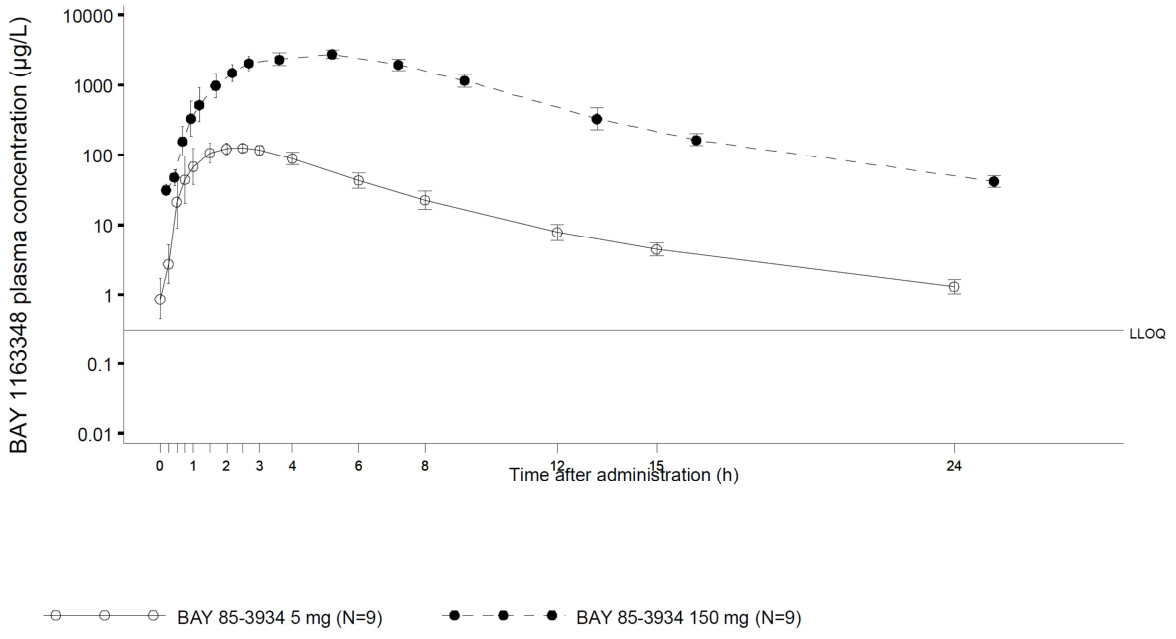
モリデュスタット 5 及び 150mg を単回投与したときの M-1 の生成は、食後投与及び絶食下投与のいずれの場合も速やかであった。150mg の単回投与の場合、投与 3 時間後に最高血漿中濃度に到達し、反復投与後では 4 時間後に最高血漿中濃度に到達した。いずれの投与量においても、単回及び反復投与後の血漿中 M-1 濃度推移は、同様であった。



BAY 85-3934: Molidustat, BAY 1163348: M-1, LLOQ: lower limit of quantification

Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Figure 14.4/1

図 2.7.6.11-3 モリデュスタット 5 及び 150mg を食後に単回投与したとき（第 0 日）の血漿中 M-1 濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝18）



BAY 85-3934: Molidustat, BAY 1163348: M-1

Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Figure 14.4/2

図 2.7.6.11-4 モリデュスタット 5 及び 150mg を食後に反復投与したとき（第 6 日）の血漿中 M-1 濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝18）

2.7.6.11.2.2.2 薬物動態パラメータ

2.7.6.11.2.2.2.1 モリデュスタット

単回投与

モリデュスタットを食後に単回投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータを表2.7.6.11-2に示す。

食後に単回投与したとき、モリデュスタットの AUC（幾何平均値、以下同様）は投与量に依存して増加した。AUC/D 及び AUC_{norm} は同様の値を示した。C_{max} は投与量に依存して上昇し、C_{max}/D 及び $C_{max,norm}$ は同様の値を示した。いずれの投与量においても、吸収は速やかで t_{max}（中央値）は、0.5～2.0 時間であった。25～150mg 投与後の $t_{1/2}$ は、投与量に依存せず 7.05～9.69 時間であった。5mg 投与後の $t_{1/2}$ が 5.57 時間と他の投与量と比べて短くなったのは、血漿中濃度が定量下限値未満により速く達したため、正確な $t_{1/2}$ の算出ができなかったことによる。

尿中にはモリデュスタット投与量の 3.4%～6.1%が排泄され、未変化体での腎排泄量はわずかであることが示された。

表 2.7.6.11-2 モリデュスタットを食後に単回投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／CV%（範囲）、PKS、N＝72〕

Parameter	Unit	Molidustat							
		5 mg od n=9	25 mg od n=9	50 mg od n=9	75 mg od n=9	100 mg od n=9	125 mg od n=9	150 mg od n=9	50 mg bid[a] n=9
AUC	µg·h/L	112/11.6 (95.5-142)	614/19.4 (472-792)	1230/11.2 (1040-1457)	1710/23.0 (1360-2760)	2510/20.8 (2040-3910)	3020/21.7 (2130-3940)	3780/17.6 (2720-4690)	1340/19.2 (1050-1850)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	111/12.1 (94.7-141)	608/19.5 (461-786)	1222/11.5 (1020-1450)	1700/23.0 (1350-2740)	2500/21.0 (2030-3880)	3000/22.2 (2100-3930)	3750/18.2 (2640-4680)	1330/19.0 (1040-1840)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.43/12.8 (1.19-1.73)	1.55/18.7 (1.13-2.03)	1.47/9.73 (1.19-1.68)	1.44/18.9 (1.16-2.01)	1.60/19.6 (1.17-2.08)	1.52/12.4 (1.30-1.83)	1.57/18.2 (1.17-1.98)	1.64/22.0 (1.27-2.38)
AUC/D	h/L·10^{-3}	22.4/11.6 (19.1-28.4)	24.6/19.4 (18.9-31.7)	24.6/11.2 (20.8-29.1)	22.9/23.0 (18.1-36.8)	25.1/20.8 (20.4-39.1)	24.2/21.7 (17.1-31.5)	25.2/17.6 (18.1-31.3)	26.9/19.2 (21.0-37.0)
C_{max}	µg/L	57.7/28.5 (39.9-85.2)	226/28.0 (139-339)	511/45.9 (256-890)	640/32.5 (370-993)	988/49.2 (462-1920)	1100/27.9 (779-1610)	1220/21.4 (789-1670)	622/46.7 (373-1350)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.736/28.8 (0.459-1.12)	0.570/32.3 (0.351-0.965)	0.610/48.4 (0.293-1.08)	0.538/38.1 (0.294-1.09)	0.628/49.6 (0.286-1.18)	0.556/25.7 (0.422-0.876)	0.508/20.4 (0.341-0.675)	0.760/45.3 (0.452-1.42)
C_{max}/D	1/L·10^{-3}	11.6/28.5 (8.0-17.0)	9.05/28.0 (5.6-13.6)	10.2/45.9 (5.1-17.8)	8.53/32.5 (4.9-13.2)	9.88/49.2 (4.6-19.2)	8.83/27.9 (6.2-12.9)	8.16/21.4 (5.3-11.2)	12.4/46.7 (7.5-27.1)
t_{max}[b]	h	0.500 (0.500-1.50)	1.00 (0.500-2.50)	0.500 (0.500-3.00)	0.750 (0.500-1.50)	2.00 (0.500-4.00)	1.50 (0.500-4.00)	2.00 (0.250-4.00)	1.00 (0.500-2.00)
$t_{1/2}$	h	5.57/24.0 (4.41-10.0)	8.80/38.5 (4.68-13.6)	9.46/24.2 (6.91-15.1)	9.69/35.8 (4.39-13.4)	7.05/41.8 (3.96-13.6)	9.41/39.3 (5.91-17.4)	8.75/25.0 (6.29-14.9)	8.06/26.6 (5.23-10.8)
MRT	h	3.47/10.4 (3.14-4.35)	4.16/13.5 (3.44-5.02)	4.18/21.4 (3.51-6.50)	3.91/15.4 (3.34-5.26)	3.91/25.5 (3.01-6.44)	4.49/21.9 (3.04-6.36)	4.17/12.6 (3.28-4.81)	3.92/13.9 (3.31-4.85)
V_z/F	L	358/31.4 (224-724)	517/50.9 (222-883)	555/31.0 (386-1050)	612/33.7 (349-938)	405/61.3 (176-948)	562/54.9 (315-1470)	501/31.7 (348-745)	433/34.7 (246-615)
CL/F	L/h	44.6/11.6 (35.2-52.4)	40.7/19.4 (31.6-53.0)	40.7/11.2 (34.3-48.1)	43.8/23.0 (27.2-55.2)	39.8/20.8 (25.6-48.9)	41.4/21.7 (31.7-58.6)	39.7/17.6 (32.0-55.2)	37.2/19.2 (27.1-47.6)
$A_{E,ur}$[c]	µg	171±129 (61.8-474)	NA	NA	NA	NA	NA	9100±4460 (4070-18200)	NA
CL_R	L/h	1.24/79.4 (0.493-4.09)	NA	NA	NA	NA	NA	2.17/46.4 (1.11-4.88)	NA

NA=not applicable

a Treatment was given bid in multiple dose phase, but only as single dose on d0

b Median (range), c arithmetic mean±SD (range)

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

モリデュスタットを絶食下で単回投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-3 に示す。

t_{max}（中央値）は食後投与の 0.5～2 時間に比べ絶食下投与では 0.5～0.75 時間で、吸収はより速やかであった。C_{max}（幾何平均値）は食後投与の 57.7～1220μg/L に比べ絶食下投与では 697～2850μg/L と高かった。

表 2.7.6.11-3 モリデュスタットを絶食下で単回投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／CV%（範囲）、N＝36〕

Parameter	Unit	Molidustat 100 mg od n=9	Molidustat 125 mg od n=9	Molidustat 150 mg od n=9	Molidustat 50 mg bid[a] n=9
C_{max}	μg/L	1300 / 38.8 (750 - 2010)	1560 / 56.7 (800 - 3210)	2850 / 76.5 (879 - 9350)	697 / 62.5 (284 - 1450)
t_{max}[b]	h	0.750 (0.500 - 3.00)	0.500 (0.250 - 3.00)	0.500 (0.250 - 3.00)	0.500 (0.250 - 3.00)

a Treatment was given bid in multiple dose phase, but only as single dose on 0d
b Median (range)

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

反復投与

モリデュスタットを食後に 5 日間反復投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-4 に示す。

血漿中濃度は単回投与時と反復投与の最終回投与時で同様であった。更に、トラフ濃度は試験期間中に変化しなかったことから、早期に定常状態に到達し、薬物動態パラメータを算出した第 6 日には、既に定常状態にあると考えられる（5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.4/1）。

5 日間反復投与後の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は、75mg まで投与量に依存して上昇した。$C_{max,ss}/D$ 及び $C_{max,ss,norm}$ は、投与量に依存せず同様の値を示した。50mg bid 投与時と 100mg od 投与時の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ は同様の値を示した。

反復投与後の $t_{1/2,ss}$ は、6.20～8.26 時間であった。50mg bid 投与時の $t_{1/2,ss}$ が 4.27 時間と短かったのは、1 日 2 回投与であるため $t_{1/2,ss}$ を算出する終末相での定量下限を上回る血漿中濃度データが限られたことによると思われる。

反復投与後のモリデュスタットの尿中排泄率は、モリデュスタット投与量の 4.2%～4.9%で、未変化体での腎排泄量はわずかであることが示された。

反復投与後の蓄積を表す R_AC_{max} は、投与量により大きくばらついたが（79%～141%）、R_AAUC については 103%～121%の範囲であった。モリデュスタット 150mg od 投与までは、投与量と蓄積率との間に明確な関連性はみられなかった。R_{LIN} は、101%～118%の範囲にあり、モリデュスタットの薬物動態は時間に対し線形であることが示された。

表 2.7.6.11-4 モリデュスタットを食後に 5 日間反復投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／CV%（範囲）、PKS、N＝72〕

Parameter	Unit	Molidustat							
		5 mg od n=9	25 mg od n=9	50 mg od n=9	75 mg od n=9	100 mg od n=9	125 mg od n=9	150 mg od n=9	50 mg bid[c] n=9
$AUC(0\text{-}24^{c})_{ss}$	µg·h/L	120/11.9 (101-153)	657/19.6 (524-869)	1260/16.0 (974-1560)	2030/28.3 (1350-3350)	2530/21.5 (1950-3830)	3140/22.1 (2100-4300)	4030/13.3 (3150-4810)	1370/21.6 (987-1970)
$AUC(0\text{-}24^{c})_{ss,norm}$	kg·h/L	1.52/12.5 (1.27-1.89)	1.65/19.2 (1.11-2.07)	1.51/10.2 (1.29-1.85)	1.71/27.0 (1.15-2.44)	1.61/24.1 (1.21-2.39)	1.58/16.4 (1.19-1.91)	1.67/14.0 (1.36-2.23)	1.67/25.2 (1.24-2.49)
$AUC(0\text{-}24^{c})_{ss}/D$	$h/L \cdot 10^{-3}$	23.9/11.9 (20.3-30.6)	26.3/19.6 (21.0-34.8)	25.2/16.0 (19.5-31.3)	27.0/28.3 (18.0-44.6)	25.3/21.5 (19.5-38.3)	25.1/22.1 (16.8-34.4)	26.9/13.3 (21.0-32.1)	27.4/21.6 (19.7-39.3)
$C_{max,ss}$	µg/L	55.6/50.6 (35.1-138)	319/40.0 (209-558)	606/31.4 (423-1020)	698/41.2 (436-1350)	1008/55.5 (441-2810)	953/29.5 (553-1390)	1150/14.0 (889-1410)	490/31.7 (328-925)
$C_{max,ss,norm}$	kg/L	0.709/ 51.6 (0.404-1.78)	0.804/ 42.5 (0.450-1.62)	0.723/ 32.7 (0.508-1.21)	0.588/ 41.0 (0.346-1.05)	0.640/ 52.8 (0.273-1.50)	0.480/ 24.2 (0.336-0.710)	0.477/ 12.1 (0.384-0.545)	0.598/ 35.6 (0.398-1.17)
$C_{max,ss}/D$	$1/L \cdot 10^{-3}$	11.1/50.6 (7.0-27.6)	12.8/40.0 (8.4-22.3)	12.1/31.4 (8.5-20.4)	9.31/41.2 (5.8-18.0)	10.1/55.5 (4.4-28.1)	7.63/29.5 (4.4-11.1)	7.68/14.0 (5.9-9.4)	9.79/31.7 (6.6-18.5)
$t_{max,ss}$[a]	h	0.500 (0.250-2.00)	1.00 (0.500-2.50)	0.75 (0.500-2.50)	2.00 (0.500-2.00)	1.50 (0.500-3.00)	2.00 (0.500-2.50)	2.50 (2.00-3.00)	1.50 (0.500-2.00)
$t_{1/2,ss}$	h	6.25/37.4 (4.18-14.9)	6.20/54.1 (3.10-16.3)	7.87/66.0 (3.99-22.7)	6.52/32.1 [4.21-12.1]	7.45/30.0 (5.72-14.9)	8.26/42.4 (4.51-13.6)	6.90/25.8 (4.89-10.7)	4.27/24.9 (3.24-7.16)
MRT_{ss}	h	3.60/18.8 (2.86-5.32)	3.74/17.7 (2.71-4.47)	4.07/25.0 (2.77-6.08)	3.71/21.9 (2.72-5.19)	4.01/30.0 (2.90-7.98)	4.97/17.0 (4.08-7.37)	4.31/13.2 (3.61-5.61)	3.59/14.7 (2.90-4.56)
CL_{ss}/F	L/h	41.8/11.9 (32.6-49.3)	38.1/19.6 (28.8-47.7)	39.7/16.0 (32.0-51.4)	37.0/28.3 (22.4-55.7)	39.5/21.5 (26.1-51.2)	39.8/22.1 (29.1-59.5)	37.2/13.3 (31.2-47.7)	36.5/21.6 (25.4-50.6)
R_AAUC[b]	%	108/8.03 (97.6-130) [103-114]	110/7.75 (97.0-121) [104-115]	105/13.7 (87.6-131) [97.0-115]	121/11.3 (101-140) [113-130]	103/9.28 (92.4-127) [96.8-109]	106/13.0 (86.1-124) [98.2-115]	109/9.29 (95.8-128) [103-115]	109/12.1 (90.1-137) [101-117]
R_AC_{max}[b]	%	96.3/28.8 (69.7-190) [80.9-115]	141/55.8 (69.4-401) [102-195]	119/36.0 (74.9-224) [95.5-147]	109/23.9 (84.5-178) [94.3-126]	102/43.7 (48.3-243) [78.7-132]	86.4/42.8 (38.3-146) [67.0-111]	94. 0/17.2 (74.1-122) [84.6-105]	78.7/37.5 (36.0-109) [62.9-98.6]
R_{Lin}[b]	%	107/7.15 (96.4-124) [102-111]	107/8.08 (94.0-119) [102-112]	103/12.7 (85.3-124) [94.8-111]	118/11.4 (98.9-137) [110-127]	101/9.45 (90.7-125) [94.9-107]	104/13.1 (84.2-122) [95.9-113]	107/8.81 (94.5-125) [101-113]	102/12.0 (84.8-128) [94.6-110]
$A_{E,ur,ss}$[d,e]	µg	211/145 (69.8-491)	NA	NA	NA	NA	NA	7320/4700 (1030-14700)	NA
$CL_{R,ss}$[e]	L/h	1.43/86.2 (0.537-4.10)	NA	NA	NA	NA	NA	1.38/115 (0.250-3.73)	NA

NA=not applicable; ss=at steady state
a Median (range)
b 90% confidence interval in brackets
c For the treatment 50 mg bid: AUC(0-12) instead of AUC(0-24). The first dosing interval 1-12h was used for calculation of PK parameter following 50 mg bid.
d arithmetic mean/SD (range)
e d6
Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.4/5, 14.4/6

2.7.6.11.2.2.2.2 M-1

モリデュスタット5及び150mgを単回投与したとき、及び1日1回5日間反復投与したときのM-1の薬物動態パラメータを、表 2.7.6.11-5に示す。

モリデュスタットの代謝は速やかで、M-1のt_{max}（中央値）は、2.00時間（5mg 単回投与）～4.00時間（150mg od反復投与）であった。

単回投与後の M-1 の AUC は、投与量に応じた増加を示した。M-1 の AUC/D は 84.7h/L×10^{-3}（5mg）から 74.8h/L×10^{-3}（150mg）、C_{max}/D は 12.6/L×10^{-3}（150mg）から 17.3/L×10^{-3}（5mg）であった。M-1の生成に食事の有無は影響しなかった。

150mg od 反復投与後の定常状態においては、M-1 の曝露量（AUC）は単回投与と同様であった（反復投与：18,000μg･h/L、単回投与：17,500μg･h/L）。

AUC に基づいて算出した metabolic ratio（M-1／モリデュスタット）は、2.9～3.8 で、モリデュスタットの血漿中曝露量に比べM-1の曝露量が大きいことが示された。

M-1は血漿中から速やかに消失した。$t_{1/2}$は 4.43 及び 6.81 時間であった。単回投与の場合、モリデュスタット投与量の83.9%（5mg od）及び102%（150mg od）がM-1として尿中に排泄され、反復投与の場合69.3%（5mg od）及び102%（150mg od）がM-1として、尿中に排泄された。このことから、M-1 への代謝及びそれに続く尿中への排泄がモリデュスタットの主消失経路であることが示された。

5mg od 及び 150mg od を 5 日間反復投与したときの M-1 の蓄積率（R_AAUC：102%及び 105%、R_AC_{max}：101%及び 97%）から、血漿中に M-1 は蓄積しないことが示された。R_{LIN}が、それぞれ101%（5mg od）及び103%（150mg od）であり、M-1の薬物動態は時間に対して線形であることが示された。

表 2.7.6.11-5 モリデュスタットを単回及び反復投与後の M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／CV%（範囲）、PKS、N＝18〕

Single dose on 0d (fed state) and, where indicated, on 2d[c] (fasted state)				Multiple dosing on 6d (fed state)		
Parameter	**Unit**	**Molidustat 5 mg n=9**	**Molidustat 150 mg n=9**	**Parameter**	**Molidustat 5 mg od n=9**	**Molidustat 150 mg od n=9**
AUC	µg·h/L	661 / 14.3 (497-798)	17500 / 11.9 (14700-21200)	$AUC(0\text{-}24)_{ss}$	664 / 14.4 (518-792)	18000 / 10.5 (15600-20500)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	µg·h/L	653 / 14.3 (493-791)	17400 / 11.7 (14600-21100)			
AUC_{norm}	kg·h/L	5.40 / 18.2 (4.35-7.39)	4.65 / 11.4 (3.88-5.33)	$AUC_{norm,ss}$	5.43 / 16.8 (4.20-7.13)	4.79 / 11.6 (4.05-5.43)
AUC/D	$h/L\cdot10^{-3}$	84.7 / 14.3 (63.7-102)	74.8 / 11.9 (62.6-90.6)	AUC_{ss}/D	85.2 / 14.4 (66.4-102)	77.1 / 10.5 (66.9-87.7)
C_{max}	µg/L	135 / 17.2 (86.2-148)	2950 / 15.9 (2440-3700)	$C_{max,ss}$	136 / 16.2 (102-181)	2850 / 14.2 (2380-3770)
C_{max} (d2)	µg/L		2950 / 12.2 (2380-3730)			
$C_{max,norm}$	kg/L	1.10 / 16.0 (0.798-1.36)	0.785 / 15.3 (0.632-1.03)	$C_{max,norm,ss}$	1.11 / 17.2 (0.919-1.50)	0.758 / 11.3 (0.655-0.925)
C_{max}/D	$1/L\cdot10^{-3}$	17.3 / 17.2 (11.0-18.9)	12.6 / 15.9 (10.4-15.8)	$C_{max,ss}/D$	17.5 / 16.2 (13.0-23.2)	12.2 / 14.2 (10.2-16.1)
t_{max}[a]	H	2.00 (1.50-3.00)	3.00 (2.50-4.00)	$t_{max,ss}$[a]	2.50 (1.00-3.00)	4.00 (3.00-4.00)
t_{max}[a](d2)	h		3.00 (1.50-4.00)			
$t_{1/2}$	h	4.43 / 19.6 (3.48-6.63)	6.81 / 24.4 (4.86-10.3)	$t_{1/2,ss}$	5.32 / 33.9 (3.18-9.54)	5.43 / 20.4 (3.84-7.36)
MRT	h	4.95/ 6.74 (4.48-5.43)	6.34 / 10.8 (5.32-7.53)	MRT_{ss}	5.18 /13.4 (4.10-6.31)	6.69 / 8.47 (6.03-7.60)
V_z/F	L	75.6 / 27.1 (55.8-131)	131 / 24.1 (94.2-186)			
CL/F	L/h	11.8 / 14.3 (9.77-15.7)	13.4 / 11.9 (11.0–16.0)	CL_{ss}/F	11.7 / 14.4 (9.85-15.1)	13.0 / 10.5 (11.4-15.0)
Metabolic ratio		3.77/ 19.1 (2.75-5.36)	2.97/ 20.0 (2.43-4.48)	Metabolic $ratio_{ss}$	3.56/ 17.7 (2.77-4.87)	2.87/ 14.9 (2.43-3.99)
$A_{E,ur}$[d]	µg	6550 / 1040 (5100-8800)	239000/ 30200 (197000-289000)	$A_{E,ur,ss}$[d]	5410 / 862 (3290-6210)	238000 / 65100 (131000-336000)

表 2.7.6.11-5 モリデュスタットを単回及び反復投与後の M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／CV%（範囲）、PKS、N＝18〕（続き）

CL_R	L/h	9.81 / 23.4 (7.10-15.4)	13.6 / 18.5 (10.7-18.5)	$CL_{R,ss}$	8.03 / 25.0 (4.75-11.1)	12.7 / 33.6 (6.36-21.5)
				R_AAUC^b (%)	101.7 / 4.84 (97.4-114) [98.7-105]	105 / 8.21 (95.6-122) [100-111]
				$R_AC_{max}^b$ (%)	101 / 13.7 (88.3-132) [92.6-110]	96.5 / 19.1 (73.2-129) [85.8-109]
				R_{Lin}^b (%)	101 / 5.04 (96.5-113) [97.5-104]	103 / 8.40 (94.4-120) [97.8-109]

ss=at steady state
a Median(range)
b 90% confidence interval in brackets
c first dose of multiple dosing phase
d arithmetic mean/SD
Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.4/5, 14.4/6

2.7.6.11.2.2.3 統計学的評価

2.7.6.11.2.2.3.1 用量比例性及び蓄積性

薬物動態パラメータの比とその両側 90%CI により、投与群間及び投与日間の比較を行った。

<u>モリデュスタット</u>

単回投与後又は反復投与後の ANOVA の結果を表 2.7.6.11-6 に示す。

モリデュスタットの薬物動態は非線形の徴候は示唆されなかった。

表 2.7.6.11-6 血漿中モリデュスタットの薬物動態の用量線形性の ANOVA による検討（PKS、N＝72）

Part	Parameter	Source	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square	F value	P value
A + B	AUC/D	treatment	6	0.112	0.019	0.562	0.759
	AUC_{norm}	treatment	6	0.098	0.016	0.633	0.703
	$AUC(0\text{-}24)_{ss,norm}$	treatment	6	0.119	0.020	0.592	0.735
	AUC(0-24)/D	treatment*day	6	0.074	0.012	2.240	0.052
	C_{max}/D	treatment*day	6	0.730	0.122	1.893	0.098
	$C_{max,norm}$	treatment*day	6	0.730	0.122	1.893	0.098
B + C	C_{max}	treatment*day	3	1.346	0.449	2.418	0.084

Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.4/8

単回投与（第 0 日）と反復投与（第 6 日）のモリデュスタットの AUC(0-24)について、投与日間の比（**第 6 日／第 0 日**）の点推定値及びその両側 90%CI を評価した結果を表 2.7.6.11-7 に示す。

R_AAUC で示された結果と同様、AUC(0-24)の第 0 日に対する第 6 日の比は反復投与時に 103%（125 mg od）～121%（75mg od）であり単回投与に比べ高値を示した。

表 2.7.6.11-7 血漿中モリデュスタットの AUC(0-24)の第 0 日と第 6 日の比（第 6 日／第 0 日）の点推定値及びその両側 90%CI（PKS、N＝63）

Part	Molidustat dose	Point estimate (90% CI)
A + B	5 mg	1.0818 (1.0202; 1.1472)
	25 mg	1.0956 (1.0332; 1.1618)
	50 mg	1.0551 (0.9950; 1.1188)
	75 mg	1.2108 (1.1418; 1.2839)
	100 mg	1.0251 (0.9667; 1.0870)
	125 mg	1.0635 (1.0029 ; 1.1277)
	150 mg	1.0898 (1.0277; 1.1556)

Note: Point estimate and 90% confidence interval of ratio were estimated by mixed model.

Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.4/9

M-1

5mg 及び 150mg を投与したときの血漿中 M-1 曝露量の用量比例性について、ANOVA により検討した結果、モリデュスタットと同様に、M-1 の薬物動態に非線形性はみられなかった（5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.4/8）。

また、AUC/D、AUC_{norm} 及び $AUC(0\text{-}24)_{norm,ss}$ の 150mg 投与時と 5mg 投与時の比（150mg/5mg）の点推定値とその 90%CI により評価した結果、5mg 投与時に約 10%多く M-1 が生成することが示された（5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.4/8）。

2.7.6.11.2.2.3.2 食事の影響

モリデュスタットの絶食下投与時と食後投与時の C_{max} の比（絶食下投与／食後投与）について、点推定値とその両側 90%CI により評価した（表 2.7.6.11-8）。絶食下投与で明らかにモリデュスタットの C_{max} が上昇することが示された。150mg 投与後の M-1 については、食事の影響はみられなかった。

表 2.7.6.11-8 モリデュスタット絶食下投与時と食後投与時の C_{max} の比（絶食下投与／食後投与）の点推定値とその両側 90%CI（PKS、N＝36）

Analyte	Molidustat dose	Point estimate (90% CI)
Molidustat	100 mg od	1.3164 (0.9333;1.8569)
	125 mg od	1.4151 (1.0032; 1.9960)
	150 mg od	2.3308 (1.6524; 3.2877)
	50 mg bid	1.1210 (0.7947; 1.5812)
M-1	150 mg od	0.9996 (0.8903; 1.1223)

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

2.7.6.11.2.3 薬力学的作用の結果

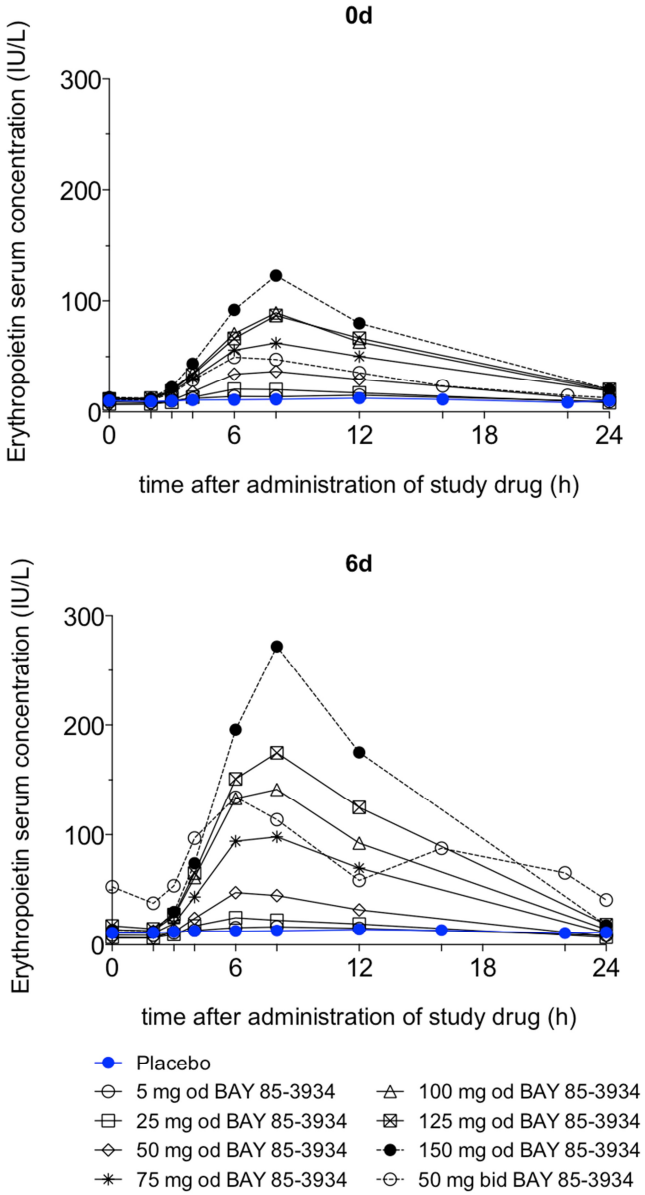
2.7.6.11.2.3.1 エリスロポエチン

モリデュスタット又はプラセボ単回投与後（第 0 日）及び反復投与後（第 6 日）の血清中 EPO 濃度推移を図 2.7.6.11-5 に示す。EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)を、それぞれ表 2.7.6.11-9 及び表 2.7.6.11-10 に示す。

単回投与後の t_{max}（中央値）は、6～8 時間（5mg od 投与時の 12 時間を除く）であった。反復投与後の $t_{max,ss}$（中央値）も、6～8 時間であった（5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.2/5）。

単回投与後の EPO の絶対値、ベースライン値からの差及びベースライン値に対する比に基づく C_{max} は、概して投与量に依存して上昇した。ただし、125mg od 投与時の C_{max} は、100mg od 投与時より低値を示した。

モリデュスタット反復投与後では、EPO の $C_{max,ss}$ は概して単回投与後の C_{max} より高値を示した。C_{max} と $C_{max,ss}$ の差は、投与量に依存して大きくなった。50mg bid 投与時の EPO の $C_{max,ss}$ のベースライン値からの差は、100mg od と同様で（124IU/L 及び 135IU/L）、50mg od 投与時の EPO $C_{max,ss}$（41.4IU/L）より明らかに高値を示した。



BAY 85-3934: Molidustat

Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Figure 9-2

図 2.7.6.11-5 モリデュスタット又はプラセボを単回（第 0 日）及び反復投与（第 6 日）したときの血清中 EPO 濃度推移（幾何平均値、PDS、N＝96）

モリデュスタット単回及び反復投与後の EPO の AUC(0-24)及びベースライン値からの差の AUC(0-24)は、投与量に依存して増加した。反復投与後の定常状態での EPO の AUC(0-24)は、概して単回投与時より高値を示した。さらに、定常状態と単回投与時の AUC(0-24)の差は、投与量に依存して大きくなった。

50mg bid 投与では、EPO の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ は 1,650IU/L·h で、100mg od（1,390IU/L·h）と 125mg od（1,800IU/L·h）の間の値を示した。また、50mg bid 投与では、EPO のトラフ濃度はベースライン値より高値を維持した（5.3.3.1.6 PH-37536/Figure 14.2/1）。

ANOVA の結果、EPO の C_{max} は 25mg 以上の投与量でプラセボ群との相対比の 90%CI の下限が 1 を超えており、単回投与時は 1.6（25mg od／プラセボ）～9.4（150mg od／プラセボ）、反復投与時は 1.7（25mg od／プラセボ）～18.6（150mg od／プラセボ）であった。EPO の AUC(0-24)は、50mg 以上の投与量でプラセボ群との相対比の 90%CI の下限が 1 を超え、単回投与時は 2.0（50mg od／プラセボ）～5.3（150mg od／プラセボ）、反復投与時は 2.0（50mg od／プラセボ）～9.4（150mg od／プラセボ）であった（5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.2/6）。

表 2.7.6.11-9 モリデュスタット又はプラセボを単回（第 0 日）及び反復投与（第 6 日）したときの EPO 最高血清中濃度（C_{max} 及び $C_{max,ss}$）（幾何平均値／CV%、範囲、PDS、N＝96）

Treatment	n	C_{max} (0d)		$C_{max,ss}$ (6d)	
		Geom. mean / CV (%)	Range	Geom. mean / CV (%)	Range
Absolute value (IU/L)					
Placebo	24	12.89 / 21.16	8.8 – 22.7	14.60 / 26.84	9.0 – 25.2
5 mg od molidustat	9	15.79 / 38.90	9.7 – 29.1	17.21 / 42.25	8.0 – 29.4
25 mg od molidustat	9	21.25 / 50.61	12.9 – 61.7	25.48 / 59.86	14.7 – 85.1
50 mg od molidustat	9	38.41 / 31.61	25.6 – 64.3	48.70 / 26.79	33.2 – 77.0
75 mg od molidustat	9	63.36 / 29.61	40.4 – 102.0	100.54 / 34.48	53.9 – 170.0
100 mg od molidustat	9	90.26 /32.57	47.6 – 132.0	147.71 / 38.36	93.0 – 249.0
125 mg od molidustat	9	87.70 /40.31	44.7 – 176.0	174.64 / 42.28	95.7 – 392.0
150 mg od molidustat	9	122.67 / 24.49	94.4 – 204.0	271.83 / 37.67	179 – 573.0
50 mg bid[a] molidustat	9	50.77 / 39.76	29.2 – 96.4	134.77 / 43.31	75.5 – 238.0
Absolute change from baseline (IU/L)					
Placebo	24	1.95 / 129.02	-4.0 – 7.3	3.58 / 102.06	-1.5 – 13.9
5 mg od molidustat	9	6.36 / 55.24	2.6 – 16.9	7.12 / 100.97	0.9 – 17.2
25 mg od molidustat	9	12.94 / 61.16	5.6 – 41.6	17.45 / 64.89	11.7 – 65.0
50 mg od molidustat	9	30.96 / 39.57	18.5 – 53.8	41.35 / 31.85	28.2 – 66.5
75 mg od molidustat	9	50.46 / 38.24	28.2 – 95.5	87.61 / 40.34	41.7 – 163.5
100 mg od molidustat	9	77.79 / 36.50	40.2 – 124.4	134.79 / 42.03	79.3 – 241.4
125 mg od molidustat	9	74.85 / 45.28	33.8 – 155.9	161.80 / 44.40	84.8 – 371.9
150 mg od molidustat	9	108.11 / 29.35	77.9 – 195.9	257.02 / 39.88	168.8 – 564.9
50 mg bid[a] molidustat	9	39.62 / 49.03	20.6 – 86.0	123.78 / 46.26	67.0 – 227.6
Relative change from baseline (ratio-to-baseline)					
Placebo	24	1.25 / 20.46	0.85 – 1.80	1.42 / 29.78	0.91 – 2.83
5 mg od molidustat	9	1.73 / 17.96	1.37 – 2.39	1.89 / 26.81	1.13 – 2.73
25 mg od molidustat	9	2.93 / 46.67	1.58 – 5.66	3.52 / 41.26	2.01 – 6.11
50 mg od molidustat	9	5.79 / 48.00	2.94 – 11.72	7.34 / 46.90	3.59 – 16.75
75 mg od molidustat	9	5.62 / 59.55	3.11 – 15.69	8.92 / 61.91	4.42 – 26.15
100 mg od molidustat	9	7.68 / 37.74	5.10 – 17.37	12.57 / 49.22	6.79 – 32.76
125 mg od molidustat	9	7.42 / 41.66	4.10 – 13.21	14.77 / 45.17	8.78 – 32.72
150 mg od molidustat	9	9.27 / 50.56	5.72 – 25.19	20.55 / 60.18	11.58 – 70.74
50 mg bid[a] molidustat	9	4.88 / 37.99	3.08 – 9.27	12.96 / 35.58	8.17 – 22.89

ss = at steady state

a On 0d, 50 mg drug or placebo were only administered once (in the morning). Bid administration only refers to the multiple dosing phase.

Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.2/4

表 2.7.6.11-10 モリデュスタット又はプラセボを単回（第 0 日）及び反復投与（第 6 日）したときの EPO 曝露量〔AUC(0-24)及び $AUC(0-24)_{ss}$〕（幾何平均値／CV%、範囲、PDS、N＝96）

Treatment	n	AUC(0-24) on 0d Geom. mean / CV (%)	AUC(0-24) on 0d Range	$AUC(0-24)_{ss}$ on 6d Geom. mean / CV (%)	$AUC(0-24)_{ss}$ on 6d Range
Absolute value (IU/L·h)					
Placebo	24	270.4 / 21.84	194.8 – 512.5	307.3 / 27.48	179.9 – 566.3
5 mg od molidustat	9	299.6 / 36.58	196.4 – 512.6	310.7 / 39.89	154.5 – 550.1
25 mg od molidustat	9	342.7 / 53.93	200.3 – 945.2	367.7 / 59.45	187.5 – 1122
50 mg od molidustat	9	539.3 / 25.39	388.4 – 785.4	606.4 / 28.77	416.6 – 987.2
75 mg od molidustat	9	918.1 / 27.45	620.8 – 1345	1232 / 31.19	701.8 – 2006
100 mg od molidustat	9	1159 / 39.12	522.1 – 1744	1696 / 44.10	888.2 – 3042
125 mg od molidustat	9	1168 / 38.75	741.4 – 2647	2112 / 47.01	1158 – 5539
150 mg od molidustat	9	1450 / 22.76	1124 – 2347	2916 / 36.65	1980 – 6017
50 mg bid[a] molidustat	9	667.2 / 36.67	418.5 – 1277	1921 / 48.49	958.4 – 3759
Absolute baseline-adjusted value (IU/L·h)					
Placebo	24	12.13 / 935.4	0.00 – 88.65	40.62 / 212.9	0.00 – 253.6
5 mg od molidustat	9	75.21 / 65.06	26.02 – 186.2	78.83 / 143.2	5.39 – 180.2
25 mg od molidustat	9	148.7 / 70.41	47.30 – 462.9	183.0 / 65.73	108.4 – 639.7
50 mg od molidustat	9	357.6 / 45.04	177.2 – 535.3	430.7 / 40.92	240.1 – 735.5
75 mg od molidustat	9	612.6 / 41.68	328.0 – 1189	930.4 / 42.80	414.8 – 1850
100 mg od molidustat	9	855.6 / 49.90	344.9 – 1561	1387 / 52.41	714.0 – 2726
125 mg od molidustat	9	861.8 / 46.85	479.8 – 2168	1803 / 52.14	896.0 – 5057
150 mg od molidustat	9	1102 / 33.13	757.3 – 2154	2565 / 41.80	1736 – 5822
50 mg bid[a] molidustat	9	399.7 / 55.73	189.0 – 1027	1653 / 54.78	754.4 – 3420

ss = at steady state

a On 0d, 50 mg drug or placebo were only administered once (in the morning)

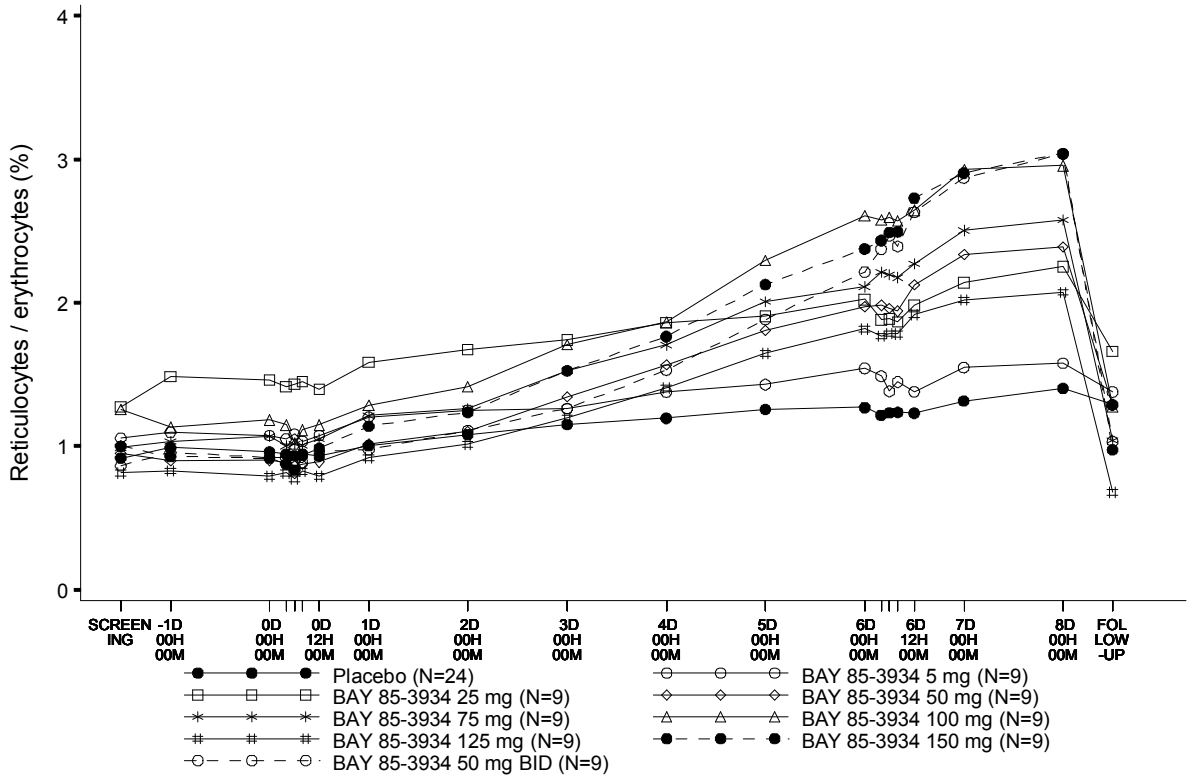
Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.2/4

2.7.6.11.2.3.2 網状赤血球／赤血球（%）

モリデュスタット又はプラセボを単回及び反復投与後の網状赤血球／赤血球（%）の経時変化を図 2.7.6.11-6 に示す。

モリデュスタット単回投与による網状赤血球／赤血球（%）に意味のある上昇はみられなかった。反復投与の場合には、50mg 以上の用量において、プラセボに比べ上昇した。

網状赤血球／赤血球（%）は、反復投与終了 1 日後（第 7 日）又は 2 日後（第 8 日）に最大値に達した。C_{max} のベースライン値に対する比は、プラセボ投与時の 1.53 に対し、モリデュスタット投与時には 1.58（25mg od）～3.33（150mg od）に上昇した（5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.2/4）。上昇した網状赤血球／赤血球（%）は、フォローアップ検査時点ではベースライン値付近へと回復した。



BAY 85-3934: Molidustat

Source: 5.3.3.1.6 PH-37536/Figure 14.2/11

図 2.7.6.11-6 モリデュスタット又はプラセボを単回及び反復投与したときの網状赤血球／赤血球（%）の経時変化（幾何平均値、PDS、N＝96）

2.7.6.11.2.3.3 ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCH、フェリチン及び VEGF

ヘモグロビン量及びヘマトクリット値に投与量に依存した明らかな変化は見られなかった（5.3.3.1.6 PH-37536/Figure 14.2/11、14.2/12、Table 14.2/4）。

MCV 及び MCH の血漿中濃度の幾何平均値に臨床的に意味のある変化は見られなかった（5.3.3.1.6 PH-37536/Figure 14.3.4/8、14.3.4/9）。

プラセボ投与と比較して、反復投与により投与量に依存した血清中フェリチン濃度（幾何平均値）の低下が認められた。投与終了後に上昇し、フォローアップ検査時点では、ベースライン値付近へと回復したが、ベースライン値より低値であった。プラセボ投与との相対比は、1 日 1 回投与では 0.65（150mg od）から 0.99（5mg od）で、1 日 2 回投与では 0.68（50mg bid）であった。この差は、25mg 以上の投与量でプラセボ投与との相対比の 90%CI の上限が 1 未満であった（5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.3.4/11, Figure 14.3.4/8）。

VEGF に臨床的に意味のある上昇はみられなかった（5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.3.4/12）。

2.7.6.11.2.4 安全性の結果

TEAE は 150mg od 投与の 1 例で認められた洞性頻脈及び動悸であった。いずれの TEAE も重症度は軽度で、治験薬との関連ありと判断され、薬物治療を要せずに回復した（5.3.3.1.6 PH-

37536/Table 14.3.1/6）。死亡、重篤な TEAE、及び投与中止に至った TEAE は認められなかった（5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.3.1/3）。

バイタルサイン及び ECG パラメータのベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変化はみられなかった（5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.3.5/1、14.3.5/2）。偶発的にみられた ULN の 1.5 倍を上回るビリルビン（7 例）、トリグリセリド（5 例）、クレアチンキナーゼ（2 例）の上昇は、一過性であり、治験薬との関連性は示唆されなかった（5.3.3.1.6 PH-37536/Table 14.3.4/3）。

2.7.6.11.3 結論

- 日本人健康男性被験者を対象に、単回投与（第 0 日）に引き続き 5 日間（第 2～6 日）反復投与したモリデュスタット 5～150mg od 及び 50mg bid の忍容性は良好であった。

- 検討した投与量範囲では、C_{max}、$C_{max,ss}$、AUC 及び $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ は、投与量に依存して上昇した。薬物動態パラメータの対数変換値による ANOVA において、最高用量 150mg までの単回及び反復投与後のモリデュスタットの薬物動態に非線形性は示唆されなかった。50mg bid と 100mg od の 1 日間の曝露量は同様であった。

- 反復投与により血漿中モリデュスタット及び M-1 濃度に明らかな蓄積はみられなかった。モリデュスタット及び M-1 の薬物動態は、時間に対し線形であった。

- AUC を基に算出した metabolic ratio から M-1 の曝露量がモリデュスタットに比べ 2.9～3.8 倍高値であることが示された。

- 絶食下投与（t_{max}：0.5～0.75 時間）のほうが、食後投与（t_{max}：0.5～2.0 時間）に比べてより速く吸収された。絶食下投与時と食後投与時の C_{max} の比（絶食／食後）の点推定値は、1.12（50mg bid）～2.33（150mg od）であった。

- 単回及び反復投与後の血清中 EPO の C_{max} は、投与量に依存して上昇した。EPO C_{max} のベースライン値との比は、プラセボの単回投与時及び反復投与時ではそれぞれ 1.25、1.42 であったのに対し、5～150mg の単回投与後では 1.73～9.27、5～150mg od 反復投与後では 1.89～20.6 であった。50mg bid 投与時の EPO C_{max} のベースライン値からの差は、100mg od 投与時と同様であった。EPO の t_{max}（中央値）は、ほぼすべての投与量で単回及び反復投与時で 6～8 時間であったが、プラセボ及び 5mg 単回投与時は 12 時間であった。単回投与 48 時間後には血清中 EPO 濃度はベースライン値まで低下した。50mg bid では、EPO のトラフ濃度はベースライン値より高値を維持した。

- 50～150mg od 反復投与及び 50mg bid により、網状赤血球／赤血球（%）に投与量に依存しかつ可逆的な上昇が認められた。C_{max} 値のベースライン値に対する比は、プラセボで 1.53 であったのに対し、1 日 1 回投与で 1.58（25mg）～3.33（150mg）、1 日 2 回投与で 3.30（50mg）であった。上昇した網状赤血球／赤血球（%）は、フォローアップ検査時点にはベースライン値へと回復していた。

- ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV 及び MCH に臨床的に意味のある変化はみられなかった。

- 反復投与の期間中、血清中フェリチン濃度に、投与量に依存した低下がみられたが、フォローアップ検査時点では、血清中フェリチン濃度はベースライン値付近へと回復した。