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）

参照項目：5.3.3.1.7 A59513

2.7.6.12.1 試験計画の概要

試験の標題：

中国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、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（シンガポール）

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：2011年5月11日 最後の被験者の完了日： 2011年9月30日	

目的：

主要目的

- 中国人健康成人男性被験者にモリデュスタットを単回経口投与したときの安全性と忍容性の検討

副次目的

- 中国人健康成人男性被験者にモリデュスタットを単回経口投与したときのモリデュスタット及び代謝物M-1の薬物動態の検討
- 中国人健康成人男性被験者にモリデュスタットを単回経口投与したときのモリデュスタットの薬力学的作用の検討

試験方法：

本試験は中国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、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。

各ステップ12例（9例:実薬、3例:プラセボ）、3ステップ（モリデュスタット用量5、25及び50mg）を段階的に投与した。治験薬投与後の安全性評価に基づいて、次のステップへの移行の可否を決定した。治験薬は一晩（10時間以上）絶食後、午前中に経口投与した。

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投与前日に入院させ、安全性検査を実施したのち、治験薬を第0日に投与し、第2日に退院させ、第3～5日に来院にて規定の検査を実施した。フォローアップ検査は、退院から約10日後に実施した。

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、5.3.3.1.7 A59513/Section 9.4.1.1を参照。

試験スケジュールは、5.3.3.1.7 A59513/Figure 7-1を参照。

被験薬：

モリデュスタット：5mg即放（IR）錠及び20mg IR錠

用法・用量

モリデュスタット5、25又は50mgを単回経口投与

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 21～45 歳で体格指数（BMI）が 18～29.9kg/m^2 の中国人健康男性被験者。

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.1.7　A59513/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}、AUC(0-12)、AUC(0-24)、AUC、C_{max}/D、AUC(0-12)/D、AUC(0-24)/D、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、$A_{E,ur}$(t_1-t_2)、$A_{E,ur}$、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）の血清中濃度、網状赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリット

安全性の評価項目：

有害事象、バイタルサイン（血圧、心拍数）、12 誘導心電図（ECG）、臨床検査

被験者数：

目標被験者数：

36 例（各ステップ 12 例：実薬 9 例及びプラセボ 3 例）

設定根拠：

正式な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

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）：初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データ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、ベースライン測定後 1 つ以上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。

用量比例性は、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 ANOVA により探索的に検討した。

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})〕、ベースライン値との差〔C_{max} 及び AUC(0-t_{last})〕並びにベースライン値に対する比（C_{max}）を評価した。

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.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。

2.7.6.12.2 成績

2.7.6.12.2.1 試験対象集団

2.7.6.12.2.1.1 被験者の内訳

同意取得した被験者 85 例のうち、36 例がスクリーニングを完了し、無作為割付けされた。全 36 例が治験薬を投与され、試験を完了した（5.3.3.1.7 A59513/Table 14.1/1、14.1/3）。

2.7.6.12.2.1.2 解析対象集団

すべての被験者が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け、有効な薬物動態及び薬力学データを有したので、36 例すべてを SAF、PKS 及び PDS とした（5.3.3.1.7 A59513/Table 14.1/2）。

2.7.6.12.2.1.3 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特性を表 2.7.6.12-1 に示す。

表 2.7.6.12-1 被験者の人口統計学的及びベースラインの特性（SAF、N＝36）

Demographic characteristic			Placebo (n=9)	Molidustat 5 mg (n=9)	Molidustat 25 mg (n=9)	Molidustat 50 mg (n=9)	Total (n=36)
Sex	Male	n (%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	36 (100%)
Race	Asian	n (%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	36 (100%)
Age (years)		Mean / SD	36.4 / 5.3	31.2 / 5.4	31.9 / 5.6	34.7 / 6.8	33.6 / 5.9
		Median	37.0	30.0	32.0	36.0	34.0
		Range	28 - 44	24 - 41	22 - 38	25 - 45	22 - 45
Weight (kg)		Mean / SD	72.5 / 4.5	70.0 / 11.5	73.6 / 7.9	81.0 / 9.6	74.3 / 9.4
		Median	72.5	65.9	73.8	78.9	73.5
		Range	65.6 - 79.0	55.3 - 85.8	61.0 - 86.7	67.8 - 98.1	55.3 - 98.1
Height (cm)		Mean / SD	175.1 / 3.6	173.4 / 6.3	174.7 / 7.1	173.0 / 5.1	174.1 / 5.5
		Median	176.0	171.0	176.0	173.0	174.0
		Range	170 - 179	169 - 188	164 - 190	165 - 182	164 - 190
BMI (kg/m^2)		Mean / SD	23.6 / 1.2	23.3 / 3.6	24.1 / 1.9	27.0 / 2.0	24.5 / 2.7
		Median	23.5	21.3	24.3	26.7	24.4
		Range	21.8 - 25.5	19.4 - 29.8	19.7- 25.8	24.2 - 29.6	19.4 - 29.8

SD: standard deviation

Source: 5.3.3.1.7 A59513/Table 14.1/9

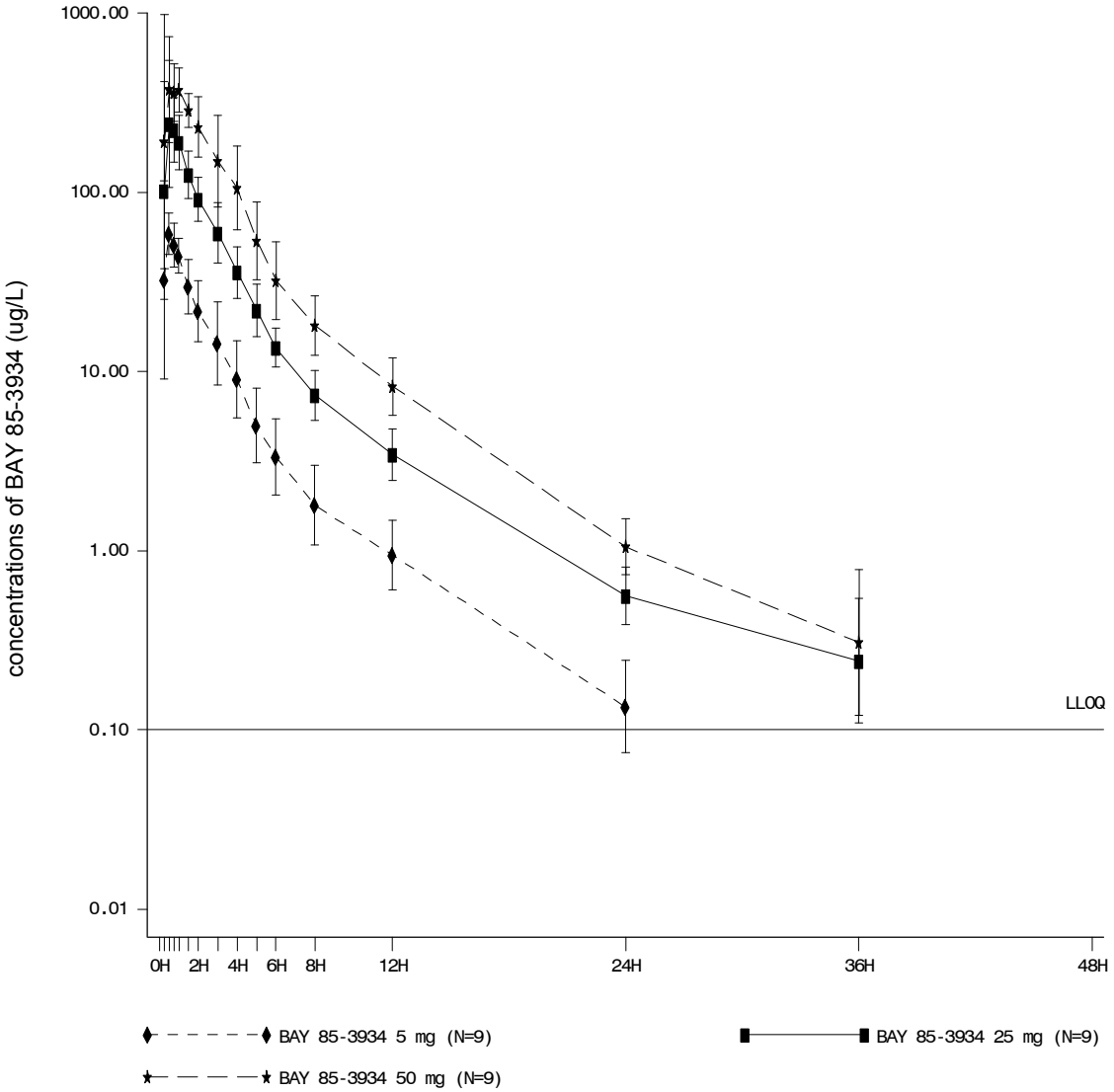
2.7.6.12.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.12.2.2.1 血漿中濃度

モリデュスタット

モリデュスタット 5、25 及び 50mg 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 2.7.6.12-1 に示す。

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、濃度 - 時間曲線は投与量間で平行に推移した。



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

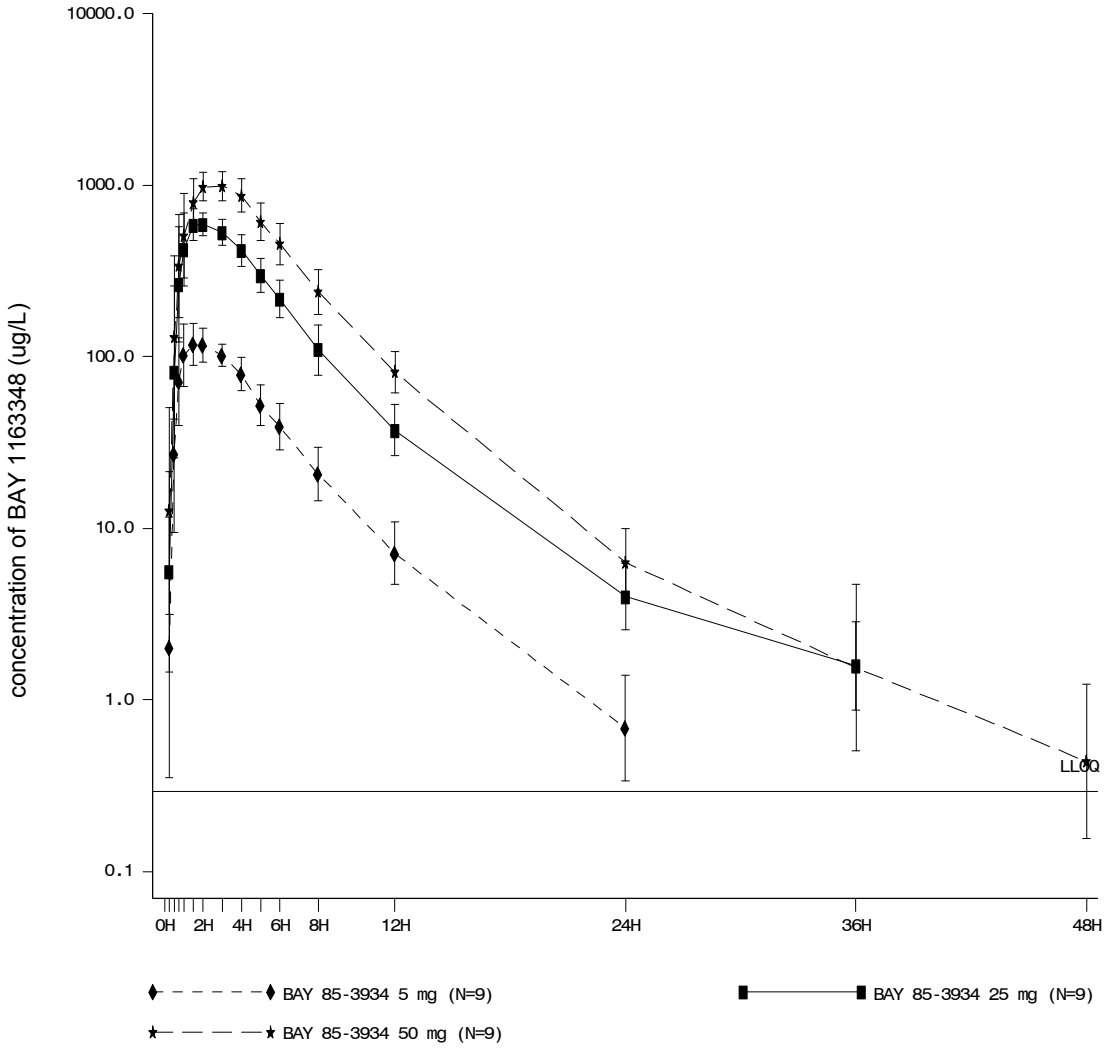
Source: 5.3.3.1.7 A59513/Figure 9-5

図 2.7.6.12-1 モリデュスタット 5、25 及び 50mg 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＝27）

M-1

モリデュスタット 5、25 及び 50mg を経口投与したときの血漿中 M-1 濃度推移を図 2.7.6.12-2 に示す。

血漿中 M-1 濃度は、投与量に依存して上昇し、濃度 - 時間曲線は投与量間で平行に推移した。



BAY 85-3934: Molidustat, BAY 1163348: M-1

Source: 5.3.3.1.7 A59513/Figure 9-6

図 2.7.6.12-2 モリデュスタット 5、25 及び 50mg を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＝27）

2.7.6.12.2.2.2 薬物動態パラメータ

モリデュスタット経口投与後の血漿中及び尿中のモリデュスタット濃度から算出した薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-2 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。一方、AUC/D はいずれの投与量においても同様の値を示した。AUC_{norm} は同様の値であった。

C_{max}（幾何平均値）は投与量に依存して上昇した。C_{max}/D は、$17.2L^{-1}\times10^{-3}$（5mg）、$15.4L^{-1}\times10^{-3}$（25mg）及び $11.2L^{-1}\times10^{-3}$（50mg）、$C_{max,norm}$ は、1.19kg/L（5mg）、1.11kg/L（25mg）及び 0.899kg/L（50mg）であった。

t_{max}（中央値）は、いずれの投与量においても 0.5 時間（範囲：0.25～2.0 時間）であったことから、吸収が速やかであることが示された。消失半減期（$t_{1/2}$）は、4.53 時間（5mg）～6.80 時間（25mg）であった。見かけの全身クリアランス（CL/F）は、35.7L/h（5mg）～42.2L/h（25mg）であった。

投与後 72 時間までのモリデュスタットの尿中排泄率（算術平均値）は、5.4%（5mg）～6.4%（25mg）であった。

表 2.7.6.12-2 モリデュスタット 5、25 及び 50mg を経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）、PKS、N＝26〕

Parameter	Unit	Molidustat 5 mg n=9	Molidustat 25 mg n=8	Molidustat 50 mg n=9
AUC	μg·h/L	140.0 / 27.68 (91.85 - 198.6)	592.5 / 23.29 (418.4 - 823.6)	1257 / 32.24 (774.1 - 2005)
AUC(0-12)	μg·h/L	133.6 / 27.45 (88.71 - 188.8)	564.3 / 23.65 (399.6 - 792.1)	1202 / 32.69 (742.5 - 1926)
AUC(0-24)	μg·h/L	138.9 / 27.65 (91.59 - 196.2)	584.2 / 23.49 (411.3 - 818.5)	1244 / 32.46 (769.9 - 1989)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	138.2 / 28.21 (88.71 - 198.0)	590.1 / 23.30 (416.7 - 822.8)	1254 / 32.40 (769.9 - 2003)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.936 / 24.29 (1.431 - 2.967)	1.698 / 20.37 (1.170 - 2.155)	2.023 / 31.08 (1.359 - 3.239)
AUC/D	h/L·10^{-3}	28.00 / 27.68 (18.40 - 39.70)	23.70 / 23.29 (16.70 - 32.90)	25.14 / 32.24 (15.50 - 40.10)
AUC(0-12)/D	h/L·10^{-3}	26.72 / 27.45 (17.70 - 37.80)	22.57 / 23.65 (16.00 - 31.70)	24.03 / 32.69 (14.90 - 38.50)
AUC(0-24)/D	h/L·10^{-3}	27.77 / 27.65 (18.30 - 39.20)	23.37 / 23.49 (16.50 - 32.70)	24.89 / 32.46 (15.40 - 39.80)
C_{max}	μg/L	85.79 / 50.68 (49.72 - 176.3)	385.5 / 52.17 (165.0 - 842.0)	558.6 / 47.93 (336.7 - 1237)
$C_{max,norm}$	kg/L	1.187 / 53.06 (0.6026 - 2.846)	1.105 / 50.81 (0.5207 - 2.203)	0.8991 / 51.73 (0.5159 - 2.118)
C_{max}/D	1/L·10^{-3}	17.16 / 50.68 (9.900 - 35.30)	15.42 / 52.17 (6.600 - 33.70)	11.17 / 47.93 (6.700 - 24.70)
t_{max}[a]	h	0.5000 (0.2500 - 1.000)	0.5000 (0.2500 - 1.000)	0.5000 (0.2500 - 2.000)
$t_{1/2}$	h	4.526 / 29.10 (2.713 - 7.590)	6.795 / 38.76 (3.494 - 10.25)	5.727 / 32.48 (3.924 - 8.971)
MRT	h	2.989 / 18.94 (2.220 - 4.091)	3.185 / 19.08 (2.366 - 4.210)	3.238 / 21.43 (2.066 - 4.067)
V_z/F	L	233.2 / 43.89 (106.4 - 409.8)	413.6 / 55.28 (191.0 - 883.2)	328.7 / 42.83 (171.5 - 668.1)
CL/F	L/h	35.72 / 27.68 (25.18 - 54.43)	42.19 / 23.29 (30.35 - 59.76)	39.78 / 32.24 (24.94 - 64.59)
$A_{E,ur}$[b]	μg	271.1±207.8 (69.90 - 636.3)	1594±1113 (379.7 - 3352)	2963±1736 (582.1 - 5912)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	5.423±4.156 (1.398 - 12.73)	6.377±4.450 (1.519 - 13.41)	5.926±3.471 (1.164 - 11.82)
CL_R	L/h	1.511 / 84.92 (0.3799 - 4.371)	2.100 / 77.61 (0.8429 - 5.078)	1.920 / 81.15 (0.5593 - 3.611)

a Median (range)

b Arithmetic mean ± arithmetic SD (range)

Source: 5.3.3.1.7 A59513/ Table 14.4/5, 14.4/7, 14.4/10, 14.4/14

モリデュスタット経口投与後の血漿中及び尿中の M-1 濃度から算出した薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-3 に示す。

表 2.7.6.12-3 モリデュスタット 5、25 及び 50mg を経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）、PKS、N＝26〕

Parameter	Unit	Molidustat 5 mg n=9	Molidustat 25 mg n=8	Molidustat 50 mg n=9
AUC	μg·h/L	632.5 / 10.92 (559.0 - 760.9)	3213 / 18.38 (2529 - 4401)	5907 / 19.84 (4335 - 7360)
AUC(0-12)	μg·h/L	591.5 / 9.880 (528.8 - 701.6)	2977 / 17.85 (2315 - 3983)	5480 / 18.83 (4088 - 6810)
AUC(0-24)	μg·h/L	627.0 / 10.71 (553.7 - 750.3)	3160 / 18.57 (2455 - 4324)	5836 / 19.41 (4318 - 7278)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	627.1 / 11.17 (553.7 - 758.6)	3200 / 18.58 (2504 - 4397)	5894 / 19.83 (4318 - 7350)
AUC_{norm}	kg·h/L	5.607 / 12.19 (4.645 - 6.444)	5.901 / 22.44 (4.526 - 8.900)	6.093 / 23.48 (3.888 - 7.713)
AUC/D	h/L·10^{-3}	81.06 / 10.92 (71.60 - 97.50)	82.35 / 18.38 (64.80 - 112.8)	75.71 / 19.84 (55.60 - 94.30)
AUC(0-12)/D	h/L·10^{-3}	75.81 / 9.880 (67.80 - 89.90)	76.32 / 17.85 (59.30 - 102.1)	70.24 / 18.83 (52.40 - 87.30)
AUC(0-24)/D	h/L·10^{-3}	80.37 / 10.71 (71.00 - 96.20)	81.00 / 18.57 (62.90 - 110.9)	74.80 / 19.41 (55.40 - 93.30)
C_{max}	μg/L	130.0 / 13.71 (105.0 - 152.9)	635.3 / 18.77 (494.7 - 806.5)	1057 / 14.05 (817.6 - 1271)
$C_{max,norm}$	kg/L	1.153 / 17.08 (0.8190 - 1.447)	1.167 / 22.01 (0.8363 - 1.453)	1.090 / 19.17 (0.7105 - 1.285)
C_{max}/D	1/L·10^{-3}	16.67 / 13.71 (13.50 - 19.60)	16.28 / 18.77 (12.70 - 20.70)	13.55 / 14.05 (10.50 - 16.30)
t_{max}[a]	h	1.500 (0.7500 - 4.000)	1.750 (1.500 - 3.000)	3.000 (1.500 - 4.000)
$t_{1/2}$	h	3.822 / 29.74 (2.318 - 5.938)	7.129 / 59.74 (3.887 - 15.53)	5.812 / 50.19 (3.086 - 14.85)
MRT	h	4.688 / 17.25 (3.905 - 6.574)	5.199 / 11.30 (4.423 - 6.057)	5.361 / 11.60 (4.538 - 6.477)
V_z/F	L	68.03 / 28.53 (41.87 - 106.3)	124.9 / 69.12 (64.70 - 345.7)	110.7 / 45.31 (70.58 - 254.0)
CL/F	L/h	12.34 / 10.92 (10.25 - 13.96)	12.14 / 18.38 (8.865 - 15.42)	13.21 / 19.84 (10.60 - 18.00)
$A_{E,ur}$[b]	μg	6193±1032 (4207 - 7681)	28096±2455 (24342 - 30748)	55888±6339 (47950 - 65743)
%$A_{E,ur}$[b]	%	79.37±13.22 (53.92 - 98.45)	72.02±6.294 (62.40 - 78.82)	71.63±8.124 (61.46 - 84.26)
CL_R	L/h	9.659 / 22.88 (5.925 - 12.22)	8.740 / 21.22 (6.727 - 11.95)	9.422 / 13.22 (7.768 - 11.20)

a Median (range)

b Arithmetic mean ± arithmetic SD (range)

Source: 5.3.3.1.7 A59513/Table 14.4/6, 14.4/8, 14.4/12, 14.4/16

M-1 の AUC の幾何平均値は、投与量に依存して増加した。一方、AUC/D はいずれの用量においても同様の値を示した。AUC_{norm} は同様の値であった。

C_{max}（幾何平均値）は投与量に依存して上昇した。C_{max}/D 及び $C_{max,norm}$ はいずれの用量においても同様の値を示した。この結果から、検討した投与量範囲では、薬物動態は線形であることが示唆された。

t_{max}（中央値）は、1.50 時間（5mg）、1.75 時間（25mg）及び 3.00 時間（50mg）と投与量の増加に伴って延長した。消失半減期（$t_{1/2}$）は、3.82 時間（5mg）、7.13 時間（25mg）及び 5.81 時間（50mg）であった。

腎クリアランス（CL_R）は 8.74L/h（25mg）～9.66L/h（5mg）であった。投与後 72 時間までの M-1 の尿中排泄率（算術平均値）は、71.6%（50mg）～79.4%（5mg）であった。

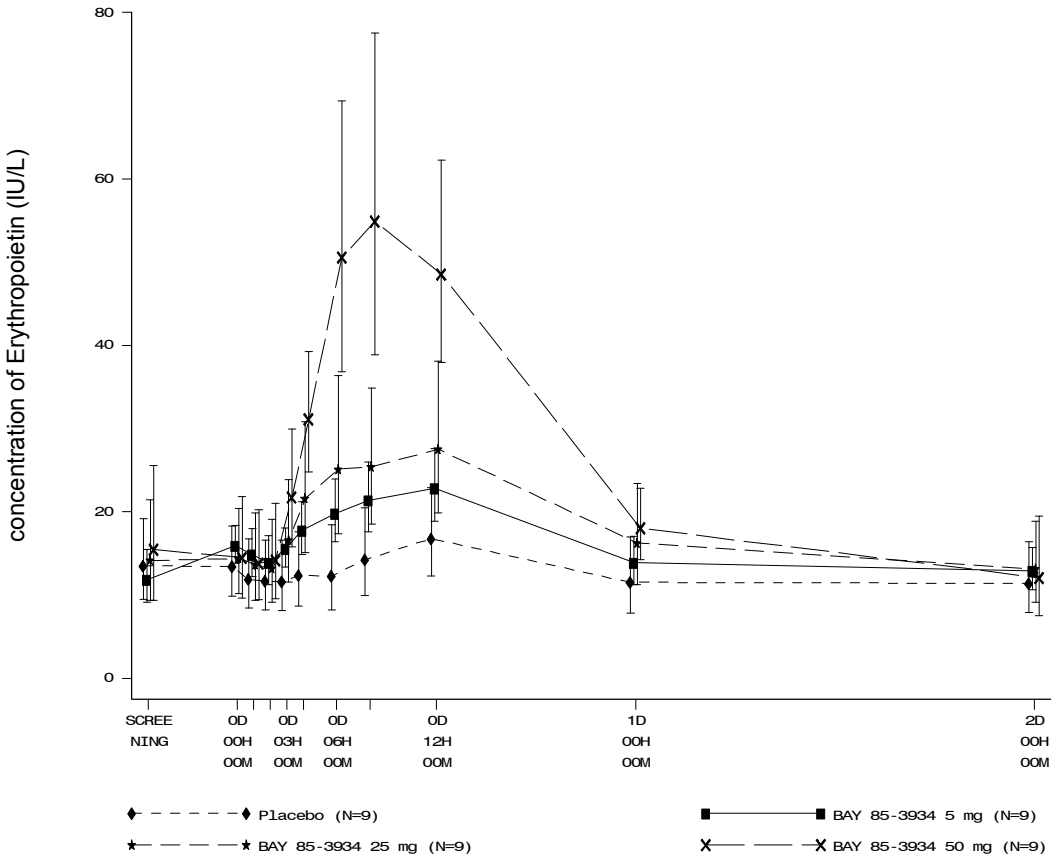
2.7.6.12.2.2.3 統計学的評価

モリデュスタットの用量比例性を ANOVA により、各投与量間比の点推定値とその 95%信頼区間から検討した結果、検討した投与量範囲では非線形性の兆候を示さなかった（5.3.3.1.7 A59513/Table 14.4/19）。

2.7.6.12.2.3 薬力学的作用の結果

2.7.6.12.2.3.1 エリスロポエチン

血清中 EPO 濃度の経時変化を図 2.7.6.12-3 に示す。EPO の C_{max}(0-24)、t_{max} 及び AUC(0-t_{last})を、それぞれ表 2.7.6.12-4、表 2.7.6.12-5 及び表 2.7.6.12-6 に示す。



BAY 85-3934: Molidustat

Source: 5.3.3.1.7 A59513/Figure 9-1

図 2.7.6.12-3 モリデュスタット 5、25 及び 50mg 及びプラセボ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＝36）

血清中 EPO 濃度は、モリデュスタット投与 3 時間後から上昇し、8～12 時間後には最高値に達した（5mg：22.81IU/L、25mg：27.54IU/L、50mg：54.88IU/L）。25 及び 50mg 群では、投与 24 時間後においてもベースラインより高値を示した。

モリデュスタット 5、25 及び 50mg 投与により、血清中 EPO 濃度は投与量に依存して上昇した。プラセボ群での投与後 24 時間以内における EPO の C_{max}(0-24)（幾何平均値）は、16.97IU/L（範囲：11.4～25.1IU/L）であるのに対し、50mg 群では 55.94IU/L（範囲：32.1～92.4IU/L）であった。投与後 24 時間以内におけるベースライン値に対する比の C_{max}(0-24)（幾何平均値）は、プラセボ群では 1.263 倍の上昇であったのに対し、50mg 群では、3.856 倍（範囲：1.899～9.113）であった。

EPO の t_{max}(0-24)は、5 及び 25mg 群では 12 時間（範囲：6～12 時間）であり、50mg 群では 8 時間（範囲：6～8 時間）であった。

表 2.7.6.12-4 モリデュスタット経口投与後の EPO C_{max}(0-24)の絶対値、ベースライン値との差及びベースライン値に対する比（PDS、N＝36）

Molidustat	n	Geometric mean/%CV	Mean ± SD	Range
Absolute concentration (IU/L)				
Placebo	9	16.97 / 30.13	17.61 ± 4.88	11.4 - 25.1
5 mg	9	23.09 / 18.07	23.43 ± 4.44	18.1 - 33.0
25 mg	9	28.01 / 33.49	29.16 ± 7.55	12.8 - 37.6
50 mg	9	55.94 / 32.05	58.36 ± 17.77	32.1 - 92.4
Absolute change from baseline (IU/L)				
Placebo	9	3.11 / 66.96	3.64 ± 2.17	1.1 - 7.6
5 mg	9	6.27 / 61.95	7.34 ± 4.99	3.2 - 19.5
25 mg	9	11.12 / 120.22	13.96 ± 6.18	1.0 - 20.4
50 mg	9	39.77 / 47.21	42.96 ± 15.98	15.2 - 71.6
Relative change from baseline				
Placebo	9	1.263 / 12.40	1.271 ± 0.1612	1.104 - 1.551
5 mg	9	1.448 / 22.55	1.484 ± 0.3877	1.180 - 2.444
25 mg	9	1.945 / 34.29	2.038 ± 0.6316	1.085 - 2.989
50 mg	9	3.856 / 44.40	4.198 ± 2.030	1.899 - 9.113

Source: 5.3.3.1.7 A59513/Table 14.2/15, 14.2/18, 14.2/20

表 2.7.6.12-5 モリデュスタット経口投与後の EPO t_{max}(0-24)（PDS、N＝36）

Molidustat	n	Median (h)	Range (h)
Placebo	9	12	8 – 24
5 mg	9	12	6 – 12
25 mg	9	12	6 – 12
50 mg	9	8	6 – 8

Source: 5.3.3.1.7 A59513/Table 14.2/37

ベースライン値との差の EPO AUC(0-t_{last})の幾何平均値は、投与量に依存して増加した。プラセボ群は 26.17IU/L·h（範囲：3.794～117.2IU/L·h）であったのに対し、50mg 群では 543.5IU/L·h（範囲：263.6～768.0IU/L·h）に増加した。

表 2.7.6.12-6 モリデュスタット経口投与後の EPO AUC(0-t_{last})の絶対値及びベースライン値との差（PDS、N＝36）

Molidustat	n	Geometric mean/%CV	Mean ± SD	Range
Absolute value (IU/L·h)				
Placebo	9	610.0 / 34.98	640.3 ± 200.4	351.9 - 916.7
5 mg	9	777.1 / 13.77	783.8 ± 111.8	668.1 - 1006
25 mg	9	835.4 / 37.81	885.3 ± 312.0	501.3 - 1328
50 mg	9	1255 / 20.74	1278 ± 260.5	901.7 - 1637
Change from baseline (IU/L·h)				
Placebo	9	26.17 / 164.2	42.59 ± 40.17	3.794 - 117.2
5 mg	9	69.20 / 113.2	101.0 ± 96.47	24.25 - 267.6
25 mg	9	156.3 / 199.4	230.5 ± 147.5	6.864 - 470.3
50 mg	9	543.5 / 35.05	568.6 ± 160.7	263.6 - 768.0

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

2.7.6.12.2.3.2 網状赤血球／赤血球（%）

プラセボ群の網状赤血球／赤血球（%）の最高値（幾何平均値）は、1.37%（範囲：0.8%～2.1%）であったのに対し、モリデュスタット群では 50mg 群が最も高く 1.91%（範囲:1.7%～2.3%）であった。網状赤血球／赤血球（%）のベースライン値に対する比の最高値は、プラセボ群で 1.138（範囲：0.91～1.36)、モリデュスタット群では 25mg 群が最も高く 1.194（範囲：1.08～1.50)であった（5.3.3.1.7 A59513/Table 14.2/22、14.2/25）。

2.7.6.12.2.3.3 ヘモグロビン

プラセボ群のヘモグロビン濃度の最高値（幾何平均値）は、16.18g/dL（範囲：15.2～17.9 g/dL）であり、モリデュスタット群では 16.03～16.19g/dL（範囲：15.1～17.9g/dL）と、同様の値を示した。ヘモグロビン濃度のベースライン値に対する比の最高値（幾何平均値）は、プラセボを含むすべての投与群で 1.080～1.106（範囲：0.983～1.162）とわずかな上昇がみられたが、投与量による違いはみられなかった（5.3.3.1.7 A59513/Table 14.2/27、14.2/30）。

2.7.6.12.2.3.4 ヘマトクリット

プラセボ群のヘマトクリットの最高値（幾何平均値）は、48.4%（範囲：45.8%～52.0%)であった。モリデュスタット群の最高値（幾何平均値）は、プラセボ群と同様の値を示し、47.6%～48.4%（範囲：44.0%～53.9%）であった。ヘマトクリットのベースライン値に対する比の最高値（幾何平均値）は、すべての投与群で 1.091～1.130（範囲：0.996～1.201）とわずかな上昇がみられたが、投与量による違いはみられなかった（5.3.3.1.7 A59513/Table 14.2/32、14.2/35）。

2.7.6.12.2.4 安全性の結果

全体で 36 例中 2 例に TEAE が認められた。プラセボを投与された 1 例に、上気道感染が認められたが、試験終了時までに回復した。モリデュスタット 25mg を投与された 1 例には霰粒腫が認められ、試験終了時では未回復であった。いずれの TEAE も重症度は軽度で、治験責任（分担）医師により治験薬との関連はないと判断された（5.3.3.1.7 A59513/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（5.3.3.1.7 A59513/Table 14.3.2/1、14.3.2/2、14.3.2/3）。

臨床検査値の変化のほとんどは臨床的に意味がなく、一過性でありフォローアップ検査時には基準範囲内に戻っていた。いくつかの基準範囲からの逸脱は、スクリーニング時又はベースライン時から認められていた。

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。

2.7.6.12.3 結論

- 中国人健康男性被験者における、モリデュスタット5、25及び50mgの単回経口投与は安全で、忍容性は良好であった。特に、バイタルサイン、臨床検査及びECGに安全性を懸念する兆候は認められなかった。

- プラセボと比較して、モリデュスタット5、25及び50mgの単回経口投与により血清中EPO濃度が投与量に依存して上昇し、投与8～12時間後に最高値に達した。EPO濃度のベースライン値に対する比のC_{max}(0-24)（幾何平均値）は、プラセボ群の1.3倍に対し、50mg群では3.9倍まで上昇した。

- 網状赤血球／赤血球（%）、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリットは、いずれのモリデュスタット群においても意味のある変化は認められず、プラセボ群と同様であった。

- モリデュスタット5～50mg投与後のモリデュスタットのAUC/D（幾何平均値）が23.7～28.0h/L×10^{-3}、AUC_{norm}（幾何平均値）が1.70～2.02kg·h/L、C_{max}/D（幾何平均値）が11.2～17.2/L×10^{-3}及び$C_{max,norm}$（幾何平均値）が0.899～1.19kg/Lとほぼ同様であったことから、モリデュスタットの薬物動態は、検討した投与量範囲で用量比例性を示した。

- モリデュスタットの吸収は速く、t_{max}が0.5時間で、見かけの終末相半減期は4.5～6.8時間であった。

- 投与したモリデュスタットの7%未満が尿中に排泄された。

- 代謝物M-1のAUC及びC_{max}の平均値は、モリデュスタットに比べ、それぞれ約5倍及び2倍高かった。

- 単回投与後のM-1は主に腎臓から排泄され、尿中排泄率（算術平均値）が72%～79%であった。

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）

参照項目：5.3.3.2.1 PH-38217

2.7.6.13.1 試験計画の概要

試験の標題：

慢性腎臓病（CKD）（ステージ 3 及び 4）による腎性貧血患者を対象として、モリデュスタットを単回及び反復投与したときの安全性、忍容性、薬力学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、群間比較試験

実施医療機関：2 ヵ国 8 施設（ドイツ及び英国）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2011 年 4 月 28 日

最後の被験者の完了日： 2013 年 5 月 6 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- CKD（ステージ 3 及び 4）による腎性貧血患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
- 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、CKD（ステージ 3 及び 4）による腎性貧血患者を対象として、モリデュスタットを単回及び反復投与したときの安全性、忍容性、薬力学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、群間比較試験である。

下表のとおり、推定糸球体ろ過量（eGFR）に基づくステージ 3 及び 4 に該当する CKD 患者を対象とした。

Stage	eGFR (MDRD) (mL/min/1.73m^2)	Renal function
3	30 - 59	Moderately impaired
4	15 - 29	Severely impaired

eGFR (MDRD): Estimated glomerular filtration rate according to the Modification of Diet in Renal Disease study equation

スクリーニングは、治験薬投与前の約 6 週間以内に実施した。適格となった被験者を、初回投与 2 時間前（第 1 日）から第 4 日の朝まで、及び第 14 日の投与 2 時間前から第 15 日の朝まで入院させた。被験者は第 2 日のすべての測定が完了した後退院することも可能であった。その場合、第 3 日の反復投与開始約 2 時間前までに絶食下で実施医療機関に来院することとし、反復投与を開始した。その後、被験者は毎朝来院し治験薬の投与及び検査（採血）を受けた。フォローアップ検査は最後の治験薬投与後 7～14 日目に実施した。

第 1 日に治験薬を食後に単回経口投与し、48 時間の薬物動態測定のため、第 2 日には治験薬を投与しなかった。第 3 日から第 14 日までの 12 日間は、食後に 1 日 1 回約 100mL の水と共に反復経口投与し

た。

各ステップの用量を下表に示す。

Dose Step	Dose Molidustat	Number of subjects Active	Placebo
1	5.0 mg	9	3
2	10.0 mg	9	3
3	25.0 mg	9	3
4	50.0 mg	9	3
5 (optional)	75.0 mg	9	3
6 (optional)	100.0 mg	9	3
7 (optional)	125.0 mg	9	3

1 つのステップで 6 例の被験者最後の治験薬投与が終了した時点で、予め規定した判断基準に基づき、安全性、忍容性、薬力学的作用及び入手可能な薬物動態のデータ評価を実施し、その評価結果に基づいて、次の用量への移行の可否を判断した。

オプション用量として計画していた 3 用量のうち、75mg のみ実施した。その理由は、計画中の第Ⅱ相試験での最高開始用量が 75mg であったためである。

試験スケジュールは 5.3.3.2.1 PH-38217/Table 7-8 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、5.3.3.2.1 PH-38217 /Section 9.4.1.1 を参照。M-1 の血漿中及び尿中濃度は 5mg と 75mg の投与群のみで測定した。

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

モリデュスタット 5、10、25、50 及び 75mg を単回経口投与、並びに 1 日 1 回 12 日間反復経口投与

投与期間

単回投与

反復投与：12 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 12 日間反復経口投与

投与期間

単回投与

反復投与：12 日間

選択・除外基準：

年齢が 18～85 歳で体格指数（BMI）が 18～35kg/m^2 の男性及び妊娠の可能性のない女性で、以下の条件を満たす CKD 患者。

- 既往歴により CKD（ステージ 3 及び 4）による腎性貧血と診断された患者（非透析）でスクリーニング時に eGFR が 13～65mL/min/1.73m^2 である患者。
- 直近の 6 週間に腎疾患の症状が安定していて、治療に大きな変更がなく、試験期間中に透析へ移行することがないと考えられる患者。
- 2 回の連続した測定で、ヘモグロビンが 8.0～12.0g/dL（男性）又は 8.0～11.5g/dL（女性）の範囲にある患者。1 回目は、スクリーニングの 12 週から 2 日前に測定し、2 回目はスクリーニン

グでの測定である。

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.2.1 PH-38217/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(0-24)、$AUC(0\text{-}t_{last})$、$t_{1/2}$、t_{max}、MRT、CL/F、V_z/F、$A_{E,ur}(t1\text{-}t2)$、CL_R（単回投与）
  $C_{max,md.norm}$、$AUC(0\text{-}24)_{md,norm}$、$t_{1/2}$、$t_{max}$、$A_{E,ur}(t1\text{-}t2)_{md}$、$CL_{R,md}$（反復投与）
  R_AAUC、R_AC_{max}、R_{LIN}
- 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：

赤血球産生作用

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

血行動態パラメータ

心拍数、血圧、1 分間心拍数（投与量 25mg 以上のみ）

探索的バイオマーカー

ヘプシジン、フェリチン、トランスフェリン、総鉄結合能（TIBC）、血漿レニン活性（PRA）、ノルアドレナリン、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（血行動態パラメータ）、12 誘導心電図（ECG）、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。

健康被験者を対象とした過去の試験において、モリデュスタット 50mg の反復投与により、網状赤血球はベースライン値に対する比が 2 倍以上に増加した。そのときの変動係数が約 35%であったので、CKD 患者でのモリデュスタットの網状赤血球に対する作用が健康被験者と同様であると仮定すると、例数を 9 と設定することで、網状赤血球への作用を確認できる十分な例数と判断した。

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）：実薬投与後に、1 つ以上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、ベースライン測定後に 1 つ以上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。

血漿中でのモリデュスタットの蓄積性を検討するため、単回投与時及び反復投与時における血漿中モ

リデュスタットの AUC、AUC(0-24)及び C_{max} の対数変換値を用いて、投与日を要因とする分散分析（ANOVA）により解析し、各投与量で R_AAUC〔$AUC(0-24)_{md}/AUC(0-24)$〕、R_AC_{max}（$C_{max,md}/C_{max}$）及び R_{LIN}〔$AUC(0-24)_{md}/AUC$〕の点推定値とその 90%信頼区間（CI）を算出した。

薬力学的作用の解析

血清中 EPO の AUC(0-24)及び $AUC(0-24)_{md}$ は、絶対値及びベースライン値からの差に基づいて算出、C_{max} 及び $C_{max}(0-24)_{md}$ 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、並びに t_{max} 及び $t_{max}(0-24)_{md}$ は絶対値に基づいて算出した。網状赤血球数、網状赤血球／赤血球（%）、ヘモグロビン及びヘマトクリットの 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に基づいて算出、t_{max} は絶対値に基づいて算出した。

上記薬力学パラメータの対数変換値を用いて、投与群と投与日を要因とする ANOVA により解析し、単回投与（第 1 日）に対する反復投与（第 14 日）の比の最小二乗平均（LS-mean）及びプラセボ投与に対するモリデュスタット投与の比の LS-mean の点推定値とその 90%CI を算出した。

血行動態パラメータは、絶対値及びベースライン値からの差を用いて解析した。探索的バイオマーカーは、絶対値を用いて要約統計量を算出した。

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新たに発現したか、又は治験薬投与前から発現していたが、投与後に悪化がみられた有害事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.16.1 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。

2.7.6.13.2 成績

2.7.6.13.2.1 試験対象集団

2.7.6.13.2.1.1 被験者の内訳

全体として、2 ヵ国 8 施設で 80 例（ドイツの 7 施設で 51 例、英国の 1 施設で 29 例）の CKD 患者をスクリーニングし、44 例（ドイツで 23 例、英国で 21 例）を無作為割付けし、治験薬を投与した（5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.1/1）。無作為割付けした 44 例のうち、34 例（77.3%）がモリデュスタット 5、10、25、50 又は 75mg（それぞれ 5、5、9、9 及び 6 例）の投与を受け、10 例（22.7%）がプラセボの投与を受けた（5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.1/2）。

治験薬の投与を受けた 44 例のうち、41 例（モリデュスタット群 32 例、プラセボ群 9 例）が第 14 日までの治験薬投与を完了した。このうちモリデュスタット 25mg 群の 1 例は試験実施計画より 1 日長く第 15 日まで治験薬の投与を受けた（治験実施計画書からの重大な逸脱）。また、並行して実施していたモリデュスタットの臨床試験で予期せぬ血管拡張作用が起きたため、治験依頼者による一時的な試験中断の判断により、3 例（6.8%）の治験薬投与を中止した（2 例はモリデュスタット 25mg の単回投与後、1 例は 8 日間プラセボ投与後）（5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.1/5）。

2.7.6.13.2.1.2 解析対象集団

少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全 44 例を SAF 及び PDS とした。モリデュスタット投与を受けた全 34 例を PKS とした（5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.1/2）。

2.7.6.13.2.1.3 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 2.7.6.13-1 に示す。

表 2.7.6.13-1 人口統計学的及びベースラインの特性（SAF、N＝44）

Variable		Placebo	Molidustat					Total
			5 mg	10 mg	25 mg	50 mg	75 mg	
		N=10 (100%)	N=5(100%)	N=5(100%)	N=9(100%)	N=9(100%)	N=6(100%)	N=44(100%)
Sex:								
Female	n	4(40%)	4(80%)	1(20%)	3(33%)	4(44%)	2(33%)	18(41%)
Male	n	6(60%)	1(20%)	4(80%)	6(67%)	5(56%)	4(67%)	26(59%)
Age (years)	Mean[a]	71.0	68.2	69.0	60.3	64.2	65.5	66.1
	SD	10.0	9.9	8.7	13.8	9.1	15.0	11.3
	Range	51-81	52-78	61-81	39-73	50-79	42-81	39-81
Weight (kg)	Mean[a]	78.57	76.02	83.48	74.88	84.40	72.23	78.41
	SD	19.65	22.59	10.59	13.08	14.73	15.23	16.03
	Range	53.7-120.2	50.3-107.1	74.2-97.4	55.8-94.5	49.0-97.6	52.1-95.8	49.0-120.2
Height (cm)	Mean[a]	169.25	159.60	169.80	168.22	169.67	166.67	167.74
	SD	12.89	11.15	6.50	9.42	8.38	6.65	9.73
	Range	148.5-186.0	145.0-176.0	162.0-180.0	150.0-178.0	159.0-180.0	158.0-177.0	145.0-186.0
BMI (kg/m^2)	Mean[a]	27.15	29.61	28.95	26.45	29.29	25.97	27.77
	SD	4.26	6.74	3.31	3.93	4.94	4.93	4.61
	Range	21.2-34.7	19.6-34.7	25.7-34.5	18.9-30.5	19.1-34.6	18.7-31.0	18.7-34.7
eGFR[b] (mL/min/ 1.73 m^2)	Mean[a]	28.10	26.53	32.57	26.29	28.62	26.90	28.00
	SD	14.29	13.25	16.95	13.74	12.83	10.77	12.98
	Range	13.2-49.0	17.9-49.4	14.7-55.0	13.2-55.7	18.5-57.3	15.3-42.4	13.2-57.3
Diabetics	n	4(40%)	3(60%)	3(60%)	4(44%)	5(56%)	3(50%)	22(50%)

表 2.7.6.13-1 人口統計学的及びベースラインの特性（SAF、N＝44）（続き）

Variable	Placebo	Molidustat				Total
		5 mg	10 mg	25 mg	50 mg	75 mg	
	N=10 (100%)	N=5(100%)	N=5(100%)	N=9(100%)	N=9(100%)	N=6(100%)	N=44(100%)
Ethnicity, Race: n							
Non-Hispanic/-Latino							
-White	10(100%)	5(100%)	4(80%)	6(67%)	8(89%)	5(83%)	38(86.4%)
-Black or African American	0	0	0	1(11%)	1(11%)	0	2(4.5%)
-Asian	0	0	0	0	0	1(17%)	1(2.3%)
Hispanic or Latino							
-White	0	0	0	2(22%)	0	0	2(4.5%)
-Black or African American	0	0	0	0	0	0	0
-Asian	0	0	0	0	0	0	0
-Race not reported	0	0	1(20%)	0	0	0	1(2.3%)
Smoking history: n							
Never	6(60%)	2(40%)	2(40%)	5(56%)	5(56%)	3(50%)	23(52.3%)
Former	4(40%)	3(60%)	3(60%)	3(33%)	4(44%)	3(50%)	20(45.5%)
Current	0	0	0	1(11%)	0	0	1(2.3%)
Alcohol use: n							
Abstinent	5(50%)	3(60%)	4(80%)	5(56%)	3(33%)	3(50%)	23(52.3%)
Light	5(50%)	2(40%)	1(20%)	4(44%)	6(67%)	3(50%)	21(47.7%)

SD: standard deviation

a arithmetic mean

b calculated by MDRD formula

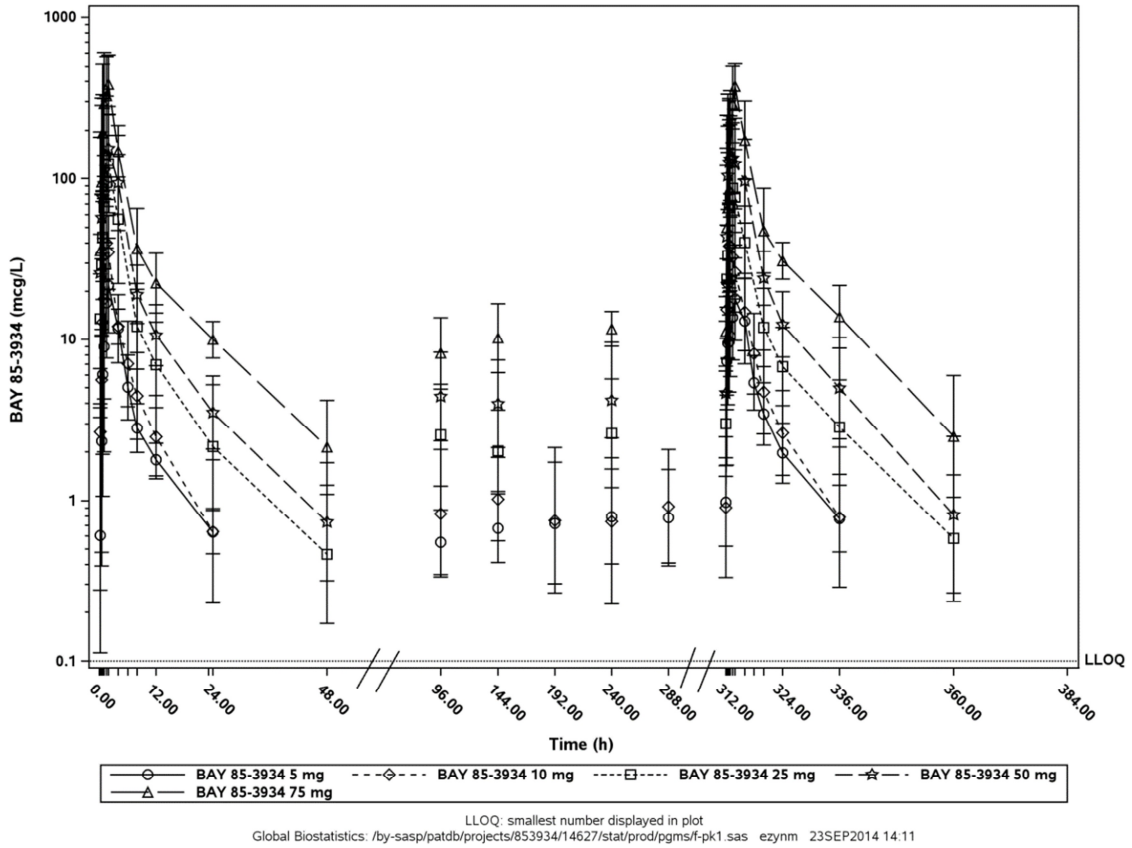
Source: 5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.1/10, 14.1/12, Listing 16.2.4/5

2.7.6.13.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.13.2.2.1 血漿中濃度

2.7.6.13.2.2.1.1 モリデュスタット

CKD による腎性貧血患者にモリデュスタット 5、10、25、50 及び 75mg を単回投与、並びに 1 日 1 回 12 日間反復投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.6.13-1 に示す。



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

図 2.7.6.13-1 モリデュスタットの単回経口投与時及び 1 日 1 回の反復経口投与時の血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=34）

モリデュスタットは、速やかに吸収された。血漿中濃度は最高値に到達後、速い分布相とそれより遅い消失相からなる二相性の消失を示した。

モリデュスタットの血漿中濃度推移は、単回及び反復投与時のいずれにおいても、すべての投与量で同様であり、血漿中濃度は投与量に依存して上昇した。

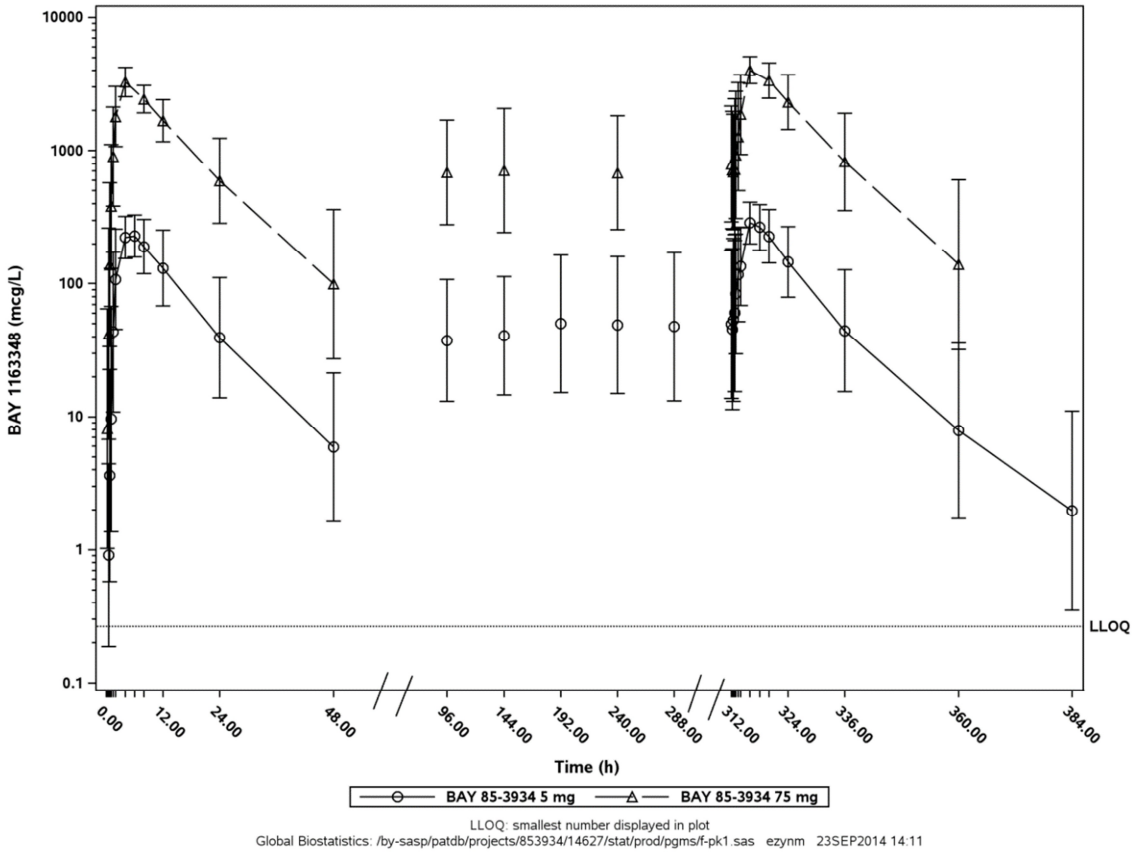
モリデュスタットの消失相は、単回及び反復投与時のいずれにおいても、すべての投与量で同様であり、片対数目盛りにプロットした血漿中濃度の消失相は各投与量間で平行に推移した。

各投与量において初回投与後及び最終投与後の血漿中濃度推移を比較した結果、CKD による腎性貧血患者にモリデュスタットを 1 日 1 回反復投与したとき、モリデュスタットの血漿中への臨床的に意味のある蓄積はみられなかった。また、投与 96、144、192、240 及び 288 時間後に測定した反復投与期間中のトラフ値から判断すると、既に 2 回目投与後には定常状態に到達していたと考えられる。

2.7.6.13.2.2.1.2 M-1

CKD による腎性貧血患者にモリデュスタット 5 及び 75mg を単回投与、並びに 1 日 1 回 12 日間反復投与したときの血漿中 M-1 濃度推移を図 2.7.6.13-2 に示す。

CKD による腎性貧血患者にモリデュスタットを投与したとき、血漿中 M-1 濃度は、単回投与に比べ反復投与でわずかに上昇した。



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

図 2.7.6.13-2 モリデュスタット 5 及び 75mg を単回経口投与及び 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中 M-1 濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝11）

2.7.6.13.2.2.2 薬物動態パラメータ

2.7.6.13.2.2.2.1 モリデュスタット

CKD による腎性貧血患者にモリデュスタット 5、10、25、50 及び 75mg を単回投与したとき、並びに 1 日 1 回 12 日間反復投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータを、それぞれ表 2.7.6.13-2 及び表 2.7.6.13-3 に示す。

表 2.7.6.13-2 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＝34〕

Parameter	Unit	Molidustat 5 mg (N=5)	10 mg (N=5)	25 mg (N=9)	50 mg (N=9)	75 mg (N=6)
AUC	μg·h/L	120/29.4 (79.5-152)	178/32.8 (105-226)	586/57.3 (331-1730)	910/42.7 (529-1700)	1860/34.9 (1330-3350)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	116/30.6 (76.0-148)	174/32.5 (103-218)	578/57.6 (323-1720)	895/42.7 (519-1670)	1800/36.9 (1240-3340)
AUC(0-24)	μg·h/L	111/30.7 (76.0-147)	164/29.3 (103-212)	546/56.2 (313-1590)	851/42.6 (491-1600)	1670/39.8 (1080-3250)
AUC/D	10^{-3} h/L	24.0/29.4 (15.9-30.4)	17.8/32.8 (10.5-22.6)	23.4/57.3 (13.2-69.4)	18.2/42.7 (10.6-34.0)	24.8/34.9 (17.7-44.6)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.76/36.2 (1.12-2.73)	1.47/23.9 (0.969-1.69)	1.73/55.4 (0.739-4.72)	1.51/37.0 (0.994-2.90)	1.76/20.4 (1.25-2.33)
C_{max}	μg/L	31.4/61.8 (12.2-49.4)	42.2/46.8 (21.1-69.4)	166/51.5 (112-542)	228/52.4 (102-455)	469/47.0 (232-805)
C_{max}/D	10^{-3} /L	6.28/61.8 (2.45-9.87)	4.22/46.8 (2.11-6.94)	6.65/51.5 (4.49-21.7)	4.56/52.4 (2.04-9.10)	6.26/47.0 (3.09-10.7)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.461/82.8 (0.173-0.888)	0.350/47.3 (0.167-0.518)	0.491/47.2 (0.328-1.48)	0.378/49.5 (0.177-0.775)	0.444/38.6 (0.219-0.634)
$t_{1/2}$	h	8.36/31.8 (5.87-12.7)	7.37/55.7 (3.48-12.5)	10.5/35.8 (5.83-16.4)	9.53/27.4 (5.86-14.7)	11.3/43.8 (5.91-20.2)
t_{max}[a]	h	2.00 (0.75-4.00)	1.50 (0.75-1.52)	2.00 (0.25-4.00)	2.00 (0.50-4.07)	1.50 (0.33-2.13)
CL/F	L/h	41.7/29.4 (32.9-62.9)	56.3/32.8 (44.2-94.9)	42.7/57.3 (14.4-75.6)	54.9/42.7 (29.4-94.5)	40.3/34.9 (22.4-56.5)
MRT	h	7.63/27.6 (4.90-10.3)	6.85/55.7 (3.61-12.6)	7.02/24.7 (5.18-10.0)	6.90/26.2 (4.34-9.41)	8.71/32.2 (5.69-15.1)
V_Z/F	L	504/41.0 (313-925)	599/56.3 (236-799)	647/71.5 (254-1780)	755/49.5 (435-1610)	655/77.6 (191-1610)
CL_R	L/h	0.353/236 (0.0845-2.28)	-	-	-	0.301/70.1 (0.103-0.670)
$A_{E,ur}$[b]	%	1.96/130 (0.133-6.09)	-	-	-	0.945/104 (0.226-2.90)

a median and range; b arithmetic mean, arithmetic %CV and range

Source: 5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.4/5, 14.4/7, 14.4/12

表 2.7.6.13-3 モリデュスタットを1日1回反復経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）PKS、N＝34〕

Parameter	Unit	Molidustat OD 5 mg (N=5)	10 mg (N=5)	25 mg (N=7)[c]	50 mg (N=9)	75 mg (N=6)
$AUC(0\text{-}24)_{md}$	µg·h/L	114/30.2 (82.3-156)	184/39.1 (97.0-263)	492/47.3 (300-1210)	880/39.1 (585-1690)	1840/37.4 (1100-3170)
$AUC(0\text{-}24)_{md}/D$	10^{-3} h/L	22.8/30.2 (16.5-31.1)	18.4/39.1 (9.70-26.3)	19.7/47.3 (12.0-48.3)	17.6/39.1 (11.7-33.7)	24.5/37.4 (14.7-42.2)
$AUC(0\text{-}24)_{md.norm}$	kg·h/L	1.67/32.4 (1.21-2.80)	1.52/33.8 (0.892-2.08)	1.46/46.4 (0.861-3.29)	1.46/29.3 (1.07-2.87)	1.74/26.6 (1.04-2.20)
$C_{max,md}$	µg/L	27.3/58.7 (13.1-51.9)	52.6/52.8 (26.2-82.7)	139/87.4 (53.9-372)	211/49.3 (129-533)	447/45.7 (222-850)
$C_{max,md}/D$	10^{-3} /L	5.46/58.7 (2.61-10.4)	5.26/52.8 (2.62-8.27)	5.57/87.4 (2.16-14.9)	4.22/49.3 (2.58-10.7)	5.95/45.7 (2.96-11.3)
$C_{max,md.norm}$	kg/L	0.401/91.9 (0.184-1.11)	0.436/51.8 (0.241-0.805)	0.415/67.6 (0.174-1.01)	0.350/42.1 (0.224-0.908)	0.422/43.0 (0.210-0.683)
$t_{1/2}$	h	10.5/60.4 (5.41-17.0)	9.26/74.7 (3.51-19.0)	12.6/52.1 (6.76-26.8)	8.97/39.0 (4.14-13.6)	10.4/41.0 (5.48-18.0)
$t_{max,md}$[a]	h	2.03 (0.25-4.00)	0.75 (0.50-4.00)	1.50 (0.75-4.00)	1.03 (0.50-4.25)	2.00 (0.25-2.08)
CL_{md}/F	L/h	43.8/30.2 (32.1-60.8)	54.4/39.1 (38.1-103)	50.9/47.3 (20.7-83.3)	56.8/39.1 (29.6-85.5)	40.8/37.4 (23.7-68.0)
$V_{Z,md}/F$	L	666/74.3 (251-1490)	727/72.6 (234-1090)	928/94.2 (306-2510)	735/35.2 (510-1230)	611/80.4 (187-1270)
$CL_{R,md}$	L/h	-	-	-	-	0.317/130 (0.0691-1.00)
$A_{E,ur,md}(0\text{-}24)$[b]	%	-	-	-	-	1.32/96.2 (0.161-3.29)

$AUC(0\text{-}24)_{md}$ corresponds to $AUC(312\text{-}336)_{md}$

$AUC(0\text{-}24)_{md}/D$ corresponds to $AUC(312\text{-}336)_{md}/D$

$AUC(0\text{-}24)_{md.norm}$ corresponds to $AUC(312\text{-}336)_{md.norm}$

$A_{E,ur}(0\text{-}24)$ corresponds to $A_{E,ur}(312\text{-}336)$

a median and range; b arithmetic mean, arithmetic %CV and range; c 2 subjects in the 25 mg dose step terminated the study before the multiple dose profile day due to the clinical hold.

Source: 5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.4/5, 14.4/7, 14.4/12

モリデュスタット 5～75mg を食後に単回投与したときの吸収は速やかであり、t_{max}（中央値）は 1.50～2.00 時間であった。1 日 1 回反復投与したときの $t_{max,md}$（中央値）も同様であり、0.75～2.03 時間であった。

モリデュスタットの C_{max}（幾何平均値）は投与量に依存して増加し、単回投与時で 31.4μg/L（5mg）～469μg/L（75mg）、反復投与時で 27.3μg/L（5mg）～447μg/L（75mg）であった。

モリデュスタットの AUC（幾何平均値）は投与量に依存して上昇し、単回投与時で 120μg·h/L（5mg）～1860μg·h/L（75mg）、反復投与時で 114μg·h/L（5mg）～1840μg·h/L（75mg）であった。

モリデュスタットの $t_{1/2}$（幾何平均値）は、単回投与時で 7.37～11.3 時間、反復投与時で 8.97～12.6 時間であった。$t_{1/2}$ の範囲が単回投与時と反復投与時でほとんど同様であったことから、時間依存性は示されなかった。

モリデュスタット単回投与時の C_{max}/D 及び AUC/D、並びに反復投与時の $C_{max,md}$/D 及び $AUC(0\text{-}24)_{md}$/D は、5～75mg の投与量範囲で同様であった。モリデュスタットの単回投与後及び反復投与後の C_{max} 及び AUC のばらつきは、体重で標準化したときに若干小さくなった。

CL/F は、投与量間並びに単回及び反復投与後で同様であり、幾何平均値は 40.3L/h（75mg 単回投与）～56.8L/h（50mg 反復投与）の範囲であった。

V_z/F（幾何平均値）は、504L（5mg 単回投与）～928L（25mg 反復投与）であった。

尿中排泄率は 5mg の単回投与時、並びに 75mg の単回及び反復投与時に測定した。尿中排泄率（算術平均値）は、5mg 単回投与時で 1.96%、75mg 単回投与時で 0.945%、75mg 反復投与時で 1.32%であった。CKD による腎性貧血患者におけるモリデュスタットの腎クリアランス（幾何平均値）は、5mg 単回投与時で 0.353L/h、75mg 単回投与時で 0.301L/h、75mg 反復投与時で 0.317L/h であった。

2.7.6.13.2.2.2.2 M-1

CKD による腎性貧血患者にモリデュスタット 5 及び 75mg を単回投与したとき、並びに 1 日 1 回 12 日間反復投与したときの M-1 の薬物動態パラメータを、それぞれ表 2.7.6.13-4 及び表 2.7.6.13-5 に示す。

モリデュスタットの単回投与後及び反復投与後の M-1 の t_{max}（中央値）は、5 及び 75mg のいずれの用量においても約 4.00 時間であった。

M-1 の C_{max}（幾何平均値）は、5mg 単回投与時で 260μg/L、75mg 単回投与時で 3,270μg/L であり、反復投与では、5mg 反復投与時で 289μg/L、75mg 反復投与時で 4,020μg/L であった。CKD による腎性貧血患者における M-1 の C_{max} は、5mg 投与時では単回投与に比べ反復投与で 11%高く、75mg 投与時では単回投与に比べ反復投与で 23%高かった。

M-1 の AUC（幾何平均値）は、5mg 単回投与時で 3,560μg·h/L、75mg 単回投与時で 49,300μg·h/L であった。第 14 日における $AUC(0\text{-}24)_{md}$ は、5mg 反復投与時で 3,470μg·h/L、75mg 反復投与時で 52,200μg·h/L であった。M-1 の $AUC(0\text{-}24)_{md}$/AUC が 5mg 投与時で 0.975、75mg 投与時では 1.06 であったことから、M-1 の薬物動態は時間に対して線形であることが示された。

反復投与時の $AUC(0\text{-}24)_{md}$ は、単回投与時の AUC(0-24)に比べ、5mg 投与時で 16%、75mg 投与時で 34%高かった。

M-1 の C_{max}/D 及び AUC/D は、両投与量で同様であったことから、M-1 の曝露量の用量比例性が示された。

モリデュスタット単回投与時及び反復投与時の M-1 の $t_{1/2}$（幾何平均値）は、8.18 時間（5mg 単回投与）～10.1 時間（5mg 反復投与）の範囲であった。

M-1 の尿中排泄率は 5mg の単回投与時、並びに 75mg の単回及び反復投与時に測定した。尿中排泄率（算術平均値）は、5mg 単回投与時で 65.3%、75mg 単回投与時で 55.1%、75mg 反復投与時で 71.7%であった。CKD による腎性貧血患者における M-1 の腎クリアランスは、5mg 単回投与時で 1.49L/h、75mg 単回投与時で 1.45L/h、75mg 反復投与時で 1.43L/h であった。

CKD による腎性貧血患者にモリデュスタットを投与したときの metabolic ratio（M-1／未変化体）の結果から、M-1 の曝露量は、モリデュスタットに比べ 17～20 倍高いことが示された。metabolic ratio に投与量間の違い、並びに単回及び反復投与による明確な違いはみられなかった。

表 2.7.6.13-4 モリデュスタット 5 及び 75mg を単回経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）、PKS、N＝11〕

Parameter	Unit	Molidustat 5 mg (N=5)	Molidustat 75 mg (N=6)
AUC	μg·h/L	3560/57.3 (1630-6590)	49300/43.2 (29700-74800)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	3460/55.1 (1620-6320)	46800/38.5 (29500-72100)
AUC(0-24)	μg·h/L	2980/46.7 (1550-5060)	39100/30.8 (27800-61200)
AUC/D	10^{-3} h/L	456/57.3 (209-844)	422/43.2 (254-640)
AUC_{norm}	kg·h/L	33.5/51.4 (18.8-66.7)	29.9/59.9 (13.2-61.3)
C_{max}	μg/L	260/21.2 (199-346)	3270/25.8 (2530-5140)
C_{max}/D	10^{-3} /L	33.3/21.2 (25.5-44.3)	27.9/25.8 (21.6-43.9)
$C_{max,norm}$	kg/L	2.44/18.9 (2.15-3.40)	1.98/26.0 (1.31-2.65)
$t_{1/2}$	h	8.18/22.3 (6.39-10.8)	9.26/38.5 (6.02-16.9)
t_{max}[a]	h	4.00 (2.00-6.00)	4.07 (4.00-4.17)
metabolic ratio		19.0/69.7 (6.87-31.5)	17.0/67.7 (5.68-35.3)
CL_R	L/h	1.49/76.0 (0.713-4.39)	1.45/96.4 (0.358-3.45)
$A_{E,ur}$[b]	%	65.3/25.8 (48.2-90.2)	55.1/43.7 (14.2-82.0)

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

表 2.7.6.13-5 モリデュスタット 5 及び 75mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）、PKS、N＝11〕

Parameter	Unit	Molidustat 5 mg OD (N=5)	Molidustat 75 mg OD (N=6)
$AUC(0\text{-}24)_{md}$	µg·h/L	3470/59.8 (1680-7690)	52200/45.8 (30700-77700)
$AUC(0\text{-}24)_{md}/D$	10^{-3} h/L	445/59.8 (215-986)	446/45.8 (262-664)
$AUC(0\text{-}24)_{md.norm}$	kg·h/L	32.7/46.5 (19.3-53.9)	31.6/62.1 (14.3-63.6)
$C_{max,md}$	µg/L	289/36.5 (204-519)	4020/23.7 (3060-5480)
$C_{max,md}/D$	10^{-3} /L	37.0/36.5 (26.2-66.5)	34.3/23.7 (26.1-46.8)
$C_{max,md.norm}$	kg/L	2.72/27.9 (2.17-3.95)	2.43/37.1 (1.36-3.58)
$t_{1/2}$	h	10.1/35.8 (5.60-13.2)	9.41/40.5 (5.45-16.8)
$t_{max,md}$[a]	h	4.00 (2.00-6.00)	4.09 (4.00-4.25)
metabolic ratio		19.5/69.6 (6.91-33.6)	18.2/60.8 (6.48-32.5)
$CL_{R,md}$	L/h	-	1.43/85.4 (0.365-3.11)
$A_{E,ur}(0\text{-}24)$[b]	%	-	71.7/43.6 (22.6-95.4)

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

2.7.6.13.2.2.3 統計学的評価

モリデュスタット 5、10、25、50 及び 75mg を 1 日 1 回 12 日間反復投与したときのモリデュスタットの血漿中での蓄積及び時間依存性を検討した結果を表 2.7.6.13-6 に示す。

R_AAUC 及び R_AC_{max} の点推定値は 0.870～1.248 であり、その 90%CI はすべての用量で 1 を含んでいたことから、CKD による腎性貧血患者において 1 日 1 回の反復投与によってモリデュスタットは、血漿中に蓄積しないことが示された。

R_{LIN} の点推定値は、0.952～1.035 であり、その 90%CI はすべての用量で 1 を含んでいた。このことから、モリデュスタットの薬物動態に時間依存性はないことが示された。また、検討した R_AAUC、R_AC_{max} 及び R_{LIN} には、用量依存性はみられなかった。

表 2.7.6.13-6 モリデュスタット 5、10、25、50 及び 75mg を単回経口投与時及び 1 日 1 回反復経口投与投与時の血漿中モリデュスタットの R_AAUC、R_AC_{max} 及び R_{LIN} の点推定値及びその 90%CI（PKS、N＝34）

Parameter	geo. %CV	Molidustat	n	Point estimate (LS-means)	90%CI Lower limit	90%CI Upper limit
R_AAUC	13.74	5 mg	5	1.029	0.888	1.192
		10 mg	5	1.118	0.965	1.295
		25 mg	7	1.038	0.917	1.176
		50 mg	9	1.034	0.927	1.154
		75 mg	6	1.102	0.963	1.260
R_AC_{max}	29.14	5 mg	5	0.870	0.639	1.183
		10 mg	5	1.248	0.918	1.697
		25 mg	7	0.973	0.750	1.262
		50 mg	9	0.926	0.736	1.164
		75 mg	6	0.951	0.718	1.259
R_{LIN}	13.20	5 mg	5	0.952	0.827	1.097
		10 mg	5	1.035	0.898	1.192
		25 mg	7	0.966	0.857	1.089
		50 mg	9	0.967	0.870	1.075
		75 mg	6	0.987	0.867	1.123

R_AAUC: ratio ‘$AUC(0\text{-}24)_{md}$ / $AUC(0\text{-}24)$’
R_AC_{max}: ratio ‘$C_{max,md}$ / C_{max}’
R_{LIN}: ratio ‘$AUC(0\text{-}24)_{md}$ / AUC’
Source: 5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.4/16

2.7.6.13.2.3 薬力学的作用の結果

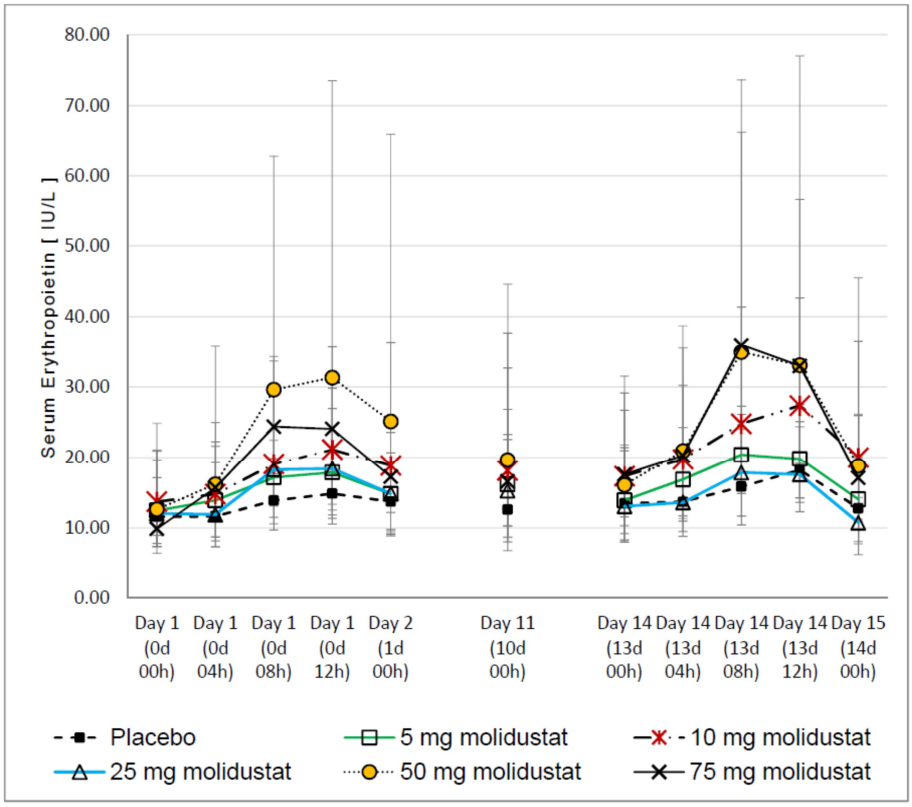
2.7.6.13.2.3.1 赤血球産生作用

2.7.6.13.2.3.1.1 エリスロポエチン

CKD による腎性貧血患者に、モリデュスタット 5、10、25、50 及び 75mg 又はプラセボを単回経口投与及び 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移を図 2.7.6.13-3 に示す。

単回投与（第 1 日）及び反復投与（第 14 日）において、モリデュスタット投与後の血清中 EPO 濃度（幾何平均値）は、投与量に依存して上昇し、t_{max} は 8～12 時間であった。血清中 EPO 濃度は投与 24 時間後には低下したが、25mg 群を除き、依然としてベースライン値より高かった。一方、プラセボ投与後では、血清中 EPO 濃度はわずかに上昇するか、又は変化は認められなかった。

モリデュスタット投与 24 時間後の血清中 EPO 濃度推移は、単回投与（第 1 日）及び反復投与（第 14 日）で同様であったが、EPO の血清中濃度は 25mg 群を除くすべての群で、単回投与（第 1 日）に比べ反復投与（第 14 日）で高値を示した。その差は、モリデュスタット 5 及び 25mg 並びにプラセボ投与時ではわずかであったが、モリデュスタット 10、50 及び 75mg 投与時では顕著であった。



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

図 2.7.6.13-3 CKD による腎性貧血患者にモリデュスタットの単回経口投与時及び 1 日 1 回の反復経口投与時の血清中 EPO 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、PDS、N＝44）

CKD による腎性貧血患者に、モリデュスタット単回及び 1 日 1 回反復経口投与したときの血清中 EPO の $C_{max}(0\text{-}24)$、t_{max} 及び $AUC(0\text{-}24)$の結果をそれぞれ表 2.7.6.13-7、表 2.7.6.13-8 及び表 2.7.6.13-9 に示す。

単回投与（第 1 日）の血清中 EPO の $C_{max}(0\text{-}24)$（幾何平均値）は、プラセボ投与時の 15.6IU/L に対し、モリデュスタット投与時では 18.6IU/L（5mg）～33.6IU/L（50mg）であった。反復投与（第 14 日）の血清中 EPO の $C_{max}(0\text{-}24)$（幾何平均値）は、プラセボ投与時の 17.7IU/L に対し、モリデュスタット投与時では 18.9IU/L（25mg）～37.5IU/L（50mg）であった。75mg 反復投与時の血清中 EPO の $C_{max}(0\text{-}24)_{md}$（幾何平均値）は、36.2IU/L（第 14 日）で、単回投与時の 24.9IU/L（第 1 日）に比べ高値を示した。

単回投与時のベースライン値からの差により求めた血清中 EPO の $C_{max}(0\text{-}24)$の幾何平均値は、モリデュスタット投与時では 5.2IU/L（5mg）～20.1IU/L（50mg）、反復投与時の $C_{max}(0\text{-}24)_{md}$ は、6.9IU/L（5mg）～25.6IU/L（75mg）であった。血清中 EPO の $C_{max}(0\text{-}24)$のベースライン値に対する比（幾何平均値）は、モリデュスタット単回投与時で 1.49（5mg）～2.67（50mg）、モリデュスタット反復投与時で 1.69（5mg）～3.66（75mg）であった。一方、プラセボ投与時ではそれぞれ 1.35 及び 1.52 であった。5mg 投与時の血清中 EPO の $C_{max}(0\text{-}24)$のベースライン値に対する比

の上昇は、単回投与（第 1 日）及び反復投与（第 14 日）共にプラセボ投与時と同様であった。概して、血清中 EPO の C_{max}(0-24)のベースライン値に対する比は、すべての投与群で単回投与（第 1 日）に比べ反復投与（第 14 日）で大きくなった。

表 2.7.6.13-7 CKD による腎性貧血患者におけるモリデュスタット単回及び反復経口投与時の血清中 EPO の C_{max}(0-24)（幾何平均値／幾何 SD／%CV／範囲、PDS、N＝44）

Timepoint	Treatment	n	Erythropoietin			
			Geo. mean	Geo. SD	Geo. CV(%)	Range
Absolute values [IU/L]						
Single dose	Placebo	10	15.58	1.39	33.47	(9.20 – 25.20)
Day 1 (0d)	5 mg	5	18.59	1.46	38.89	(13.10 – 28.10)
	10 mg	5	21.29	1.72	58.29	(11.40 – 45.40)
	25 mg	9	19.51	1.54	45.48	(9.80 – 35.70)
	50 mg	9	33.64	2.32	101.46	(6.50 – 125.00)
	75 mg	6	24.88	1.37	32.30	(15.40 – 37.50)
Multiple dose	Placebo	9	17.73	1.49	41.50	(7.90 – 30.30)
Day 14 (13d)	5 mg	5	20.97	1.32	28.55	(14.40 – 27.80)
	10 mg	5	27.95	1.53	44.85	(18.70 – 54.00)
	25 mg	7	18.85	1.46	39.18	(11.80 – 36.10)
	50 mg	9	37.50	2.22	94.41	(10.40 – 142.00)
	75 mg	6	36.17	1.82	65.71	(15.30 – 68.30)
Difference-to-baseline adjusted data [IU/L]						
Single dose	Placebo	10	n.c.	n.c.	n.c.	(-0.10 – 8.20)
Day 1 (0d)	5 mg	5	5.18	1.69	56.42	(2.40 – 9.60)
	10 mg	5	6.75	2.49	114.17	(2.40 – 17.60)
	25 mg	9	6.92	1.75	60.56	(2.00 – 13.20)
	50 mg	9	20.07	2.68	127.99	(3.60 – 95.80)
	75 mg	6	14.74	1.46	39.19	(9.00 – 26.40)
Multiple dose	Placebo	9	n.c.	n.c.	n.c.	(-2.10 – 17.00)
Day 14 (13d)	5 mg	5	6.85	1.83	66.28	(2.40 – 10.90)
	10 mg	5	13.90	1.66	54.13	(7.80 – 26.20)
	25 mg	7	7.54	1.77	62.20	(4.00 – 20.80)
	50 mg	9	23.65	2.50	115.00	(7.50 – 112.80)
	75 mg	6	25.62	2.07	83.61	(8.90 – 57.20)
Ratio-to-baseline adjusted data						
Single dose	Placebo	10	1.35	1.22	20.33	(0.99 – 1.84)
Day 1 (0d)	5 mg	5	1.49	1.22	20.21	(1.10 – 1.87)
	10 mg	5	1.56	1.28	24.78	(1.24 – 2.27)
	25 mg	9	1.62	1.22	19.71	(1.26 – 2.25)
	50 mg	9	2.67	1.37	32.08	(1.59 – 4.28)
	75 mg	6	2.52	1.22	20.18	(2.01 – 3.38)
Multiple dose	Placebo	9	1.52	1.36	31.62	(0.90 – 2.28)
Day 14 (13d)	5 mg	5	1.69	1.32	28.34	(1.10 – 2.16)
	10 mg	5	2.04	1.19	17.78	(1.59 – 2.60)
	25 mg	7	1.80	1.30	26.80	(1.24 – 2.51)
	50 mg	9	2.97	1.45	38.35	(1.69 – 5.13)
	75 mg	6	3.66	1.42	35.82	(2.39 – 6.15)

n.c.: not calculable

The arithmetic mean of the relevant values can be found in the source tables in Section 14.

Source: 5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.2.1.1/4, 14.2.1.1/6, 14.2.1.1/7

表 2.7.6.13-8 CKD による腎性貧血患者におけるモリデュスタット単回及び反復経口投与時の血清中 EPO の t_{max}（最小値、中央値、最大値、PDS、N＝44）

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

Source: 5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.2.1.1/5

表 2.7.6.13-9 CKD による腎性貧血患者におけるモリデュスタット単回及び反復経口投与時の血清中 EPO の AUC(0-24)（幾何平均値／幾何 SD／%CV／範囲、PDS、N＝44）

Timepoint	Treatment	n	Erythropoietin			
			Geo. mean	Geo. SD	Geo. CV(%)	Range
Absolute values [IU/L·h]						
Single dose	Placebo	10	156.39	1.40	34.86	(77.26 – 248.92)
Day 1 (0d)	5 mg	5	186.28	1.48	40.51	(126.14 – 302.74)
	10 mg	5	205.99	1.70	56.95	(118.17 – 452.02)
	25 mg	9	180.15	1.61	50.52	(95.99 – 358.58)
	50 mg	9	277.33	2.15	88.91	(58.57 – 842.67)
	75 mg	6	230.30	1.37	32.00	(145.56 – 354.87)
Multiple dose	Placebo	9	179.51	1.73	59.39	(51.11 – 315.68)
Day 14 (13d)	5 mg	5	232.25	1.35	30.48	(147.36 – 334.24)
	10 mg	5	279.81	1.66	54.36	(156.90 – 576.18)
	25 mg	7	192.70	1.45	38.79	(111.19 – 334.33)
	50 mg	9	326.87	1.92	72.49	(109.68 – 841.48)
	75 mg	6	339.16	1.65	53.28	(163.97 – 570.67)
Difference-to-baseline adjusted data [IU/L·h]						
Single dose	Placebo	10	n.c.	n.c.	n.c.	(0.00 – 39.33)
Day 1 (0d)	5 mg	5	28.43	1.89	70.44	(9.93 – 46.33)
	10 mg	5	29.74	3.95	236.52	(5.39 – 118.42)
	25 mg	9	33.85	2.15	89.08	(7.79 – 80.78)
	50 mg	9	115.11	2.69	129.24	(23.77 – 493.24)
	75 mg	6	107.14	1.53	44.68	(69.82 – 220.93)
Multiple dose	Placebo	9	n.c.	n.c.	n.c.	(0.00 – 136.13)
Day 14 (13d)	5 mg	5	52.83	2.25	96.27	(14.61 – 104.25)
	10 mg	5	97.99	2.19	92.28	(39.90 – 218.89)
	25 mg	7	54.00	2.07	83.38	(15.24 – 149.46)
	50 mg	9	164.92	2.37	104.91	(47.51 – 608.36)
	75 mg	6	210.28	1.89	70.48	(83.44 – 406.41)

n.c.: not calculable

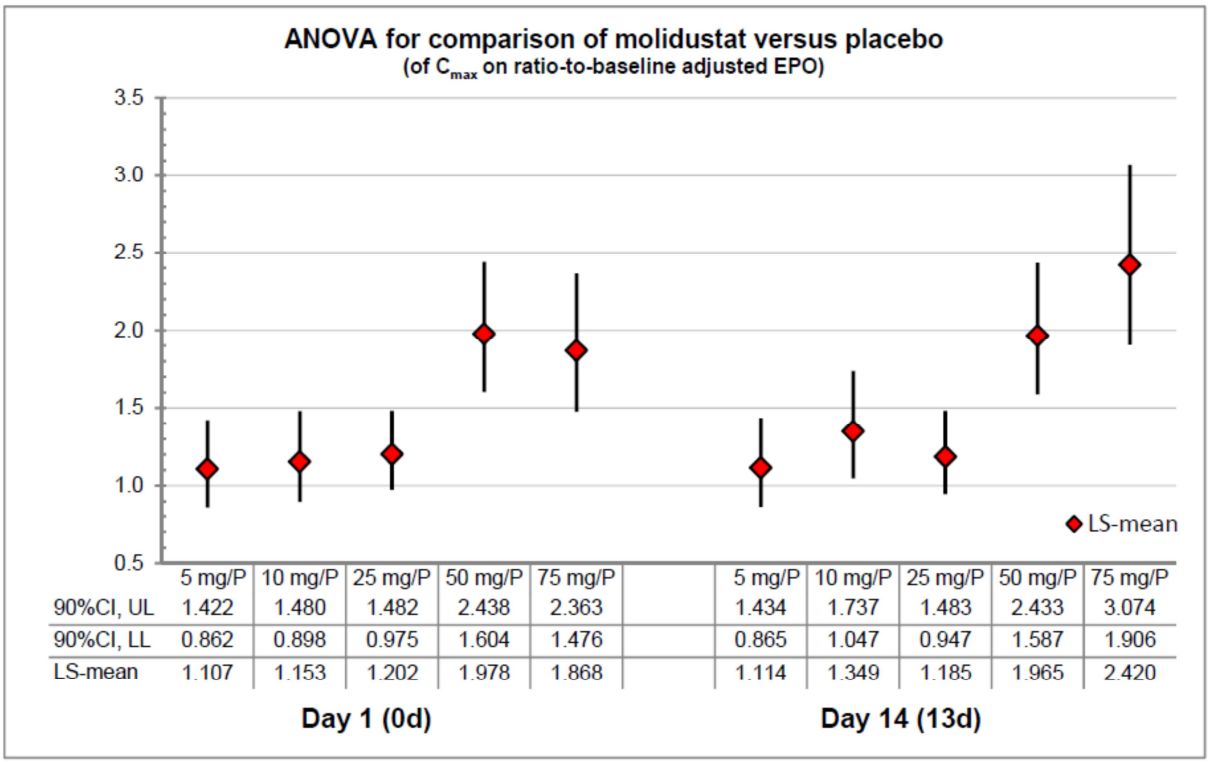
The arithmetic mean of the relevant values can be found in the source tables in Section 14.

Source: 5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.2.1.1/4, 14.2.1.1/6

単回投与（第 1 日）の血清中 EPO AUC(0-24)（幾何平均値）は、プラセボ投与時の 156IU/L·h に対し、モリデュスタット投与時では 180IU/L·h（25mg）～277IU/L·h（50mg）であった。反復投与（第 14 日）の血清中 EPO の $AUC(0\text{-}24)_{md}$（幾何平均値）は、プラセボ投与時の 180IU/L·h に対し、モリデュスタット投与時では 193IU/L·h（25mg）～339IU/L·h（75mg）であった。

ベースライン値からの差に基づく血清中 EPO の AUC(0-24)の幾何平均値は、モリデュスタット投与時では、単回投与（第 1 日）で 28IU/L·h（5mg）～115IU/L·h（50mg）、反復投与（第 14 日）で 53IU/L·h（5mg）～210IU/L·h（75mg）であった。

モリデュスタット投与時（第 1 日及び第 14 日）の血清中 EPO の C_{max}(0-24)のベースライン値に対する比について、プラセボ群に対するモリデュスタット群の比「モリデュスタット群／プラセボ群」の点推定値とその 90%CI を図 2.7.6.13-4 に、単回投与に対する反復投与の比「第 14 日／第 1 日」の点推定値とその 90%CI を図 2.7.6.13-5 に示す。



	5 mg/P	10 mg/P	25 mg/P	50 mg/P	75 mg/P	5 mg/P	10 mg/P	25 mg/P	50 mg/P	75 mg/P
90%CI, UL	1.422	1.480	1.482	2.438	2.363	1.434	1.737	1.483	2.433	3.074
90%CI, LL	0.862	0.898	0.975	1.604	1.476	0.865	1.047	0.947	1.587	1.906
LS-mean	1.107	1.153	1.202	1.978	1.868	1.114	1.349	1.185	1.965	2.420

P: Placebo; 90% CI: 90% Confidence interval; LL: lower limit; UL: upper limit
Source: 5.3.3.2.1 PH-38217/Figure 9-6

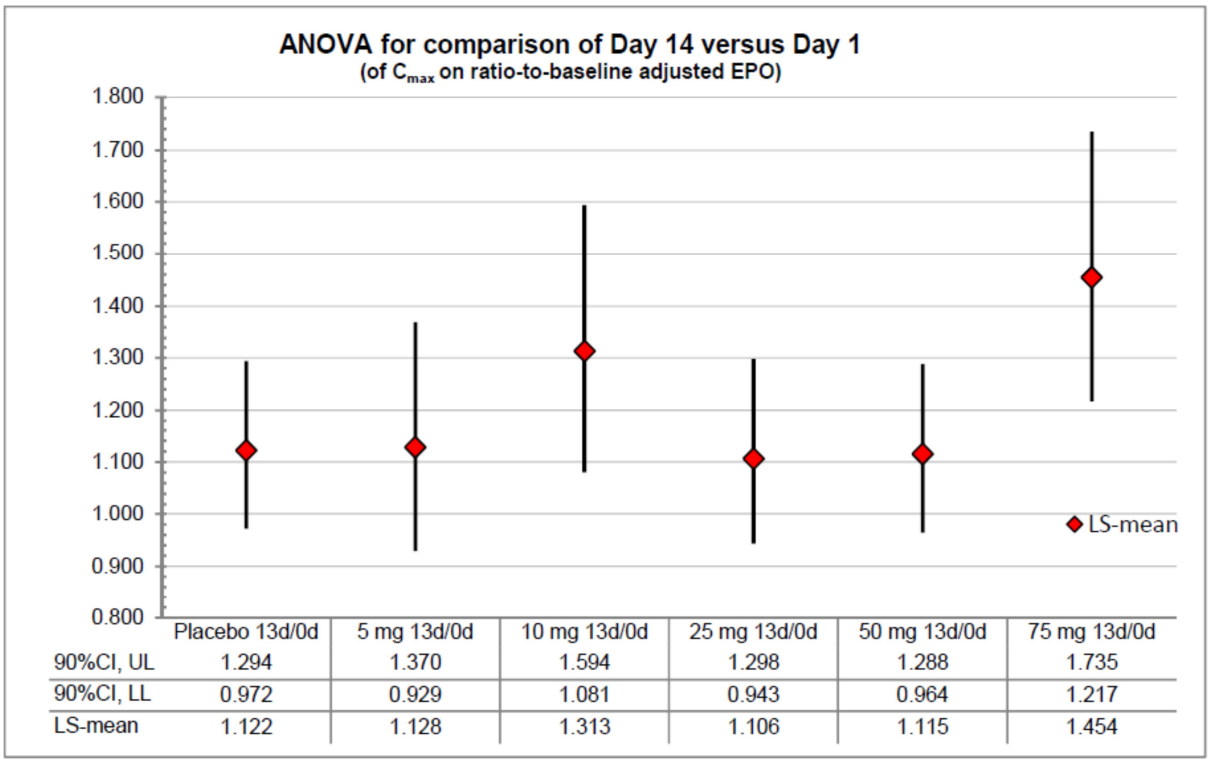
図 2.7.6.13-4 モリデュスタット投与時（第 1 日及び第 14 日）の血清中 EPO の C_{max}(0-24)のベースライン値に対する比のプラセボに対するモリデュスタット投与の比「モリデュスタット／プラセボ」の幾何平均値の点推定値とその 90%CI（PDS、N＝44）

単回投与（第 1 日）の血清中 EPO の C_{max}(0-24)のベースライン値に対する比（90%CI）は、プラセボ投与時に比べてモリデュスタット 5、10、25、50 及び 75mg 投与時でそれぞれ 1.11（0.862～1.42）、1.15（0.898～1.480）、1.20（0.975～1.482）、1.98（1.60～2.44）及び 1.87（1.48～2.36）倍高かった（5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.2.1.1/9）。単回投与（第 1 日）

で、最大の作用がみられたのは、50mg 投与時であった。75mg 投与時では、更なる作用の増強はみられなかった。

反復投与（第 14 日）の血清中 EPO の $C_{max}(0\text{-}24)_{md}$ のベースライン値に対する比（90%CI）は、プラセボ投与時に比べてモリデュスタット 5、10、25、50 及び 75mg 投与時でそれぞれ 1.11（0.865～1.434）、1.35（1.047～1.737）、1.19（0.947～1.483）、1.97（1.587～2.433）及び 2.42（1.906～3.074）倍高かった。反復投与（第 14 日）では、最大の作用は 75mg 投与時にみられた。

血清中 EPO の $C_{max}(0\text{-}24)$ のベースライン値に対する比について、プラセボ投与時での「第 14 日／第 1 日」比（90%CI）は、1.12（0.972～1.294）であった。モリデュスタット 5、10、25、50 及び 75mg 投与時の「第 14 日／第 1 日」比（90%CI）は、1.13（0.929～1.370）、1.31（1.081～1.594）、1.11（0.943～1.298）、1.12（0.964～1.288）及び 1.45（1.217～1.735）であった。10 及び 75mg 投与時の比の 90%CI は 1 を含んでいなかった（5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.2.1.1/9）。



	Placebo 13d/0d	5 mg 13d/0d	10 mg 13d/0d	25 mg 13d/0d	50 mg 13d/0d	75 mg 13d/0d
90%CI, UL	1.294	1.370	1.594	1.298	1.288	1.735
90%CI, LL	0.972	0.929	1.081	0.943	0.964	1.217
LS-mean	1.122	1.128	1.313	1.106	1.115	1.454

P: Placebo; 90% CI: 90% Confidence interval; LL: lower limit; UL: upper limit; 0d: Day 1; 13d: Day 14

Source: 5.3.3.2.1 PH-38217/Figure 9-7

図 2.7.6.13-5 モリデュスタット投与時の血清中 EPO の $C_{max}(0\text{-}24)$ のベースライン値に対する比の単回投与に対する反復投与の比「第 14 日／第 1 日」の幾何平均値の点推定値とその 90%CI（PDS、N＝44）

単回投与（第 1 日）のベースライン値からの差に基づく血清中 EPO の AUC(0-24)における、モリデュスタット群のプラセボ群に対する比（90%CI）は、5、10、25、50 及び 75mg でそれぞれ 1.62（0.729～3.582）、1.69（0.763～3.746）、1.92（0.984～3.762）、6.54（3.346～12.79）及び 6.09（2.873～12.91）であった（5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.2.1.1/8）。プラセボ群と比較した血清中 EPO の最大の上昇作用は、50mg 投与時でみられ、75mg 投与時では更なる作用の増強はみられなかった。

反復投与（第 14 日）のベースライン値からの差に基づく血清中 EPO の $AUC(0\text{-}24)_{md}$ における、モリデュスタット群のプラセボ群に対する比（90%CI）は、5、10、25、50 及び 75mg でそれぞれ 1.36（0.601～3.094）、2.53（1.115～5.738）、1.55（0.750～3.191）、4.26（2.119～8.556）及び 5.43（2.50～11.8）であった（5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.2.1.1/8）。プラセボ群と比較した最大の上昇作用は、75mg 投与時にみられた。

ベースライン値からの差に基づく血清中 EPO の AUC(0-24)における、反復投与（第 14 日）の単回投与（第 1 日）に対する「第 14 日／第 1 日」比（90%CI）は、プラセボ投与時で 2.20（1.392～3.484）であったのに対し、モリデュスタット 5、10、25、50 及び 75mg 投与時でそれぞれ 1.86（1.096～3.150）、3.30（1.944～5.586）、1.77（1.143～2.742）、1.43（0.967～2.123）及び 1.96（1.212～3.177）であった（5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.2.1.1/8）。最大の上昇は、10mg 投与時でみられたが、他のモリデュスタット群では、プラセボ群より低値であった。

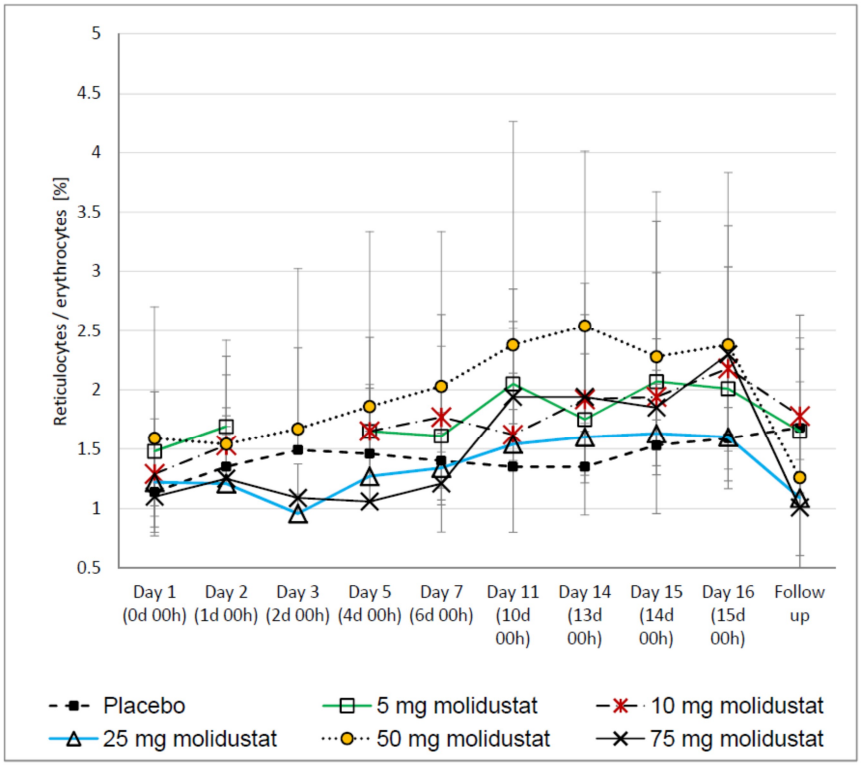
2.7.6.13.2.3.1.2 網状赤血球数、網状赤血球／赤血球（%）

CKD による腎性貧血患者におけるモリデュスタット単回経口投与時及び 1 日 1 回反復経口投与時の網状赤血球／赤血球（%）の推移を図 2.7.6.13-6 に示す。

ベースラインでの網状赤血球数（幾何平均値）は、モリデュスタット群で 40.38～57.20GIGA/L、プラセボ群で 40.25GIGA/L であった。第 15 日（最終投与の 24 時間後）において、プラセボ群では 49.09GIGA/L であったのに対し、モリデュスタット群では 60.12GIGA/L（25mg）～81.28GIGA/L（50mg）に増加した（5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.2.1.2/1）。ベースライン値に対する比は、プラセボ群では 1.5 であったのに対し、モリデュスタット群では 1.5～2.1 であった。網状赤血球数は、モリデュスタットの最終投与後のフォローアップ検査時には減少していた。

同様の作用は網状赤血球／赤血球（%）においてもみられた。ベースラインでの網状赤血球／赤血球（%）（幾何平均値）は、モリデュスタット群で 1.10%（75mg）～1.59%（50mg）、プラセボ群で 1.14%であった。網状赤血球／赤血球（%）は第 15 日（最終投与の 24 時間後）において、プラセボ群では 1.53%であったのに対し、モリデュスタット群では 1.63%（25mg）～2.28%（50mg）に上昇した（5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.2.1.2/2）。

網状赤血球数の C_{max} のベースライン値に対する比は、プラセボ投与に比べモリデュスタット 75mg の投与により 1.4 倍に上昇したが、75mg 以外のモリデュスタット群では、顕著でなかった（5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.2.1.2/29）。



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

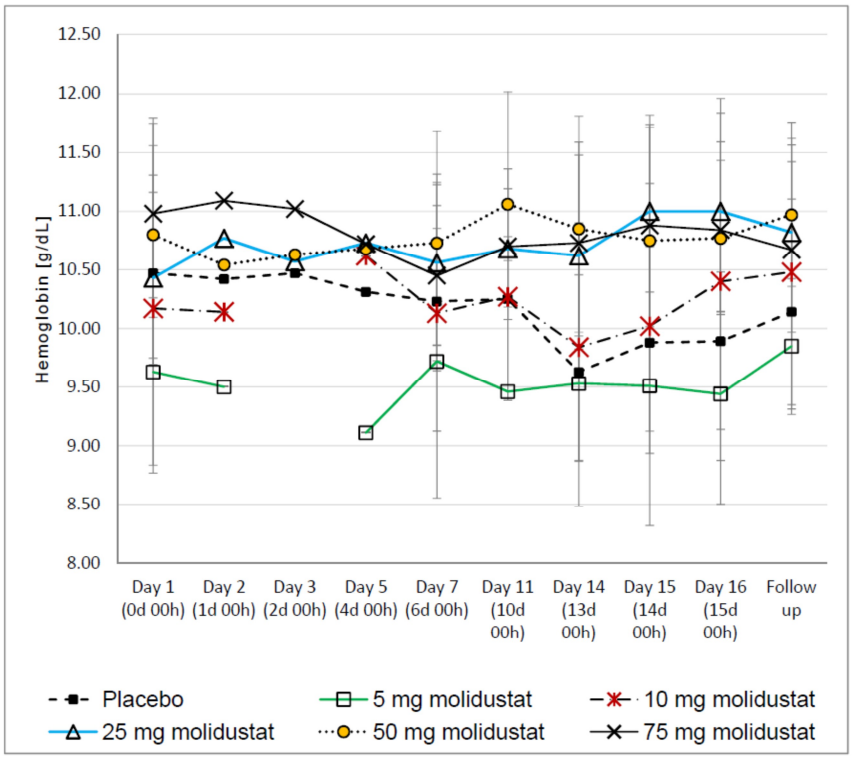
図 2.7.6.13-6 CKD による腎性貧血患者におけるモリデュスタット単回経口投与時及び 1 日 1 回反復経口投与時の網状赤血球／赤血球（%）の推移（幾何平均値／幾何 SD、PDS、N＝44）

2.7.6.13.2.3.1.3 ヘモグロビン及びヘマトクリット

CKD による腎性貧血患者におけるモリデュスタット単回経口投与時及び 1 日 1 回反復経口投与時のヘモグロビンの濃度推移を図 2.7.6.13-7 に示す。

ベースラインでのプラセボ群のヘモグロビン濃度（幾何平均値）は、10.47g/dL であったのに対し、モリデュスタット群のヘモグロビン濃度は 9.63g/dL（5mg）～10.98g/dL（75mg）であった。試験期間を通して、ヘモグロビン濃度（幾何平均値）は、モリデュスタット群及びプラセボ群のいずれにおいても臨床的に意味のある変化はみられなかった。

ヘモグロビンの C_{max} のベースライン値に対する比をモリデュスタット群とプラセボ群と比較したときの比（モリデュスタット／プラセボ）は、25mg 投与時に最高値 1.05（90%CI：1.00～1.10）であったが、用量依存性がみられず、また 50 及び 75mg 投与時では上昇（5%）がみられなかったことから、偶発性の結果であることが示唆された（5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.2.1.2/29）。



Note: No data available for the 5 mg and 10 mg dose groups on Day 3 (2d) change by amendment.
Source: 5.3.3.2.1 PH-38217/Figure 9-14

図 2.7.6.13-7 CKD による腎性貧血患者におけるモリデュスタット単回経口投与時及び 1 日 1 回反復経口投与時のヘモグロビンの濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、PDS、N＝44）

ベースラインでのプラセボ群のヘマトクリット値（幾何平均値）は、31.50%であったのに対し、モリデュスタット群のヘマトクリット値は 28.79%（5mg）～33.38%（75mg）であった。試験期間を通じて、ヘマトクリット値（幾何平均値）は、モリデュスタット群及びプラセボ群のいずれにおいても臨床的に意味のある変化はみられなかった（5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.2.1.2/4）。

2.7.6.13.2.3.2 血行動態

2.7.6.13.2.3.2.1 心拍数及び血圧

単回投与（第 1 日）及び反復投与（第 14 日）の投与後 4 時間以内に仰臥位で測定した平均心拍数のベースライン値からの変化量とモリデュスタットの用量との間に相関性はみられず、またプラセボ群との差も臨床的に意味のあるものではなかった（5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.2.2/6）。

単回投与（第 1 日）及び反復投与（第 14 日）の投与後 4 時間以内に仰臥位で測定した収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧の平均値に、モリデュスタット群及びプラセボ群のほとんどの測定時点で低下がみられた。ベースライン値からの平均変化量とモリデュスタットの用量との間

に相関性はみられず、またプラセボ群との差も臨床的に意味のあるものではなかった（5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.2.2/7～9）。

2.7.6.13.2.3.2.2 1分間心拍数

単回投与（第1日）及び反復投与（第14日）の投与後4時間内に仰臥位で測定した1分間心拍数のベースライン値からの変化量とモリデュスタットの用量との間に相関性がみられず、またプラセボ群との差も臨床的に意味のあるものではなかった（5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.2.2/10）。

2.7.6.13.2.3.3 探索的バイオマーカー

2.7.6.13.2.3.3.1 フェリチン、ヘプシジン、トランスフェリン及びTIBC

モリデュスタット10mg群を除くすべての用量での反復投与で、血清中フェリチン濃度（算術平均値）が低下する傾向がみられた。フォローアップ検査時点では、更に低下していた5mg投与群を除き、すべての用量で血清中フェリチン濃度は上昇していた。フェリチン濃度のベースライン値からの平均変化量とモリデュスタットの用量との間に相関性はみられなかった（5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.2.3/1）。

血清中ヘプシジン濃度（算術平均値）は、プラセボ群を含むすべての投与群で低下した。低下の程度は、プラセボ群で－5.12ng/mLであったのに対し、モリデュスタット群ではより顕著で、25mg群で－22.33ng/mL、50mg群で－11.07ng/mL及び75mg群で－13.88ng/mLであった（5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.2.3/2）。

トランスフェリン及びTIBCには、モリデュスタット投与の影響はみられなかった（5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.2.3/5、6）。

フェリチン及びヘプシジンの低下傾向は、赤血球産生作用が刺激された兆候である。しかし、投与期間が短かったことから、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。

2.7.6.13.2.3.3.2 ノルアドレナリン及びPRA

CKD患者ではノルアドレナリン及びPRAはベースライン測定時点で既に高値を示し、被験者内及び投与群間に高度のばらつきがみられた。ノルアドレナリン及びPRAのいずれのパラメータにもモリデュスタット投与の影響はみられなかった（5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.2.3/3、4）。

2.7.6.13.2.3.3.3 VEGF

血清中VEGF（算術平均値）は、ベースライン測定時点で既に高値を示し、5及び50mg群でそれぞれ316.90及び320.31pg/mLであり、更にすべての投与群で高度なばらつきがみられた。血清中VEGFにモリデュスタット投与の影響はみられなかった（5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.2.3/7）。

2.7.6.13.2.4 安全性の結果

TEAEの発現例数と発現割合及び治験薬と関連ありと判断されたTEAEの発現例数と発現割合、並びに重篤なTEAEを発現した症例一覧を、それぞれ表 2.7.6.13-10、表 2.7.6.13-11及び表 2.7.6.13-12に示す。

TEAE は 44 例中 28 例（63.6%）に認められた。プラセボ群で 9／10 例（90.0%）、モリデュスタット群では 5mg 群で 4／5 例（80.0%）、10mg 群で 4／5 例（80.0%）、25mg で 3／9 例（33.3%）、50mg 群で 6／9 例（66.7%）、75mg 群で 2／6 例（33.3%）に認められた。

最も発現割合の高かった TEAE の器官別大分類は、「胃腸障害」（主に下痢）及び「代謝および栄養障害」（主に低血糖症）であった。「胃腸障害」は、プラセボ群で 1／10 例（10.0%）に認められ、モリデュスタット群では 5mg 群で 4／5 例（80.0%）、10mg 群で 3／5 例（60.0%）、25mg 群で 1／9 例（11.1%）、50mg 群で 1／9 例（11.1%）に認められた。「代謝および栄養障害」は、プラセボ群で 1／10 例（10.0%）に認められ、モリデュスタット群では、5mg 群で 1／5 例（20.0%）、10mg 群で 1／5 例（20.0%）、25mg 群で 1／9 例（11.1%）、50mg 群で 4／9 例（44.4%）、75mg 群で 1／6 例（16.7%）に認められた。

3 例以上（≧6.8%）に発現した TEAE は、低血糖症（5／44 例、11.4%）、下痢（4／44 例、9.1%）、消化不良（3／44 例、6.8%）、悪心（3／44 例、6.8%）であった。モリデュスタット群で認められたすべての TEAE に、投与量に依存した発現割合の増加は認められなかった。

TEAE はいずれも軽度（22／44 例、50.0%）又は中等度（6／44 例、13.6%）で、高度の TEAE は認められなかった（5.3.3.2.1　PH-38217/Table 14.3.1/1）。

TEAE によって、治験薬の投与を中断又は中止した被験者はいなかった。

治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE は、プラセボ群で 1／10 例（10.0%）に 2 件（下腹部痛、便秘）認められ、モリデュスタット群では 10mg 群で 1／5 例（20.0%）に 3 件の TEAE（悪心、浮動性めまい、リンパ球減少症）、50mg 群で 2／9 例（22.2%）にそれぞれ 1 件の TEAE（浮動性めまい、血中鉄減少）が認められた。

失神は 2 例に発現した。1 例は 10mg 群で、治験薬最終投与の 9 日後に咳込んだ後失神した。他の 1 例はプラセボ群で、第 12 日に失神が発現した。いずれの TEAE も、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。

モリデュスタット 50mg 単回投与された 1 例の被験者に浮動性めまいが発現したが、これは低血圧と関連するものではなかった。

フォローアップ期に 2／44 例（4.5%）に重篤な TEAE が発現した。1／10 例（プラセボ群）は錯乱状態で入院し、発現から 4 日後に回復した。他の 1／6 例（75mg 群）は糖尿病性足感染による入院で、発現から 13 日後に回復した。いずれの重篤な TEAE も治験薬と関連なしと判断された。

試験終了までに回復しなかった TEAE は、プラセボ群で 1 例に発現した鼻咽頭炎（治験薬と関連なし）、モリデュスタット群で 2 例に発現した末梢性浮腫及び錯感覚（いずれも治験薬と関連なし）であった。

転帰が軽快であった TEAE は、プラセボ群で 2 例に発現した血中クレアチニン増加、痛風、モリデュスタット群で 2 例に発現したＣ－反応性蛋白増加、糖尿病性足病変が報告されたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

他のすべての TEAE は、試験の終了までに回復した。

表 2.7.6.13-10 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝44）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Placebo n=10 (100%)	Molidustat 5 mg n=5 (100%)	 10 mg n=5 (100%)	 25 mg n=9 (100%)	 50 mg n=9 (100%)	 75 mg n=6 (100%)	Total n=44 (100%)
Number of subjects (%) with at least one TEAE	9 (90.0)	4 (80.0)	4 (80.0)	3 (33.3)	6 (66.7)	2 (33.3)	28 (63.6)
Blood and lymphatic system disorders／血液およびリンパ系障害	0	0	1 (20.0)	1 (11.1)	0	0	2 (4.5)
Lymphopenia／リンパ球減少症	0	0	1 (20.0)	1 (11.1)	0	0	2 (4.5)
Cardiac disorders／心臓障害	3 (30.0)	0	1 (20.0)	0	0	0	4 (9.1)
Atrial fibrillation／心房細動	2 (20.0)	0	0	0	0	0	2 (4.5)
Palpitations／動悸	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (2.3)
Tachycardia／頻脈	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (2.3)
Ventricular extrasystoles／心室性期外収縮	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (2.3)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	1 (10.0)	4 (80.0)	3 (60.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	10 (22.7)
Abdominal pain lower／下腹部痛	1 (10.0)	0	0	1 (11.1)	0	0	2 (4.5)
Abdominal pain upper／上腹部痛	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (2.3)
Constipation／便秘	1 (10.0)	1 (20.0)	0	0	0	0	2 (4.5)
Diarrhoea／下痢	0	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (11.1)	0	0	4 (9.1)
Dyspepsia／消化不良	0	2 (40.0)	1 (20.0)	0	0	0	3 (6.8)
Nausea／悪心	0	0	2 (40.0)	0	1 (11.1)	0	3 (6.8)
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 (20.0)	0	0	0	1 (2.3)
Oedema peripheral／末梢性浮腫	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (2.3)
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	2 (20.0)	0	0	0	0	1 (16.7)	3 (6.8)
Diabetic foot infection／糖尿病性足感染	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.3)
Nasopharyngitis／鼻咽頭炎	2 (20.0)	0	0	0	0	0	2 (4.5)

表 2.7.6.13-10 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF、N＝44）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Placebo n=10 (100%)	Molidustat 5 mg n=5 (100%)	 10 mg n=5 (100%)	 25 mg n=9 (100%)	 50 mg n=9 (100%)	 75 mg n=6 (100%)	Total n=44 (100%)
Injury, poisoning and procedural / complications／傷害、中毒および処置合併症	1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	0	3 (6.8)
Contusion／挫傷	1 (10.0)	1 (20.0)	0	0	0	0	2 (4.5)
Fall／転倒	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (2.3)
Investigations／臨床検査	2 (20.0)	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	4 (9.1)
Blood creatine phosphokinase increased／血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (2.3)
Blood creatinine increased／血中クレアチニン増加	2 (20.0)	0	0	0	0	0	2 (4.5)
Blood iron decreased／血中鉄減少	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (2.3)
Blood potassium increased／血中カリウム増加	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (2.3)
C-reactive protein increased／Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (2.3)
Metabolism and nutrition disorders／代謝および栄養障害	1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (11.1)	4 (44.4)	1 (16.7)	9 (20.5)
Gout／痛風	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (2.3)
Hyperkalaemia／高カリウム血症	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	2 (4.5)
Hypoglycaemia／低血糖症	0	1 (20.0)	1 (20.0)	0	2 (22.2)	1 (16.7)	5 (11.4)
Hypokalaemia／低カリウム血症	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (2.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders／筋骨格系および結合組織障害	2 (20.0)	0	1 (20.0)	1 (11.1)	0	0	4 (9.1)
Arthralgia／関節痛	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (2.3)
Back pain／背部痛	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (2.3)
Musculoskeletal pain／筋骨格痛	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (2.3)
Neck pain／頚部痛	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (2.3)
Pain in extremity／四肢痛	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (2.3)

表 2.7.6.13-10 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF、N＝44）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Placebo n=10 (100%)	Molidustat 5 mg n=5 (100%)	 10 mg n=5 (100%)	 25 mg n=9 (100%)	 50 mg n=9 (100%)	 75 mg n=6 (100%)	Total n=44 (100%)
Nervous system disorders／神経系障害	1 (10.0)	0	2 (40.0)	0	1 (11.1)	0	4 (9.1)
Dizziness／浮動性めまい	0	0	1 (20.0)	0	1 (11.1)	0	2 (4.5)
Paraesthesia／錯感覚	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (2.3)
Syncope／失神	1 (10.0)	0	1 (20.0)	0	0	0	2 (4.5)
Psychiatric disorders／精神障害	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (2.3)
Confusional state／錯乱状態	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (2.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (40.0)	1 (20.0)	0	1 (11.1)	0	4 (9.1)
Cough／咳嗽	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (2.3)
Epistaxis／鼻出血	0	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	0	2 (4.5)
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (2.3)
Pharyngeal erythema／咽頭紅斑	0	1 (20.0)	0	0	0	0	1 (2.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders／皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (20.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (16.7)	4 (9.1)
Diabetic foot／糖尿病性足病変	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.3)
Hyperhidrosis／多汗症	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (2.3)
Pruritus／そう痒症	0	0	1 (20.0)	0	1 (11.1)	0	2 (4.5)
Rash／発疹	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (2.3)
Vascular disorders／血管障害	1 (10.0)	0	1 (20.0)	0	0	0	2 (4.5)
Haematoma／血腫	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (2.3)
Peripheral vascular disorder／末梢血管障害	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (2.3)

Source: 5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.3.1/3

表 2.7.6.13-11 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N=44）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Placebo	Molidustat					Total
		5 mg	10 mg	25 mg	50 mg	75 mg	
	n=10 (100%)	n=5 (100%)	n=5 (100%)	n=9 (100%)	n=9 (100%)	n=6 (100%)	n=44 (100%)
Number of subjects (%) with at least one drug-related TEAE	1 (10.0)	0	1 (20.0)	0	2 (22.2)	0	4 (9.1)
Blood and lymphatic system disorders／血液およびリンパ系障害	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (2.3)
Lymphopenia／リンパ球減少症	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (2.3)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	1 (10.0)	0	1 (20.0)	0	0	0	2 (4.5)
Abdominal pain lower／下腹部痛	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (2.3)
Constipation／便秘	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (2.3)
Nausea／悪心	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (2.3)
Investigations／臨床検査	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (2.3)
Blood iron decreased／血中鉄減少	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (2.3)
Nervous system disorders／神経系障害	0	0	1 (20.0)	0	1 (11.1)	0	2 (4.5)
Dizziness／浮動性めまい	0	0	1 (20.0)	0	1 (11.1)	0	2 (4.5)

Source: 5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.3.1/5

表 2.7.6.13-12 重篤な TEAE を発現した症例一覧

Subject/dose group	Age	Investigators term	AE start date/ AE end date	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with study treatment	Final outcome
[redacted] Placebo	7[redacted]	MILDCONFUSIONAL STATE／軽度錯乱状態	30DEC20[redacted]/ 03JAN20[redacted]	5	MILD	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]/ Molidustat 75mg	8[redacted]	RIGHT FOOT DIABETIC WOUND INFECTION／右足糖尿病性創傷感染	12APR20[redacted]/ 25APR20[redacted]	12	MODERATE	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED

Source: 5.3.3.2.1 PH-38217/Table 14.3.2/1, Section 15

本試験の対象被験者が CKD（ステージ 3 及び 4）患者であるので、血清クレアチニン及び尿素などの腎機能パラメータ値は、治験薬投与前から異常値を示していたが、投与量及び投与回数に依存した臨床的に意味のある変化はみられなかった。更に、糖尿病、高脂血症／高コレステロール血症などの合併症によって影響される臨床検査値に、治験薬投与による臨床的に意味のある変化及びモリデュスタット群とプラセボ群に群間差はみられなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換

ECG 及び臨床検査値に治験薬の投与回数又は治験薬投与（実薬又はプラセボ）に関連した臨床的に意味のある変化はみられなかった。

2.7.6.13.3 結論

- モリデュスタット 5、10、25、50 及び 75mg の単回投与並びに 1 日 1 回 12 日間反復投与は、CKD による腎性貧血患者において良好な忍容性を示した。

- 血清中 EPO の C_{max}（幾何平均値）及び AUC（幾何平均値）は、モリデュスタット 5～75mg の投与量範囲において、投与量に依存して上昇した。血清中 EPO 濃度は、投与後 8～12 時間で最高値に達し、投与 24 時間後には低下した。血清中 EPO の C_{max} のベースライン値に対する比（幾何平均値）は、プラセボの単回投与（第 1 日）で 1.35、プラセボの反復投与（第 14 日）で 1.52 であったのに対し、モリデュスタットの単回投与（第 1 日）では 1.49～2.67、モリデュスタットの反復投与（第 14 日）では 1.69～3.66 に上昇した。血清中 EPO の C_{max} 及び AUC は、単回投与（第 1 日）に比べ反復投与（第 14 日）で高く、特にモリデュスタット 75mg 投与時に顕著であった〔EPO の C_{max} のベースライン値に対する比（第 14 日／第 1 日比）：1.45（90%CI：1.22～1.74）、ベースライン値からの差に基づく EPO の AUC：1.96（90%CI：1.21～3.18）〕。

- 網状赤血球数は、モリデュスタット投与後にほぼ投与量に依存して増加した〔ベースライン値に対する比が、プラセボ群の 1.5 に対し、モリデュスタット群（5～75mg）で 1.5～2.1〕。

- フェリチン及びヘプシジンの低下傾向から、赤血球産生刺激作用が示唆されたが、投与期間が短期間であったため、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上昇は認められなかった。トランスフェリン及び TIBC に対するモリデュスタットの作用は認められなかった。

- 収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、心拍数及び 1 分間心拍数に対するモリデュスタットの臨床的に意味のある影響は認められなかった。

- 血管拡張作用に応答したノルアドレナリン及び PRA の上昇は認められなかった。

- VEGF に対するモリデュスタット投与の影響は認められなかった。

- 血漿中モリデュスタット濃度は、1 日 1 回反復投与のおよそ 2 回目投与後に定常状態に達した。反復投与（第 14 日）の薬物動態プロファイルは、定常状態のプロファイルであった。

- 血漿中モリデュスタット及び M-1 の曝露量は投与量に依存して増加した。

- モリデュスタットを 1 日 1 回反復投与したとき、臨床的に意味のあるモリデュスタットの血漿中への蓄積は認められなかった〔すべての蓄積比（LS-mean）は 1.25 未満〕。

- モリデュスタット及び M-1 の薬物動態は、5～75mg の用量範囲で時間に対し線形性を示した。

- 未変化体としての尿中排泄は、モリデュスタットの消失経路での寄与は小さかった。しかし、投与量の 55%～72%が M-1 として尿中に排泄された。

- M-1 の AUC（幾何平均値）は、モリデュスタットの AUC に比べ、17～20 倍高かった。

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）

参照項目：5.3.3.2.2 PH-37531

2.7.6.14.1 試験計画の概要

試験の標題：

慢性腎臓病（CKD）患者を対象として、モリデュスタットを単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬力学的作用及び薬物動態を検討する多施設共同、無作為化、単盲検、プラセボ対照、2 群 2 期クロスオーバー、群間比較、用量漸増試験

実施医療機関：1 ヵ国 3 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：2012 年 9 月 11 日 最後の被験者の完了日： 2013 年 2 月 27 日	

目的：

主要目的

CKD 患者における以下の評価

- モリデュスタットの安全性及び忍容性
- 非侵襲的血行動態に対するモリデュスタットの影響

副次目的

- 赤血球産生作用に関する薬力学パラメータへの影響を評価
- モリデュスタットの薬物動態の評価
- 探索的バイオマーカーの評価

試験方法：

本試験は保存期 CKD 患者を対象として、モリデュスタット 40、80、120 及び 160mg 並びに対応するプラセボを単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用及び探索的バイオマーカーについて検討する多施設共同、無作為化、単盲検、プラセボ対照、2 群 2 期クロスオーバー、群間比較、用量漸増試験である。

被験者を以下に示す 4 ステップで、各ステップ 12 例を無作為割付けし、実薬及びプラセボを 2 期クロスオーバー法で単回経口投与した。次のステップへの移行は、盲検下で実施した安全性評価に基づいて判断した。また、血行動態、薬物動態の結果も、安全性評価の際に考慮に入れた。

治験薬は、投与前夜より 9 時間以上の絶食下で、240mL の水と共に経口投与した。重度腎機能障害患者の場合は、水の量を 100mL に減量した。

- ステップ 1：モリデュスタット 80mg 及び対応するプラセボの単回投与
- ステップ 2：モリデュスタット 120mg 及び対応するプラセボの単回投与
- ステップ 3：モリデュスタット 160mg 及び対応するプラセボの単回投与
- ステップ 4：モリデュスタット 40mg 及び対応するプラセボの単回投与

スクリーニングは、治験薬初回投与前 6 週間以内に実施した。被験者を治験薬投与前日の夕方（治験薬投与約 12 時間前）に実施医療機関に入院させ、治験薬投与 48 時間後に退院させた。治験薬投与の間には、1 週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、5.3.3.2.2 PH-37531/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、5.3.3.2.2 PH-37531/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

モリデュスタット錠：20mg 即放（IR）錠

用法・用量

モリデュスタット 40mg（20mg IR 錠×2）、80mg（20mg IR 錠×4）、120mg（20mg IR 錠×6）及び 160mg（20mg IR 錠×8）を単回経口投与

投与期間

単回投与

対照薬：

プラセボ錠：20mg プラセボ錠

用法・用量

プラセボ錠 2、4、6 及び 8 錠を単回経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～79 歳で体格指数（BMI）が 18～35kg/m^2 の CKD 非透析患者のうち、スクリーニング時点で推定糸球体ろ過率〔eGFR（Modification of Diet in Renal Disease による計算式）〕が 60mL/min/1.73m^2 以下であり、症状が安定している男性及び女性

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.2.2 PH-37531/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(0-24)、AUC(0-t_{last})、$t_{1/2}$、t_{max}、MRT、CL/F、Vz/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：

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

非侵襲的血行動態：心拍数、血圧、1 分間心拍数、立位血圧、インピーダンス心拍出量計測

探索的バイオマーカー：中間領域プロ心房性ナトリウム利尿ペプチド（MR-proANP）、中間領域プロアドレノメデュリン（MR-proADM）、血漿レニン活性（PRA）、B 型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）、血管内皮増殖因子（VEGF）、環状グアノシン一リン酸（cGMP）、環状アデノシン一リン酸（cAMP）、ノルアドレナリン

安全性の評価項目：

有害事象、心電図、臨床検査

被験者数：

目標被験者数：

合計 48 例：各群 12 例

設定根拠：

本試験では、統計学的な被験者数の設定を行わなかった。過去の経験から、各ステップの被験者数を 12 例に設定することで、本試験の目的を達成できると判断した。

薬力学的作用の主要パラメータである1分間心拍数のベースライン値からの差の平均値 ΔHR_{mean} (0-4h) の被験者間の標準偏差値に基づいて推定した例数と90%信頼区間 (CI) の関係から、被験者数が10例であれば1分間心拍数の差を評価可能と考えた。

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、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 C_{max}/D、$C_{max,norm}$、AUC/D、AUC_{norm} の対数値について、投与順序、投与順序内の被験者、投与期、投与群を要因とした分散分析 (ANOVA) により用量比例性の検討をし、点推定値〔最小二乗平均 (LS-mean)〕及びその90%CIを探索的に算出した。

薬力学的作用の解析

血清中EPOは、C_{max} (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)、t_{max}、絶対値及びベースライン値からの差に基づくAUC(0-24)を算出した。

心拍数と血圧は、投与後0～4時間及び2～4時間のベースライン値からの平均変化量及びプラセボとの差により評価した。

1分間心拍数は、投与後0～4時間及び2～4時間のベースライン値からの平均変化量及びプラセボとの差により評価した。

インピーダンス心拍出量計測は、投与後0～4時間及び2～4時間の一回拍出量 (SV_{imp})、心拍出量 (CO_{imp})、心係数 (CI_{imp})、全末梢抵抗 (TPR_{imp}) のベースライン値からの平均変化量及びプラセボとの差により評価した。

血清中EPOの C_{max} 及びAUC(0-24)については、投与順序、投与順序内の被験者、投与期、投与群を要因としたANOVAにより解析した。

血行動態パラメータ及び探索的バイオマーカーは、投与群、投与群内の評価時点、投与順序、投与順序内の被験者及び投与期を含み、ベースライン値を共変量とする共分散分析 (ANCOVA) により解析し、投与群及び各投与群のプラセボとの差の点推定値と両側90%CIをスクリーニング時及び最終検査時を除いたすべての評価時点で算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) は、治験薬初回投与後から試験完了までに新たに発現した有害事象、又は治験薬投与前から発現していたが、治験薬投与後に悪化がみられた有害事象と定義した。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。

2.7.6.14.2 成績

2.7.6.14.2.1 試験対象集団

2.7.6.14.2.1.1 被験者の内訳

同意取得した 76 例を 3 ヵ所の実施医療機関でスクリーニングし、適格と判断された 49 例を無作為割付けした。被験者 1 例が、治験薬投与開始前に同意を撤回したため、48 例で投与を開始した。治験薬の投与を受けた全 48 例が試験実施計画書からの逸脱なしに試験を完了した（5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.1/1、14.1/3）。

2.7.6.14.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受けた全 48 例を SAF、PDS 及び PKS とした（5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.1/2、14.1/3）。

2.7.6.14.2.1.3 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 2.7.6.14-1 に示す。

表 2.7.6.14-1 人口統計学的及びベースラインの特性（SAF、N＝48）

		Molidustat dose group				
		40mg (N=12)	80mg (N=12)	120mg (N=12)	160mg (N=12)	Total (N=48)
Sex	Female	6 (50.0%)	5 (41.7%)	4 (33.3%)	3 (25.0%)	18 (37.5%)
	Male	6 (50.0%)	7 (58.3%)	8 (66.7%)	9 (75.0%)	30 (62.5%)
Age (years)	Arithmetic mean	68.8	67.2	64.4	64.8	66.3
	Range	57 – 76	49 – 76	51 – 78	52 – 77	49 – 78
Weight (kg)	Arithmetic mean	80.5	79.6	81.8	80.2	80.5
	SD	14.7	14.0	10.6	10.5	12.2
Height (cm)	Arithmetic mean	169.8	172.4	169.5	173.5	171.3
	SD	9.8	8.7	5.7	5.9	7.7
BMI (kg/m^2)	Arithmetic mean	27.8	26.8	28.5	26.7	27.4
	SD	3.7	4.4	3.3	3.5	3.7
Baseline eGFR*	Arithmetic mean	43.38	47.13	45.32	39.68	43.88
($mL/min/1.73m^2$)	Range	16.3 – 59.3	32.4 – 57.6	20.8 – 59.4	13.2 – 59.4	13.2 – 59.4
	SD	15.8	8.12	14.1	16.0	13.7
CKD etiology	Diabetic nephropathy	2 (16.7%)	4 (33.3%)	4 (33.3%)	3 (25.0%)	13 (27.1%)
	Arterial hypertension	5 (41.7%)	5 (41.7%)	6 (50.0%)	3 (25.0%)	19 (39.6%)
	Glomerulonephritis	2 (16.7%)	1 (8.3%)	0	0	3 (6.3%)
	Other	3 (25.0%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)	6 (50.0%)	13 (27.1%)

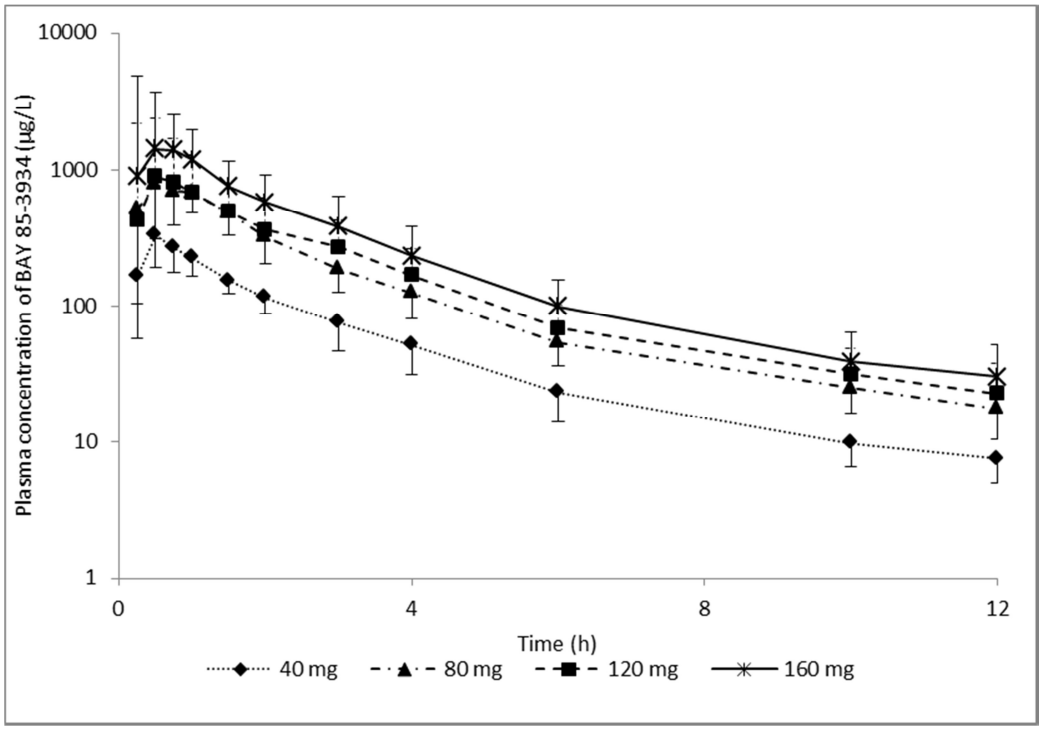
*calculated by modified diet in renal disease formula
SD: standard deviation
Source: 5.3.3.2.2 PH-37531/Table 8-1, 14.1/12

2.7.6.14.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.14.2.2.1 血漿中濃度

CKD 患者にモリデュスタット 40、80、120 及び 160mg を単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.6.14-1 に示す。

モリデュスタットは速やかに吸収され、血漿中濃度は 160mg 群の投与 0.375 時間後を除いた他の用量群では、投与 0.5 時間後に最高値に到達した。消失はいずれの用量においても同様であった。



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

図 2.7.6.14-1 CKD 患者にモリデュスタット 40、80、120 及び 160mg を単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS、各群 N＝12）

2.7.6.14.2.2.2 薬物動態パラメータ

CKD 患者にモリデュスタットを単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.6.14-2 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、822μg·h/L（40mg）～4,120μg·h/L（160mg）であった。AUC(0-24)は AUC の約 96%を占めたことから、モリデュスタットは投与後 24 時間以内にほぼ完全に消失することが示された。AUC/D（幾何平均値）は、40、120 及び 160mg 投与時では 20.6～25.7h/L×10^{-3} の範囲であり、80mg 投与時では 28.4h/L×10^{-3} であった。

モリデュスタットの C_{max}（幾何平均値）は、40mg 投与時の 379μg/L から 160mg 投与時の 2,160μg/L まで投与量に依存して上昇し、C_{max}/D（幾何平均値）は、9.49～15.7/L×10^{-3} の範囲であった。

$t_{1/2}$（幾何平均値）は、モリデュスタット 80～160mg 投与で 11～12 時間であった。40mg 投与では 8.73 時間とわずかに短かったが、これは被験者の数例において 36 時間後の血漿中濃度が定量下限（LLOQ）未満であったために、$t_{1/2}$ が過小評価されたことによると考えられる。

t_{max}（中央値）は約 0.5 時間（範囲：0.25～3.0 時間）であった。

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

表 2.7.6.14-2 CKD 患者にモリデュスタットを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何%CV（範囲）、PKS、各群 N＝12〕

Parameter	Unit	Molidustat 40 mg	Molidustat 80 mg	Molidustat 120 mg	Molidustat 160 mg
AUC	µg·h/L	822/27.8 (568-1400)	2270/29.7 (1470-3440)	2680/32.1 (1400-3900)	4120/44.2 (2210-8630)
AUC(0-24)	µg·h/L	788/26.0 (566-1290)	2190/30.5 (1370-3360)	2590/32.5 (1320-3750)	3930/45.9 (2050-8410)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	20.6/27.8 (14.2-34.9)	28.4/29.7 (18.3-43.0)	22.3/32.1 (11.7-32.5)	25.7/44.2 (13.8-53.9)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.64/32.0 (0.873-2.47)	2.23/31.7 (1.44-3.42)	1.83/23.7 (1.13-2.69)	2.05/43.1 (0.992-4.58)
C_{max}	µg/L	379/35.0 (241-666)	1260/51.3 (546-2550)	1380/71.1 (389-4060)	2160/89.3 (540-9330)
C_{max}/D	$/L \cdot 10^{-3}$	9.49/35.0 (6.02-16.6)	15.7/51.3 (6.83-31.9)	11.5/71.1 (3.24-33.9)	13.5/89.3 (3.37-58.3)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.756/41.3 (0.425-1.41)	1.24/50.4 (0.571-2.17)	0.942/62.3 (0.313-2.39)	1.07/92.2 (0.295-4.95)
$t_{1/2}$	h	8.73/73.1 (3.53-32.7)	11.4/49.4 (6.18-23.8)	11.2/47.8 (4.66-23.2)	12.0/29.4 (7.60-17.8)
t_{max}[a]	h	0.500 (0.250-3.00)	0.500 (0.250-2.00)	0.500 (0.250-3.00)	0.375 (0.250-2.00)
CL/F	L/h	48.6/27.8 (28.6-70.4)	35.2/29.7 (23.2-54.5)	44.8/32.1 (30.8-85.8)	38.8/44.2 (18.5-72.4)
MRT	h	4.85/38.2 (2.82-8.56)	4.55/20.0 (3.42-6.90)	4.41/36.7 (2.84-7.59)	4.65/42.0 (3.00-11.3)
V_z/F	L	613/61.9 (297-1680)	580/77.9 (225-1530)	726/67.6 (251-1660)	671/65.4 (218-1710)

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

2.7.6.14.2.2.3 統計学的評価

体重及び投与量で標準化した薬物動態パラメータの ANOVA による解析結果及び点推定値と両側 90%CI を表 2.7.6.14-3 に示す。

すべての投与量での 90%CI が重なることから、AUC/D、AUC_{norm}、C_{max}/D 及び $C_{max,\ norm}$ は投与量間で同様で、CKD 患者では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することが示された。

表 2.7.6.14-3 体重及び投与量で標準化した薬物動態パラメータの ANOVA による解析結果及び点推定値と 90%CI（PKS、N＝48）

Parameter	Unit	p-Value [a)]	Geom. %CV	Treatment (dose)	Point estimate (LS-mean)	90% confidence interval	
						Lower limit	Upper limit
AUC/D	h/L	0.0907	33.93	Molidustat 40 mg	0.021	0.018	0.024
				Molidustat 80 mg	0.028	0.024	0.033
				Molidustat 120 mg	0.022	0.019	0.026
				Molidustat 160 mg	0.026	0.022	0.030
AUC_{norm}	kg·h/L	0.1154	33.22	Molidustat 40 mg	1.639	1.401	1.918
				Molidustat 80 mg	2.235	1.910	2.614
				Molidustat 120 mg	1.829	1.563	2.139
				Molidustat 160 mg	2.049	1.751	2.397
C_{max}/D	/L	0.1878	63.24	Molidustat 40 mg	0.009	0.007	0.013
				Molidustat 80 mg	0.016	0.012	0.021
				Molidustat 120 mg	0.011	0.009	0.015
				Molidustat 160 mg	0.014	0.010	0.018
$C_{max,norm}$	kg/L	0.2088	62.7	Molidustat 40 mg	0.756	0.572	1.000
				Molidustat 80 mg	1.235	0.934	1.633
				Molidustat 120 mg	0.942	0.713	1.246
				Molidustat 160 mg	1.074	0.813	1.421

a) P-value of ANOVA including treatment (dose) effect (PKS)
Source: 5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.4/5

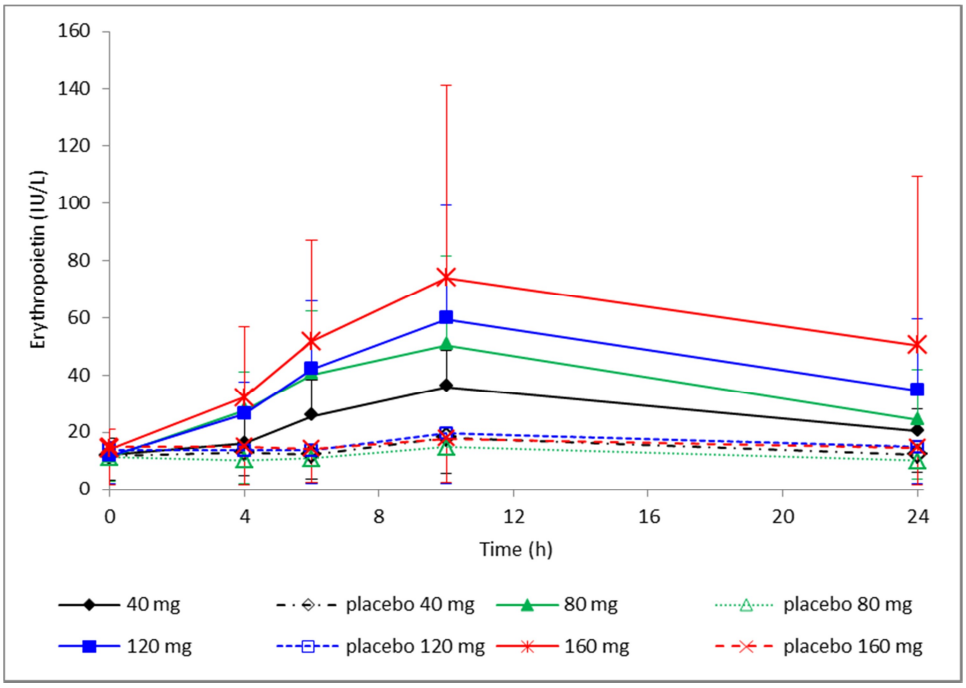
2.7.6.14.2.3 薬力学的作用の結果

2.7.6.14.2.3.1 赤血球産生作用

2.7.6.14.2.3.1.1 エリスロポエチン

CKD 患者にモリデュスタット 40、80、120 及び 160mg 並びにプラセボを単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移を図 2.7.6.14-2 に示す。

モリデュスタット投与後、血清中 EPO 濃度（幾何平均値）は、投与量に依存して上昇し、投与 10 時間後に最高値に達した。その後、投与 24 時間後には低下したが、ベースライン値と比べて高かった。一方で、プラセボ投与時では、血清中 EPO 濃度は観察期間を通して同様であった。



Solid line: Molidustat

Source: 5.3.3.2.2 PH-37531/Figure 9-1

図 2.7.6.14-2 CKD 患者にモリデュスタット 40、80、120 及び 160mg 並びにプラセボを単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、PDS、N＝48）

CKD 患者にモリデュスタット 40、80、120 及び 160mg 並びにプラセボを単回経口投与後の血清中 EPO の C_{max} の絶対値、ベースライン値との差及びベースライン値に対する比を表 2.7.6.14-4 に示す。

血清中 EPO の C_{max}（幾何平均値）は、モリデュスタット 40mg 投与時の 35.94IU/L から 160mg 投与後の 76.06IU/L まで投与量に依存して上昇した。プラセボ投与後の血清中 EPO の C_{max}（幾何平均値）は、14.96～20.28IU/L の範囲であった。

血清中 EPO の C_{max} のベースライン値に対する比（幾何平均値）は、モリデュスタット 40mg 投与で 2.91、160mg 投与では 5.29 に上昇した。160mg 投与での被験者の個別値は 1.78～10.29 の範囲であった。プラセボ投与時の血清中 EPO の C_{max} のベースライン値に対する比（幾何平均値）は 1.27～1.57 の範囲であった。

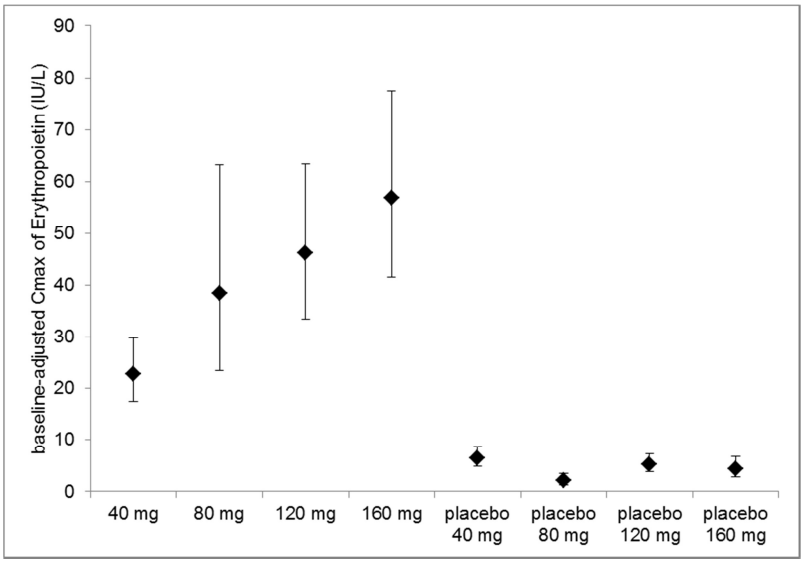
表 2.7.6.14-4 CKD 患者にモリデュスタット 40、80、120 及び 160mg 並びにプラセボ単回経口投与後の血清中 EPO の C_{max}（PDS、N＝48）

	Molidustat	N	Geometric mean/%CV	Mean ± SD	Range
Absolute concentration (IU/L)					
Dose step 4	40 mg	12	35.94/30.5	37.51±12.21	23.4-67.9
	Placebo	12	18.70/38.4	19.93±7.53	11.7-33.4
Dose step 1	80 mg	12	50.39/51.2	56.04±27.20	25.6-104
	Placebo	12	14.96/37.1	15.92±6.23	9.4-31.3
Dose step 2	120 mg	12	60.82/53.5	67.80±32.58	22.3-144
	Placebo	12	20.28/38.4	21.68±9.01	12.2-45.3
Dose step 3	160 mg	12	76.06/78.0	94.49±72.20	19.7-299
	Placebo	12	19.11/39.8	20.45±8.14	9.1-39.9
Absolute change from baseline (IU/L)					
Dose step 4	40 mg	12	22.84/37.2	24.30±9.59	12.3-48.9
	Placebo	12	5.95/66.0	6.35±5.10	-1.7-15.8
Dose step 1	80 mg	12	38.48/58.9	44.07±24.14	18.5-89.5
	Placebo	12	2.30/179	4.03±4.46	0.2-15.5
Dose step 2	120 mg	12	47.30/70.2	55.29±29.68	11.8-124
	Placebo	12	5.75/62.5	6.69±4.07	2.0-16.6
Dose step 3	160 mg	12	58.54/103	79.01±66.86	11.9-266
	Placebo	12	5.06/75.2	4.18±4.42	-2.0-11.5
Relative change from baseline (ratio to baseline)					
Dose step 4	40 mg	12	2.91/27.3	3.00±0.73	1.77-3.90
	Placebo	12	1.57/42.3	1.71±0.81	0.90-3.57
Dose step 1	80 mg	12	4.43/29.8	4.62±1.55	3.07-8.78
	Placebo	12	1.31/24.2	1.35±0.35	1.02-2.04
Dose step 2	120 mg	12	5.14/46.2	5.57±2.14	2.12-9.75
	Placebo	12	1.45/14.3	1.46±0.21	1.11-1.79
Dose step 3	160 mg	12	5.29/56.0	5.91±2.68	1.78-10.29
	Placebo	12	1.27/24.0	1.30±0.30	0.88-1.80

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

CKD 患者におけるモリデュスタット 40、80、120 及び 160mg 並びにプラセボの単回経口投与後の血清中 EPO の C_{max} のベースライン値との差の点推定値と 90%CI を図 2.7.6.14-3 に示す。

ベースライン値との差に基づく血清中 EPO の C_{max} は、モリデュスタットとプラセボ間で大きく異なっていた。プラセボに対するモリデュスタット 40、80、120 及び 160mg 投与の比（90%CI）は、それぞれ 3.540（2.374～5.280）、16.759（8.622～32.576）、8.228（5.240～12.920）及び 14.141（8.551～23.387）であった（5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.2.1/40）。



Source: 5.3.3.2.2 PH-37531/Figure 9-2

図 2.7.6.14-3 CKD 患者におけるモリデュスタット 40、80、120 及び 160mg 並びにプラセボの単回経口投与後の血清中 EPO の C_{max} のベースライン値との差の点推定値と 90% CI (PDS、N=48)

CKD 患者におけるモリデュスタット 40、80、120 及び 160mg 並びにプラセボ単回経口投与後の血清中 EPO の AUC(0-24)を表 2.7.6.14-5 に示す。

表 2.7.6.14-5 CKD 患者におけるモリデュスタット 40、80、120 及び 160mg 並びにプラセボ単回経口投与後の血清中 EPO の AUC(0-24) (PDS、N=48)

	Molidustat	N	Geometric mean/%CV	Mean ± SD	Range
Absolute concentrations (IU/L·h)					
Dose step 4	40 mg	12	623.7/31.7	652.6±213.3	396.8-1147
	Placebo	12	356.9/40.0	383.0±156.2	229.9-666.0
Dose step 1	80 mg	12	859.4/48.9	948.6±445.2	451.9-1787
	Placebo	12	293.4/30.1	305.8±95.6	198.4-510.4
Dose step 2	120 mg	12	1033/47.6	1136±551.6	420.5-2586
	Placebo	12	395.1/37.9	422.3±178.4	241.0-907.2
Dose step 3	160 mg	12	1330/70.5	1599±1117	369.9-4735
	Placebo	12	384.5/37.2	408.1±152.5	185.8-776.6
Absolute changes from baseline (IU/L·h)					
Dose step 4	40 mg	12	298.5/47.0	325.7±143.2	113.8-680.0
	Placebo	12	52.8/86.9	64.9±67.4	0-248.2
Dose step 1	80 mg	12	538.5/60.9	621.9±348.9	261.7-1224
	Placebo	12	13.7/344	33.3±40.6	0.7296-127.9
Dose step 2	120 mg	12	684.4/69.0	802.5±477.5	158.1-2094
	Placebo	12	49.7/119.3	69.7±59.1	5.643-215.3
Dose step 3	160 mg	12	883.4/101.4	1181±972.5	169.9-3879
	Placebo	12	39.6/112.3	39.1±38.0	0-110.2

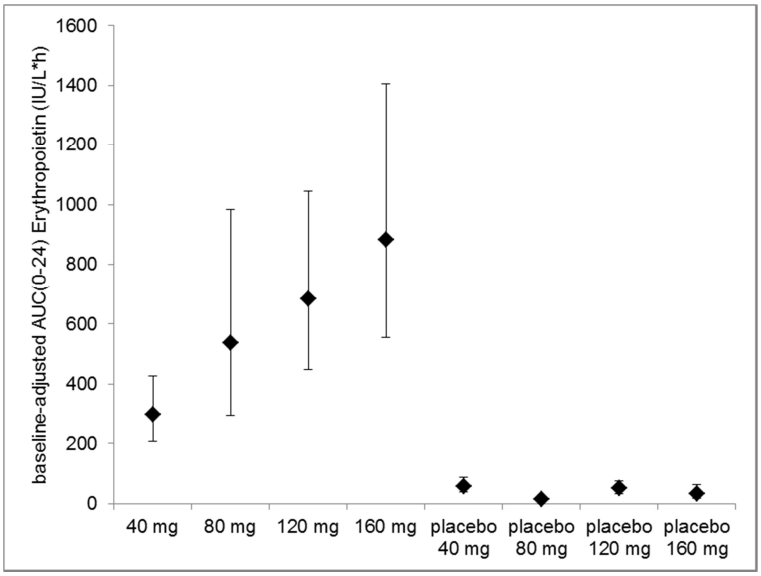
Source: 5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.2.1/32, 14.2.1/34

血清中 EPO の AUC(0-24) (幾何平均値) は、モリデュスタット 40mg 投与時の 623.7IU/L·h から 160mg 投与時の 1,330IU/L·h まで投与量に依存して上昇した。一方、プラセボ投与時の血清中

EPO の AUC(0-24)（幾何平均値）は、すべての投与群で同様で、293.4～395.1IU/L·h の範囲であった。

CKD 患者におけるモリデュスタット 40、80、120 及び 160mg 並びにプラセボ単回経口投与後の血清中 EPO のベースライン値からの差に基づく AUC(0-24)の点推定値と 90%CI を図 2.7.6.14-4 に示す。

ベースライン値からの差に基づく血清中 EPO の AUC(0-24)も、モリデュスタットとプラセボ間で大きく異なっていた。プラセボに対するモリデュスタット 40、80、120 及び 160mg 投与の比（90%CI）は、それぞれ 5.129（3.003～8.761）、39.382（16.771～92.476）、13.760（7.568～25.017）及び 26.261（12.255～56.273）であった（5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.2.1/38）。



Source: 5.3.3.2.2 PH-37531/Figure 9-3

図 2.7.6.14-4 CKD 患者におけるモリデュスタット 40、80、120 及び 160mg 並びにプラセボ単回経口投与後の血清中 EPO のベースライン値からの差に基づく AUC(0-24)の点推定値と 90%CI（PDS、N＝48）

CKD 患者におけるモリデュスタット 40、80、120 及び 160mg 並びにプラセボ単回経口投与後の血清中 EPO の t_{max} を表 2.7.6.14-6 に示す。血清中 EPO の t_{max}（中央値）は、モリデュスタット、プラセボ共に投与後約 10 時間であった。

表 2.7.6.14-6 CKD 患者におけるモリデュスタット 40、80、120 及び 160mg 並びにプラセボ単回経口投与後の血清中 EPO の t_{max}（PDS、N＝48）

	Molidustat	n	Median (h)	Range (h)
Dose step 4	40 mg	12	10.0	6.0-10.03
	Placebo	12	10.0	4.02-10.03
Dose step 1	80 mg	12	10.0	10.0-10.05
	Placebo	12	10.0	10.0-24.02
Dose step 2	120 mg	12	10.0	10.0-24.07
	Placebo	12	10.0	4.0-24.03
Dose step 3	160 mg	12	10.0	10.0-24.07
	Placebo	12	10.0	4.0-24.02

Source: 5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.2.1/37

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

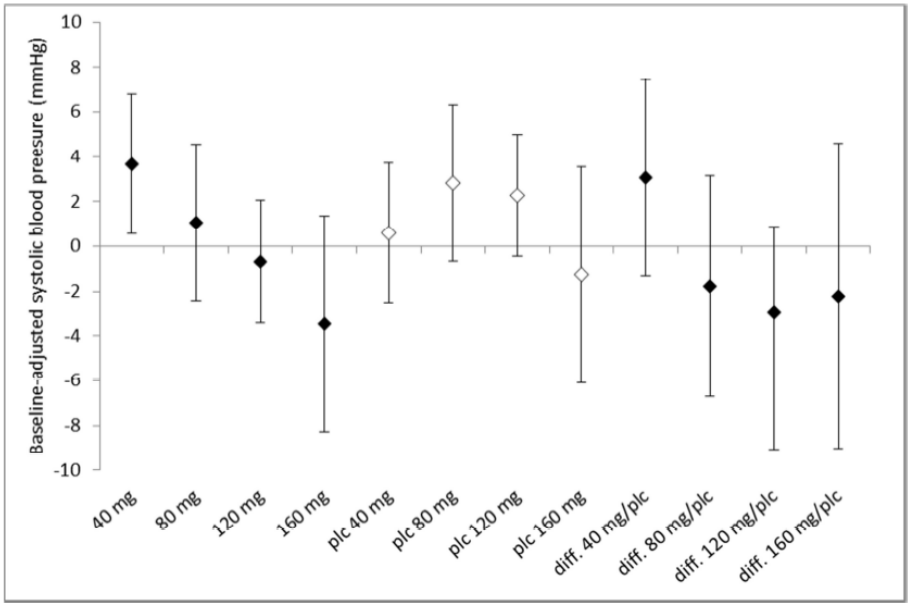
モリデュスタット単回経口投与により、網状赤血球、網状赤血球／赤血球（%）、赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリットに臨床的に意味のある影響はみられなかった。

2.7.6.14.2.3.2 血行動態

2.7.6.14.2.3.2.1 心拍数と血圧

モリデュスタットとプラセボ間で、血圧と心拍数の平均値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の場合、プラセボ投与に比べて 80mg 以上の投与群の場合、投与後約 2～4 時間の収縮期血圧が低く、心拍数が大きくなる傾向がみられたが、このときのばらつきは大きかった（5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.2.2/9、14.2.2/12）。

CKD 患者にモリデュスタットを単回経口投与したときの投与後 4 時間以内に測定した収縮期血圧のベースライン値からの変化量及びそのプラセボとの差の点推定値と 90%CI を図 2.7.6.14-5 に示す。



Diff: difference, plc: placebo
Source: 5.3.3.2.2 PH-37531/Figure 9-5

図 2.7.6.14-5 CKD 患者にモリデュスタットを単回経口投与したときの投与後 4 時間以内に測定した収縮期血圧のベースライン値からの変化量及びそのプラセボとの差の点推定値と 90%CI（PDS、N＝48）

モリデュスタット投与後 4 時間以内に仰臥位で測定した収縮期血圧（平均値±SD）のベースライン値からの変化量は、投与量に依存して低下する傾向にあった。変化量の平均値はモリデュスタット 160mg 単回投与で最も低下し、－3.5±6.4mmHg であったのに対し、対応するプラセボ投与時では－1.25±9.5mmHg であった（5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.2.2/14）。160mg 投与後の 2～4 時間での変化量は－5.5±7.4mmHg で、そのときのプラセボでの平均変化値は 0.06±9.0mmHg であった（5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.2.2/15）。ANOVA の結果、ベースライン値で

補正した 0～4 時間と 2～4 時間の収縮期血圧のプラセボとの差について、90%CI は常に 0 を含んでいた（5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.2.2/26、14.2.2/31）。

モリデュスタット投与後の拡張期血圧及び平均血圧についても、プラセボ投与との間に臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.2.2/16、14.2.2/17、14.2.2/18、14.2.2/19、14.2.2/27、14.2.2/28）。

すべてのモリデュスタット投与群において、投与後 4 時間以内の平均心拍数のベースライン値からの変化量の平均値は、1.32bpm（80mg）から 2.93bpm（120mg）の範囲で増加したが、プラセボではわずかに減少した（－0.3～－0.6bpm）（5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.2.2/20）。モリデュスタット投与後 2～4 時間では、より大きな増加がみられ、4.0bpm（80mg）～6.0bpm（120mg）の増加であったが、プラセボ投与での平均変化量の平均値は－1.0～1.2bpm であった（5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.2.2/21）。投与後 4 時間以内のベースライン値で補正した心拍数をプラセボ群との差に基づいて ANOVA により解析した結果、モリデュスタット 40、80、120、160mg 投与群の平均心拍数のプラセボ群との差の点推定値（90%CI）は、それぞれ 3.236（1.528～4.944）、1.875（－1.366～5.116）、3.444（0.818～6.071）及び 2.403（0.543～4.263）であり、モリデュスタット 40、120、160mg 投与群では 0 を含んでいなかった。この結果、モリデュスタット 40、120、160mg 投与により心拍数が増加することが示唆された（5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.2.2/29）。この心拍数増加は、血管拡張作用に伴うものである可能性が示唆された。しかしながら、血圧は収縮期血圧のみが低下する傾向にあり、拡張期血圧や平均血圧については影響を受けなかった。

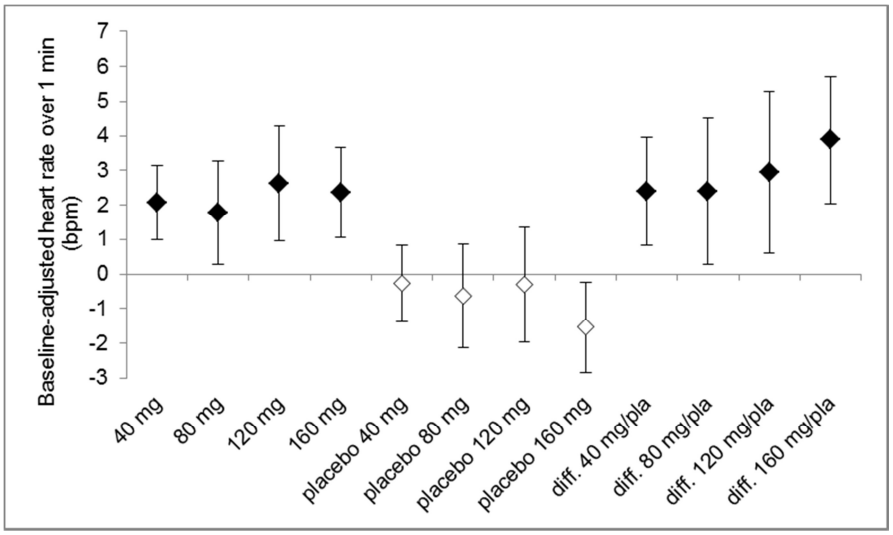
2.7.6.14.2.3.2.2 1 分間心拍数

より安定した心拍数の測定値を得るために、所定の時間に 1 分間心拍数を測定した。概して 1 分間心拍数（LS-mean）は、プラセボ投与に比べモリデュスタット単回投与では、高値を示した。1 分間心拍数は投与 1 時間後から増加し、4 時間後（160mg）から 8 時間後（80mg）まで持続した（5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.2.3/2 及び 14.2.3/3）。

モリデュスタット単回投与後 4 時間内の平均 1 分間心拍数のベースライン値からの変化量（平均値±SD）は、1.77±4.28bpm（80mg）～2.63±2.10bpm（120mg）増加した。一方、プラセボ投与では、－1.5±2.44bpm～－0.3±2.38bpm であった（5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.2.3/5）。モリデュスタット投与後 2～4 時間での 1 分間心拍数はより大きな増加を示し、4.1±2.44bpm（40mg）～5.5±2.74bpm（120mg）であった。一方、プラセボ投与では、－1.1±2.97bpm～0.42±3.97bpm であった（5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.2.3/6）。

CKD 患者にモリデュスタット単回経口投与したときの投与後 4 時間内のベースライン値で補正した 1 分間心拍数のプラセボとの差の点推定値とその 90%CI を図 2.7.6.14-6 に示す。

投与後 4 時間内のベースライン値で補正した 1 分間心拍数を ANOVA により解析した結果、モリデュスタット 40、80、120 及び 160mg 投与群のプラセボとの差の点推定値（90%CI）はそれぞれ 2.342（0.827～3.857）、2.400（0.280～4.520）、2.933（0.592～5.275）及び 3.883（2.039～5.728）であり、いずれも 0 を含んでいなかった。以上より、モリデュスタット投与により 1 分間心拍数が増加する傾向にあることが示唆された（5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.2.3/8）。



Source: 5.3.3.2.2 PH-37531/Figure 9-13

図 2.7.6.14-6 CKD 患者にモリデュスタット単回経口投与したときの投与後 4 時間内のベースライン値で補正した 1 分間心拍数のプラセボとの差の点推定値とその 90%CI（PDS、N＝48）

2.7.6.14.2.3.2.3 立位血圧

起立性反応について、治験責任（分担）医師が投与 2、3、4 時間後に標準化された方法で評価した。仰臥位から座位に移行して 1、2 及び 3 分後に心拍数と血圧を測定し、その後立位に移行して 1 及び 2 分後に、再び心拍数と血圧を測定し、最後に仰臥位にて心拍数と血圧を測定した。

起立性反応が、プラセボ投与群では 7 例に、モリデュスタット 40、80、120 及び 160mg 群では、それぞれ 1、2、3 及び 2 例に発現した（5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.2.4/1）。プラセボ投与時に起立性反応を発現した 7 例のうち 6 例では、モリデュスタット投与後も起立性反応が発現したが、モリデュスタット投与により発現頻度や重症度の上昇は認められなかった。被験者 2 例では、モリデュスタット投与後にのみ起立性反応が発現し、いずれも 160mg 投与時であった。1 例は投与 4 時間後の座位移行 3 分後に収縮期血圧が 72mmHg に低下、心拍数が 76bpm に低下した。他の 1 例では投与 2 時間後の立位移行 2 分後に収縮期血圧が 94mmHg に低下、心拍数が 92bpm に上昇した。座位での血圧低下が認められた 1 例以外のすべての被験者について、立位血圧測定が完了した。

被験者 4 例に有害事象を伴う起立性反応がみられた。プラセボ群で 3 例（無力症、傾眠、体位性めまい、すべて軽度）、モリデュスタット 160mg 投与群で 1 例（体位性めまいと起立性低血圧、共に中等度）であった（5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.2.4/3）。

2.7.6.14.2.3.2.4 インピーダンス心拍出量計測

心臓の SV_{imp} は、モリデュスタット投与により影響を受けなかった。しかしながら、プラセボと比較して 120 及び 160mg 投与時では、投与後 2～8 時間での CO_{imp} と CI_{imp} は上昇傾向にあり、投与後 2～4 時間での TPR_{imp} は低下傾向を示した（5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.2.5/11、14.2.5/12、14.2.5/14、14.2.5/15）。心拍数の増加は、インピーダンス心拍出量計測でも同様に観察された。

2.7.6.14.2.3.3 探索的バイオマーカー

モリデュスタット 120 及び 160mg 投与の 4 時間後に血中 MR-proADM にわずかの上昇がみられたが、約 10 時間後にはベースライン値に戻った。4 時間後のベースライン値からの平均上昇濃度は 120mg で 0.101nmol/L、160mg で 0.153nmol/L、プラセボの対応する変化量は、－0.102nmol/L 及び－0.073nmol/L であった（5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.2.6/2）。投与 4 時間後におけるプラセボとの差に基づく点推定値（90%CI）は、モリデュスタット 120mg 及び 160mg 投与時で 0.19（0.15～0.24）及び 0.25（0.17～0.32）であった（5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.2.6/16）。

その他の探索的バイオマーカー（MR-proANP、PRA、BNP、cGMP、cAMP 及びノルアドレナリン）に、モリデュスタット投与の影響はみられなかった。モリデュスタット投与時のこれらバイオマーカーの血中濃度推移はプラセボと同様であった。点推定値はどの時点でもプラセボ投与とモリデュスタット投与間に規則性のある差はみられなかった（5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.2.6/8、14.2.6/10-15、14.2.6/17-21）。ほとんどの血中 VEGF 濃度は LLOQ 未満であった（5.3.3.2.2 PH-37531/Listing 16.2.6/2）。

2.7.6.14.2.4 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.14-7 に、治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.14-8 に示す。

被験者 19 例（39.6%）に少なくとも 1 回の TEAE が発現し、治験薬と関連ありと判断された TEAE は 11 例（22.9%）に発現した。

最も発現割合の高かった TEAE の SOC（PT）は、「神経系障害」（頭痛、浮動性めまい）で、プラセボ群で 5 例（10.4%）、モリデュスタット 80mg 群で 1 例（8.3%）、120mg 群及び 160mg 群で各 3 例（25.0%）であり、このうち治験薬と関連ありと判断された TEAE は、プラセボ群で 4 例（8.3%）、120mg 群で 2 例（16.7%）、160mg 群で 3 例（25.0%）であった。

すべての有害事象は軽度又は中等度であった。重篤な有害事象はみられず、有害事象により試験を中断した被験者はいなかった。1 例を除いたすべての有害事象は、観察期間の終了時点までに回復した（5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.3.1/2、14.3.1/4）。

心電図及び臨床検査値には、治験薬の投与量の違い又は治験薬投与による、臨床的に意味のある変化はみられなかった。

表 2.7.6.14-7 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝48）

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo N=48 (100%)	Molidustat 40 mg N=12 (100%)	Molidustat 80 mg N=12 (100%)	Molidustat 120 mg N=12 (100%)	Molidustat 160 mg N=12 (100%)	Total N=48 (100%)
Number of subjects (%) with at least 1 AE	14 (29.2%)	1 (8.3%)	4 (33.3%)	4 (33.3%)	3 (25.0%)	19 (39.6%)
Cardiac disorders／心臓障害	2 (4.2%)	0	1 (8.3%)	0	0	2 (4.2%)
Atrial fibrillation／心房細動	1 (2.1%)	0	1 (8.3%)	0	0	1 (2.1%)
Palpitations／動悸	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (2.1%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	1 (2.1%)	0	1 (8.3%)	1 (8.3%)	0	3 (6.3%)
Diarrhoea／下痢	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (2.1%)
Dyspepsia／消化不良	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.1%)
Paraesthesia oral／口の錯感覚	0	0	1 (8.3%)	0	0	1 (2.1%)
General disorders and administration site conditions／一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.2%)	0	0	1 (8.3%)	0	3 (6.3%)
Asthenia／無力症	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (2.1%)
Fatigue／疲労	1 (2.1%)	0	0	1 (8.3%)	0	2 (4.2%)
Thirst／口渇	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.1%)
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	1 (2.1%)	0	1 (8.3%)	0	0	2 (4.2%)
Folliculitis／毛包炎	0	0	1 (8.3%)	0	0	1 (2.1%)
Oral herpes／口腔ヘルペス	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (2.1%)
Investigations／臨床検査	1 (2.1%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	0	4 (8.3%)
Blood creatinine increased／血中クレアチニン増加	0	1 (8.3%)	0	0	0	1 (2.1%)
C-reactive protein increased／C－反応性蛋白増加	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.1%)
Lipase increased／リパーゼ増加	1 (2.1%)	0	1 (8.3%)	0	0	2 (4.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders／筋骨格系および結合組織障害	3 (6.3%)	1 (8.3%)	0	0	0	3 (6.3%)
Arthralgia／関節痛	1 (2.1%)	1 (8.3%)	0	0	0	1 (2.1%)
Back pain／背部痛	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (2.1%)
Muscle spasms／筋痙縮	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (2.1%)
Nervous system disorders／神経系障害	5 (10.4%)	0	1 (8.3%)	3 (25.0%)	3 (25.0%)	10 (20.8%)
Dizziness／浮動性めまい	2 (4.2%)	0	0	2 (16.7%)	0	4 (8.3%)
Dizziness postural／体位性めまい	1 (2.1%)	0	0	0	1 (8.3%)	2 (4.2%)
Headache／頭痛	4 (8.3%)	0	1 (8.3%)	1 (8.3%)	2 (16.7%)	6 (12.5%)
Somnolence／傾眠	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (2.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders／皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.1%)
Pruritus／そう痒症	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.1%)
Rash papular／丘疹性皮疹	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.1%)
Vascular disorders／血管障害	2 (4.2%)	0	0	0	1 (8.3%)	2 (4.2%)
Haematoma／血腫	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (2.1%)
Orthostatic hypotension／起立性低血圧	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.1%)
Phlebitis／静脈炎	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (2.1%)

Source: 5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.3.1/3

表 2.7.6.14-8 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=48 (100%)	Molidustat 40 mg N=12 (100%)	Molidustat 80 mg N=12 (100%)	Molidustat 120 mg N=12 (100%)	Molidustat 160 mg N=12 (100%)	Total N=48 (100%)
Number of subjects (%) with at least 1 drug-related AE	6 (12.5%)	0	0	3 (25.0%)	3 (25.0%)	11 (22.9%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (2.1%)
Diarrhoea／下痢	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (2.1%)
General disorders and administration site conditions／一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.2%)	0	0	1 (8.3%)	0	3 (6.3%)
Asthenia／無力症	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (2.1%)
Fatigue／疲労	1 (2.1%)	0	0	1 (8.3%)	0	2 (4.2%)
Thirst／口渇	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.1%)
Investigations／臨床検査	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.1%)
C-reactive protein increased／Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.1%)
Nervous system disorders／神経系障害	2 (4.2%)	0	0	2 (16.7%)	3 (25.0%)	8 (16.7%)
Dizziness／浮動性めまい	1 (2.1%)	0	0	1 (8.3%)	0	2 (4.2%)
Dizziness postural／体位性めまい	1 (2.1%)	0	0	0	1 (8.3%)	2 (4.2%)
Headache／頭痛	4 (8.3%)	0	0	1 (8.3%)	2 (6.7%)	5 (10.4%)
Somnolence／傾眠	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (2.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders／皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.1%)
Pruritus／そう痒症	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.1%)
Rash papular／丘疹性皮疹	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.1%)
Vascular disorders／血管障害	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.1%)
Orthostatic hypotension／起立性低血圧	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.1%)

Source: 5.3.3.2.2 PH-37531/Table 14.3.1/5

2.7.6.14.3 結論

- 保存期 CKD 患者（eGFR 60mL/min/1.73m^2 以下）を対象にモリデュスタット 40、80、120 及び 160mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

- 血清中 EPO の C_{max}（幾何平均値）はモリデュスタット 40mg 投与時の 35.94IU/L から 160mg 投与時の 76.06IU/L まで投与量に依存して上昇した。一方、プラセボ投与時では 14.96～20.28IU/L の範囲であった。血清中 EPO の C_{max} のベースライン値に対する比（幾何平均値）は、モリデュスタット投与時では 2.91（40mg）～5.29（160mg）であり、プラセボ投与時では 1.27～1.57 の範囲であった。モリデュスタット投与群では、血清中 EPO 濃度は、投与 10 時間後に最高値に到達し、投与 24 時間後には低下したが、血清中 EPO 濃度（幾何平均値）は依然としてベースライン値に比べて高かった。血清中 EPO の AUC(0-24)（幾何平均値）はモリデュスタット 40mg 投与時の 623.7IU/L·h から 160mg 投与時の 1,330IU/L·h まで投与量に依存して上昇した。一方、プラセボ投与時では 293.4～395.1IU/L·h の範囲であった。

- モリデュスタット投与後 4 時間内の平均収縮期血圧が投与量に依存して低下する傾向がみられた。すべてのモリデュスタット投与群において、投与後 4 時間内の、平均心拍数及び 1 分間心拍数の上昇が認められた。プラセボと比べて、モリデュスタット投与による平均拡張期血圧及び平均血圧への影響はみられなかった。

- モリデュスタット投与群及びプラセボ投与群のいずれにおいても、投与後に起立性反応が認められたが、いずれも投与量に依存したものではなかった。

- インピーダンス心拍出量計による測定の結果、SV_{imp} に対する影響はみられなかった。CO_{imp} 及び CI_{imp} に軽度な上昇傾向がみられたが、これは心拍数の上昇に関連する可能性が考えられた。モリデュスタット 120 及び 160mg 群で TPR_{imp} の低下がみられた。これは、モリデュスタットの投与量に依存した血管拡張作用によるものと考えられた。

- 血中 MR-proANP、PRA、BNP、cGMP、cAMP、VEGF 及びノルアドレナリンにモリデュスタット投与の影響はみられなかった。モリデュスタット 120 及び 160mg の投与から 4 時間後に、プラセボと比較して MR-proADM はわずかに高値を示したが、投与 10 時間後にはベースライン値まで低下した。

- CKD 患者において、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。モリデュスタットは投与後、速やかに吸収され（t_{max}：約 0.5 時間）、モリデュスタット 80～160mg 投与時の $t_{1/2}$ は 11～12 時間であり、40mg 投与時では 8.73 時間であった。

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）

参照項目：5.3.3.3.1 PH-37109

2.7.6.15.1 試験計画の概要

試験の標題：

モリデュスタット単回経口投与後の薬物動態に及ぼす年齢及び性別の影響を検討する並行群間、二重盲検試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（米国）

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：2011 年 9 月 14 日 最後の被験者の完了日： 2011 年 12 月 22 日	

目的：

主要目的

モリデュスタットの薬物動態、安全性及び忍容性に関する以下の検討

- モリデュスタット 20mg の経口投与後の薬物動態について、非高齢男女と高齢男女の健康被験者間での比較
- モリデュスタットの安全性と忍容性について、非高齢男女と高齢男女の健康被験者間での比較

副次目的

モリデュスタットの薬力学的作用の検討

試験方法：

本試験は、モリデュスタット 20mg 経口投与後の薬物動態、安全性及び忍容性について、年齢及び性別の影響を検討する単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である。

本試験は、年齢及び性別に基づく以下の 4 グループで実施され、各グループ 12 例（実薬 9 例、プラセボ 3 例）を無作為割付けし、モリデュスタット 20mg 又はプラセボを単回経口投与した。

- グループ 1：非高齢男性（年齢：18～45 歳）
- グループ 2：非高齢女性（年齢：18～45 歳）
- グループ 3：高齢男性（年齢：65～85 歳）
- グループ 4：高齢女性（年齢：65～85 歳）

スクリーニングは治験薬投与前 4 週間以内に実施し、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び理学的検査を行った。被験者を実施医療機関に治験薬投与 1 日前に入院させ、翌第 1 日に治験薬を投与し、第 4 日に退院させた。フォローアップ検査として、第 7 日又は第 8 日に電話による聞き取り調査を実施した。

治験薬は一晩（10 時間以上）絶食後、午前中に経口投与した。

試験スケジュールは、5.3.3.3.1 PH-37109/Table 7-4 及び 7-5 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、5.3.3.3.1 PH-37109/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

モリデュスタット錠：20mg 即放（IR）錠

用法・用量

モリデュスタット 20mg を単回経口投与

投与期間

単回投与

対照薬：

プラセボ錠：20mg プラセボ錠

用法・用量

プラセボ錠を単回経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～45 歳（非高齢者）及び 65～85 歳（高齢者）で、体格指数（BMI）が 18～34kg/m^2 の白人健康男女被験者

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.3.1 PH-37109/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}、AUC

副次パラメータ：$C_{max,norm}$、AUC_{norm}、AUC(0-24)、AUC(0-t_{last})、$t_{1/2}$、t_{max}、MRT、CL/F、V_z/F、$A_{E,ur}$(t_1-t_2)

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）、網状赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、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、拡張期血圧、心拍数）、体温、体重、12 誘導心電図、臨床検査

被験者数：

目標被験者数：

合計 48 例：各群 12 例（モリデュスタット群 9 例、プラセボ群 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、各群の被験者数を 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

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 回の実薬投与を受け、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、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

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。

年齢と性別の影響を検討するため、モリデュスタット及びM-1のAUC及びC_{max}の対数値を用い、年齢、性別、年齢と性別の交互作用を固定効果とした分散分析（ANOVA）により解析し、薬物動態パラメータの幾何平均比（「高齢男性／非高齢男性」、「高齢女性／非高齢女性」、「非高齢女性／非高齢男性」、「高齢女性／高齢男性」、「高齢者／非高齢者」、「女性／男性」）の点推定値（LS-mean）及びその90%信頼区間（CI）を算出した。

薬力学的作用の解析

血清中EPO：C_{max}、t_{max}、AUC(0-t_{last})

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、

AUC(0-t_{last})は、絶対値、ベースライン値からの差に基づいて算出

網状赤血球／赤血球（%）、ヘモグロビン及びヘマトクリット：C_{max}、t_{max}

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

モリデュスタット投与後のEPOのAUC及びC_{max}に対する年齢及び性別の影響については、薬物動態パラメータと同様に対数値を用いたANOVAを行い、薬力学パラメータの幾何平均比の点推定値とその90%CIにより評価した。

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、治験薬投与後から投与99日後までに発現した有害事象と定義した。有害事象は、ICH国際医薬用語集（MedDRA）Ver.15.0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。

2.7.6.15.2 成績

2.7.6.15.2.1 試験対象集団

2.7.6.15.2.1.1 被験者の内訳

同意取得した175例のうち、スクリーニングにより106例が不適格とされ、また9例が同意を撤回した。最終的に48例を年齢及び性別に基づいて1群12例の4群に群分けした。1群12例のうち、9例をモリデュスタット群、3例をプラセボ群に無作為割付けした。全48例が試験を完了した（5.3.3.3.1 PH-37109/Table 14.1/1、14.1/3、14.1/4）。

2.7.6.15.2.1.2 解析対象集団

割付けられた48例すべてが、治験薬の投与を受け、SAF及びPDSとした。実薬投与を受けた36例をPKSとした（5.3.3.3.1 PH-37109/Table 14.1/2、14.1/3）。

2.7.6.15.2.1.3 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 2.7.6.15-1に示す。

表 2.7.6.15-1 人口統計学的及びベースラインの特性（SAF、N＝48）

	20 mg Molidustat				Placebo	Total
	Young male N=9 (100%)	Young female N=9 (100%)	Elderly male N=9 (100%)	Elderly female N=9 (100%)	N=12 (100%)	N=48 (100%)
Sex						
Male	9 (100.0%)	0	9 (100.0%)	0	6 (50.0%)	24 (50.0%)
Female	0	9 (100.0%)	0	9 (100.0%)	6 (50.0%)	24 (50.0%)
Race						
White	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	12 (100.0%)	48 (100.0%)
Black or African American	0[a]	0	0	0	0	0[a]
Ethnicity						
Not hispanic or Latino	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	12 (100.0%)	48 (100.0%)
Age (years)						
Mean/SD	29.1/4.6	38.6/6.1	68.6/3.9	69.0/3.4	52.5/17.9	51.6/18.2
Median	28.0	42.0	66.0	69.0	56.0	55.0
Range	21-35	30-45	65-75	65-75	23-70	21-75
Weight (kg)						
Mean/SD	83.03/11.88	70.28/16.90	76.44/11.97	71.56/8.15	76.22/12.39	75.55/12.79
Median	84.40	59.50	76.70	73.20	76.75	76.70
Range	66.3-106.5	51.6-99.3	62.1-95.5	60.9-85.5	58.9-96.0	51.6-106.5
Height (cm)						
Mean/SD	178.34/5.60	163.96/7.04	172.49/7.59	159.59/4.32	170.44/6.99	169.06/8.92
Median	180.30	162.80	172.20	159.20	171.20	168.50
Range	166.7-183.7	155.2-177.5	161.0-186.9	151.9-168.1	157.2-181.0	151.9-186.9
BMI (kg/m^2)						
Mean/SD	26.18/4.05	25.93/4.61	25.56/2.36	28.09/2.62	26.21/3.81	26.38/3.56
Median	26.20	24.10	25.80	29.30	25.90	26.15
Range	20.4-31.9	18.5-31.6	21.3-29.8	23.3-30.4	21.2-32.0	18.5-32.0
Smoking status						
Never	6 (66.7%)	7 (77.8%)	4 (44.4%)	7 (77.8%)	5 (41.7%)	29 (60.4%)
Former	2 (22.2%)	1 (11.1%)	5 (55.6%)	2 (22.2%)	6 (50.0%)	16 (33.3%)
Current	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	1 (8.3%)	3 (6.3%)
Other tobacco history						
Never	9 (100.0%)	9 (100.0%)	7 (77.8%)	9 (100.0%)	10 (83.3%)	44 (91.7%)
Former	0	0	2 (22.2%)	0	2 (16.7%)	4 (8.3%)
Alcohol use						
Abstinent	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	12 (100.0%)	48 (100.0%)

SD: standard deviation

a Per Enrollment Log, Subject RNR 12 was listed as 'White'; the race in Rave was entered as 'Black'. Due to the site closure, it was not possible to get the data changed in Rave.

Source: 5.3.3.3.1 PH-37109/Table 14.1/10

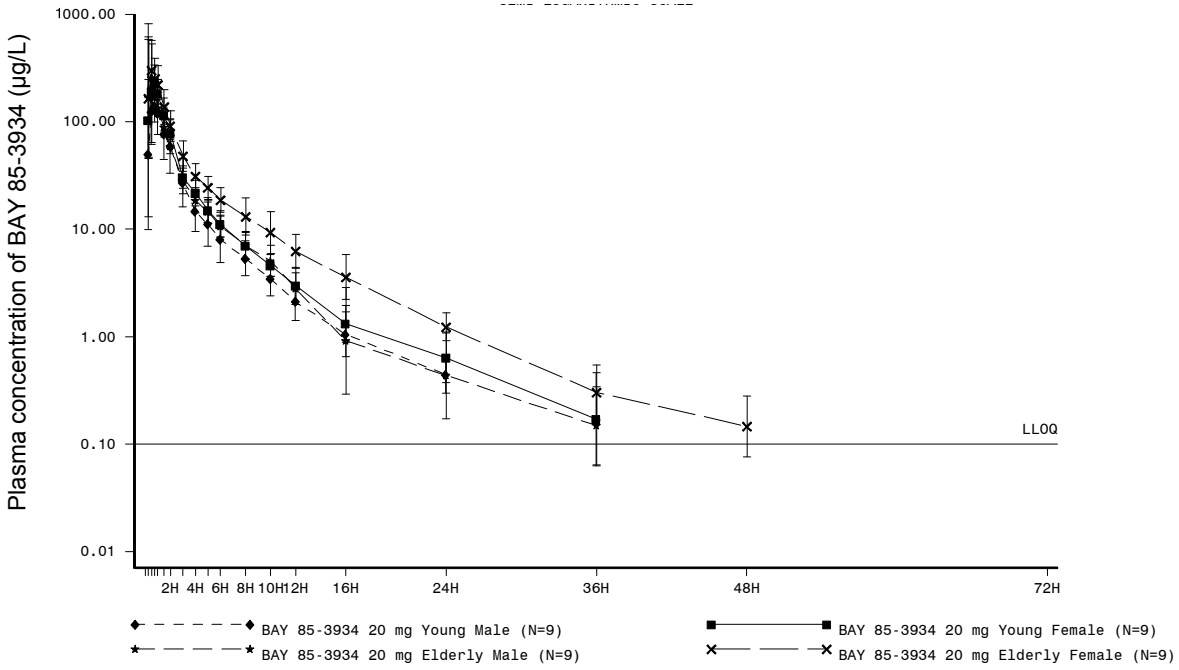
2.7.6.15.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.15.2.2.1 血漿中濃度

2.7.6.15.2.2.1.1 モリデュスタット

年齢及び性別でグループ分けした健康被験者に、モリデュスタット 20mg を経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.6.15-1 に示す。

モリデュスタット 20mg 経口投与後のモリデュスタットの吸収は速やかであった。モリデュスタットの血漿中濃度は、高齢女性で最も高く、次いで非高齢女性、高齢男性、非高齢男性の順に低くなった。すべての投与群において、消失相における血漿中モリデュスタット濃度は、ほぼ平行に推移し消失した。



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

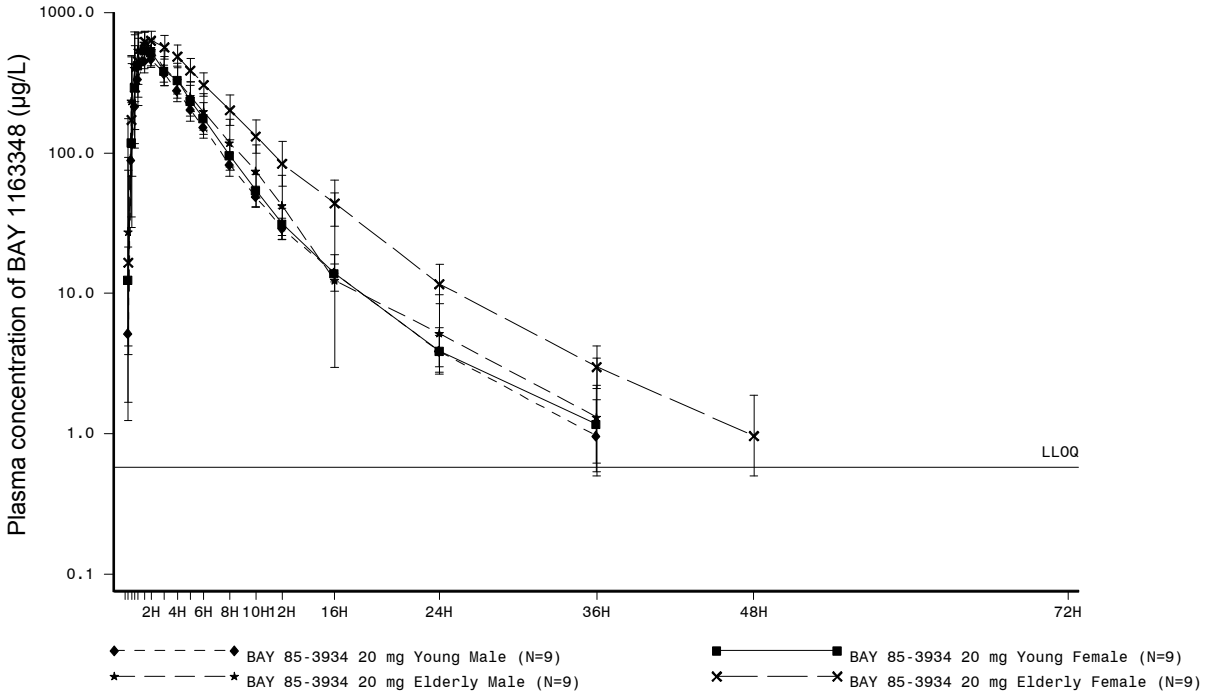
Source: 5.3.3.3.1 PH-37109/Figure 14.4/1

図 2.7.6.15-1 モリデュスタット 20mg 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＝36）

2.7.6.15.2.2.1.2 M-1

年齢及び性別でグループ分けした健康被験者にモリデュスタット 20mg を経口投与したときの血漿中 M-1 濃度推移を図 2.7.6.15-2 に示す。

代謝物 M-1 の生成は、速やかであった。未変化体と同様に、血漿中 M-1 濃度は、高齢女性で最も高く、非高齢男性で最も低い値を示した。非高齢女性及び高齢男性の血漿中 M-1 濃度は、高齢女性と非高齢男性の値の間で推移し、同様の値であった。すべての投与群において、消失相における血漿中 M-1 濃度はほぼ平行に推移し消失した。



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

Source: 5.3.3.3.1 PH-37109/Figure 14/4.2

図 2.7.6.15-2 モリデュスタット 20mg を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＝36）

2.7.6.15.2.2.2 薬物動態パラメータ

2.7.6.15.2.2.2.1 モリデュスタット

年齢及び性別でグループ分けした健康被験者に、モリデュスタット 20mg を経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-2 に示す。

モリデュスタットの AUC（幾何平均値）は、非高齢男性（335μg･h/L）で最も小さく、高齢男性（439μg･h/L）、非高齢女性（501μg･h/L）及び高齢女性（674μg･h/L）の順に大きくなった。AUC_{norm}は、1.38kg･h/L（非高齢男性）から 2.40kg･h/L（高齢女性）の範囲であった。

C_{max}（幾何平均値）は、非高齢男性（192μg/L）で最も小さく、高齢男性（320μg/L）、非高齢女性（352μg/L）及び高齢女性（405μg/L）の順に大きくなった。$C_{max,norm}$ は、0.789kg/L（非高齢男性）から 1.44kg/L（高齢女性）の範囲であった。

t_{max}（中央値）は、0.32 時間（高齢男性）～0.75 時間（非高齢男性）の範囲であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、7.26 時間（高齢男性）～10.4 時間（非高齢女性）の範囲であった。CL/F は、29.7L/h（高齢女性）～59.7L/h（非高齢男性）の範囲であった。モリデュスタットの尿中排泄率（算術平均値）は、すべての投与群で 5%未満であった。

表 2.7.6.15-2 モリデュスタット 20mg を経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）、PKS、N＝36〕

Parameter	Unit	Young male (N=9)	Young female (N=9)	Elderly male (N=9)	Elderly female (N=9)
AUC	μg·h/L	335 / 38.5 (192 - 632)	501 / 24.3 (391 - 691)	439 / 21.7 (311 - 607)	674 / 27.2 (445 - 1050)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	330 / 39.4 (183 -631)	497 / 24.4 (384 - 685)	436 / 22.0 (309 - 606)	671 / 27.3 (443 - 1050)
AUC(0-24)	μg·h/L	328 / 40.1 (179 - 627)	490 / 23.9 (372 – 685)	431 / 22.0 (309 - 595)	660 / 27.3 (433 - 1020)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.38/35.2 (0.840 -2.67)	1.72/34.2 (1.13-2.71)	1.66/26.9 (1.05-2.82)	2.40/25.5 (1.52-3.20)
C_{max}	μg/L	192 / 47.7 (97.7 - 477)	352 / 28.1 (236 - 561)	320 / 37.6 (207 - 557)	405 / 27.1 (300 - 702)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.789 / 44.5 (0.422 -1.98)	1.21 / 30.8 (0.805-1.98)	1.21 / 30.1 (0.700- 1.86)	1.44 / 19.5 (1.17 - 2.14)
t_{max}[a]	h	0.750 (0.250 - 1.02)	0.500 (0.250 -1.05)	0.317 (0.250- 0.500)	0.500 (0.250 -1.00)
$t_{½}$	h	8.23 / 62.7 (4.50 - 23.6)	10.4 / 77.9 (4.77 - 39.2)	7.26 / 81.8 (2.39 - 27.0)	9.18 / 73.6 (3.59 - 29.4)
MRT	h	3.58 / 27.5 (2.68 - 6.20)	3.43 / 38.7 (2.30 - 6.78)	3.25/32.0 (1.95 - 5.89)	3.99 / 9.37 (3.28-4.39)
CL_R	L/h	1.24 / 131[c] (0.206-3.27)	1.56 / 73.6[c] (0.580 – 4.04)	0.681 / 128 (0.0859- 3.05)	0.615 / 102 (0.233 - 2.38)
CL/F	L/h	59.7 / 38.5 (31.7 - 104)	39.9 / 24.3 (29.0 / 51.2)	45.6 / 21.7 (32.9 - 64.4)	29.7 / 27.2 (19.0 - 44.9)
V_Z/F	L	709 /109 (232 - 3560)	600 / 82.2 (220 - 2890)	478 / 91.6 (123 - 2210)	393 / 75.2 (164 -1170)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	2.62 ± 1.80[c] (0.275 - 5.89)	4.46 ± 2.04[c] (1.65 - 8.22)	2.03 ± 1.48 (0.242 - 5.30)	3.02 ± 2.96 (0.732 - 8.97)

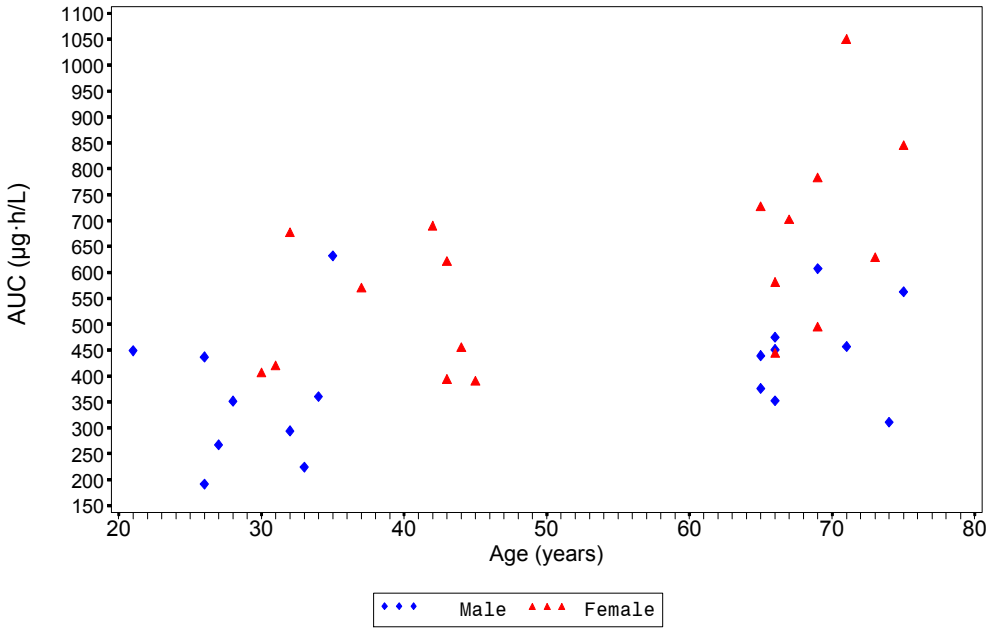
a median (range)

b arithmetic mean±arithmetic SD (range)

c N=8

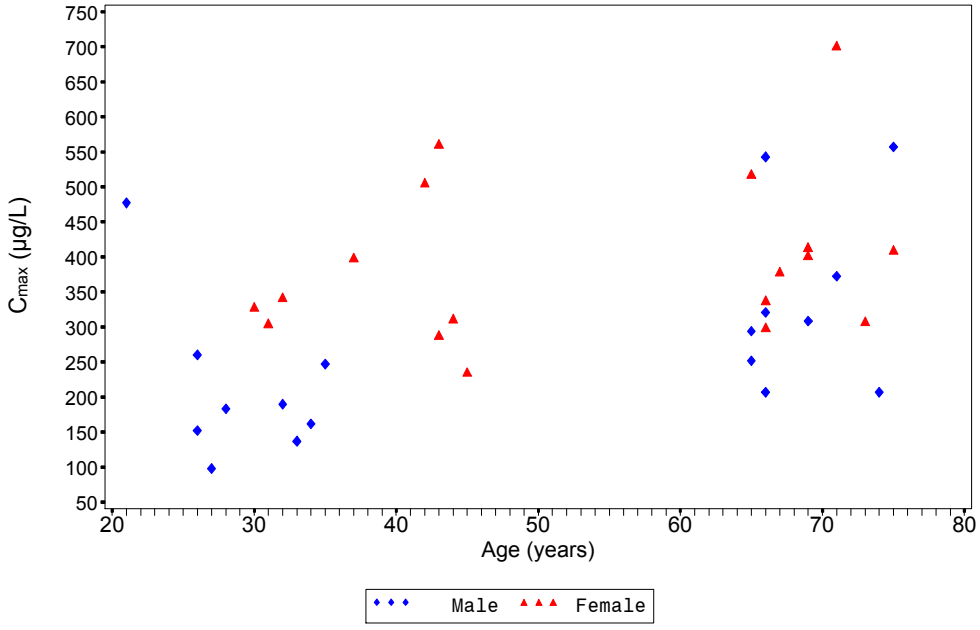
Source: 5.3.3.3.1 PH-37109/Table 14.4/5, 14.4/13, 14.4/96

モリデュスタット 20mg を経口投与したときの AUC 及び C_{max} と年齢の関連を示す散布図を、それぞれ図 2.7.6.15-3 及び図 2.7.6.15-4 に示す。散布図より、年齢に依存して曝露量が増加し、性別では男性に比べて女性の方が高い傾向がみられた。



Source: 5.3.3.3.1 PH-37109/Figure 14.4/17

図 2.7.6.15-3 モリデュスタット 20mg を経口投与したときのモリデュスタットの AUC と年齢との散布図（PKS、N＝36）



Source: 5.3.3.3.1 PH-37109/Figure 14.4/21

図 2.7.6.15-4 モリデュスタット 20mg を経口投与したときのモリデュスタットの C_{max} と年齢との散布図（PKS、N＝36）

2.7.6.15.2.2.2.2 M-1

年齢及び性別でグループ分けした健康被験者に、モリデュスタット 20mg を経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-3 に示す。

表 2.7.6.15-3 モリデュスタット 20mg を経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）、PKS、N＝36〕

Parameter	Unit	Young male (N=9)	Young female (N=9)	Elderly male (N=9)	Elderly female (N=9)
AUC	μg·h/L	2380 / 7.18 (2080 - 2560)	2730 / 24.2 (1640 - 3470)	3140 / 27.3 (1700 - 4370)	4360 / 18.7 (3070 - 5250)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	2370 / 7.45 (2060 - 2550)	2710 / 24.2 (1630 - 3450)	3130 / 27.4 (1690 - 4360)	4340 / 18.8 (3060 - 5240)
AUC(0-24)	μg·h/L	2340 / 7.41 (2060 - 2530)	2670 / 24.0 (1600 - 3430)	3080 / 26.8 (1690 - 4250)	4230 / 18.9 (3000 - 5120)
AUC_{norm}	kg·h/L	6.28 / 13.0 (5.07 - 7.33)	6.00 / 23.9 (4.46 - 8.91)	7.61 / 35.0 (3.68 – 13.0)	9.94 / 23.0 (6.04 - 12.7)
C_{max}	μg/L	488 / 11.5 (428 - 591)	559 / 26.0 (327 - 767)	619 / 19.3 (448 - 778)	662 / 15.4 (529 - 811)
$C_{max,norm}$	kg/L	1.29 / 13.4 (0.966 - 1.48)	1.23 / 22.8 (0.912 - 1.81)	1.50 / 18.6 (0.972 - 1.88)	1.51 / 17.5 (1.09 - 1.90)
t_{max}[a]	h	1.50 (1.00 - 2.07)	1.50 (1.50 - 2.00)	1.50 (1.00 - 2.02)	2.00 (1.50 - 3.00)
$t_{½}$	h	6.48 / 48.0 (4.41 - 13.1)	9.45 / 99.6 (3.85 - 53.1)	6.44 / 68.2 (2.73 - 22.8)	8.89 / 62.5 (4.08 - 19.0)
CL_R	L/h	10.6 / 14.7[c] (8.35 - 13.2)	8.69/23.8[c] (7.02 - 13.5)	7.88 / 31.6 (5.20 - 14.9)	5.75 / 19.3 (4.37 - 8.11)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	80.9 ±7.98[c] (63.8 - 90.4)	81.1 ± 9.28[c] (73.6 - 103)	79.1 ± 6.65 (69.8 - 86.6)	80.6 ± 4.34 (73.5 - 87.7)
AUC metabolic ratio		4.56 / 39.3 (2.47 - 8.00)	3.49 / 29.4 (2.21 - 5.61)	4.58 / 16.3 (3.50 - 5.55)	4.14 / 18.6 (3.18 - 5.54)
C_{max} metabolic ratio		1.63 / 51.0 (0.627 - 3.00)	1.02 / 28.8 (0.626 - 1.71)	1.24 / 21.0 (0.896 -1.63)	1.05 / 26.3 (0.632 - 1.53)

a median (range)

b arithmetic mean±arithmetic SD (range)

c N=8

Source: 5.3.3.3.1 PH-37109/Table 14.4/6, 14.4/14, 14.4/98, 14.4/103

M-1 の AUC（幾何平均値）は、非高齢男性（2,380μg·h/L）で最も小さく、非高齢女性（2,730μg·h/L）、高齢男性（3,140μg·h/L）及び高齢女性（4,360μg·h/L）の順に大きくなった。AUC_{norm} は、6.00kg·h/L（非高齢女性）から 9.94kg·h/L（高齢女性）の範囲であった。

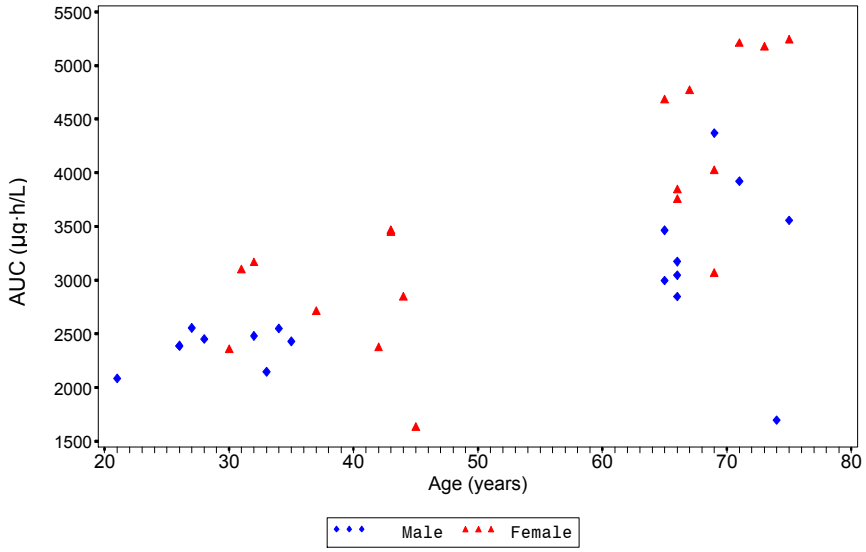
$C_{max,norm}$ は、1.23kg/L（非高齢女性）～1.51kg/L（高齢女性）であった。

t_{max}（中央値）は、高齢女性以外のすべての投与群で 1.5 時間であり、高齢女性では 2.00 時間であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）の範囲は、6.44 時間（高齢男性）～9.45 時間（非高齢女性）であった。M-1 の尿中排泄率（算術平均値）はすべての投与群で同様で、投与量の 79.1%～81.1%であった。このことから、尿中排泄が M-1 の主排泄経路であることが示された。

AUC から算出した M-1 の metabolic ratio（M-1／未変化体）は、3.5（非高齢女性）～4.6（高齢男性）で、未変化体に比べて代謝物の血漿中曝露が大きいことが示された。C_{max} から算出した metabolic ratio は、いずれの投与群においても同様の値を示した〔1.0（非高齢女性）～1.6

（非高齢男性）〕。全体でみると、AUC 及び C_{max} の metabolic ratio は、男性の方が女性に比べわずかに大きかった。

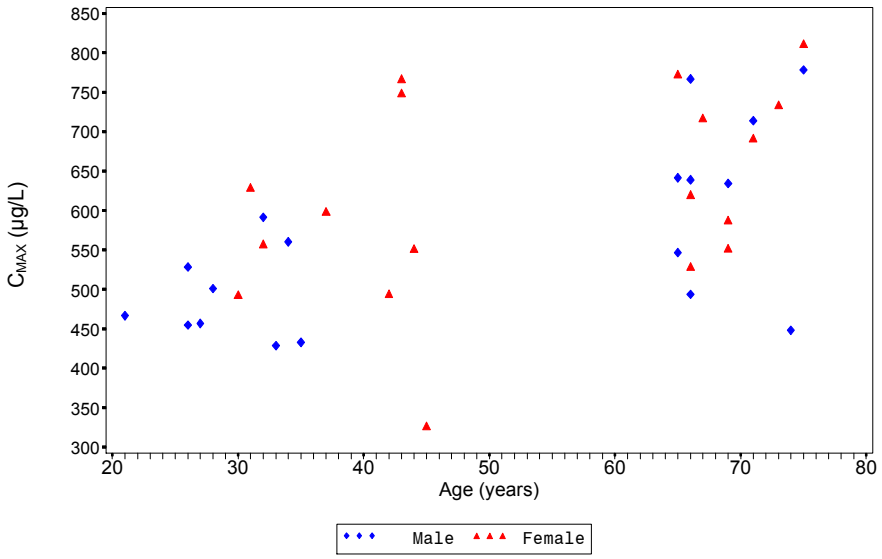
モリデュスタット 20mg を経口投与したときの、M-1 の AUC 及び C_{max} と年齢の関連を示す散布図を、それぞれ図 2.7.6.15-5 及び図 2.7.6.15-6 に示す。



Note: all PK data for M-1 are exploratory

Source: 5.3.3.3.1 PH-37109/Figure 14.4/19

図 2.7.6.15-5 モリデュスタット 20mg を経口投与したときの M-1 の AUC と年齢との散布図（PKS、N＝36）



Note: all PK data for M-1 are exploratory

Source: 5.3.3.3.1 PH-37109/Figure 14.4/23

図 2.7.6.15-6 モリデュスタット 20mg を経口投与したときの M-1 の C_{max} と年齢との散布図（PKS、N＝36）

2.7.6.15.2.2.3 統計学的評価

年齢及び性別の影響を評価するため、被験者全体について、モリデュスタット及び M-1 の AUC、AUC_{norm}、C_{max} 及び $C_{max,norm}$ の幾何平均比（「女性／男性」及び「高齢者／非高齢者」）の点推定値とその両側 90%CI を算出した結果を表 2.7.6.15-4 に示す。

また、男性及び女性それぞれについて「高齢者／非高齢者」の幾何平均比の点推定値とその両側 90%CI、並びに非高齢者及び高齢者それぞれについて「女性／男性」の幾何平均比の点推定値とその両側 90%CI を表 2.7.6.15-5 に示す。

モリデュスタット

検討したすべての薬物動態パラメータにおいて、「高齢者／非高齢者」比及び「女性／男性」比の 90%CI の下限が、1.00 より大きかったことから、モリデュスタットの曝露量に年齢及び性別が影響を及ぼすことが示唆された。同じ年齢層内で比較した場合、女性で曝露量がより高く、また同じ性別内で比較した場合、高齢者でより高い傾向がみられた。

M-1

M-1 の薬物動態パラメータにも年齢による差が被験者全体及び女性内でみられた。M-1 のすべての薬物動態パラメータについて、全体での「高齢者／非高齢者」、女性での「高齢者／非高齢者」の比の 90%CI は、1.00 より大きかった。男性と女性の比較では、高齢者の AUC のみ「女性／男性」比の 90%CI が 1.00 より大きかった。非高齢者では曝露量に性別による差はみられなかった。高齢者では、性別による曝露量の差が AUC 及び AUC_{norm} でみられ、「高齢女性／高齢男性」比の 90%CI が 1.00 を上回った。

表 2.7.6.15-4 モリデュスタット 20mg を経口投与したときのモリデュスタット及び M-1 の薬物動態パラメータの幾何平均比の点推定値とその両側 90%CI：全体での性別と年齢差の検討（PKS、N＝36）

Analyte	Ratio	Parameter	n	Geo. CV (%)	Estimated ratio	90% confidence interval
Molidustat	Female / male	AUC	36	31.6	1.52	[1.27 ; 1.80]
		AUC_{norm}	36	33.1	1.34	[1.12 ; 1.61]
		C_{max}	36	40.4	1.52	[1.22 , 1.90]
		$C_{max, norm}$	36	35.9	1.35	[1.11 ; 1.64]
	Elderly / young	AUC	36	35.7	1.33	[1.09 ; 1.61]
		AUC_{norm}	36	34.0	1.30	[1.08 ; 1.56]
		C_{max}	36	43.0	1.39	[1.10 ; 1.75]
		$C_{max, norm}$	36	35.9	1.35	[1.11 ; 1.65]
M-1	Female / male	AUC	36	28.6	1.26	[1.08 ; 1.48]
		AUC_{norm}	36	31.6	1.12	[0.939 ; 1.33]
		C_{max}	36	21.2	1.11	[0.983 ; 1.25]
		$C_{max, norm}$	36	20.2	0.979	[0.875 ; 1.10]
	Elderly / young	AUC	36	24.1	1.45	[1.27 ; 1.66]
		AUC_{norm}	36	26.1	1.42	[1.23 , 1.64]
		C_{max}	36	19.1	1.23	[1.10 ; 1.36]
		$C_{max, norm}$	36	17.9	1.20	[1.08 ; 1.32]

Note: all PK data for M-1 are exploratory

Source: 5.3.3.3.1 PH-37109/Table 14.4/41, 14.4/43, 14.4/44, 14.4/46, 14.4/53, 14.4/55, 14.4/56, 14.4/58, 14.4/65, 14.4/67, 14.4/68, 14.4/70, 14.4/77, 14.4/79, 14.4/80, 14.4/82

表 2.7.6.15-5 モリデュスタット 20mg を経口投与したときのモリデュスタット及び M-1 の薬物動態パラメータの幾何平均比の点推定値とその両側 90%CI：年齢層ごとの性差の検討及び性別ごとの年齢差の検討（PKS、N＝36）

Analyte	Ratio	Parameter	n	Geo. CV (%)	Estimated ratio	90% confidence interval
Molidustat	Young female / young male	AUC	18	28.6	1.50	[1.20 ; 1.87]
		AUC_{norm}	18	30.7	1.25	[0.981 ; 1.59]
		C_{max}	18	35.9	1.84	[1.39 ; 2.42]
		$C_{max, norm}$	18	32.2	1.53	[1.19 ; 1.97]
	Elderly male / young male	AUC	18	28.6	1.31	[1.05 ; 1.64]
		AUC_{norm}	18	30.7	1.21	[0.948 ; 1.53]
		C_{max}	18	35.9	1.67	[1.26 ; 2.20]
		$C_{max, norm}$	18	32.2	1.53	[1.19 ; 1.97]
	Elderly female / young female	AUC	18	28.6	1.35	[1.08 ; 1.68]
		AUC_{norm}	18	30.7	1.40	[1.10 ; 1.77]
		C_{max}	18	35.9	1.15	[0.872 ; 1.52]
		$C_{max, norm}$	18	32.2	1.20	[0.929 ; 1.54]
	Elderly female / elderly male	AUC	18	28.6	1.54	[1.23 ; 1.92]
		AUC_{norm}	18	30.7	1.45	[1.14 ; 1.84]
		C_{max}	18	35.9	1.27	[0.959 ; 1.67]
		$C_{max, norm}$	18	32.2	1.19	[0.926 ; 1.53]
M-1	Young female / young male	AUC	18	20.7	1.15	[0.973 ; 1.35]
		AUC_{norm}	18	24.8	0.955	[0.786 ; 1.16]
		C_{max}	18	18.8	1.15	[0.986 ; 1.33]
		$C_{max, norm}$	18	18.4	0.954	[0.825 ; 1.10]
	Elderly male / young male	AUC	18	20.7	1.32	[1.12 ; 1.55]
		AUC_{norm}	18	24.8	1.21	[0.997 ; 1.47]
		C_{max}	18	18.8	1.27	[1.09 ; 1.47]
		$C_{max, norm}$	18	18.4	1.17	[1.01 ; 1.35]
	Elderly female / young female	AUC	18	20.7	1.60	[1.36 ; 1.88]
		AUC_{norm}	18	24.8	1.66	[1.36 ; 2.01]
		C_{max}	18	18.8	1.18	[1.02 ; 1.37]
		$C_{max, norm}$	18	18.4	1.23	[1.06 ; 1.42]
	Elderly female / elderly male	AUC	18	20.7	1.39	[1.18 ; 1.64]
		AUC_{norm}	18	24.8	1.31	[1.07 ; 1.59]
		C_{max}	18	18.8	1.07	[0.921 ; 1.24]
		$C_{max, norm}$	18	18.4	1.01	[0.869 ; 1.16]

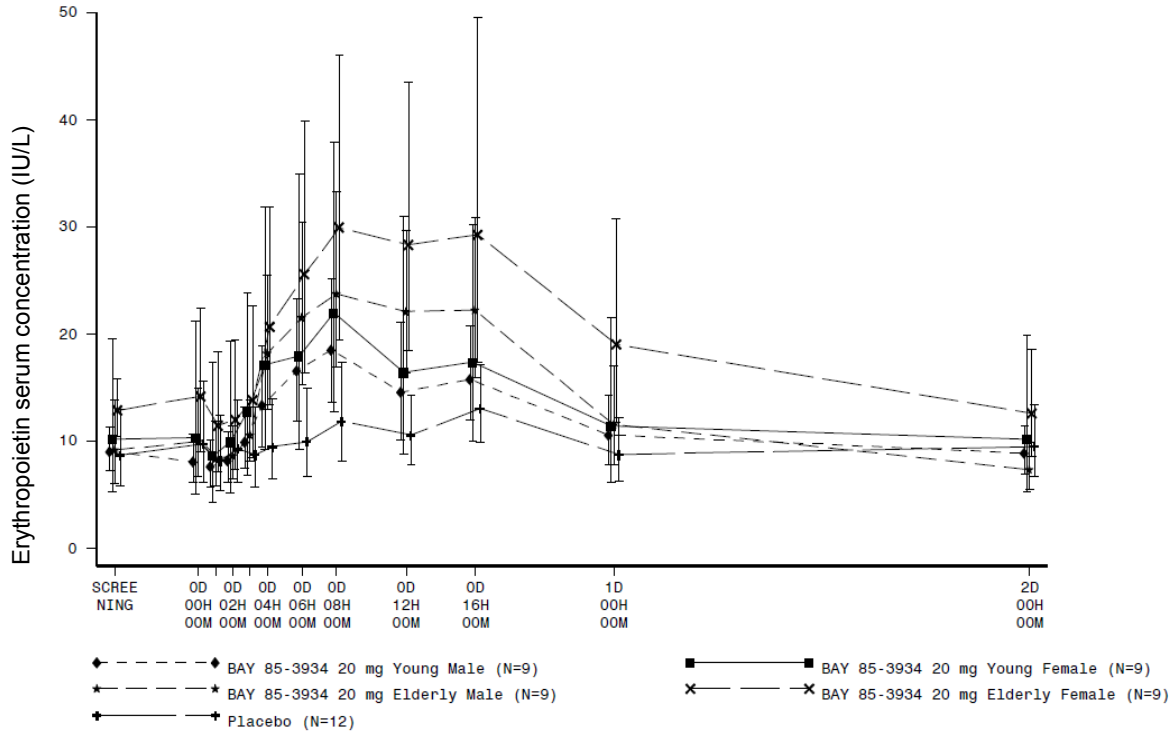
Note: all PK data for M-1 are exploratory
Source: 5.3.3.3.1 PH-37109/Table 14.4/17, 14.4/19, 14.4/20, 14.4/22, 14.4/29, 14.4/31, 14.4/32, 14.4/34

2.7.6.15.2.3 薬力学的作用の結果

2.7.6.15.2.3.1 エリスロポエチン

年齢及び性別でグループ分けした健康被験者にモリデュスタット 20mg 又はプラセボを経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移を図 2.7.6.15-7 に示す。

プラセボを投与したとき、血清中 EPO 濃度（幾何平均値）は投与後 8 時間から 16 時間の間にピーク値に到達し、投与後 24 時間から 48 時間後にベースライン値付近に戻った。モリデュスタット群では、すべての年齢及び性別群においてプラセボ群に比べ血清中 EPO 濃度が上昇した。EPO 濃度の最も高値を示したのはモリデュスタット群の高齢女性であったが、この群では既にスクリーニング時及びベースライン値が他の群に比べ高値であった。



BAY 85-3934: molidustat

Source: 5.3.3.3.1 PH-37109/Figure 14.2/1

図 2.7.6.15-7 モリデュスタット 20mg 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＝48）

モリデュスタット 20mg 又はプラセボを経口投与したときの血清中 EPO の C_{max}、AUC(0-t_{last})及び t_{max} を表 2.7.6.15-6 に、モリデュスタット 20mg を経口投与したときの血清中 EPO の C_{max} 及び AUC(0-t_{last})を年齢層及び性別で比較したときの薬力学パラメータの幾何平均値の比の点推定値（LS-mean）とその 90%CI を表 2.7.6.15-7 に示す。

モリデュスタット群の血清中 EPO 濃度の絶対値に基づく C_{max}（幾何平均値）は、18.61IU/L（非高齢男性）～32.17IU/L（高齢女性）であった。ベースライン値からの差に基づく C_{max} では、高齢女性のベースライン値が高値であったため、高齢男性（14.26IU/L）と高齢女性（15.35IU/L）が同様の値となった。全体としてみれば、非高齢者の C_{max} は、高齢者に比べ低くなった。ベースライン値に対する比に基づく C_{max} は、すべてのモリデュスタット群でプラセボ群に比べ高値を示した。最も高かったのは高齢男性で、次いで非高齢男性であり、モリデュスタット群における C_{max} の範囲は 1.99（非高齢女性）～2.45（高齢男性）であった。血清中 EPO の t_{max}（中央値）は、すべてのモリデュスタット群で 8 時間であった。

血清中 EPO 濃度の絶対値に基づく AUC(0-t_{last})は、570.80IU/L·h（非高齢男性）～978.31IU/L·h（高齢女性）であったが、ベースライン値からの差に基づき算出した AUC(0-t_{last})では、高齢男性で 213.72IU/L·h と高齢女性で 223.54IU/L·h と同様の値になった。非高齢者では、男性（178.46IU/L·h）に比べ女性（111.62IU/L·h）で低かった。

全体での比較

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

性別ごとの年齢層間の比較及び年齢層ごとの性差の検討

男性に比べ、女性の方が年齢による影響は大きかった。絶対値に基づき算出した C_{max} 及び AUC(0-t_{last})の年齢層での比較では、高齢女性／非高齢女性の幾何平均値比はそれぞれ 1.569 及び 1.629 であった。ベースライン値からの差に基づき算出した C_{max} 及び AUC(0-t_{last})の年齢層での比較では、違いが大きくなり、それぞれ 1.747 及び 2.003 であった。男性の場合は、ベースライン値からの差に基づき算出した C_{max} 及び AUC(0-t_{last})の高齢男性／非高齢男性の幾何平均値比はそれぞれ 1.384 及び 1.198 であり、女性ほど影響は大きくなかった。

性別による影響は年齢による影響ほど大きくなかった。ベースライン値からの差に基づき算出した C_{max} 及び AUC(0-t_{last})を性別で比較すると、高齢女性／高齢男性の幾何平均値比はそれぞれ 1.077 及び 1.046 であった。非高齢女性と非高齢男性間で比較すると、非高齢女性／非高齢男性の幾何平均値比が C_{max} 及び AUC(0-t_{last})でそれぞれ 0.853 及び 0.625 と男性が高値を示したが、90%CI の上限は 1.00 を上回っていた。

表 2.7.6.15-6 モリデュスタット 20mg 又はプラセボを経口投与したときの血清中 EPO の薬力学パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）、PDS、N＝48〕

Parameter	Unit	20 mg Molidustat				Placebo (pooled) n=12
		Young male n=9	Young female n=9	Elderly male n=9	Elderly female n=9	
C_{max}						
Absolute concentration	IU/L	18.61 / 32.11 (10.9 - 31.2)	20.51 / 70.81 (7.4 - 42.4)	24.50 / 33.33 (13.8 - 45.6)	32.17 / 44.91 (14.9 - 58.8)	13.46 / 31.45 (7.6 - 22.7)
Absolute baseline-adjusted value	IU/L	10.30 / 43.80 (4.2 - 17.1)	8.78 / 98.41 (2.0 - 22.8)	14.26 / 35.35 (6.6 - 25.0)	15.35 / 97.31 (2.4 - 33.2)	N.C. (-3.0 - 7.8)
Relative change from baseline (ratio-to-baseline)		2.30 / 17.56 (1.63 - 2.84)	1.99 / 37.59 (1.28 - 3.25)	2.45 / 19.63 (1.92 - 3.79)	2.27 / 45.04 (1.19 - 3.96)	1.38 / 25.35 (0.86 - 2.01)
$AUC(0\text{-}t_{last})$						
Absolute value	IU/L·h	570.80 / 27.90 (402.84 - 909.71)	600.45 / 75.03 (250.28 - 1438.22)	648.55 / 24.25 (408.13 - 847.74)	978.31 / 41.24 (502.11 - 1785.10)	478.12 / 31.88 (286.60 - 841.13)
Absolute baseline-adjusted value	IU/L·h	178.46 / 38.34 (82.63 - 273.84)	111.62 / 120.44 (27.65 - 432.19)	213.72 / 37.03 (92.87 - 357.27)	223.54 / 196.59 (10.10 - 642.60)	N.C. (0.00 - 127.61)
t_{max}[a]	h	8.00 (6.00 - 8.03)	8.00 (4.00 - 16.0)	8.00 (6.08 - 16.0)	8.00 (6.00 - 16.0)	16.00 (8.00 - 16.0)

N.C.=not calculated

a Median (range)

Source: 5.3.3.3.1 PH-37109/Table 14.2/13 - 14.2/17, 14.2/27

表 2.7.6.15-7 モリデュスタット 20mg を経口投与したときの血清中 EPO の C_{max} 及び AUC(0-t_{last})の年齢及び性別での比較〔点推定値（90%CI）、PDS、N＝36〕

	ANOVA- Geometric LS-mean (90% CI: lower limit - upper limit) Ratio					
Parameter	Young female/ young male	Elderly male/ young male	Elderly female/ young female	Elderly female/ elderly male	Female/ male	Elderly/ young
C_{max}						
Absolute concentration	1.102 (0.772-1.572)	1.316 (0.922-1.878)	1.569 (1.099-2.239)	1.313 (0.920-1.874)	1.203 (0.921-1.570)	1.437 (1.118-1.846)
Absolute baseline-adjusted value	0.853 (0.512-1.422)	1.384 (0.831-2.307)	1.747 (1.048-2.912)	1.077 (0.646-1.795)	0.958 (0.659-1.393)	1.555 (1.094-2.210)
Relative change from baseline (ratio-to-baseline)	0.864 (0.674-1.106)	1.066 (0.832-1.366)	1.141 (0.891-1.462)	0.924 (0.722-1.184)	0.893 (0.752-1.061)	1.103 (0.928-1.312)
AUC(0-t_{last})						
Absolute value	1.052 (0.747-1.482)	1.136 (0.807-1.600)	1.629 (1.157-2.295)	1.508 (1.071-2.125)	1.260 (0.975-1.628)	1.361 (1.060-1.746)
Absolute baseline-adjusted value	0.625 (0.323-1.212)	1.198 (0.618-2.320)	2.003 (1.034-3.880)	1.046 (0.540-2.026)	0.809 (0.502-1.302)	1.549 (0.975-2.461)

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

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

年齢及び性別でグループ分けしたいずれのモリデュスタット群及びプラセボ群においても、ヘマトクリット、ヘモグロビン及び網状赤血球／赤血球（%）に臨床的に意味のある変化はみられなかった。

モリデュスタット投与による VEGF 濃度の上昇はみられなかった。ほとんどの被験者で VEGF 濃度は、定量下限〔LLOQ（32.5pg/mL）〕未満であった。

2.7.6.15.2.4 安全性の結果

年齢層及び性別ごと TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.15-8 に示す。

48 例中 9 例（18.8%）に TEAE が発現した。ほとんどの TEAE は、1 例のみで報告された。ほとんどの TEAE は軽度で、中等度の TEAE が、3 例で発現し、高度の TEAE の発現はなかった。すべての AE は、試験期間中に回復した。1 件の TEAE（背部痛）に対して治療薬が投与された。

重篤な TEAE、投与中止に至った TEAE 及び死亡は認められなかった（5.3.3.3.1 PH-37109/Table 14.3.2/1、14.3.2/2、14.3.2/3）。

最も発現割合の高かった TEAE は、下痢、筋痙縮、浮動性めまいで、それぞれ 2 例（4.2%）に発現した。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、全体で 3 例（6.3%）であった。非高齢女性における浮動性めまい（2 例）、下痢、悪心、嘔吐、冷感、頭痛、蒼白（各 1 例）、プラセボ群の下痢（1 例）は、治験薬と関連ありと判断された（5.3.3.3.1 PH-37109/Table 14.3.1/7）。

表 2.7.6.15-8 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝48）

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term	20 mg Molidustat				Placebo	
	Young male N=9	Young female N=9	Elderly male N=9	Elderly female N=9	(Pooled) N=12	Total N=48
Number of subjects with at least one adverse event	1 (11.1%)	3 (33.3%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)	3 (25.0%)	9 (18.8%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	0	2 (22.2%)	0	0	2 (16.7%)	4 (8.3%)
Abdominal discomfort／腹部不快感	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.1%)
Diarrhoea／下痢	0	1 (11.1%)	0	0	1 (8.3%)	2 (4.2%)
Nausea／悪心	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.1%)
Vomiting／嘔吐	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.1%)
General disorders and administration site conditions／一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (22.2%)	0	0	0	2 (4.2%)
Feeling cold／冷感	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.1%)
Vessel puncture site haematoma／血管穿刺部位血腫	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.1%)
Vessel puncture site swelling／血管穿刺部位腫脹	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders／筋骨格系および結合組織障害	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (8.3%)	4 (8.3%)
Arthralgia／関節痛	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.1%)
Back pain／背部痛	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (2.1%)
Muscle spasms／筋痙縮	1 (11.1%)	0	0	0	1 (8.3%)	2 (4.2%)
Pain in extremity／四肢痛	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (2.1%)
Nervous system disorders／神経系障害	0	2 (22.2%)	0	0	1 (8.3%)	3 (6.3%)
Dizziness／浮動性めまい	0	2 (22.2%)	0	0	0	2 (4.2%)
Headache／頭痛	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.1%)
Paraesthesia／錯感覚	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.1%)
Vascular disorders／血管障害	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.1%)
Pallor／蒼白	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.1%)

Source: 5.3.3.3.1 PH-37109/Table 14.3.1/5

バイタルサイン、呼吸数、体温及び安全性に関する臨床検査値には、臨床的に意味のある変化はみられなかった。12 誘導心電図所見に臨床的に意味のある異常は認められなかった。

2.7.6.15.3 結論

- ANOVA による探索的解析により、年齢及び性別はモリデュスタットの曝露量に相加的影響を及ぼすことが示唆された。AUC 及び C_{max} の「高齢者／非高齢者」比の点推定値はそれぞれ 1.33 及び 1.39 であった。「女性／男性」比は AUC 及び C_{max} のいずれも 1.52 であった。すべての年齢及び性別群の 4 投与群中で、モリデュスタット及び M-1 の AUC 及び C_{max} のいずれにおいても、高齢女性の曝露量が最高値を示した。

- すべての年齢及び性別群において、モリデュスタット 20mg の単回投与によって、プラセボ群に比べ血清中 EPO 濃度が上昇し、最高濃度は、投与 8 時間後にみられた。ANOVA による探索的解析の結果、高齢女性は EPO のベースライン値からの差に基づき算出した C_{max} 及び AUC(0-t_{last})が非高齢女性に比べ 1.75 及び 2.00 倍高いことが示された。年齢による影響は男性では小さく、同様に比較した高齢男性の C_{max} 及び AUC(0-t_{last})は、非高齢男性に比べそれぞれ 1.38 及び 1.20 倍高値であった。性別の影響は全体としてみると年齢に比べ小さかった。非高齢女性では、ベースライン値からの差に基づき算出した C_{max} 及び AUC(0-t_{last})は、非高齢男性に比べ 0.85 及び 0.63 倍低値であった。しかし、高齢者においては、性別の影響は明確でなかった。

- 健康被験者でのモリデュスタット 20mg の単回経口投与は、網状赤血球／赤血球（%）、ヘモグロビン、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 単回経口投与により、VEGF 濃度の LLOQ 以上への上昇はみられなかった。

- すべての被験者においてモリデュスタット 20mg の単回経口投与の忍容性は良好であった。非高齢者と高齢者間及び男性と女性間で、安全性プロファイルに臨床的に意味のある違いはみられなかった。

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）

参照項目：5.3.3.3.2 PH-38274

2.7.6.16.1 試験計画の概要

試験の標題：

肝機能障害患者（Child-Pugh A 又は B）並びに年齢、体重及び性別を対応させた健康被験者を対象として、モリデュスタットを単回経口投与したときの薬物動態、薬力学的作用、安全性及び忍容性を検討する単施設、非無作為化、非対照、非盲検、群間層別試験

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：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

以下の被験者集団におけるモリデュスタット単回経口投与後の薬物動態の検討

- 軽度（Child-Pugh A）及び中等度（Child-Pugh B）の肝機能障害患者
- 肝機能障害患者と年齢、体重及び性別を対応させた健康被験者

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、肝機能障害患者（Child-Pugh A 又は B）並びに年齢、体重及び性別を対応させた健康被験者を対象として、モリデュスタットを単回経口投与したときの薬物動態、薬力学的作用、安全性及び忍容性を検討する単施設、非無作為化、非対照、非盲検、群間層別試験である。

本試験は、それぞれ 9 例からなる 3 群〔軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A）、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）並びに年齢、体重及び性別を対応させた健康被験者〕で実施された。

軽度及び中等度肝機能障害患者を募集し、最初に軽度肝機能障害患者から試験を開始した。軽度肝機能障害患者 2～4 例以上の薬物動態データを評価し、中等度肝機能障害患者の投与量を決定した（薬物動態評価後 5 又は 10mg に減量可能であったが、25mg に決定した）。肝機能障害患者の最後の被験者の最終採血の完了後、対照となる健康被験者を募集した。また、いずれの群にも、可能な限り、少なくとも男女各 2 例以上組入れることとした。

スクリーニングは治験薬投与 2～21 日前に実施した。適格となった被験者を投与前日（第－1 日）に入院させ、第 0 日に治験薬を投与し、第 3 日に退院させた。第 4 日に安全性の検査、薬物動態採血のために来院させ、フォローアップ検査は、治験薬投与約 7 日後に実施した。

治験薬は、一晩（10 時間以上）絶食後に投与した。

試験スケジュールは、5.3.3.3.2 PH-38274/Table 7-2 を参照。

薬物動態評価用試料中のモリデュスタット、非結合型モリデュスタット及び代謝物 M-1（グルクロン酸抱合体）の定量方法は、5.3.3.3.2 PH-38274/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

モリデュスタット錠：25mg 即放（IR）錠

用法・用量

モリデュスタット 25mg を単回経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

健康被験者及び肝機能障害患者：年齢が 18～79 歳で体格指数（BMI）が 18～34kg/m^2 の白人男女

肝機能障害患者：

- 肝生検、腹腔鏡検査、超音波検査又は肝硬度測定により病理組織学的に肝硬変と診断された患者
- Child-Pugh A 又は B である肝機能障害患者
- 直近 2 ヵ月間で肝疾患症状が安定している患者

健康被験者：

- 年齢及び体重（算術平均値）が肝機能障害患者 2 群と比べ、それぞれ±10 歳及び±10kg の範囲になること
- 性別の構成割合を肝機能障害患者と対応させた男女

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.3.2 PH-38274/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、代謝物 M-1 及び非結合型モリデュスタット

主要パラメータ

- モリデュスタットの AUC、C_{max}、AUC_{norm}、$C_{max,norm}$

副次パラメータ

- AUC/D、$AUC(0\text{-}t_{last})$、C_{max}/D、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC(0-48)、CL/F、V_z/F（V_z/F はモリデュスタットのみ）
- $A_{E,ur}$、$\%A_{E,ur}$、CL_R
- M-1 の AUC、C_{max}、AUC_{norm}、$C_{max,norm}$
- 非結合型モリデュスタットの f_u、AUC_u、$C_{max,u}$、AUC_u/D、$AUC_{u,norm,}$、$C_{max,u}/D$、$C_{max,u,norm}$

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）：血清中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（血圧及び脈拍数）、12 誘導心電図

被験者数：

目標被験者数：

合計 27 例：各群 9 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 27 例（各群 9 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、ベースライン後に少なくとも 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。

薬物動態パラメータ〔AUC、AUC_{norm}、C_{max}、$C_{max,norm}$（モリデュスタット及び M-1）及び AUC_u、$C_{max,u}$、（非結合型モリデュスタット）〕の対数値を用いて、群（Child-Pugh A、Child-Pugh B、健康被験者）を固定効果とする分散分析（ANOVA）により解析し、以下の群間比について、点推定値（LS-mean）とその両側 90%信頼区間（CI）を算出した。

- Child-Pugh A 患者／健康被験者
- Child-Pugh B 患者／健康被験者

薬力学的作用の解析

薬力学パラメータについて、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、AUC(0-24)は絶対値及びベースライン値からの差に基づいて算出、及び t_{max} は絶対値に基づいて算出した。薬力学パラメータの対数値を用いて、薬物動態解析と同様の ANOVA により解析し、群間比の点推定値とその両側 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投与 30 日後までに発現、又は悪化した有害事象と定義した。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。

2.7.6.16.2 成績

2.7.6.16.2.1 試験対象集団

2.7.6.16.2.1.1 被験者の内訳

同意取得した 28 例がスクリーニングを受けた。適格となった 27 例が治験薬投与を受け、全 27 例が試験を完了した（5.3.3.3.2 PH-38274/Table 14.1/4）。

2.7.6.16.2.1.2 解析対象集団

治験薬投与を受けた全 27 例を SAF、PDS 及び PKS とした（5.3.3.3.2 PH-38274/Table 14.1/3、Listing 16.2.3）。

2.7.6.16.2.1.3 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 2.7.6.16-1 に示す。

表 2.7.6.16-1 人口統計学的及びベースラインの特性（SAF、N＝27）

		Child Pugh A (N=9)	Child Pugh B (N=9)	Healthy subjects (N=9)	Total (N=27)
Sex	Male	7 (77.8%)	6 (66.7%)	6 (66.7%)	19 (70.4%)
	Female	2 (22.2%)	3 (33.3%)	3 (33.3%)	8 (29.6%)
Race	White	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	27 (100%)
Age (years)	Arithmetic mean	60.4	62.3	59.1	60.6
	Range	49 – 75	52 – 73	40 – 75	40 – 75
Weight (kg)	Arithmetic mean	85.7	82.9	78.6	82.4
	SD	19.6	18.8	12.8	16.9
Height (cm)	Arithmetic mean	176.8	173.0	174.2	174.7
	SD	8.4	7.4	8.0	7.8
BMI (kg/m^2)	Arithmetic mean	27.1	27.5	25.8	26.8
	SD	4.60	5.25	3.56	4.41

SD: standard deviation

Source: 5.3.3.3.2 PH-38274/Table 14.1/9

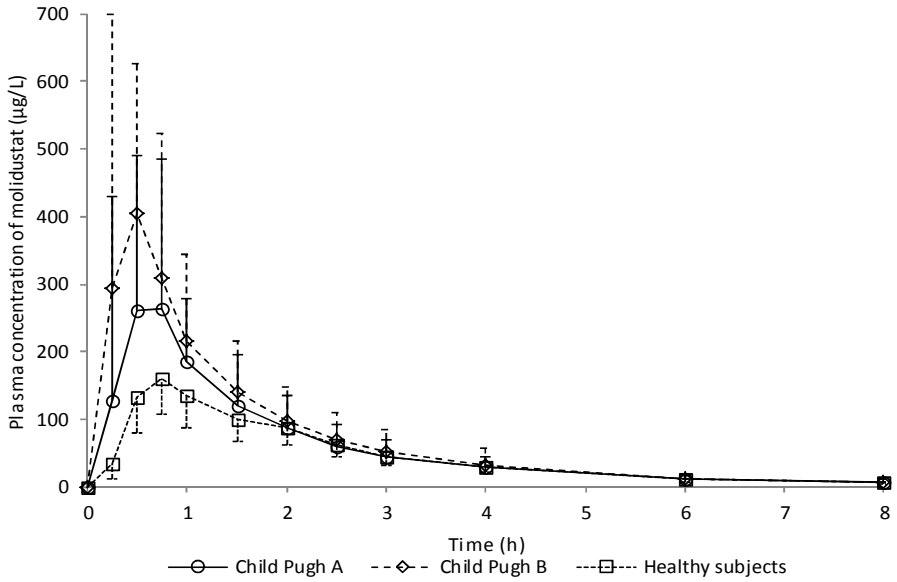
2.7.6.16.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.16.2.2.1 血漿中濃度

2.7.6.16.2.2.1.1 モリデュスタット（総濃度）

肝機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 25mg を単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.6.16-1 に示す。

モリデュスタットは速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は 0.5 又は 0.75 時間であった。モリデュスタットの C_{max} は、Child-Pugh B 患者で最も高く、次いで Child-Pugh A 患者、健康被験者の順に低くなった。



Source: 5.3.3.3.2 PH-38274/Figure 9-5

図 2.7.6.16-1 Child-Pugh A 及び B の肝機能障害患者並びに健康被験者にモリデュスタット 25mg を単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝27）

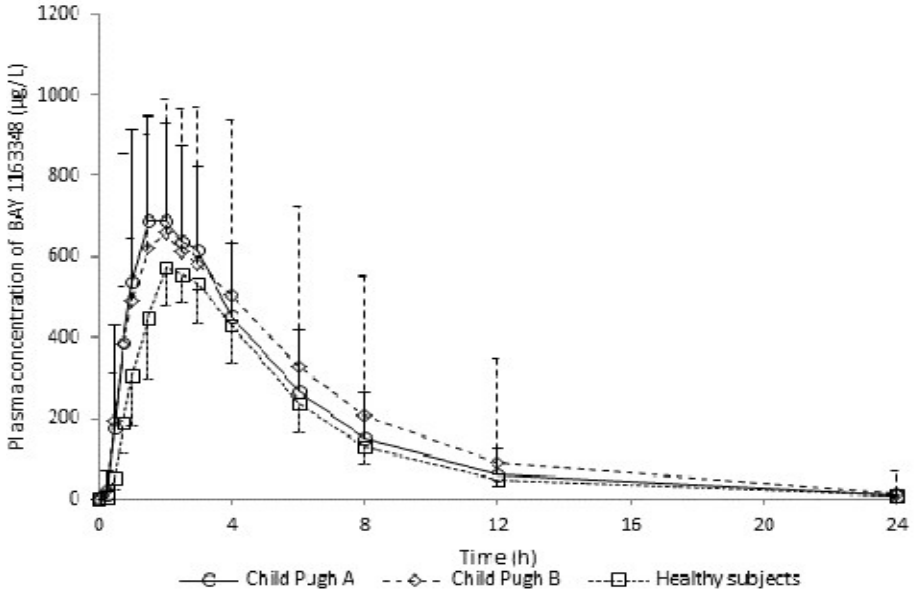
2.7.6.16.2.2.1.2 非結合型モリデュスタット

肝機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 25mg を単回経口投与したときの血漿中濃度－時間曲線のパターンは、モリデュスタットの総濃度と非結合型濃度で同様であった（5.3.3.3.2 PH-38274/Figure 14.4/1、14.4/2、Table 14.4/2、14.4/3）。

2.7.6.16.2.2.1.3 M-1

肝機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 25mg を単回経口投与したときの血漿中 M-1 濃度推移を図 2.7.6.16-2 に示す。

血漿中 M-1 濃度（幾何平均値）は投与後 1.5 又は 2.0 時間で最高値に達した。肝機能障害患者と健康被験者の差は小さかった。



BAY 1163348: M-1

Source: 5.3.3.3.2 PH-38274/Figure 9-8

図 2.7.6.16-2 Child-Pugh A 及び B の肝機能障害患者並びに健康被験者にモリデュスタット 25mg を単回経口投与したときの血漿中 M-1 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝27）

2.7.6.16.2.2.2 薬物動態パラメータ

2.7.6.16.2.2.2.1 モリデュスタット（総濃度）

肝機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 25mg を単回経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.6.16-2 に示す。

全体として、モリデュスタットの曝露量は肝機能障害のステージに応じて増加した。C_{max}（幾何平均値）は、健康被験者で 213μg/L であったのに対し、Child-Pugh A 患者で 353μg/L、Child-Pugh B 患者で 491μg/L であった。AUC（幾何平均値）は、健康被験者で 443μg·h/L であったのに対し、Child-Pugh A 患者で 560μg·h/L、Child-Pugh B 患者で 699μg·h/L であった。すべての群で、AUC(0-48)が AUC の 99%を超えていたことから、モリデュスタットは投与 48 時

間以内に、血漿中から消失することが示された。C_{max}/D、$C_{max,norm}$、AUC/D 及び AUC_{norm} についても、同様の傾向がみられた。

$t_{1/2}$（幾何平均値）は、Child-Pugh A 患者及び健康被験者で 9.8 時間、Child-Pugh B 患者で 8.0 時間であった。

CL/F 及び V_z/F の幾何平均値は、健康被験者（それぞれ 56.4L/h 及び 796L）で最も高く、Child-Pugh B 患者（それぞれ 35.8L/h 及び 412L）で最も低かった。

表 2.7.6.16-2 Child-Pugh A 及び B の肝機能障害患者並びに健康被験者にモリデュスタット 25mg を単回経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／CV%（範囲）、PKS、N＝27〕

Parameter	Unit	Child Pugh A n=9	Child Pugh B n=9	Healthy subjects n=9
AUC	µg·h/L	560/40.0 (298-922)	699/40.1 (358-1150)	443/22.2 (347-637)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	554/40.5 (294-917)	694/40.3 (355-1150)	439/22.2 (345-634)
AUC(0-48)	µg·h/L	555/40.3 (297-920)	696/40.0 (357-1150)	440/22.0 (346-634)
AUC/D	h/L·10^{-3}	22.4/40.0 (11.9-36.9)	28.0/40.1 (14.3-46.2)	17.7/22.2 (13.9-25.5)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.87/45.7 (1.04-3.30)	2.26/34.9 (1.47-4.30)	1.38/32.5 (0.928-2.40)
C_{max}	µg/L	353/48.5 (190-680)	491/53.9 (233-1070)	213/43.5 (122-391)
C_{max}/D	/L·10^{-3}	14.1/48.5 (7.60-27.2)	19.6/53.9 (9.32-42.7)	8.51/43.5 (4.90-15.6)
$C_{max,norm}$	kg/L	1.18/47.2 (0.726-2.91)	1.59/50.5 (0.955-3.98)	0.661/48.4 (0.382-1.19)
$t_{1/2}$	h	9.76/76.3 (5.03-35.2)	7.98/45.7 (3.8-12.0)	9.77/39.0 (4.84-15.4)
t_{max}[a]	h	0.500 (0.25-1.50)	0.500 (0.25-0.50)	0.750 (0.25-2.00)
CL/F	L/h	44.7/40.0 (27.1-84.0)	35.8/40.1 (21.7-69.7)	56.4/22.2 (39.2-72.1)
V_z/F	L	629/90.2 (235-3080)	412/54.9 (189-838)	796/34.6 (458-1370)
$A_{E,ur}$[b]	mg	1.33/1.02 (0.217-3.35)	1.65/2.22[c] (0.169-6.69)	1.08/0.710 (0.232-2.22)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	5.31/4.08 (0.868-13.4)	6.61/8.90[c] (0.674-26.8)	4.32/2.84 (0.929-8.86)
CL_R	L/h	1.79/102 (0.544-5.62)	1.20/259[c] (0.156-13.5)	1.90/90.3 (0.621-4.59)

a: median and range

b: arithmetic mean/SD and range

c: n=8 (For one subject with Child Pugh B, urine sample was missing)

Source: 5.3.3.3.2 PH-38274/Tables 14.4/8, 14.4/11, 14.4/14, 14.4/16

モリデュスタットの尿中排泄率は、健康被験者で 4.32%、Child-Pugh A 患者で 5.31%、Child-Pugh B 患者で 6.61%であった。

モリデュスタットの腎クリアランス（幾何平均値）は、Child-Pugh A 患者（1.79L/h）と健康被験者（1.90L/h）で同様であり、Child-Pugh B 患者でわずかに低かった（1.20L/h）。これは、健康被験者に比べ、Child-Pugh B 患者で CL_{CR} が低かった（健康被験者：110.4mL/min、Child-Pugh B 患者：92.2mL/min）ことで、一部説明可能であると考えられた（5.3.3.3.2 PH-38274/Table 14.3.4/64）。

なお、モリデュスタットの腎クリアランスに関するパラメータは、ばらつきが大きく、特にChild-Pugh B患者で大きかった。

2.7.6.16.2.2.2.2 非結合型モリデュスタット

肝機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 25mg を単回経口投与したときの非結合型モリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.6.16-3 に示す。

モリデュスタットの非結合型分率は、被験者間のばらつきは小さく、すべての群で同様（20.9％～22.7％）で、肝機能及びアルブミン濃度のベースライン値に依存しなかった（5.3.3.3.2 PH-38274/Figure 14.4/23）。

全体として、非結合型モリデュスタットの曝露量は、健康被験者に比べ肝機能障害患者で大きかった。非結合型モリデュスタットの AUC（幾何平均値）は、健康被験者で 93.4μg·h/L であったのに対し、Child-Pugh A 患者で 117μg·h/L、Child-Pugh B 患者で 158μg·h/L であった。非結合型モリデュスタットの C_{max}（幾何平均値）は健康被験者で 44.9μg/L であったのに対し、Child-Pugh A 患者で 73.8μg/L、Child-Pugh B 患者で 111μg/L であった。$C_{max,u}/D$、$C_{max,u,norm}$、AUC_u/D 及び $AUC_{u,norm}$ についても、同様の傾向がみられた。

表 2.7.6.16-3 Child-Pugh A 及び B の肝機能障害患者並びに健康被験者にモリデュスタット 25mg を単回経口投与したときの非結合型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＝27〕

Parameter	Unit	Child Pugh A n=9	Child Pugh B n=9	Healthy subjects n=9
AUC_u	μg·h/L	117/36.8 (61.3-184)	158/41.1 (73.5-241)	93.4/22.7 (67.6-126)
AUC_u/D	$h/L·10^{-3}$	4.68/36.8 (2.45-7.38)	6.34/41.1 (2.94-9.65)	3.74/22.7 (2.70-5.05)
$AUC_{u,norm}$	kg·h/L	0.391/43.9 (0.213-0.693)	0.512/34.8 (0.301-0.898)	0.290/34.4 (0.181-0.475)
$C_{max,u}$	μg/L	73.8/46.5 (34.6-143)	111/50.2 (47.8-223)	44.9/44.0 (27.2-81.2)
$C_{max,u}/D$	$/L·10^{-3}$	2.95/46.5 (1.38-5.71)	4.45/50.2 (1.91-8.93)	1.79/44.0 (1.09-3.25)
$C_{max,u,norm}$	kg/L	0.246/46.2 (0.147-0.611)	0.359/45.7 (0.196-0.832)	0.139/50.0 (0.0745-0.250)
f_u	%	20.9/10.2 (17.7-23.8)	22.7/9.41 (19.8-25.7)	21.1/7.90 (19.5-25.1)

Source: 5.3.3.3.2 PH-38274/Tables 14.4/15, 14.4/21

2.7.6.16.2.2.2.3 M-1

肝機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 25mg を単回経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.16-4 に示す。

表 2.7.6.16-4 Child-Pugh A 及び B の肝機能障害患者並びに健康被験者にモリデュスタット 25mg を単回経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／CV%（範囲）、PKS、N＝27〕

Parameter	Unit	Child Pugh A n=9	Child Pugh B n=9	Healthy subjects n=9
AUC	μg·h/L	4160/40.0 (2160-6780)	4970/91.1 (1740-14800)	3400/22.0 (2530-4500)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	4150/40.4 (2130-6770)	4960/91.1 (1730-14800)	3390/22.0 (2520-4490)
AUC(0-48)	μg·h/L	4120/40.5 (2100-6690)	4920/89.9 (1740-14600)	3370/21.9 (2520-4430)
AUC/D	h/L·10^{-3}	107/40.0 (55.5-174)	127/91.1 (44.6-380)	87.1/22.0 (64.8-115)
AUC_{norm}	kg·h/L	8.91/39.8 (4.00-15.7)	10.3/72.5 (3.62-30.4)	6.77/28.9 (4.47-9.82)
C_{max}	μg/L	730/28.5 (498-1190)	693/42.3 (428-1250)	623/15.2 (448-745)
C_{max}/D	/L·10^{-3}	18.7/28.5 (12.8-30.5)	17.8/42.3 (11.0-32.0)	16.0/15.2 (11.5-19.1)
$C_{max,norm}$	kg/L	1.56/24.4 (0.921-1.98)	1.43/25.7 (0.889-1.96)	1.24/21.0 (1.02-1.67)
$t_{1/2}$	h	12.1/71.3 (4.33-31.8)	9.17/52.0 (3.92-17.2)	11.0/23.8 (7.47-15.6)
t_{max}[a]	h	2.00 (1.00-2.50)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.50-3.00)
MR		4.76/45.8 (3.21-10.8)	4.55/76.9 (1.66-10.4)	4.92/27.0 (3.22-6.95)
$A_{E,ur}$[b]	mg	26.4/2.65 (22.2-29.3)	23.3/2.93[c] (18.5-26.9)	23.5/2.87 (19.1-26.4)
$A_{E,ur}$%[b]	%	67.7/6.79 (56.8-75.1)	59.7/7.50[c] (47.4-69.0)	60.1/7.36 (48.9-67.6)
CL_R	L/h	6.39/36.0 (4.15-11.3)	5.12/80.1[c] (1.66-11.2)	6.91/26.0 (4.82-10.4)

MR: metabolic ratio (M-1/moidustat) of AUC

a: median and range

b: arithmetic mean/SD and range

c: n=8 (For one subject with Child Pugh B, urine sample was missing)

Source: 5.3.3.3.2 PH-38274/Tables 14.4/12, 14.4/13, 14.4/17, 14.4/18, 14.4/20

全体として、M-1 の曝露量は健康被験者に比べ肝機能障害患者で大きく、特に Child-Pugh B 患者で大きかった。しかしながら、肝機能障害患者と健康被験者での M-1 曝露量の差は、モリデュスタットの差に比べ小さかった。

Child-Pugh A 患者での M-1 の AUC（幾何平均値）は 4,160μg·h/L で、健康被験者（3,400μg·h/L）に比べ大きく、Child-Pugh B 患者では更に大きくなった（4,970μg·h/L）。すべての群で、M-1 の AUC(0-48)が AUC の約 99%を占めていたことから、M-1 は投与後 48 時間以内に血漿中から消失することが示された。M-1 の C_{max}（幾何平均値）はいずれの群でも同様であった。C_{max}/D、$C_{max,norm}$、AUC/D 及び AUC_{norm}についても、同様の傾向がみられた。

M-1 の $t_{1/2}$（幾何平均値）は、Child-Pugh A 患者（12.1 時間）と健康被験者（11.0 時間）は同様であり、Child-Pugh B 患者（9.17 時間）では短かった。

AUC に基づく metabolic ratio（M-1／未変化体）の幾何平均値は、すべての群で 4.55～4.92 の範囲内にあったが、肝機能の悪化に伴い、metabolic ratio がわずかに低下する傾向がみられた。

M-1 の尿中排泄率は、すべての群で同様であり、59.7～67.7%の範囲内にあった。M-1 の腎クリアランス（幾何平均値）は Child-Pugh A 患者（6.39L/h）と健康被験者（6.91L/h）で同様であり、Child-Pugh B 患者でわずかに低かった（5.12L/h）。これは、健康被験者に比べ、Child-Pugh B 患者で CL_{CR} が低かった（健康被験者：110.4mL/分、Child-Pugh B 患者：92.2mL/分）ことで、一部説明可能であると考えられた（5.3.3.3.2 PH-38274/Table 14.3.4/64）。

2.7.6.16.2.2.3 統計学的評価

2.7.6.16.2.2.3.1 モリデュスタット（総濃度）

肝機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 25mg を単回経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータの健康被験者に対する肝機能障害患者の比の点推定値とその 90%CI を表 2.7.6.16-5 に示す。

モリデュスタットの AUC 及び AUC_{norm} について、「Child-Pugh A 患者／健康被験者」比の点推定値は、AUC で 1.26、AUC_{norm} で 1.36 であった。モリデュスタットの C_{max} 及び $C_{max,norm}$ は、「Child-Pugh A 患者／健康被験者」比の点推定値は、C_{max} で 1.66、$C_{max,norm}$ で 1.78 であり、健康被験者に比べ Child-Pugh A 患者で高かった。

「Child-Pugh B 患者／健康被験者」比の点推定値は、C_{max} で 2.31、$C_{max,norm}$ で 2.40、AUC で 1.58、AUC_{norm} で 1.64 であり、Child-Pugh B 患者では、モリデュスタットの C_{max} 及び AUC は、健康被験者に比べ増加した。健康被験者に比べてモリデュスタットの AUC 及び C_{max} の増加は、Child-Pugh A 患者より Child-Pugh B 患者でより顕著であり、モリデュスタットの C_{max} の上昇は、AUC より顕著であった。

表 2.7.6.16-5 Child-Pugh A 及び B の肝機能障害患者並びに健康被験者にモリデュスタット 25mg を単回経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータの点推定値とその 90%CI（PKS、N＝27）

Parameter	Unit	Geo. %CV	Comparison	Point estimate (LS-mean)	90 % confidence interval	
					Lower limit	Upper limit
AUC	µg·h/L	35.0	Child Pugh A/healthy subjects	1.26	0.961	1.66
			Child Pugh B/healthy subjects	1.58	1.20	2.08
AUC_{norm}	kg·h/L	38.0	Child Pugh A/healthy subjects	1.36	1.01	1.83
			Child Pugh B/healthy subjects	1.64	1.22	2.21
C_{max}	µg/L	48.7	Child Pugh A/healthy subjects	1.66	1.14	2.41
			Child Pugh B/healthy subjects	2.31	1.59	3.35
$C_{max,norm}$	kg/L	48.7	Child Pugh A/healthy subjects	1.78	1.23	2.59
			Child Pugh B/healthy subjects	2.40	1.65	3.48

Source: 5.3.3.3.2 PH-38274/Tables 14.4/22, 14.4/23, 14.4/24, 14.4/25

2.7.6.16.2.2.3.2 非結合型モリデュスタット

肝機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 25mg を単回経口投与したときの非結合型モリデュスタットの薬物動態パラメータの健康被験者に対する肝機能障害患者の比の点推定値とその 90%CI を表 2.7.6.16-6 に示す。

「Child-Pugh A 患者／健康被験者」比の点推定値は、AUC_u では 1.25（90%CI：0.956～1.64）で臨床的に意味のある差はみられなかったが、$C_{max,u}$ では、1.64（90%CI：1.15～2.36）で、健康被験者に比べ上昇した。

「Child-Pugh B 患者／健康被験者」比の点推定値は、健康被験者に比べ AUC_u では 1.70（90%CI：1.30～2.22）、$C_{max,u}$ では 2.48（90%CI：1.73～3.55）で増加した。

「Child-Pugh A 患者／健康被験者」比の点推定値は、モリデュスタットの総濃度と非結合型濃度で、同様の値を示した。「Child-Pugh B 患者／健康被験者」比の点推定値は、モリデュスタットの総濃度に比べ非結合型濃度でわずかに高かった〔AUC：1.58（総濃度）及び 1.70（非結合型濃度）、C_{max}：2.31（総濃度）及び 2.48（非結合型濃度）〕。

表 2.7.6.16-6 Child-Pugh A 及び B の肝機能障害患者並びに健康被験者にモリデュスタット 25mg を単回経口投与したときの非結合型モリデュスタットの薬物動態パラメータの点推定値とその 90%CI（PKS、N＝27）

Parameter	Unit	Geo. %CV	Comparison	Point estimate (LS-mean)	90 % confidence interval	
					Lower limit	Upper limit
AUC_u	µg·h/L	34.3	Child Pugh A/healthy subjects	1.25	0.956	1.64
			Child Pugh B/healthy subjects	1.70	1.30	2.22
$C_{max,u}$	µg/L	46.9	Child Pugh A/healthy subjects	1.64	1.15	2.36
			Child Pugh B/healthy subjects	2.48	1.73	3.55

Source 5.3.3.3.2 PH-38274/Table14.4/26, 14.4/27

2.7.6.16.2.2.3.3 M-1

肝機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 25mg を単回経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータの健康被験者に対する肝機能障害患者の比の点推定値とその 90%CI を表 2.7.6.16-7 に示す。

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

表 2.7.6.16-7 Child-Pugh A 及び B の肝機能障害患者並びに健康被験者にモリデュスタット 25mg を単回経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータの点推定値とその 90%CI（PKS、N＝27）

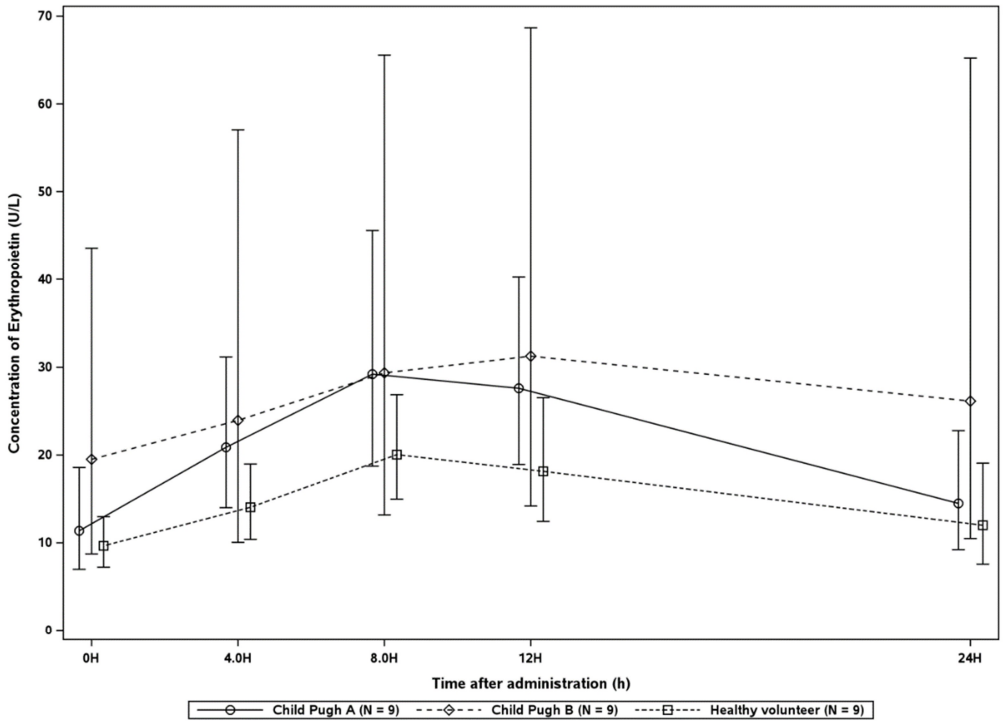
Parameter	Unit	Geo. %CV	Comparison	Point estimate (LS-mean)	90 % confidence interval	
					Lower limit	Upper limit
AUC	µg·h/L	55.3	Child Pugh A/healthy subjects	1.22	0.807	1.86
			Child Pugh B/healthy subjects	1.46	0.964	2.22
AUC_{norm}	kg·h/L	49.2	Child Pugh A/healthy subjects	1.32	0.904	1.91
			Child Pugh B/healthy subjects	1.52	1.04	2.21
C_{max}	µg/L	30.4	Child Pugh A/healthy subjects	1.17	0.922	1.49
			Child Pugh B/healthy subjects	1.11	0.876	1.41
$C_{max,norm}$	kg/L	23.8	Child Pugh A/healthy subjects	1.26	1.04	1.52
			Child Pugh B/healthy subjects	1.16	0.957	1.40

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

2.7.6.16.2.3 薬力学的作用の結果

2.7.6.16.2.3.1 エリスロポエチン

肝機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 25mg を単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移を図 2.7.6.16-3 に示す。



Source: 5.3.3.3.2 PH-38274/Figure 14.2/1

図 2.7.6.16-3 Child-Pugh A 及び B の肝機能障害患者並びに健康被験者にモリデュスタット 25mg を単回投与したときの血清中 EPO 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、PDS、N＝27）

血清中 EPO 濃度のベースライン値（幾何平均値）は、Child-Pugh A 患者（11.4IU/L）及び健康被験者（9.68IU/L）に比べ、Child-Pugh B 患者（19.5IU/L）で高かった。

血清中 EPO 濃度（幾何平均値）は、モリデュスタット投与後に上昇し、Child-Pugh A 患者及び健康被験者では 8 時間後に最高濃度に到達し、Child-Pugh B 患者では 12 時間後に到達した。投与 24 時間後の血清中 EPO 濃度は、健康被験者及び Child-Pugh A 患者ではベースライン値付近まで低下していた。一方 Child-Pugh B 患者では低下を示したものの、依然としてベースライン値より高かった。

肝機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 25mg を単回経口投与したときの血清中 EPO の薬力学パラメータを表 2.7.6.16-8 に、C_{max} 及び AUC(0-24)の点推定値とその 90%CI を表 2.7.6.16-9 に示す。

表 2.7.6.16-8 Child-Pugh A 及び B の肝機能障害患者並びに健康被験者にモリデュスタット 25mg を単回経口投与したときの血清中 EPO の薬力学パラメータ（PDS、N＝27）

Parameter		n	Geometric mean/%CV	Arithmetic mean ± SD	Range
C_{max}	Absolute concentration (IU/L)				
	Child Pugh A	9	30.83/44.6	33.13±12.15	13.2-50.5
	Child Pugh B	9	36.36/102	47.66±34.06	7.1-101
	Healthy subjects	9	20.71/34.5	21.76±7.195	12.9-34.1
	Difference-to-baseline (IU/L)				
	Child Pugh A	9	18.19/62.8	20.46±8.50	5.3-29.4
	Child Pugh B	9	12.70/278	22.28±20.15	0.4-63.8
	Healthy subjects	9	10.55/49.8	11.74±6.29	6.2-25.3
	Ratio-to-baseline				
	Child Pugh A	9	2.71/43.0	2.94±1.31	1.67-5.11
	Child Pugh B	9	1.86/38.8	1.98±0.71	1.06-2.92
	Healthy subjects	9	2.14/27.0	2.22±0.68	1.63-3.85
AUC(0-24)	Absolute concentrations (IU/L·h)				
	Child Pugh A	9	538/40.0	572±197	260-855
	Child Pugh B	9	676/95.5	865±580	145-1664
	Healthy subjects	9	377/35.2	397±136	235-618
	Difference-to-baseline (IU/L·h)				
	Child Pugh A	9	234/67.6	269±126	71.4-428
	Child Pugh B	9	116/867	267±252	0.84-867
	Healthy subjects	9	129/71.0	157±114	53.2-406
t_{max} (h)		n	Median	Range	
	Child Pugh A	9	8.0	8.0-12.0	
	Child Pugh B	9	12.0	4.0-24.0	
	Healthy subjects	9	8.0	8.0-12.0	

Source: 5.3.3.3.2 PH-38274/Table 14.2/4, 14.2/5, 14.2/6, 14.2/7, 14.2/8, 14.2/9

血清中 EPO の C_{max}（幾何平均値）は、Child-Pugh A 患者で 30.83IU/L、Child-Pugh B 患者で 36.36IU/L、健康被験者で 20.71IU/L であった。ばらつきが大きく、Child-Pugh A 患者（CV：44.6%）及び健康被験者（CV：34.5%）に比べ、Child-Pugh B 患者（CV:102%）で最も大きかった。

ベースライン値に対する比に基づき算出した C_{max}（幾何平均値）は、Child-Pugh B 患者（1.86）及び健康被験者（2.14）に比べ、Child-Pugh A 患者（2.71）で最も高かった。

血清中 EPO の AUC(0-24)（幾何平均値）は、Child-Pugh A 患者で 538IU/L·h、Child-Pugh B 患者で 676IU/L·h、健康被験者で 377IU/L·h であった。ばらつきが大きく、Child-Pugh A 患者（CV：40.0%）及び健康被験者（CV：35.2%）に比べ、Child-Pugh B 患者（CV:95.5%）で最も大きかった。

ベースライン値からの差に基づき算出した AUC(0-24)は、Child-Pugh B 患者（116IU/L·h）及び健康被験者（129IU/L·h）に比べ、Child-Pugh A 患者（234IU/L·h）で最も大きかった。

ベースライン値に対する比に基づき算出した C_{max} は、群間比の 90%CI は広く、「Child-Pugh A 患者／健康被験者」比及び「Child-Pugh B 患者／健康被験者」比の点推定値は、それぞれ 1.2665 及び 0.8701 であり、これらの 90%CI は 1 を含んでおり、群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

ベースライン値からの差に基づき算出した AUC(0-24)は、健康被験者に対する群間比の 90%CI が非常に広く、「Child-Pugh A 患者／健康被験者」比及び「Child-Pugh B 患者／健康被験者」比の点推定値は、それぞれ 1.8074 及び 0.8940 であり、これらの 90%CI は 1 を含んでおり、群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.6.16-9 Child-Pugh A 及び B の肝機能障害患者並びに健康被験者にモリデュスタット 25mg を単回経口投与したときの血清中 EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)の点推定値とその 90%CI（PDS、N＝27）

Parameter		Geo. %CV	Comparison	Point estimate (LS-mean)	90 % confidence interval	
					Lower limit	Upper limit
C_{max}	Absolute concentration (IU/L)	63.06	Child Pugh A/healthy subjects	1.4883	0.9333	2.3733
			Child Pugh B/healthy subjects	1.7554	1.1008	2.7992
	Difference-to-baseline (IU/L)	121.47	Child Pugh A/healthy subjects	1.7241	0.8000	3.7158
			Child Pugh B/healthy subjects	1.2040	0.5586	2.5948
	Ratio-to-baseline	36.75	Child Pugh A/healthy subjects	1.2665	0.9504	1.6876
			Child Pugh B/healthy subjects	0.8701	0.6530	1.1594
AUC(0-24)	Absolute concentration (IU/L·h)	59.66	Child Pugh A/healthy subjects	1.4278	0.9149	2.2281
			Child Pugh B/healthy subjects	1.7931	1.1490	2.7982
	Difference-to-baseline (IU/L·h)	212.30	Child Pugh A/healthy subjects	1.8074	0.6303	5.1826
			Child Pugh B/healthy subjects	0.8940	0.3118	2.5635

Source: 5.3.3.3.2 PH-38274/Table 14.2/10, 14.2/11, 14.2/12, 14.2/13, 14.2/14

2.7.6.16.2.4 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.16-10 に、治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.16-11 に示す。

TEAE は 27 例中 4 例（14.8%）に発現し、その内訳は、Child-Pugh A 患者で 1 例（11.1%）、Child-Pugh B 患者で 1 例（11.1%）、健康被験者で 2 例（22.2%）であった。

最も発現割合が高かった TEAE は頭痛であり、Child-Pugh A 患者で 1 例（11.1%）、健康被験者で 2 例（22.2%）に認められた。

治験薬と関連のある TEAE は、Child-Pugh A 患者で 1 例（11.1%、頭痛及び悪心）、健康被験者で 1 例（11.1%、頭痛及び低血圧）認められた。

中等度と判断された 1 件の頭痛を除き、すべての TEAE は軽度であった。すべての TEAE は最終観察までに回復した（5.3.3.3.2 PH-38274/Table 14.3.1/2）。

重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE 又は死亡は発現しなかった（5.3.3.3.2 PH-38274/Table 14.3.2/1、14.3.2/2、14.3.2/3）。

表 2.7.6.16-10 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝27）

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term	Child Pugh A n=9 (100%)	Child Pugh B n=9 (100%)	Healthy subjects n=9 (100%)	Total N=27 (100%)
Number of subjects (%) with at least 1 AE	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)	4 (14.8%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	1 (11.1%)	0	0	1 (3.7%)
Nausea／悪心	1 (11.1%)	0	0	1 (3.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders／筋骨格系および結合組織障害	0	1 (11.1%)	0	1 (3.7%)
Back pain／背部痛	0	1 (11.1%)	0	1 (3.7%)
Nervous system disorders／神経系障害	1 (11.1%)	0	2 (22.2%)	3 (11.1%)
Headache／頭痛	1 (11.1%)	0	2 (22.2%)	3 (11.1%)
Vascular disorders／血管障害	0	0	1 (11.1%)	1 (3.7%)
Hypotension／低血圧	0	0	1 (11.1%)	1 (3.7%)

Source: 5.3.3.3.2 PH-38274/Table 14.3.1/3

表 2.7.6.16-11 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝27）

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term	Child Pugh A n=9 (100%)	Child Pugh B n=9 (100%)	Healthy subjects n=9 (100%)	Total N=27 (100%)
Number of subjects (%) with at least 1 AE	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	2 (7.4%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	1 (11.1%)	0	0	1 (3.7%)
Nausea／悪心	1 (11.1%)	0	0	1 (3.7%)
Nervous system disorders／神経系障害	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	2 (7.4%)
Headache／頭痛	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	2 (7.4%)
Vascular disorders／血管障害	0	0	1 (11.1%)	1 (3.7%)
Hypotension／低血圧	0	0	1 (11.1%)	1 (3.7%)

Source: 5.3.3.3.2 PH-38274/Table 14.3.1/5

バイタルサインは、1 例の女性被験者で投与 0.5 時間後及び 2 日後にみられた無症候性低血圧を除き、モリデュスタット投与による臨床的に意味のある変化はみられなかった。無症候性低血圧は、治験薬と関連はなく、患者背景によると考えられた。2 件の低血圧は、TEAE と判断された。

12 誘導心電図のパラメータ及び臨床検査では、基礎疾患及び合併症に関連する変化はみられたものの、治験薬投与による臨床的に意味のある変化はみられなかった。

2.7.6.16.3 結論

- 健康被験者並びに Child-Pugh A 及び B の肝機能障害患者にモリデュスタット 25mg を単回投与した際の忍容性は良好であった。

- モリデュスタットの曝露量は肝機能障害の重症度に応じて増加した。AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、健康被験者に比べ、Child-Pugh A 患者でそれぞれ 1.3 倍及び 1.7 倍に、Child-Pugh B 患者でそれぞれ 1.6 倍及び 2.3 倍に増加した。モリデュスタットの非結合型分率（20.9%～22.7%）は、肝機能及びアルブミン濃度のベースライン値に依存せず、曝露量の Child-Pugh B 患者／健康被験者の比は、非結合型濃度でわずかに高かった。

- モリデュスタットの $t_{1/2}$ は、肝機能障害の影響を受けなかった（幾何平均値：8.0～9.8 時間）。

- 健康被験者と比較して、Child-Pugh A 患者と Child-Pugh B 患者の M-1 の曝露量に実質的な差は認められなかった。

- 血清中 EPO 濃度のベースライン値（幾何平均値）は、Child-Pugh A 患者と健康被験者に比べ、Child-Pugh B 患者で最も高かった。ベースライン値に対する比に基づき算出した血清中 EPO の C_{max}（幾何平均値）は、Child-Pugh B 患者（1.86）及び健康被験者（2.14）に比べ、Child-Pugh A 患者（2.71）で最も高かった。また、被験者間におけるばらつきは、Child-PughA 患者で特に大きかった。

- ベースライン値で補正した血清中 EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)について、健康被験者と比較したとき、Child-Pugh A 患者と Child-Pugh B 患者の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

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）

参照項目：5.3.3.3.3 PH-38275

2.7.6.17.1 試験計画の概要

試験の標題：

腎機能障害患者並びに年齢、体重及び性別を対応させた健康被験者を対象として、モリデュスタットを単回経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態、安全性、忍容性及び薬力学的作用を検討する単施設、非無作為化、非対照、非盲検、群間層別試験

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 3 月 16 日

最後の被験者の完了日： 2013 年 9 月 5 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- 軽度から重度（透析患者を含む）の腎機能障害患者並びに年齢、体重及び性別を対応させた健康被験者にモリデュスタット 20mg 又は必要に応じて 40、80mg を単回経口投与したときのモリデュスタット及び代謝物 M-1 の薬物動態の検討

副次目的

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

試験方法：

本試験は、軽度から重度（透析患者を含む）の腎機能障害患者並びに年齢、体重及び性別を対応させた健康被験者を対象として、モリデュスタットを単回経口投与したときのモリデュスタット並びに M-1 の薬物動態、安全性、忍容性及び薬力学的作用について検討する単施設、非無作為化、非対照、非盲検、群間層別試験である。

被験者を下表に示すように、治験薬投与 2～14 日前に測定した推定糸球体ろ過量（eGFR）の結果に基づき腎機能障害の程度に応じて層別化し、各グループ 8 例に少なくとも男女各 2 例ずつ含めることとした。

腎機能 [a]	eGFR[b] (mL/min/1.73m^2)
正常腎機能（健康被験者）	≥90
軽度腎機能障害	60-89
中等度腎機能障害	30-59
重度腎機能障害（非透析患者）	<30
重度腎機能障害（透析患者）	<30

a 米国食品医薬品局〔FDA（2010）〕及び欧州医薬品庁〔EMA（2014）〕のドラフトガイドライン並びに Kidney Disease：Improving Global Outcomes〔KDIGO（2012）〕のガイドラインに基づく

b MDRD 式に基づき算出

モリデュスタット 20mg の投与が終了した後、薬物動態、薬力学的作用、安全性及び忍容性の結果に基づき特定の腎機能障害患者について、可能であれば 20mg の投与を完了した被験者を対象に 40 及び 80mg の投与を実施する計画であった。実際には重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者のみを対象に 40mg を投与した。

スクリーニングは治験薬投与開始の 2～14 日前に実施した。適格と判断された被験者を、第－1 日に試験実施施設に入院させ、第 0 日に治験薬を投与した。被験者を第 3 日又は第 4 日の朝に退院させ、治験薬投与 7～14 日後にフォローアップ検査を実施した。

前夜より 10 時間以上の絶食後、重度腎機能障害患者の場合は 100mL の水と共に、それ以外の被験者は 240mL の水と共に、午前に治験薬を投与した。

試験スケジュールは 5.3.3.3.3　PH-38275/Table 7-4 を参照。

薬物動態評価用試料中のモリデュスタット、非結合型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）の定量方法は、5.3.3.3.3　PH-38275/Section 9.4.1.1.1 を参照。

被験薬：

モリデュスタット錠：20mg 即放（IR）錠

用法・用量

モリデュスタット 20mg（20mg IR 錠×1）又は 40mg（20mg IR 錠×2）を経口投与（40mg は重度腎機能障害患者にのみ投与）

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～79 歳で体格指数（BMI）が 18～34kg/m^2 の白人で男性及び妊娠の可能性のない女性。

腎機能障害患者：

- 治験薬投与 2～14 日前に測定した eGFR の結果が 90mL/min/1.73m^2 未満の軽度から重度（血液透析患者を含む）の腎機能障害を有する患者
- 腎機能障害の症状が安定している患者

健康被験者：

- 年齢及び体重（算術平均値）が腎機能障害患者に比べて、年齢が±10 歳、体重が±10kg の範囲にあるもの
- eGFR が 90mL/min/1.73m^2 以上あるもの

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.3.3　PH-38275/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：AUC、C_{max}、AUC_{norm}、$C_{max,norm}$

副次パラメータ：$t_{1/2}$、AUC/D、$AUC(0\text{-}t_{last})$、Cmax/D、t_{max}、f_u、MRT、CL/F、Vz/F、metabolic ratio、$A_{E,ur}$、CL_R、AUC_u、$C_{max,u}$、$AUC_{u,norm}$、$C_{max,u,norm}$、CL_u/F

薬力学的作用の評価項目：

エリスロポエチン（EPO）、網状赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、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、12 誘導心電図、臨床検査

被験者数：

目標被験者数：

合計 40～120 例（各群 8 例）

設定根拠：

腎機能障害患者群（4 群）及び健康被験者群（1 群）にそれぞれ 8 例の組入れが、本試験の目的達成

に十分な被験者数であると考えられた。

CL_{CR} と AUC_{norm} の回帰直線の傾きの信頼区間（CI）を算出するために、過去の経験から CL_{CR} の標準偏差を 34.32mL/min、残差の標準偏差を s_R=0.422kg·h/L と保守的に想定した。各群 8 例を組み入れることで、回帰直線の傾きの点推定値と 95%CI の上限又は下限との差の絶対値は 0.066kg·h²/L²となる。

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 回の治験薬の投与を受け、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 回の治験薬の投与を受け、ベースライン測定後に 1 つの妥当な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

腎機能障害患者は、FDA（2010）及び EMA（2014）のドラフトガイドライン並びに KDIGO（2012）のガイドラインに基づき、eGFR により主層別化し〔eGFR（mL/min/1.73m²）≧90：健康被験者、60～89：軽度腎機能障害患者、30～59：中等度腎機能障害患者、＜30：重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者〕、解析を実施した。また、現行のガイドライン〔FDA（1998）及び EMA（2004）〕に基づく副次層別化〔eGFR（mL/min/1.73m²）≧80：健康被験者、50～79：軽度腎機能障害患者、30～49：中等度腎機能障害患者、＜30：重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者〕による解析も実施した（5.3.3.3.3 PH-38275/Table 7-1、7-2）。

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。

腎機能障害患者群間の薬物動態の比較は、モリデュスタット及び M-1 の AUC、AUC_{norm}、C_{max} 及び $C_{max,norm}$ 並びに非結合型モリデュスタットの AUC_u、$AUC_{u,norm}$、$C_{max,u}$ 及び $C_{max,u,norm}$ の対数値を用いて、腎機能障害患者群を固定効果とする分散分析（ANOVA）により検討し、健康被験者と腎機能障害患者、及び重度腎機能障害の透析患者と非透析患者での薬物動態を比較するため、薬物動態パラメータの幾何平均比の点推定値及びその 90%CI を算出した。

薬力学的作用の解析

薬力学パラメータ（C_{max}）は絶対値、ベースライン値からの差、ベースライン値に対する比を用いて評価した。

腎機能障害患者群間の薬力学的作用の比較は、EPO の C_{max} の対数値を用いて、腎機能障害患者群を固定効果とする ANOVA により検討し、健康被験者と腎機能障害患者での薬力学パラメータの幾何平均比の点推定値及びその 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、治験薬投与後から最終投与 30 日後までに新たに発現したか、又は治験薬投与前から発現していたが、投与後に悪化がみられた有害事象と定義した。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、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。

2.7.6.17.2 成績

2.7.6.17.2.1 試験対象集団

2.7.6.17.2.1.1 被験者の内訳

同意取得した被験者 63 例（20 及び 40mg 共に取得の重複例を含む）がスクリーニングを受け、7 例が不適格とされた。適格とされた 56 例のうち 40 例にモリデュスタット 20mg（各群 8 例）、

残りの 16 例に 40mg（重度腎機能障害の透析患者 8 例及び非透析患者 8 例）を単回経口投与した（5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.1/1, Listing 16.2.4/3）。

重度腎機能障害患者のうち、モリデュスタット 20 及び 40mg の両用量を投与した被験者は、透析患者が 6 例、非透析患者が 6 例であった（5.3.3.3.3 PH-38275/Table 16.2.4/3）。また、80mg はいずれの群にも投与しなかった。

56 例すべてが試験を完了した。

2.7.6.17.2.1.2 解析対象集団

治験薬を投与された 56 例すべてを SAF、PDS 及び PKS とした（5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.1/2）。

2.7.6.17.2.1.3 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（主層別化）を、表 2.7.6.17-1 に示す。

表 2.7.6.17-1 人口統計学的及びベースラインの特性（主層別化、SAF、N＝56）

			20 mg molidustat				40 mg molidustat			
			Normal (healthy subjects) (n=8)	Mildly impaired (n=8)	Moderately impaired (n=8)	Severely impaired (not on dialysis) (n=8)	Severely impaired (on hemo-dialysis) (n=8)	Severely impaired (not on dialysis) (n=8)	Severely impaired (on hemo-dialysis) (n=8)	TOTAL (N=56)
Age (years)		Mean	63.4	63.3	68.0	55.4	43.0	59.6	47.9	57.2
		Range	59 - 72	53 - 73	61 - 75	31 - 70	29 - 71	42 - 76	35 - 72	29 - 76
Race	White	n	8	8	8	8	8	8	8	56
Sex	Female	n	4	4	5	3	4	2	3	25
	Male	n	4	4	3	5	4	6	5	31
Weight (kg)		Mean	73.5	75.5	77.6	73.7	77.9	79.7	80.7	76.9
		SD	6.6	10.4	10.5	9.1	18.4	11.8	12.9	11.5
Height (cm)		Mean	170.3	167.9	168.9	173.1	170.5	174.1	172.4	171.0
		SD	6.9	6.7	7.7	6.7	7.0	7.8	10.4	7.6
BMI (kg/m^2)		Mean	25.3	26.8	27.3	24.7	26.6	26.4	27.2	26.3
		SD	0.6	3.3	4.3	3.6	5.0	4.1	4.0	3.7

SD: standard deviation

Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.1/10

2.7.6.17.2.2 薬物動態の結果

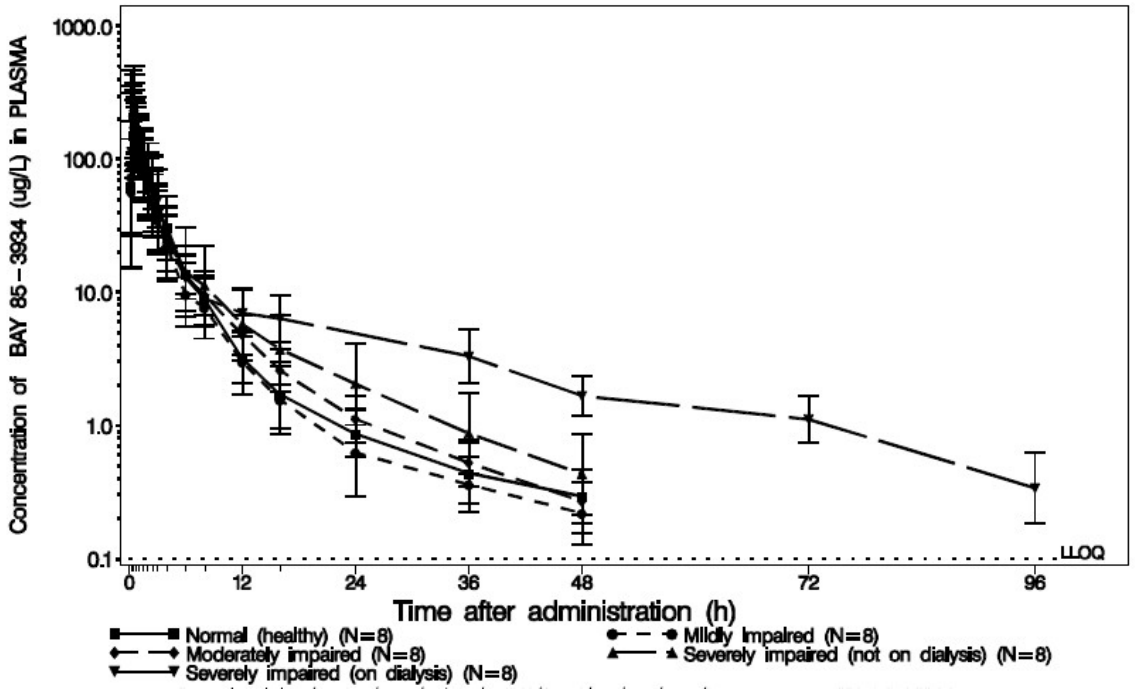
2.7.6.17.2.2.1 血漿中濃度

2.7.6.17.2.2.1.1 モリデュスタット（総濃度）

腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.6.17-1 に示す。また、重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者にモリデュスタット 40mg を単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.6.17-2 に示す。

モリデュスタットは、投与後速やかに吸収され、最高血漿中濃度に到達した。その後、血漿中濃度は二相性を示して低下した。

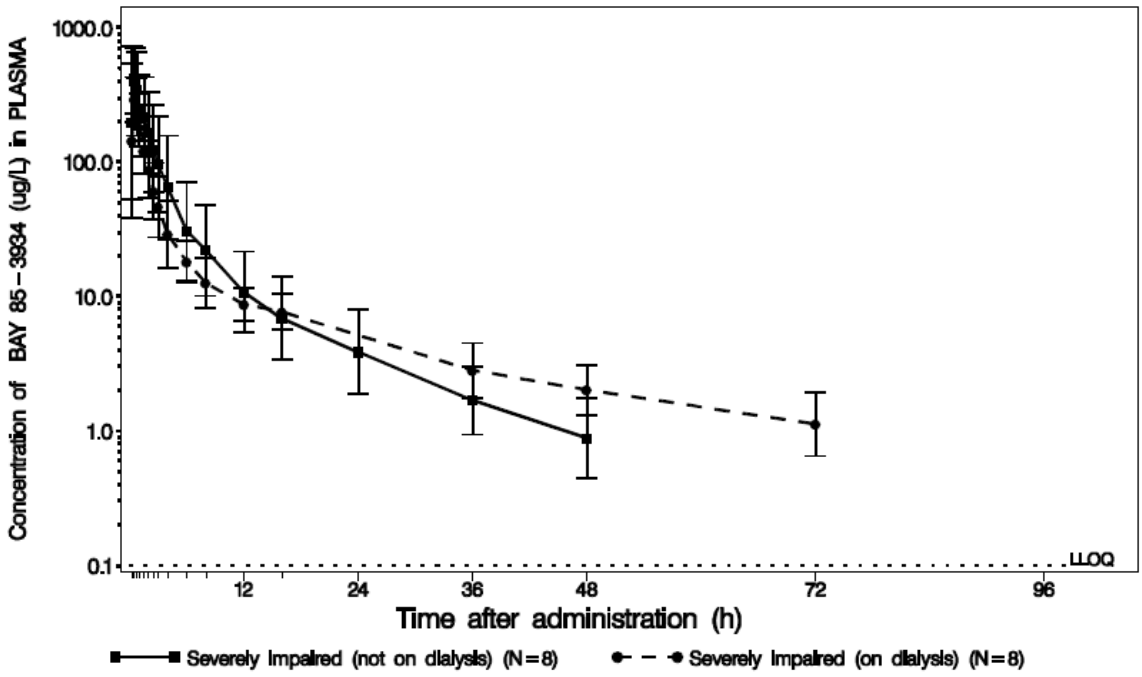
血漿中モリデュスタット濃度の片対数グラフに示されるように、モリデュスタット濃度の終末相では、健康被験者と非透析の腎機能障害患者の血漿中濃度は同様の傾きで消失したが、重度腎機能障害の透析患者では血漿中濃度の消失に遅延が認められた。



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

Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Figure 14.4/1

図 2.7.6.17-1 腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移〔片対数目盛り、主層別化、幾何平均値／幾何 SD、PKS（20mg）、N＝40〕



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

Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Figure 14.4/1

図 2.7.6.17-2 重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者にモリデュスタット 40mg を単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移〔片対数目盛り、主層別化、幾何平均値／幾何 SD、PKS（40mg）、N＝16〕

2.7.6.17.2.2.1.2 非結合型モリデュスタット

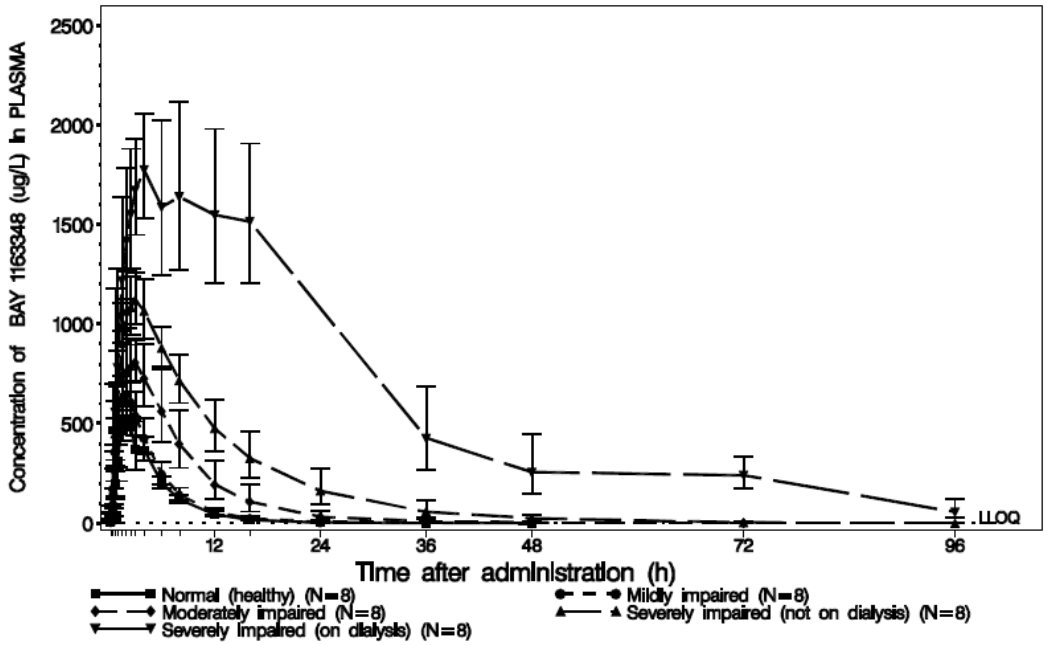
血漿中モリデュスタットの非結合型濃度は、血漿中モリデュスタット総濃度に被験者ごとに測定した非結合型分率を乗じて算出した。

血漿中非結合型モリデュスタット濃度は、モリデュスタット総濃度と同様に投与後速やかに上昇し、最高血漿中濃度に到達した。その後、血漿中非結合型モリデュスタット濃度は二相性を示して低下した。また、重度腎機能障害の透析患者での非結合型モリデュスタット濃度の終末相における消失は、いずれの用量でも遅延が認められた（5.3.3.3.3 PH-38275/Figure 14.4/2）。

2.7.6.17.2.2.1.3 M-1

腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したときの血漿中 M-1 濃度推移を図 2.7.6.17-3 に示す。また、重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者にモリデュスタット 40mg を単回経口投与したときの血漿中 M-1 濃度推移を図 2.7.6.17-4 に示す。

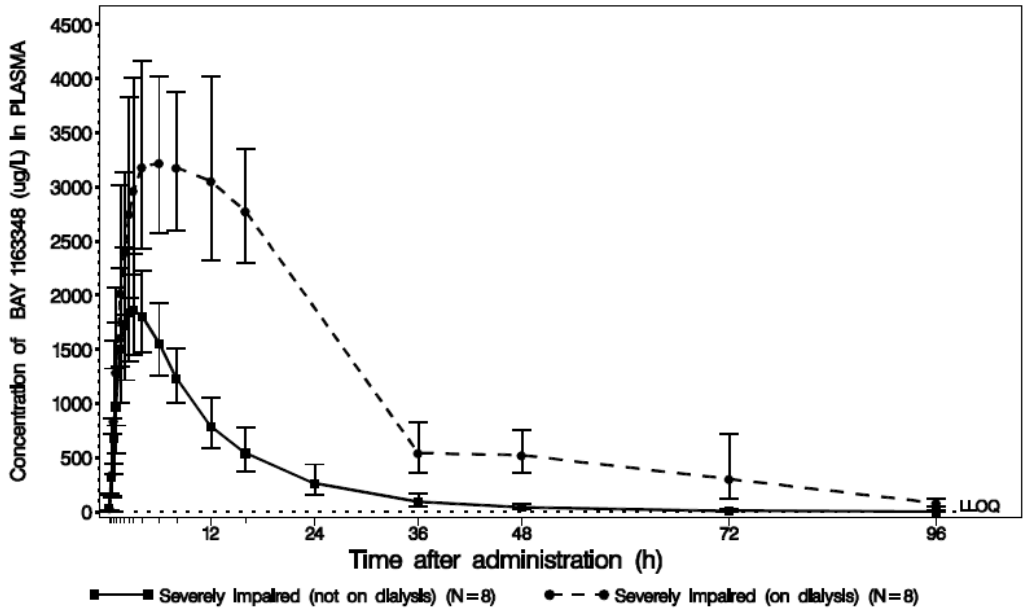
腎機能障害患者及び健康被験者のいずれにおいても M-1 の生成は速やかであった。また、用量に関わらず、M-1 の C_{max} は腎機能障害の悪化に伴い上昇し、重度腎機能障害の透析患者で最も高値であった。腎機能障害患者での消失は、腎機能障害の悪化に伴い遅延した。



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

Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Figure 14.4/3

図 2.7.6.17-3 腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したときの血漿中 M-1 濃度推移〔主層別化、幾何平均値／幾何 SD、PKS（20mg）、N＝40〕



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

Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Figure 14.4/3

図 2.7.6.17-4 重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者にモリデュスタット 40mg を単回経口投与したときの血漿中 M-1 濃度推移〔主層別化、幾何平均値／幾何 SD、PKS（40mg）、N＝16〕

2.7.6.17.2.2.2 薬物動態パラメータ

2.7.6.17.2.2.2.1 モリデュスタット（総濃度）

腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したとき、及び重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者にモリデュスタット 40mg を単回経口投与したときの、血漿中及び尿中モリデュスタット濃度から求めた薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.17-2 及び表 2.7.6.17-3 に示す。

モリデュスタット 20 及び 40mg を単回経口投与したときの吸収は速く、t_{max}（中央値）は 0.5～0.75 時間で、腎機能との関連性はみられなかった。

モリデュスタットの C_{max}（幾何平均値）は、投与量に依存して上昇した〔20mg 投与時で 208μg/L（健康被験者）～285μg/L（軽度腎機能障害患者）、40mg 投与時で 506μg/L（重度腎機能障害の非透析患者）及び 425μg/L（重度腎機能障害の透析患者）〕。腎機能障害患者群間で C_{max} に一貫した傾向がみられなかったことから、C_{max} は腎機能障害の影響を受けないことが示された。更に、重度腎機能障害患者において 20mg 投与時の C_{max} は透析患者が非透析患者に比べて高く、40mg 投与時の C_{max} は反対に透析患者が非透析患者に比べて低かったことから、透析施行の有無は C_{max} に影響を及ぼさないことが示唆された。

モリデュスタットの AUC（幾何平均値）は、20mg 投与時では 420μg·h/L（軽度腎機能障害患者）～653μg·h/L（重度腎機能障害の透析患者）、40mg 投与時では 1,140μg·h/L（重度腎機能障害の非透析患者）及び 842μg·h/L（重度腎機能障害の透析患者）であった。AUC_{norm} は、いずれの用量でも透析施行の有無による違いは認められず、また、腎機能の低下と AUC_{norm} の増加についても明らかな傾向は認められなかった。

$t_{1/2}$（幾何平均値）は、いずれの用量においても非透析の腎機能障害患者で 10.2～13.8 時間、重度腎機能障害の透析患者で約 19 時間であった。

表 2.7.6.17-2 腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ〔主層別化、幾何平均値／%CV（範囲）、PKS（20mg）、N＝40〕

Parameter	Unit	Normal (healthy subjects)	Mildly impaired	Moderately impaired	Severely impaired (not on dialysis)	Severely impaired (on hemodialysis)
AUC	μg·h/L	457/36.9 (275-751)	420/42.3 (199-793)	486/37.0 (331-799)	512/64.2 (218-1440)	653/50.9 (416-1450)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	453/37.3 (272-749)	414/44.5 (185-792)	480/36.1 (328-761)	508/64.7 (215-1440)	642/50.5 (411-1400)
AUC/D	10^{-3}·h/L	22.9/36.9 (13.7-37.6)	21.0/42.3 (9.94-39.6)	24.3/37.0 (16.6-39.9)	25.6/64.2 (10.9-72.0)	32.6/50.9 (20.8-72.5)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.67/35.6 (1.10-2.85)	1.57/33.6 (0.797-2.43)	1.87/35.1 (1.32-3.20)	1.88/65.4 (0.940-5.56)	2.45/34.8 (1.72-3.78)
C_{max}	μg/L	208/53.0 (121-413)	285/46.4 (160-583)	230/56.5 (142-523)	227/57.3 (96.8-514)	277/72.0 (127-811)
C_{max}/D	10^{-3}·/L	10.4/53.0 (6.06-20.7)	14.3/46.4 (8.00-29.2)	11.5/56.5 (7.10-26.1)	11.3/57.3 (4.84-25.7)	13.8/72.0 (6.34-40.5)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.762/50.4 (0.493-1.58)	1.07/45.5 (0.571-1.91)	0.883/57.9 (0.545-2.05)	0.831/57.1 (0.436-1.82)	1.04/55.3 (0.430-1.95)
t_{max}[a]	h	0.750 (0.250-2.00)	0.500 (0.250-1.00)	0.750 (0.250-2.50)	0.500 (0.250-1.00)	0.500 (0.250-1.00)
$t_{1/2}$	h	13.2/44.6 (7.94-31.4)	10.2/99.9 (3.70-56.7)	13.8/102 (5.93-66.7)	11.5/26.0 (8.77-16.7)	19.2/21.6 (16.2-31.6)
CL/F	L/h	43.8/36.9 (26.6-72.8)	47.7/42.3 (25.2-101)	41.2/37.0 (25.0-60.4)	39.1/64.2 (13.9-91.7)	30.6/50.9 (13.8-48.0)
CL_R	L/h	1.17/147 (0.124-5.85)	0.856/98.1 (0.246-2.92)	0.486/70.1 (0.210-1.60)	0.346/164 (0.0522-2.71)	--
MRT	h	4.91/28.7 (3.61-8.34)	4.57/53.7 (2.66-12.5)	5.88/45.8 (4.12-15.5)	6.42/30.2 (4.24-10.1)	15.6/13.8 (13.3-18.9)
V_Z/F	L	833/66.0 (483-2970)	705/166 (245-8240)	819/77.1 (334-2410)	649/65.8 (196-1360)	849/40.0 (421-1280)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	3.41/2.43 (0.465-8.70)	2.15/1.13 (0.524-3.72)	1.58/1.30 (0.358-4.26)	1.28/1.20 (0.316-3.77)	--

a median and range, b arithmetic mean/SD (Range)

Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.4/25, 14.4/27

表 2.7.6.17-3 重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者にモリデュスタット 40mg を単回経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータ〔主層別化、幾何平均値／%CV（範囲）、PKS（40mg）、N＝16〕

Parameter	Unit	Severely impaired (not on dialysis)	Severely impaired (on hemodialysis)
AUC	μg·h/L	1140/71.1 (513-3110)	842/32.8 (570-1620)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	1130/71.5 (506-3110)	825/33.2 (551-1590)
AUC/D	10^{-3}·h/L	28.4/71.1 (12.8-77.8)	21.0/32.8 (14.3-40.5)
AUC_{norm}	kg·h/L	2.24/70.6 (0.871-6.20)	1.67/30.8 (1.03-2.63)
C_{max}	μg/L	506/71.8 (190-996)	425/53.5 (183-702)
C_{max}/D	10^{-3}·/L	12.7/71.8 (4.76-24.9)	10.6/53.5 (4.56-17.6)
$C_{max,norm}$	kg/L	1.00/68.9 (0.324-1.86)	0.841/48.3 (0.407-1.48)
t_{max}[a]	h	0.500 (0.250-0.750)	0.500 (0.250-1.00)
$t_{1/2}$	h	13.4/47.2 (8.49-27.3)	19.4/11.2 (16.3-22.6)
CL/F	L/h	35.2/71.1 (12.8-78.0)	47.5/32.8 (24.7-70.2)
CL_R	L/h	0.364/159 (0.0736-1.92)	--
MRT	h	6.30/30.8 (4.29-10.5)	12.7/19.6 (8.45-15.6)
V_Z/F	L	682/82.2 (157-1830)	1330/35.1 (718-2290)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	1.52/1.26 (0.226-3.89)	--

a median and range, b arithmetic mean/SD (Range)

Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.4/25, 14.4/27

2.7.6.17.2.2.2.2 非結合型モリデュスタット

腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したとき、及び重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者にモリデュスタット 40mg を単回経口投与したときの、血漿中モリデュスタットの非結合型分率及び非結合型モリデュスタットの薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.17-4 及び表 2.7.6.17-5 に示す。

腎機能障害患者及び健康被験者における非結合型分率は 21.5%～26.9%であった。

非結合型モリデュスタットの $C_{max,u}$（幾何平均値）は投与量に依存して上昇し、20mg 投与時では 49.4～74.6μg/L、40mg 投与時では 136 及び 126μg/L であった。

非結合型モリデュスタットの AUC_u（幾何平均値）は、20mg 投与時では 91.6μg·h/L（軽度腎機能障害患者）～176μg·h/L（重度腎機能障害の透析患者）で、40mg 投与時では 305μg·h/L（重度腎機能障害の非透析患者）及び 249μg·h/L（重度腎機能障害の透析患者）であった。$AUC_{u,norm}$ はいずれの用量においても、透析施行の有無による違いは認められなかった。

表 2.7.6.17-4 腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したときの血漿中モリデュスタットの非結合型分率及び非結合型モリデュスタットの薬物動態パラメータ〔主層別化、幾何平均値／%CV（範囲）、PKS（20mg）、N＝40〕

Parameter	Unit	Normal (healthy subjects)	Mildly impaired	Moderately impaired	Severely impaired (not on dialysis)	Severely impaired (on hemodialysis)
Fraction unbound	%	24.8/11.3 (21.7-31.0)	21.8/18.1 (16.7-28.4)	21.5/7.57 (18.5-23.4)	25.0/9.45 (21.8-29.7)	26.9/15.8 (20.2-35.0)
AUC_u	µg·h/L	113/35.0 (66.3-190)	91.6/45.0 (56.5-174)	104/36.0 (71.8-171)	128/62.3 (52.7-350)	176/51.3 (107-416)
$AUC_{u,norm}$	kg·h/L	0.415/35.8 (0.245-0.721)	0.343/33.2 (0.226-0.558)	0.402/36.0 (0.296-0.667)	0.469/62.6 (0.237-1.35)	0.661/31.3 (0.430-1.01)
$C_{max,u}$	µg/L	51.6/49.4 (29.4-98.8)	62.2/46.7 (30.6-128)	49.4/59.1 (30.7-120)	56.8/57.1 (23.4-128)	74.6/76.5 (31.9-233)
$C_{max,u,norm}$	kg/L	0.189/48.4 (0.109-0.378)	0.233/42.8 (0.109-0.392)	0.190/61.8 (0.101-0.455)	0.208/56.0 (0.105-0.452)	0.281/57.6 (0.108-0.558)
CL_u/F	L/h	177/35.0 (105-302)	218/45.0 (115-354)	192/36.0 (117-278)	156/62.3 (57.1-379)	114/51.3 (48.1-187)

Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.4/10, 14.4/19, 14.4/26

表 2.7.6.17-5 重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者にモリデュスタット 40mg を単回経口投与したときの血漿中モリデュスタットの非結合型分率及び非結合型モリデュスタットの薬物動態パラメータ〔主層別化、幾何平均値／%CV（範囲）、PKS（40mg）、N＝16〕

Parameter	Unit	Severely impaired (not on dialysis)	Severely impaired (on hemodialysis)
Fraction unbound	%	26.9/8.41 (22.3-29.0)	29.6/9.37 (26.8-35.8)
AUC_u	μg·h/L	305/72.6 (138-875)	249/31.6 (167-438)
$AUC_{u,norm}$	kg·h/L	0.603/72.5 (0.235-1.74)	0.492/30.8 (0.301-0.711)
$C_{max,u}$	μg/L	136/70.8 (51.4-267)	126/52.8 (52.2-188)
$C_{max,u,norm}$	kg/L	0.269/68.3 (0.0874-0.499)	0.249/48.5 (0.115-0.395)
CL_u/F	L/h	131/72.6 (45.7-289)	161/31.6 (91.4-239)

Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.4/10, 14.4/19, 14.4/26

2.7.6.17.2.2.2.3 M-1

腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したとき、及び重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者にモリデュスタット 40mg を単回経口投与したときの、血漿中及び尿中 M-1 濃度から求めた薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.17-6 及び表 2.7.6.17-7 に示す。

モリデュスタット 20mg 投与時の M-1 の C_{max}（幾何平均値）は、腎機能の低下に応じて上昇し、健康被験者で 547μg/L、重度腎機能障害の透析患者で 1,820μg/L であった。また、重度腎機能障害患者における 40mg 投与時の C_{max} は、非透析患者で 1,950μg/L、透析患者で 3,580μg/L であった。M-1 の C_{max} は、健康被験者と比べて腎機能が低下している患者で明らかに高値を示した。

同様に、20mg 投与時の M-1 の AUC（幾何平均値）は、腎機能の低下に応じて増加し、健康被験者で 2,930μg·h/L、重度腎機能障害の透析患者で 56,800μg·h/L であった。また、重度腎機能障害患者における 40mg 投与時の AUC は、非透析患者で 25,400μg·h/L、透析患者で 101,000μg·h/L であった。

非透析の腎機能障害患者における M-1 は、投与量に関わらず血漿中から 9.64～13.5 時間の半減期で消失した。重度腎機能障害の透析患者では、20 及び 40mg 投与時でそれぞれ 20.6 及び 20.2 時間の半減期で消失した。

M-1 の尿中排泄量（$A_{E,ur}$）は、非透析の腎機能障害患者でのみ測定した。20mg 投与時では、82.7%～90.5%が M-1 として尿中に排泄された。40mg 投与時では 74.3%が尿中に排泄され、20mg 投与時と比べて低かった。投与したモリデュスタットの 80%超が M-1 として尿中に排泄されていることから、モリデュスタットの主要な消失経路は代謝による M-1 の生成であると考えられた。

M-1 の腎クリアランス（CL_R）は健康被験者で 9.68L/h、重度腎機能障害患者で 1.77L/h であった。M-1 の CL/F と CL_R は同様であることから、M-1 の主消失経路は腎排泄であることが示された。

AUC に基づき算出した metabolic ratio（M-1／未変化体）は、腎機能の低下に応じて上昇した。20mg 投与時では、重度腎機能障害の非透析患者の metabolic ratio は 18.9 で、健康被験者では 4.11 であった。重度腎機能障害の透析患者では更に高値を示し、20 及び 40mg 投与時でそれぞれ 55.7 及び 76.7 であった。

表 2.7.6.17-6 腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータ〔主層別化、幾何平均値／%CV（範囲）、PKS（20mg）、N＝40〕

Parameter	Unit	Normal (healthy subjects)	Mildly impaired	Moderately impaired	Severely impaired (not on dialysis)	Severely impaired (on hemodialysis)
AUC	μg·h/L	2930/11.5 (2350-3310)	3740/15.3 (3140-5260)	7460/29.2 (4940-11200)	15100/21.8 (10400-20400)	56800/24.8 (42400-82500)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	2920/11.4 (2350-3300)	3720/15.5 (3130-5250)	7440/29.2 (4930-11200)	15100/21.7 (10400-20300)	54400/23.9 (41000-75500)
AUC/D	10^{-3}·h/L	93.9/11.5 (75.4-106)	120/15.3 (101-168)	239/29.2 (158-358)	484/21.8 (334-653)	1820/24.8 (1360-2640)
MR		4.11/36.9 (2.52-6.63)	5.71/41.5 (3.05-11.2)	9.85/40.9 (6.39-21.6)	18.9/70.2 (7.32-46.4)	55.7/45.6 (27.2-80.7)
AUC_{norm}	kg·h/L	6.87/10.6 (5.78-8.29)	8.97/18.5 (7.42-12.5)	18.4/33.9 (12.4-28.5)	35.4/25.0 (22.7-46.1)	137/30.5 (99.2-251)
C_{max}	μg/L	547/9.59 (491-652)	659/16.2 (473-830)	871/13.0 (710-1020)	1150/13.0 (909-1350)	1820/15.7 (1400-2210)
C_{max}/D	10^{-3}·/L	17.5/9.59 (15.7-20.9)	21.1/16.2 (15.1-26.6)	27.9/13.0 (22.7-32.7)	36.8/13.0 (29.1-43.4)	58.4/15.7 (45.0-70.7)
$C_{max,norm}$	kg/L	1.28/10.7 (1.02-1.44)	1.58/20.7 (1.21-2.11)	2.15/21.9 (1.36-2.60)	2.70/14.4 (2.25-3.30)	4.39/25.7 (3.22-6.56)
t_{max}[a]	h	2.00 (1.50-3.00)	2.00 (1.00-2.50)	2.01 (1.50-4.00)	2.75 (2.00-6.00)	4.00 (2.50-8.00)
$t_{1/2}$	h	11.5/43.1 (6.49-20.3)	9.64/77.7 (3.66-23.7)	13.5/57.2 (5.89-27.1)	9.64/26.1 (6.56-13.6)	20.6/30.3 (11.9-34.9)
CL/F	L/h	10.7/11.5 (9.43-13.3)	8.34/15.3 (5.93-9.93)	4.18/29.2 (2.80-6.32)	2.07/21.8 (1.53-2.99)	0.550/24.8 (0.378-0.736)
CL_R	L/h	9.68/13.7 (7.78-12.3)	7.47/19.5 (5.41-9.51)	3.42/41.3 (1.91-6.93)	1.77/28.9 (1.32-2.89)	--
MRT	h	6.37/13.8 (5.43-7.61)	6.21/19.2 (4.69-8.70)	9.00/19.7 (6.76-12.6)	12.9/21.8 (9.12-15.8)	29.9/17.0 (21.7-37.3)
V_Z/F	L	177/41.8 (103-338)	116/79.7 (44.4-308)	81.4/55.3 (46.0-223)	28.8/13.5 (23.8-35.0)	16.3/29.6 (10.1-21.9)
%$A_{E,ur}$[b]	%	90.5/4.71 (82.3-97.4)	89.9/13.8 (75.3-115)	82.7/16.1 (67.7-109)	86.2/11.4 (71.1-100)	--

a median and range, b arithmetic mean/SD (Range)

MR: metabolic ratio (M-1/molidustat)

Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.4/12, 14.4/13, 14.4/22, 14.4/28, 14.4/29

表 2.7.6.17-7 重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者にモリデュスタット 40mg を単回経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータ〔主層別化、幾何平均値／%CV（範囲）、PKS（40mg）、N＝16〕

Parameter	Unit	Severely impaired (not on dialysis)	Severely impaired (on hemodialysis)
AUC	μg·h/L	25400/27.1 (14900-35200)	101000/21.0 (70500-129000)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	25300/27.0 (14900-35100)	97600/19.9 (69200-124000)
AUC/D	10^{-3}·h/L	406/27.1 (239-563)	1610/21.0 (1130-2060)
MR		14.3/72.1 (5.47-43.9)	76.7/41.0 (39.3-120)
AUC_{norm}	kg·h/L	32.1/18.5 (23.6-39.2)	128/32.8 (91.1-205)
C_{max}	μg/L	1950/23.5 (1290-2480)	3580/13.1 (2890-4300)
C_{max}/D	10^{-3}·/L	31.3/23.5 (20.6-39.7)	57.4/13.1 (46.3-68.8)
$C_{max,norm}$	kg/L	2.47/17.8 (2.02-3.33)	4.54/27.5 (3.01-6.54)
t_{max}[a]	h	2.50 (2.00-6.00)	10.0 (4.00-22.0)
$t_{1/2}$	h	12.1/35.1 (8.13-19.8)	20.2/14.1 (16.9-25.4)
CL/F	L/h	2.46/27.1 (1.78-4.18)	0.620/21.0 (0.485-0.886)
CL_R	L/h	1.81/44.2 (0.976-3.91)	--
MRT	h	13.2/21.1 (9.57-17.0)	26.4/15.6 (20.3-33.7)
V_Z/F	L	43.1/47.4 (26.0-96.7)	18.1/15.7 (14.5-21.6)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	74.3/13.9 (54.9-93.5)	--

a median and range, b arithmetic mean/SD (Range)

MR: metabolic ratio (M-1/molidustat)

Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.4/28, 14.4/29

2.7.6.17.2.2.3 統計学的評価

2.7.6.17.2.2.3.1 モリデュスタット（総濃度）

腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータの幾何平均比の点推定値及びその 90%CI を表 2.7.6.17-8 に示す。

非透析の腎機能障害患者の健康被験者に対する AUC 及び AUC_{norm} の幾何平均比の点推定値は、腎機能の低下に応じて大きくなり AUC では 0.918 から 1.120 へ増加し、AUC_{norm} では 0.939 から 1.121 へ増加した。いずれの点推定値も 1 に近い値であり、その 90%CI も 1 を含んでいたので非透析患者と健康被験者の間には臨床的に意味のある違いは認められなかった。しかし、重度腎機能障害の透析患者と健康被験者の比較では、AUC 及び AUC_{norm} の点推定値（90%CI）は、それぞれ 1.429（0.980～2.083）及び 1.467（1.044～2.063）であった。

腎機能障害患者の健康被験者に対する C_{max} 及び $C_{max,norm}$ の幾何平均比の点推定値は、C_{max} は 1.091（重度腎機能障害の非透析患者）～1.370（軽度腎機能障害患者）、$C_{max,norm}$ は 1.091（重度腎機能障害の非透析患者）～1.401（軽度腎機能障害患者）の範囲にあり、腎機能との間に関連性はみられなかった。また、すべての 90%CI が 1 を含んでおり、C_{max} については腎機能障害患者と健康被験者の間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

被験者の副次層別化による解析結果についても同様であった（5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.4/49、14.4/50、14.4/51、14.4/52）。

表 2.7.6.17-8 腎機能障害患者及び健康被験者でのモリデュスタットの薬物動態パラメータの幾何平均比の点推定値及びその 90%CI〔主層別化、PKS（20mg）、N＝40〕

Parameter	Unit	Geo. %CV	Ratio vs. “Normal (healthy)”	Point Estimate	90%CI
AUC	μg·h/L	46.95	Mildly impaired	0.918	[0.630;1.339]
			Moderately impaired	1.063	[0.729;1.550]
			Severely impaired (not on dialysis)	1.120	[0.768;1.634]
			Severely impaired (on hemodialysis)	1.429	[0.980;2.083]
AUC_{norm}	kg·h/L	42.02	Mildly impaired	0.939	[0.668;1.320]
			Moderately impaired	1.117	[0.794;1.570]
			Severely impaired (not on dialysis)	1.121	[0.797;1.576]
			Severely impaired (on hemodialysis)	1.467	[1.044;2.063]
C_{max}	μg/L	57.33	Mildly impaired	1.370	[0.873;2.150]
			Moderately impaired	1.103	[0.703;1.731]
			Severely impaired (not on dialysis)	1.091	[0.695;1.711]
			Severely impaired (on hemodialysis)	1.331	[0.848;2.088]
$C_{max,norm}$	kg/L	53.35	Mildly impaired	1.401	[0.918;2.138]
			Moderately impaired	1.160	[0.760;1.770]
			Severely impaired (not on dialysis)	1.091	[0.715;1.665]
			Severely impaired (on hemodialysis)	1.367	[0.896;2.086]

Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.4/37, 14.4/38, 14.4/39, 14.4/40

2.7.6.17.2.2.3.2 非結合型モリデュスタット

腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したときの非結合型モリデュスタットの薬物動態パラメータの幾何平均比の点推定値及びその 90％CI を表 2.7.6.17-9 に示す。

血漿中モリデュスタット総濃度の場合と同様に、非透析の腎機能障害患者と健康被験者の AUC_u 及び $AUC_{u,norm}$ に関する点推定値及びその 90%CI には、腎機能の低下による臨床的に意味のある影響は認められなかった。重度腎機能障害の透析患者と健康被験者を比較したときの点推定値は AUC_u で 1.553、$AUC_{u,norm}$ で 1.595 であり、モリデュスタット総濃度での値よりわずかに高かった。

非結合型モリデュスタットの $C_{max,u}$ 及び $C_{max,u,norm}$ に関する腎機能障害患者と健康被験者の幾何平均比の点推定値及びその 90%CI には、腎機能の低下による臨床的に意味のある影響はみられなかった。

被験者の副次層別化による解析結果についても同様であった（5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.4/53、14.4/54、14.4/55、14.4/56）。

表 2.7.6.17-9 腎機能障害患者及び健康被験者での非結合型モリデュスタットの薬物動態パラメータの幾何平均比の点推定値及びその 90%CI〔主層別化、PKS（20mg）、N＝40〕

Parameter	Unit	n	Geo. %CV	Ratio vs. "Normal (healthy)"	Point Estimate	90%CI
AUC_u	μg·h/L	40	46.62	Mildly impaired	0.809	[0.556;1.176]
				Moderately impaired	0.922	[0.634;1.341]
				Severely impaired (not on dialysis)	1.131	[0.778 ;1.645]
				Severely impaired (on hemodialysis)	1.553	[1.068;2.259]
$AUC_{u,norm}$	kg·h/L	40	40.85	Mildly impaired	0.827	[0.593;1.152]
				Moderately impaired	0.969	[0.695;1.350]
				Severely impaired (not on dialysis)	1.131	[0.812;1.576]
				Severely impaired (on hemodialysis)	1.595	[1.145 ;2.223]
$C_{max,u}$	μg/L	40	58.20	Mildly impaired	1.207	[0.765;1.905]
				Moderately impaired	0.957	[0.606;1.510]
				Severely impaired (not on dialysis)	1.101	[0.698;1.737]
				Severely impaired (on hemodialysis)	1.447	[0.917;2.284]
$C_{max,u,norm}$	kg/L	40	53.56	Mildly impaired	1.234	[0.807;1.886]
				Moderately impaired	1.006	[0.658;1.537]
				Severely impaired (not on dialysis)	1.101	[0.720;1.683]
				Severely impaired (on hemodialysis)	1.486	[0.972;2.272]

Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.4/41, 14.4/42, 14.4/43, 14.4/44

2.7.6.17.2.2.3.3 M-1

腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータの幾何平均比の点推定値及びその 90%CI を表 2.7.6.17-10 に示す。

M-1 の AUC 及び AUC_{norm} の幾何平均比の点推定値から、M-1 曝露量に腎機能の低下が明らかに影響することが示された。健康被験者に対する AUC の幾何平均比の点推定値は、腎機能の低下に応じて大きくなり、軽度腎機能障害患者の 1.276 から重度腎機能障害の透析患者の 19.381 まで増加した。

M-1 の C_{max} 及び $C_{max,norm}$ についても、点推定値から腎機能の低下が明らかに影響することが示された。軽度腎機能障害患者の健康被験者に対する C_{max} の幾何平均比の点推定値は 1.203、重度腎機能障害の透析患者では 3.332 であった。

被験者の副次層別化による解析結果についても同様であった（5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.4/57、14.4/58、14.4/59、14.4/60）。

表 2.7.6.17-10 腎機能障害患者及び健康被験者での M-1 の薬物動態パラメータの幾何平均比の点推定値及びその 90%CI〔PKS（20mg）、N＝40〕

Parameter	Unit	n	Geo. %CV	Ratio vs. “Normal (healthy)”	Point Estimate	90%-CI
AUC	μg·h/L	40	21.43	Mildly impaired	1.276	[1.067;1.527]
				Moderately impaired	2.547	[2.130;3.047]
				Severely impaired (not on dialysis)	5.150	[4.306;6.160]
				Severely impaired (on hemodialysis)	19.381	[16.205;23.180]
AUC_{norm}	kg·h/L	40	24.99	Mildly impaired	1.305	[1.060;1.607]
				Moderately impaired	2.677	[2.174;3.295]
				Severely impaired (not on dialysis)	5.152	[4.185;6.342]
				Severely impaired (on hemodialysis)	19.903	[16.167;24.502]
C_{max}	μg/L	40	13.70	Mildly impaired	1.203	[1.073;1.350]
				Moderately impaired	1.592	[1.418;1.786]
				Severely impaired (not on dialysis)	2.100	[1.871;2.356]
				Severely impaired (on hemodialysis)	3.332	[2.969;3.738]
$C_{max,norm}$	kg/L	40	19.40	Mildly impaired	1.231	[1.046;1.448]
				Moderately impaired	1.672	[1.422;1.967]
				Severely impaired (not on dialysis)	2.100	[1.786;2.471]
				Severely impaired (on hemodialysis)	3.421	[2.908;4.025]

Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.4/45, 14.4/46, 14.4/47, 14.4/48

2.7.6.17.2.2.3.4 重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者での薬物動態

モリデュスタットの薬物動態に及ぼす血液透析の影響を探索的に検討するため、ANOVA により重度腎機能障害の透析患者と非透析患者でのモリデュスタットの AUC 及び C_{max} を比較した。AUC 及び C_{max} の幾何平均比（重度腎機能障害の透析患者／重度腎機能障害の非透析患者）の点推定値とその 90％CI は、20mg 投与時ではそれぞれ 1.275（0.795～2.045）及び 1.220（0.725～2.056）、40mg 投与時ではそれぞれ 0.741（0.474～1.156）及び 0.839（0.505～1.396）で、20 及び 40mg いずれの用量でも 90％CI が 1 を含んでおり、実質的な差は認められなかった（5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.4/61、14.4/63、14.4/65、14.4/67）。

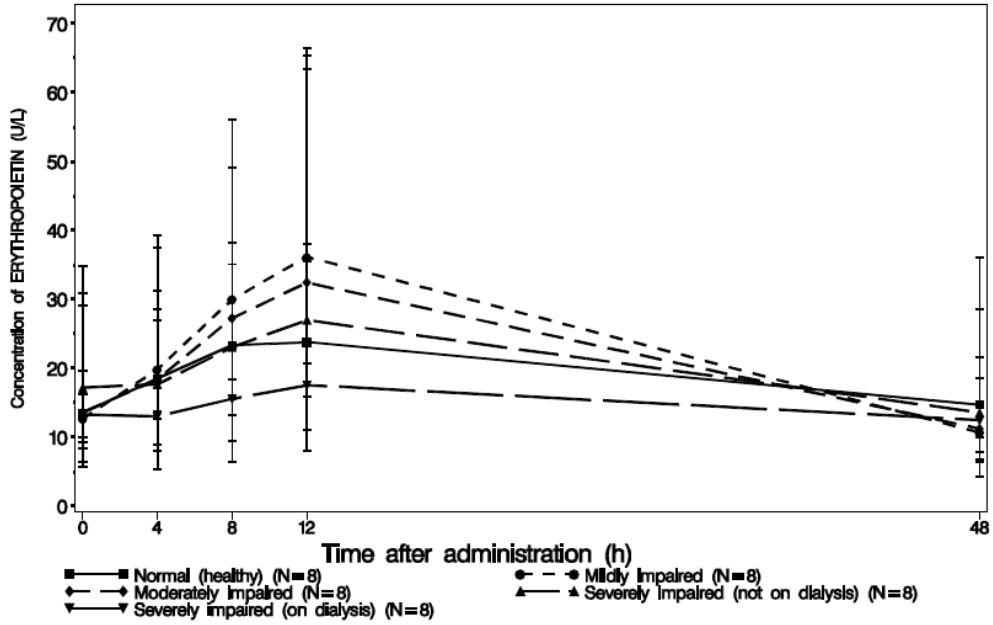
2.7.6.17.2.3 薬力学的作用の結果

2.7.6.17.2.3.1 エリスロポエチン

腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移を図 2.7.6.17-5 に示す。また、重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者にモリデュスタット 40mg を単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移を図 2.7.6.17-6 に示す。

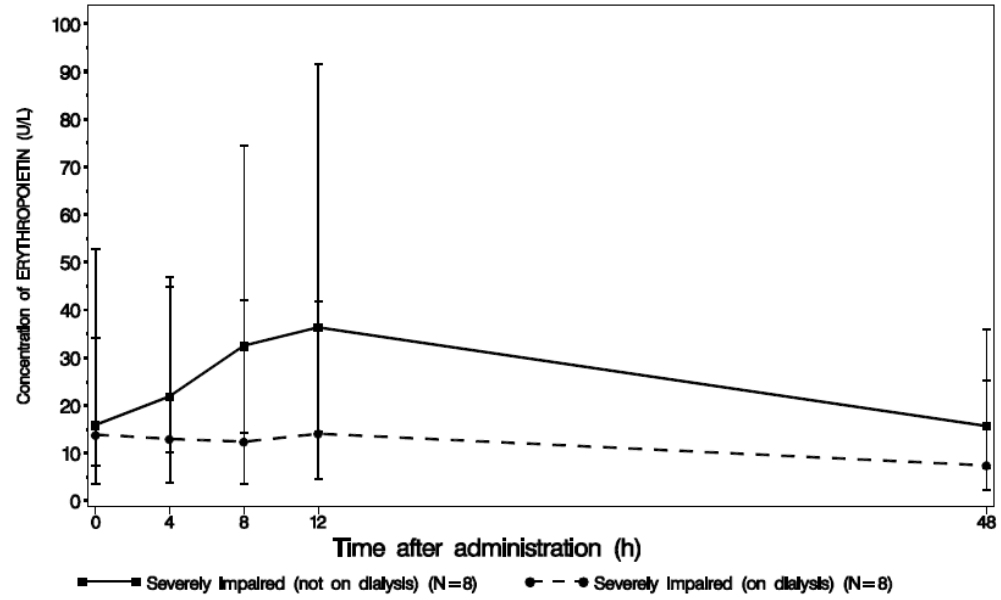
血清中 EPO 濃度（幾何平均値）はモリデュスタット 20mg 単回経口投与により上昇し、最高値は投与 12 時間後にみられた。最高血清中 EPO 濃度は、軽度腎機能障害患者で最も高く、重度腎機能障害の透析患者で最も低かった。モリデュスタット 40mg を重度腎機能障害の非透析患者に

投与したとき、血清中 EPO 濃度は上昇し、投与 12 時間後に最高値に達したが、重度腎機能障害の透析患者では血清中 EPO 濃度の上昇は認められなかった。



Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Figure 14.2.1/1

図 2.7.6.17-5 腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移〔幾何平均値／幾何 SD、PDS（20mg）、N＝40〕



Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Figure 14.2.1/1

図 2.7.6.17-6 重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者にモリデュスタット 40mg を単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移〔幾何平均値／幾何 SD、PDS（40mg）、N＝16〕

腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度から求めた C_{max} 及び t_{max} を表 2.7.6.17-11 に示す。また、重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者にモリデュスタット 40mg を単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度から求めた C_{max} 及び t_{max} を表 2.7.6.17-12 に示す。

モリデュスタット 20mg を投与したときの血清中 EPO の C_{max}（幾何平均値）は、健康被験者で 24.34IU/L であった。健康被験者と比べて、軽度及び中等度腎機能障害患者では C_{max} が高く、それぞれ 36.29 及び 32.42IU/L であったが、重度腎機能障害の透析患者では 18.78IU/L と低い値を示した。重度腎機能障害の非透析患者では、C_{max} は 26.97IU/L と健康被験者と同様の値であった。血清中 EPO のベースライン値に対する比の C_{max} は 1.42（重度腎機能障害の透析患者）～2.87（軽度腎機能障害患者）の範囲にあり、健康被験者では 1.80 であった。

重度腎機能障害患者にモリデュスタット 40mg を投与したときの血清中 EPO の C_{max} は、非透析患者で 36.89IU/L、透析患者で 15.64IU/L であり、C_{max} のベースライン値に対する比はそれぞれ、2.32 及び 1.13 であった。

重度腎機能障害の非透析患者の血清中 EPO の C_{max} は、20mg 投与時では 26.97IU/L、40mg 投与時では 36.89IU/L と投与量に依存して上昇したが、重度腎機能障害の透析患者は投与量の増加に伴う C_{max} の上昇はみられず、20mg 投与時で 18.78IU/L、40mg 投与時で 15.64IU/L であった。重度腎機能障害の非透析患者の血清中 EPO のベースライン値に対する比の C_{max} も同様であった。

表 2.7.6.17-11 腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したときの血清中 EPO の C_{max} 及び t_{max}〔幾何平均値／%CV（範囲）、PDS（20mg）、N＝40〕

Parameter	Unit	Normal (healthy) n= 8	Mildly impaired n= 8	Moderately impaired n= 8	Severely impaired (not on dialysis) n= 8	Severely impaired (on hemodialysis) n= 8
C_{max} (absolute concentration)	IU/L	24.34 / 41.53 (12.90 - 51.90)	36.29 / 60.33 (14.40 - 70.70)	32.42 / 82.00 (19.10 - 128.00)	26.97 / 108.99 (8.40 - 96.20)	18.78 / 92.82 (6.70 - 66.00)
C_{max} (difference to baseline)	IU/L	9.95 / 68.32 (4.50 - 27.80)	21.47 / 110.36 (3.80 - 54.90)	17.23 / 93.56 (8.50 - 92.20)	6.42 / 407.59 (0.90 - 52.80)	3.88 / 215.29 (-1.90 - 19.90)
C_{max} (ratio-to-baseline)		1.80 / 24.28 (1.26 - 2.66)	2.87 / 43.76 (1.36 - 4.47)	2.39 / 41.47 (1.50 - 4.28)	1.57 / 32.44 (1.06 - 2.22)	1.42 / 43.01 (0.87 - 2.84)
t_{max}[a]	h	12.00 (8.00 - 12.02)	12.00 (8.00 - 12.03)	12.02 (12.00 - 12.28)	12.01 (12.00 - 12.08)	12.00 (4.00 - 48.12)

a median and range

Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.2.2/1, 14.2.2/5, 14.2.2/9, 14.2.2/13

表 2.7.6.17-12 重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者にモリデュスタット 40mg を単回経口投与したときの血清中 EPO の C_{max} 及び t_{max}〔幾何平均値／%CV（範囲）、PDS（40mg）、N＝16〕

Parameter	Unit	Severely impaired (not on dialysis) n= 8	Severely impaired (on hemodialysis) n= 8
C_{max} (absolute concentration)	IU/L	36.89 / 113.21 (15.70 - 171.00)	15.64 / 166.45 (3.80 - 68.50)
C_{max} (difference to baseline)	IU/L	18.42 / 185.80 (2.40 - 129.50)	2.31 / 283.13 (-35.60 - 26.80)
C_{max} (ratio-to-baseline)		2.32 / 38.21 (1.18 - 4.12)	1.13 / 54.28 (0.54 - 2.47)
t_{max}[a]	h	12.00 (8.00 - 12.00)	12.00 (4.00 - 48.00)

a median and range

Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.2.2/1, 14.2.2/5, 14.2.2/9, 14.2.2/13

腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 20mg を単回経口投与したときの血清中 EPO の C_{max}（絶対値及びベースライン値に対する比）の幾何平均比の点推定値及びその 90%CI を表 2.7.6.17-13 に示す。

モリデュスタット 20mg 投与時の血清中 EPO の C_{max} の点推定値及びその 90%CI には、絶対値及びベースライン値に対する比のいずれについても、腎機能障害の程度による一貫した影響はみられなかった。C_{max} のベースライン値に対する比では、健康被験者と比べて軽度腎機能障害患者で 1.59 倍（90%CI：1.17～2.17）高値であったが、その他の腎機能障害患者では健康被験者と比べて C_{max} の絶対値及びベースライン値に対する比に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

表 2.7.6.17-13 腎機能障害患者及び健康被験者のモリデュスタット 20mg を単回経口投与したときの血清中 EPO の C_{max}（絶対値及びベースライン値に対する比）の点推定値及びその 90%CI〔幾何平均値、PDS（20mg）、N＝40〕

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

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

重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者にモリデュスタット 20 及び 40mg を単回経口投与したときの血清中 EPO の C_{max}（絶対値及びベースライン値に対する比）について、非透析患者と透析患者を比較した。幾何平均比（重度腎機能障害の透析患者／重度腎機能障害の非透析患者）の点推定値及びその 90%CI は、20mg 投与時では、絶対値及びベースライン値に対する比に基づく血清中 EPO の C_{max} で、それぞれ 0.696（0.333～1.457）及び 0.902（0.653～1.247）であり、透析患者と非透析患者に、臨床的に意味のある違いは認められなかった。しかしながら、40mg 投与時では、0.424（0.170～1.057）及び 0.485（0.328～0.717）と、絶対値及びベースライン値に対する比に基づくいずれの C_{max} も、非透析患者に比べて透析患者で低値を示した（5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.2.2/19、14.2.2/20）。以上のことから、重度腎機能障害の非透析患者と透析患者の血清中 EPO の C_{max}（絶対値及びベースライン値に対する比）の幾何平均比の点推定値に一貫性のある違いはみられなかった。

2.7.6.17.2.3.2 網状赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、VEGF

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はみられなかった。血漿中 VEGF 濃度は、スクリーニング時、モリデュスタット投与の 24 及び 48 時間後に測定した。モリデュスタットの投与を受けたすべての腎機能障害患者で散発的に VEGF の定量下限を超える値が測定された。重度腎機能障害の透析患者及び非透析患者では他の腎機能障害患者と比べて、

より多くの被験者でスクリーニング時から VEGF の定量下限を超える値が測定された。試験期間を通して、VEGF の上昇に用量と時間の関連性はないと考えられた。

2.7.6.17.2.4 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.17-14 に、治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.17-15 に示す。

表 2.7.6.17-14 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝56）

		Molidustat 20 mg			Molidustat 40 mg			Total
Primary System Organ Class Preferred Term	Normal (healthy subjects) n=8 (100%)	Mildly impaired n=8 (100%)	Moderately impaired n=8 (100%)	Severely impaired (not on dialysis) n=8 (100%)	Severely impaired (on hemo-dialysis) n=8 (100%)	Severely impaired (not on dialysis) n=8 (100%)	Severely impaired (on hemo-dialysis) n=8 (100%)	N=56 (100%)
Number of subjects (%) with at least one TEAE	1 (12.5)	0	0	2 (25.0)	0	2 (25.0)	0	5 (8.9)
Investigations／臨床検査	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (1.8)
Lipase increased／リパーゼ増加	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (1.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders／筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (1.8)
Back pain／背部痛	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (1.8)
Nervous system disorders／神経系障害	1 (12.5)	0	0	0	0	2 (25.0)	0	3 (5.4)
Headache／頭痛	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)	0	2 (3.6)
Orthostatic intolerance／起立不耐性	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (1.8)

Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.3.1/4

全体として、56 例中 5 例（8.9%）が各 1 件 TEAE を発現した。その内訳は、モリデュスタット 20mg を投与された 40 例のうちの 3 例（健康被験者 1 例、重度腎機能障害の非透析患者 2 例）及びモリデュスタット 40mg を投与された 16 例のうち 2 例（重度腎機能障害の非透析患者）であった。

2 例以上に発現した TEAE は頭痛〔2 例（3.6%）〕のみであった。その他に発現した TEAE は、リパーゼ増加、背部痛及び起立不耐性であり、これらは治験責任（分担）医師により治験薬との関連なしと判断された。

TEAE の重症度は軽度が 4 件、中等度が 1 件（背部痛）であった。また、重篤な有害事象、死亡及び治験薬投与の中止に至った有害事象の発現はなかった。

治験薬と関連ありと判断された TEAE は 2 例（3.6%）で発現した。その内訳は、1 例（健康被験者）がモリデュスタット 20mg 投与時、1 例（重度腎機能障害の非透析患者）がモリデュスタット 40mg 投与時に発現し、いずれも頭痛であった。

モリデュスタット 20mg の投与を受けた健康被験者 1 例及び重度腎機能障害の非透析患者 1 例に発現した頭痛及び背部痛に対し、それぞれアセトアミノフェン 1,000mg、イブプロフェン 400mg が単回投与されたが、この他の TEAE に処置はされなかった。すべての TEAE は、試験完了までに完全に回復した（5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.1/14、14.3.1/2）。

12 誘導心電図、バイタルサイン及び臨床検査値について、経時的及び治験薬に関連した臨床的に意味のある変化はみられなかった。

表 2.7.6.17-15 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝56）

		Molidustat 20 mg			Molidustat 40 mg			Total
Primary System Organ Class Preferred Term	Normal (healthy subjects) n=8 (100%)	Mildly impaired n=8 (100%)	Moderately impaired n=8 (100%)	Severely impaired (not on dialysis) n=8 (100%)	Severely impaired (on hemo-dialysis) n=8 (100%)	Severely impaired (not on dialysis) n=8 (100%)	Severely impaired (on hemo-dialysis) n=8 (100%)	N=56 (100%)
Nervous system disorders／神経系障害	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)	0	2 (3.6)
Headache／頭痛	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)	0	2 (3.6)

Source: 5.3.3.3.3 PH-38275/Table 14.3.1/6

慢性腎疾患患者である本試験の被験者では、血清クレアチニン値や尿素などの腎臓パラメータに異常が出ること、並びに糖尿病などの合併症を有する被験者では、臨床検査値に異常が出ることが予測されたが、安全性の臨床検査値については、治験薬投与後に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.17.3 結論

- モリデュスタット 20 及び 40mg 単回経口投与の忍容性は良好であった。
- モリデュスタット 20mg を単回投与したときの血清中 EPO の C_{max} は軽度腎機能障害患者で 36.29IU/L と最も高く、重度腎機能障害患者の透析患者で 18.78IU/L と最も低かった。健康被験者の血清中 EPO の C_{max} は 24.34IU/L であった。

- モリデュスタット 20mg を単回投与したときの血清中 EPO の C_{max} のベースライン値に対する比は、健康被験者と比べて軽度腎機能障害患者で 1.59 倍（90%CI：1.17～2.17）高かったが、その他の腎機能障害患者では臨床的に意味のある違いはみられなかった。

- 網状赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットにモリデュスタット単回投与による影響はみられなかった。

- モリデュスタットの AUC は、腎機能障害患者と年齢、体重及び性別を対応させた健康被験者で同様であった（幾何平均比の点推定値：0.918～1.12）。ただし、20mg 投与時の重度腎機能障害患者の透析患者でのみ 1.43 倍の増加が認められた。投与量及び体重で標準化した AUC 及び非結合型モリデュスタット濃度で求めた AUC_u についても同様の値が得られた。

- モリデュスタットの C_{max} は腎機能障害患者群間で変動したが、その変動に腎機能との一貫した関連性はみられなかった。

- モリデュスタットの $t_{1/2}$ は、非透析の腎機能障害患者では約 10～13 時間であったが、重度腎機能障害の透析患者では 19 時間に延長した。腎機能障害は、モリデュスタットの全身クリアランスに臨床的に意味のある影響を与えなかった。

- モリデュスタットの主要な消失経路は代謝による M-1 の生成であった。M-1 のモリデュスタット投与量に対する尿中排泄率は、腎機能障害患者で 74.3%～89.9%、健康被験者で 90.5%であった。M-1 の CL_R には eGFR との明らかな関連性が認められた。

- M-1 の曝露量（AUC）は、腎機能の低下に応じて増加し、重度腎機能障害の透析患者では健康被験者と比べて、19.4 倍まで増加した。