2.7.6.18 【国外試験】血液透析又は腹膜透析施行中の腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験：試験 17767（報告書番号 PH-39232）

参照項目：5.3.3.3.4 PH-39232

2.7.6.18.1 試験計画の概要

試験の標題：

血液透析又は腹膜透析施行中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薬物動態、薬力学的作用、安全性及び忍容性を検討する多施設共同、非対照、非盲検、群間層別試験

実施医療機関：1 ヵ国 2 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2015 年 1 月 14 日

最後の被験者の完了日： 2015 年 12 月 2 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

以下の被験者における、モリデュスタット 75mg 単回経口投与後の薬物動態の検討

- 血液透析施行中の腎機能障害患者
- 腹膜透析施行中の腎機能障害患者
- 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薬力学的作用の検討
- モリデュスタットの安全性及び忍容性の検討
- （必要に応じて）血液ろ過透析患者での薬物動態、薬力学的作用、安全性及び忍容性の検討

試験方法：

本試験は血液透析又は腹膜透析施行中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、モリデュスタット単回経口投与後の薬物動態、薬力学的作用、安全性及び忍容性について検討する多施設共同、非対照、非盲検、群間層別試験である。

透析患者は、透析日投与と非透析日投与の 2 回の単回投与を行う。透析患者の透析法の種類及びその対応する健康被験者での投与方法を以下に示す。

	投与方法	対象被験者
A	血液透析日に経口投与	血液透析患者
B	非血液透析日に経口投与	血液透析患者
C	腹膜透析時に経口投与	腹膜透析患者
D	非腹膜透析時に経口投与	腹膜透析患者
E	経口投与	健康被験者
F	血液ろ過透析日に経口投与	血液ろ過透析患者
G	非血液ろ過透析日に経口投与	血液ろ過透析患者

なお、血液透析患者群と腹膜透析患者群で、人口統計学的特性が一致せず、1 つの対応する健康被験者群では両方の患者群と人口統計学的特性が一致しないため、血液透析患者に対応する健康被験者群を E1、並びに腹膜透析患者及び血液ろ過透析患者に対応する健康被験者群を E2 として評価した。

スクリーニングは治験薬投与 2～14 日前に実施した。適格となった被験者を、治験薬投与の前日（第－1 日）に入院させ、治験薬を第 0 日に投与した。第 2 日に退院させ、安全性検査及び薬物動態採血のために第 3 日及び第 4 日に来院させた。フォローアップ検査は、治験薬投与約 7 日後に実施した。

透析患者は、1 週間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

治験薬は一晩（10 時間以上）絶食後、健康被験者では約 240mL、透析患者では 100mL の水と共に経口投与した。

試験スケジュールは、5.3.3.3.4 PH-39232/Table 7-4～7-12 を参照。

薬物動態評価用試料中のモリデュスタット及び M-1 の定量方法は、5.3.3.3.4 PH-39232/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

モリデュスタット錠：75mg 即放（IR）錠

用法・用量

モリデュスタット 75mg を単回経口投与
血液透析患者
Treatment A：血液透析日に経口投与
Treatment B：非血液透析日に経口投与
腹膜透析患者
Treatment C：腹膜透析時に経口投与
Treatment D：非腹膜透析時（腹膜透析の非実施期間）に経口投与
対照健康被験者
Treatment E：経口投与
血液ろ過透析患者
Treatment F：血液ろ過透析日に経口投与
Treatment G：非血液ろ過透析日に経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～79 歳、体格指数（BMI）が 18～34kg/m^2 の白人男女で、以下の基準に合致する被験者。

健康被験者：

- eGFR が 80mL/min 以上を有するもの
- 年齢及び体重（算術平均値）が腎機能障害患者群と比べてそれぞれ±10 歳及び±10kg を超えない範囲にあるもの
- 性別の構成割合を腎機能障害患者群と対応させた男女

末期腎不全患者：

- 血液透析、血液ろ過透析又は腹膜透析を施行中の重症腎機能障害患者で、直近 2 ヵ月間の腎機能が安定し、かつ 1 ヵ月間安定して透析が施行されているもの

その他の選択基準及び除外基準の詳細は、5.3.3.3.4 PH-39232/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

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

副次パラメータ

- M-1 の C_{max}、AUC、$C_{max,norm}$、AUC_{norm}

- $t_{1/2}$、AUC/D、AUC(0-t_{last})、AUC(0-24)、C_{max}/D、t_{max}、CL/F
- モリデュスタットの V_z/F、f_u、AUC_u、$C_{max,u}$、$AUC_{u,norm}$、$C_{max,u,norm}$、CL_u/F
- $A_{E,ur}$、$\%AE_{,ur}$、CLR（可能な場合）
- $A_{E,di}$、$\%A_{E,di}$、CLD（腹膜透析の場合）

その他のパラメータ

- %AUC(t_{last}-∞)、AUC(0-48)、$A_{E,ur}$(t_1-t_2)、$\%A_{E,ur}$(t_1-t_2)、$\%A_{E,di}$(t_1-t_2)、$AE_{,di}$(t_1-t_2)、points terminal（可能な場合）

薬力学的作用の評価項目：

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

安全性の評価項目：

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

被験者数：

目標被験者数：24～40 例

透析患者 24 例（各群 8 例）

対照健康被験者（8～16 例）

設定根拠：

各群の被験者数を 8 例とすることで、本試験の目的を達成できると判断した。健康対照群の被験者数は、血液透析患者及び腹膜透析患者群の年齢、体重及び性別の分布に応じて例数を試験開始時に規定していた最大例数の 16 例とした。

なお、過去の試験における AUC 及び C_{max} の被験者内変動（幾何 CV）がそれぞれ 8%～17%及び 32%～52%であったことから、被験者内変動をそれぞれ 20%及び 60%と想定した場合、各群 8 例での群間比の 90%信頼区間上限はそれぞれ 1.21 及び 1.69 に群間比を乗じた値となる。

解析方法：

解析対象集団

薬物動態解析対象集団（PKS）：少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け、かつ妥当な薬物動態プロファイルを有するすべての被験者

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

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

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

各透析患者及びその対応する健康被験者でのモリデュスタット投与後の薬物動態を比較するため、薬物動態パラメータ〔C_{max}、$C_{max,norm}$、AUC、AUC_{norm}（モリデュスタット及び M-1）及び f_u、$C_{max,u}$、$C_{max,u,norm}$、AUC_u、$AUC_{u,norm}$（モリデュスタット）〕の対数値を用い、Treatment を固定効果とした分散分析（ANOVA）により解析し、以下の点推定値（LS-mean）、90%信頼区間（CI）及び 95%予測区間（PI）を算出した。

- 血液透析患者と対応する健康被験者：“Teatment A／Treatment E1”及び“Treatment B／Treatment E1”
- 腹膜透析患者と対応する健康被験者：“Treatment C／Treatment E2”及び“Treatment D／Treatment E2”
- 血液ろ過透析患者と対応する健康被験者：“Treatment F／Treatment E2”及び“Treatment G／Treatment E2”

モリデュスタットの AUC_u、$AUC_{u,norm}$、$C_{max,u}$ 及び $C_{max,u,norm}$ については、同様の ANOVA により追加解析した。

モリデュスタット及び M-1 の C_{max} 及び AUC に対する透析の影響を評価するために、対数値を ANOVA により解析し、以下の点推定値、90%CI 及び 95%PI を算出した。

- 血液透析：“Treatment A／Treatment B”
- 腹膜透析：“Treatment C／Treatment D”
- 血液ろ過透析：“Treatment F／Treatment G”

血液透析及び血液ろ過透析の場合、透析日と非透析日間でモリデュスタットの f_u（平均値）に 10%超の差がみられたので、Treatment A と B 及び Treatment F と G の解析にはモリデュスタットの AUC_u 及び $C_{max,u}$ も用いた。

薬力学的作用の解析

血清中 EPO 濃度の 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、$AUC(0\text{-}t_{last})$ 及び AUC(0-24)は絶対値及びベースライン値からの差、t_{max} は絶対値に基づいて算出した。

各透析患者及びその対応する健康被験者での薬力学的作用を比較するため、EPO の C_{max}、$AUC(0\text{-}t_{last})$、AUC(0-24)の対数値を用いてモリデュスタットの場合と同様の ANOVA を行い、点推定値及びその 90%CI、95%PI により比較した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬初回投与後から最終投与 30 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.19.0 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。

2.7.6.18.2 成績

2.7.6.18.2.1 試験対象集団

2.7.6.18.2.1.1 被験者の内訳

被験者 40 例が治験薬の投与を受けた。内訳は、血液透析患者 8 例、腹膜透析患者 8 例、健康被験者 16 例［血液透析患者に対応する健康被験者 8 例（E1）、腹膜透析患者及び血液ろ過透析患者に対応する健康被験者 8 例（E2）］及び血液ろ過透析患者 8 例であった。すべての被験者が治験実施計画書に準拠し完了した（5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.1/5）。

2.7.6.18.2.1.2 解析対象集団

すべての被験者（N＝40）は、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた。すべての被験者を安全性、薬力学及び薬物動態解析対象集団（それぞれ SAF、PDS 及び PKS）とした（5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.1/2、Listing 16.2.3）。

2.7.6.18.2.1.3 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 2.7.6.18-1 に示す。

表 2.7.6.18-1 人口統計学的及びベースラインの特性（SAF、N＝40）

		Healthy subjects		Subjects with hemo-dialysis	Subjects with peritoneal dialysis	Subjects with hemodia-filtration
		Group E1 n=8	Group E2 n=8	n=8	n=8	n=8
Sex	Male	6	6	6	5	6
	Female	2	2	2	3	2
Race	White	8	8	8	8	8
Age (years)	Arithmetic mean	57.0	62.4	54.9	64.0	66.1
	SD	6.0	9.1	12.9	11.5	9.8
	Range	51-66	48-73	41-79	44-78	49-78
Weight (kg)	Arithmetic mean	78.75	93.80	78.90	99.63	86.16
	SD	7.10	11.47	21.30	16.23	8.88
	Range	70.3-88.0	72.0-110.9	54.7-121.0	83.3-127.0	67.8-95.4
Height (cm)	Arithmetic mean	178.25	178.75	175.75	180.13	173.38
	SD	8.55	9.15	12.65	10.16	9.20
	Range	167-194	168-195	160-193	168-196	160-185
BMI (kg/m^2)	Arithmetic mean	24.83	29.30	25.19	30.65	28.74
	SD	2.25	2.13	4.30	3.57	3.03
	Range	21.1-27.8	25.5-32.2	19.6-33.5	25.5-33.9	23.4-33.7

E1: hemodialysis control, E2: peritoneal dialysis (and hemodiafiltration) control

SD: standard deviation

Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.1/8

2.7.6.18.2.2 薬物動態の結果

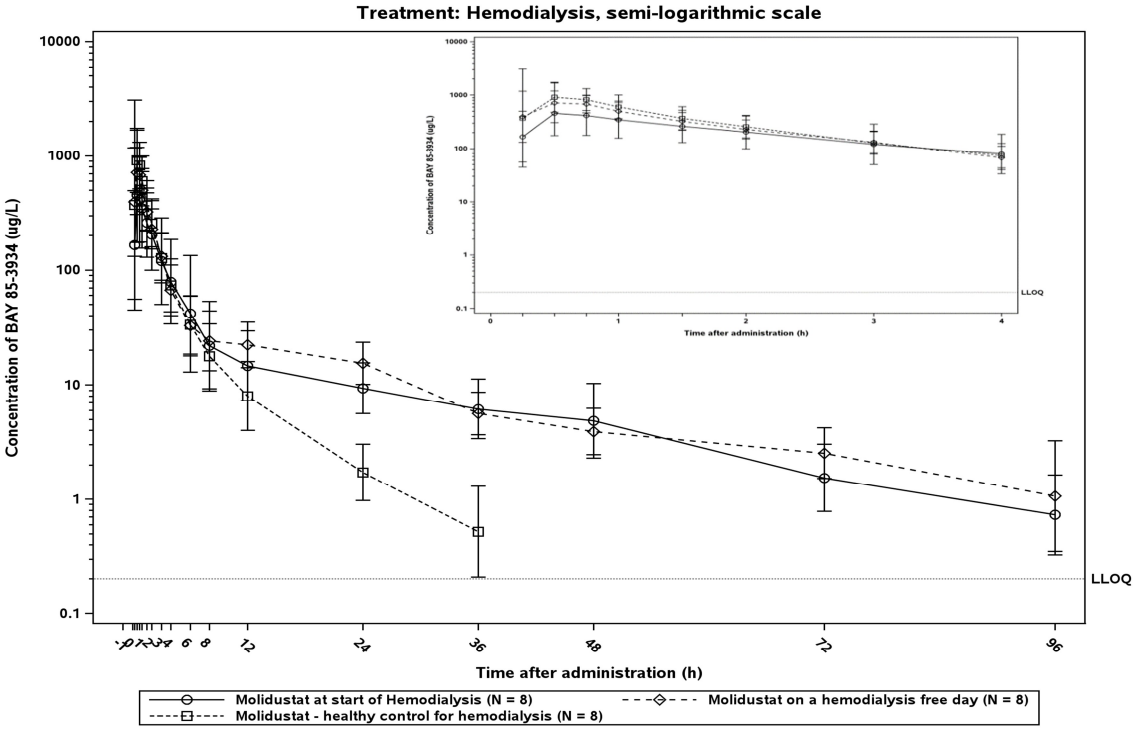
2.7.6.18.2.2.1 血漿中濃度

2.7.6.18.2.2.1.1 モリデュスタット

血液透析患者、腹膜透析患者及び血液ろ過透析患者並びに健康被験者にモリデュスタット75mg 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それぞれ図 2.7.6.18-1、図 2.7.6.18-2 及び図 2.7.6.18-3 に示す。

すべての投与群において、モリデュスタットは速やかに吸収された。投与直後の血漿中濃度時間曲線は、モリデュスタットの投与のタイミング（透析日投与又は非透析日投与）に関わらず、それぞれの透析患者と健康被験者の間で類似していた。

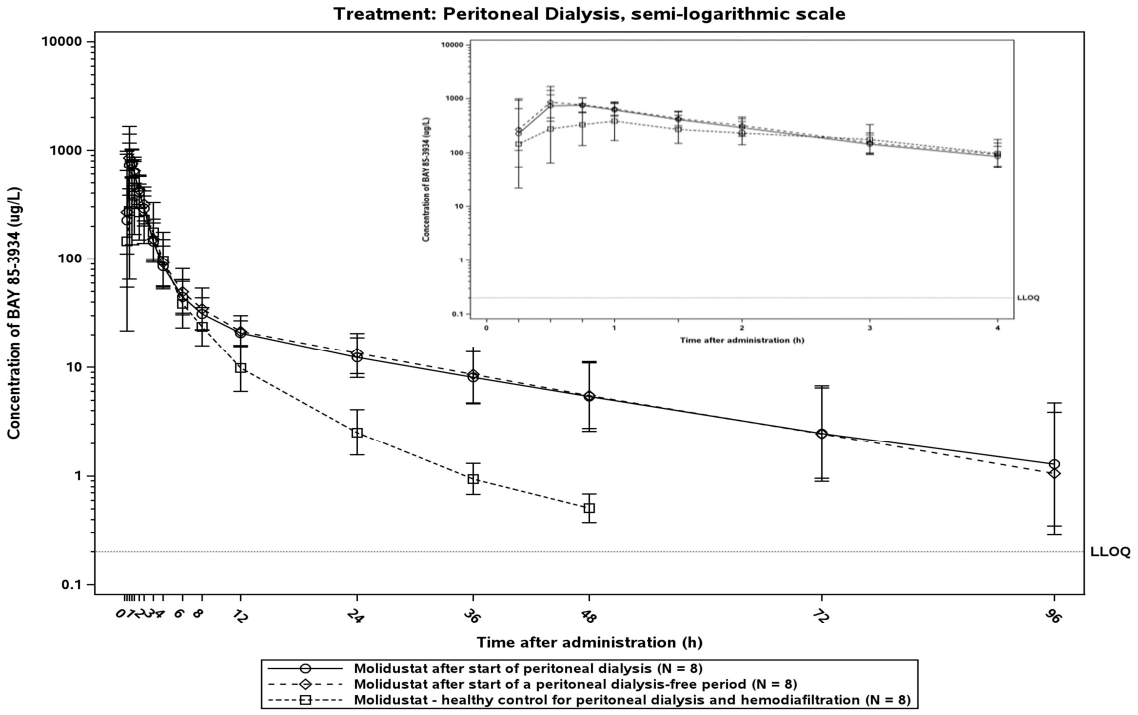
血漿中濃度時間曲線の終末相において、健康被験者に比べて腎機能障害患者（血液透析、血液ろ過透析又は腹膜透析）でのモリデュスタットの消失は遅延した。終末相での消失は、透析法が異なる透析患者間で同様であり、更に投与のタイミング（透析日投与又は非透析日投与）に関わらず同様であった。



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

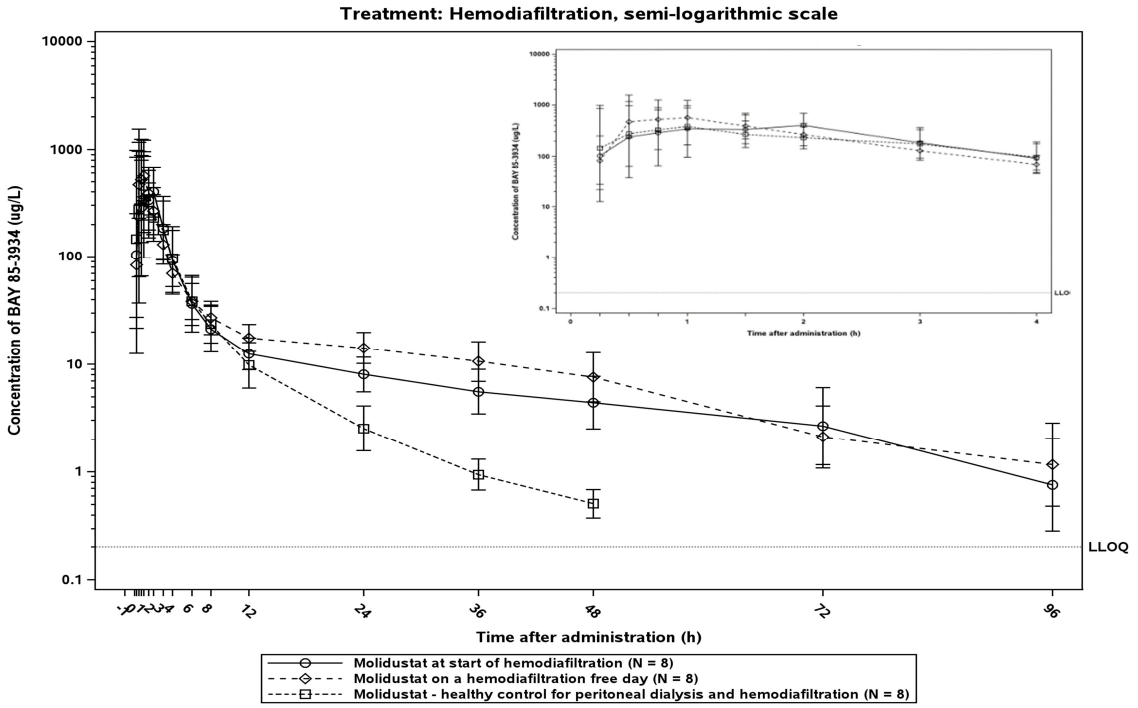
Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Figure 14.4/1, 14.4/7

図 2.7.6.18-1 血液透析患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg を単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝16）



BAY 85-3934: Molidustat, LLOQ: lower limit of quantification
Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Figure 14.4/1, 14.4/7

図 2.7.6.18-2 腹膜透析患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg を単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝16）



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

Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Figure 14.4/1, 14.4/7

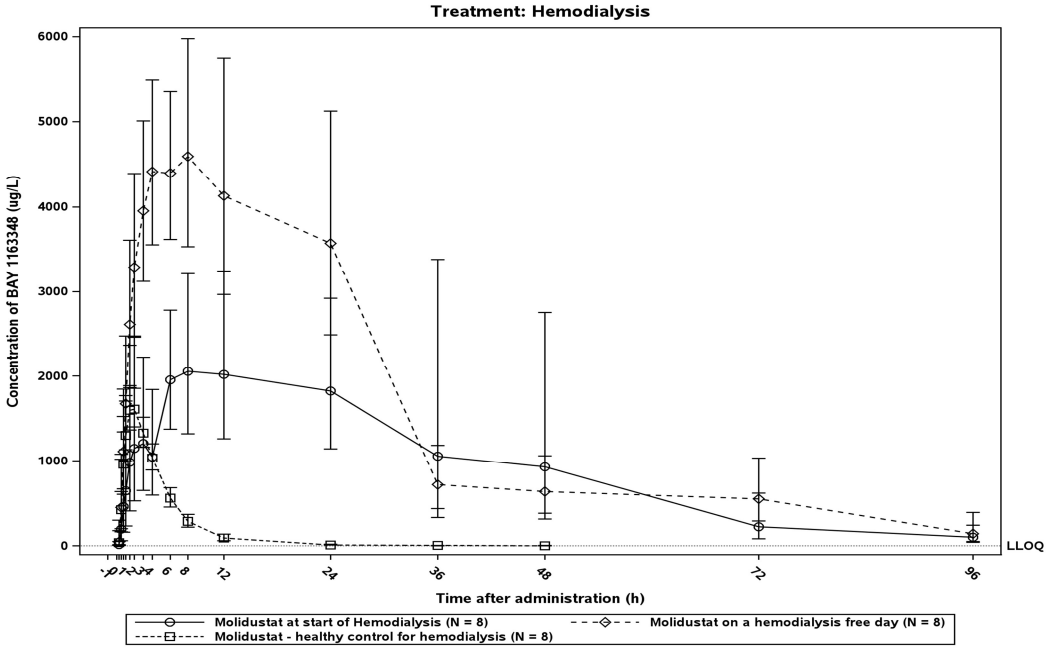
図 2.7.6.18-3 血液ろ過透析患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg を単回経口投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝16）

2.7.6.18.2.2.1.2 M-1

血液透析患者、腹膜透析患者及び血液ろ過透析患者並びに健康被験者にモリデュスタット 75mg を単回経口投与したときの血漿中 M-1 濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.18-4、図 2.7.6.18-5 及び図 2.7.6.18-6 に示す。

すべての投与群において、M-1 の生成は速やかであった。透析施行中の腎機能障害患者での血漿中 M-1 の最高濃度は、健康被験者に比べ高かった。透析患者で血漿中 M-1 濃度が定量下限未満になるのは、健康被験者に比べ遅かった。

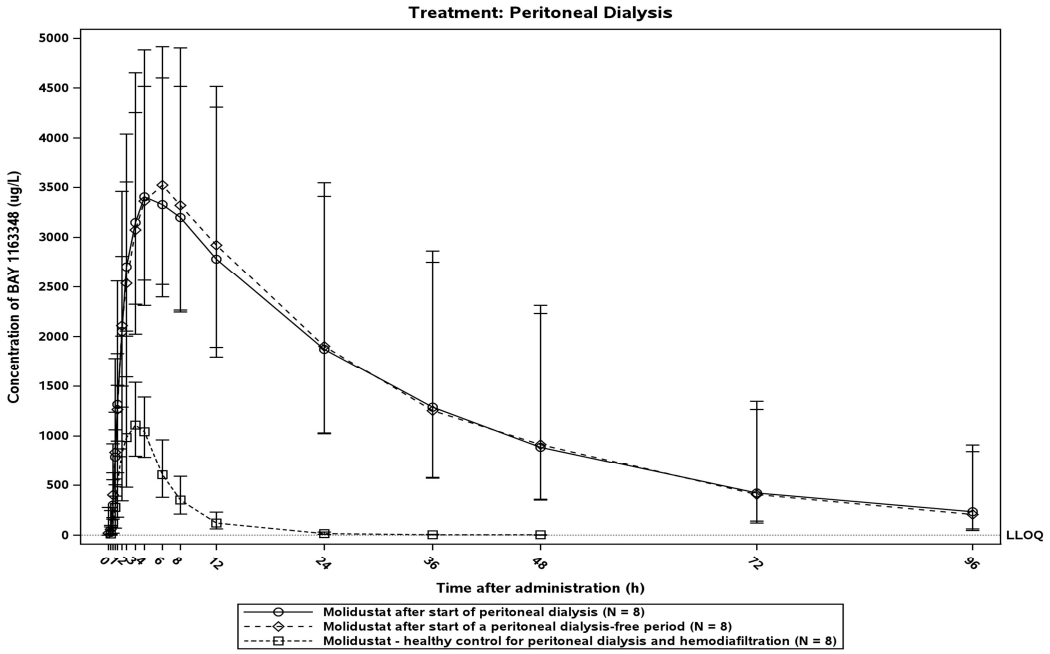
腹膜透析患者での血漿中 M-1 の濃度時間曲線は、透析時に投与したときと約 4 時間の非透析時に投与したときで同様であった。血液透析又は血液ろ過透析の患者では、血漿中 M-1 の最高濃度は非透析日投与で高かったが、消失速度はいずれの投与条件においても同様であった。個別の被験者での血漿中 M-1 濃度は、血液透析及び血液ろ過透析の実施ごとに段階的に低下した〔5.3.3.3.4 PH-39232/Figure 14.4/10 (by treatment)、Figure 14.4/12 (by subject)〕。



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

Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Figure 14.4/2

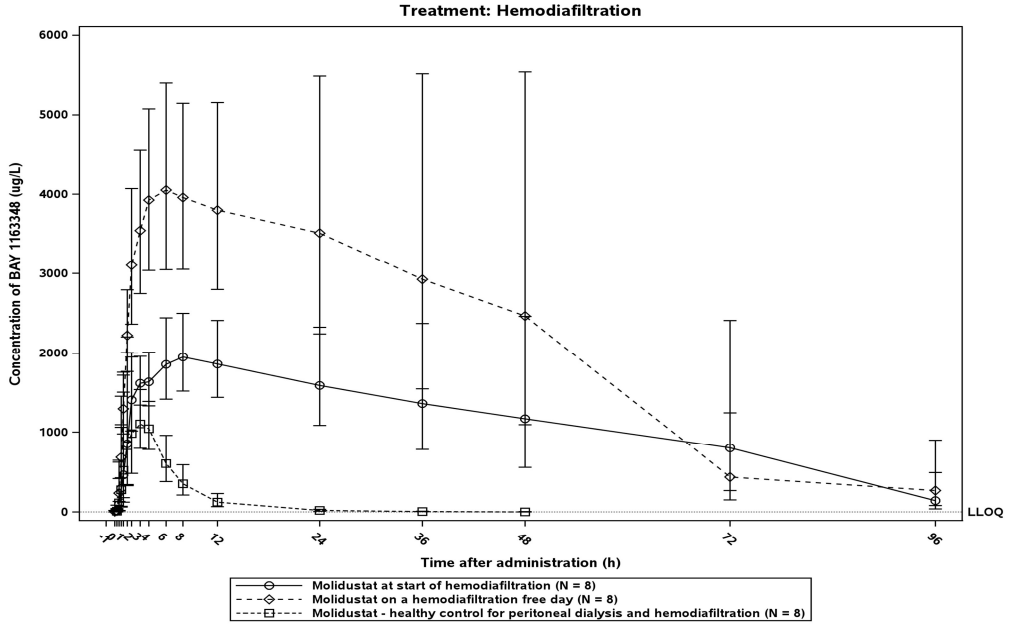
図 2.7.6.18-4 血液透析患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg を単回経口投与したときの血漿中 M-1 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝16）



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

Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Figure 14.4/2

図 2.7.6.18-5 腹膜透析患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg 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＝16）



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

Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Figure 14.4/2

図 2.7.6.18-6 血液ろ過透析患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg 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＝16）

2.7.6.18.2.2.2 薬物動態パラメータ

2.7.6.18.2.2.2.1 モリデュスタット

モリデュスタット 75mg を単回経口投与したときのモリデュスタットの血漿中及び尿中総濃度、並びに透析液中濃度から求めた薬物動態パラメータを表 2.7.6.18-2 に示す。

モリデュスタット 75mg を単回経口投与したときの吸収は速く、t_{max}（中央値）は健康被験者及び透析施行中の腎機能障害患者において 0.375～1.00 時間であった。t_{max} には、腎機能障害患者における透析法及び投与のタイミング（透析日投与及び非透析日投与）との関連性はなかった。

モリデュスタットの C_{max}（幾何平均値）はすべての投与群において同様（674～982μg/L）であったが、例外として血液透析患者に対応する健康被験者群（E1）で 1,310μg/L であった。C_{max} は透析法（血液透析、腹膜透析及び血液ろ過透析）及び投与のタイミング（透析日投与又は非透析日投与）にも影響されることなく、同様の値を示した。

AUC（幾何平均値）は健康被験者では 1,490 及び 1,730μg·h/L、腎機能障害患者では 1,810μg·h/L（血液透析日）～2,410μg·h/L（非腹膜透析時）であった。AUC は、投与のタイミング（透析日投与又は非透析日投与）に影響されなかった。

終末相における見かけの $t_{1/2}$（幾何平均値）は、健康被験者で 9.66～11.4 時間であったが、透析施行中の腎機能障害患者では延長し、18.7 時間（非血液ろ過透析日投与）～31.3 時間（非血液透析日投与）であった。

CL/F（幾何平均値）は、健康被験者で 43.5～50.3L/h であったが、透析施行中の腎機能障害患者では 31.1～41.4L/h であった。

V_z/F（幾何平均値）は、健康被験者で 606～828L であったが、腎機能障害患者では高値を示し、982L（非腹膜透析時投与）～1,660L（非血液透析日投与）であった。

モリデュスタットの尿中排泄率（$\%A_{E,ur}$）は、採尿可能であった被験者（腹膜透析患者 8 例、血液ろ過透析患者 4 例、健康被験者全例、及び血液透析患者 1 例）でのみ算出可能であった。健康被験者では投与量の 3.69%及び 4.39%が尿中に排泄されたが、モリデュスタットを透析日に投与及び非透析日に投与したときの$\%A_{E,di}$は、腹膜透析患者ではそれぞれ 1.48%及び 1.60%、血液ろ過透析患者ではそれぞれ 0.372%及び 1.03%に低下した。腹膜透析患者の透析液中でのモリデュスタットの$\%A_{E,di}$は低く、透析日投与及び非透析日投与でそれぞれ 0.315%及び 0.111%であった。

モリデュスタットの CL_R（幾何平均値）は、健康被験者で 1.43～1.34L/h、腎機能障害患者では 0.3L/h 未満に低下した。

腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg 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濃度から求めた薬物動態パラメータを表 2.7.6.18-3 に示す。

健康被験者及び血液透析患者又は血液ろ過透析患者の透析日にモリデュスタットを投与した Treatment E1、E2、A 及び F での非結合型分率（f_u）は、22.8%～24.2%であった。非透析日に投与した Treatment B 及び G では、f_uは増大し、それぞれ 28.3%及び 29.6%となった。腹膜透析の場合は、投与のタイミング（透析時投与及び非透析時投与）とは関係なく、f_uは 29.6%～30.2%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、腎機能障害患者では 158μg/L（血液透析日投与）～290μg/L（非腹膜透析時投与）で、健康被験者では 299 及び 188μg/L であった。

腎機能障害患者での非結合型モリデュスタットの AUC_u（幾何平均値）は、424μg·h/L（血液透析日投与）～713μg·h/L（非腹膜透析時投与）の間にあったが、健康被験者ではより低値を示した（393 及び 351μg·h/L）。

腎機能障害患者での非結合型モリデュスタットの CL_u/F（幾何平均値）は 105～177L/h で、健康被験者では 191～214L/h であった。

表 2.7.6.18-2 腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg 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＝40〕

Parameter	Unit	A N=8	B N=8	C N=8	D N=8	E1 N=8	E2 N=8	F N=8	G N=8
AUC	μg·h/L	1810 / 43.8 (1070-3200)	2040 / 41.9 (1290-3990)	2290 / 39.8 (1420-4480)	2410 / 38.2 (1500-4280)	1730 / 48.8 (1000-4160)	1490 / 26.6 (1050-1870)	1950 / 49.3 (828-3510)	1980 / 43.4 (953-3110)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	1790 / 43.8 (1050-3140)	1970 / 41.9 (1260-3860)	2200 / 36.6 (1410-4040)	2340 / 35.5 (1480-3840)	1720 / 49.0 (1000-4130)	1480 / 27.0 (1040-1860)	1900 / 48.9 (814-3450)	1950 / 43.0 (946-3050)
AUC/D	10^{-3}·h/L	24.2 / 43.8 (14.3-42.6)	27.2 / 41.9 (17.2-53.2)	30.5 / 39.8 (19.0-59.7)	32.2 / 38.2 (19.9-57.1)	23.0 / 48.8 (13.4-55.4)	19.9 / 26.6 (14.1-24.9)	26.0 / 49.3 (11.0-46.8)	26.5 / 43.4 (12.7-41.5)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.91 / 39.2 (1.26-3.39)	2.11 / 36.9 (1.40-3.56)	3.00 / 30.1 (2.35-5.69)	3.17 / 27.5 (2.33-5.44)	1.81 / 49.6 (0.953-3.90)	1.85 / 24.8 (1.33-2.38)	2.22 / 51.7 (0.881-4.02)	2.26 / 43.6 (1.01-3.57)
CL/F	L/h	41.4 / 43.8 (23.4-70.1)	36.7/ 41.9 (18.8-58.2)	32.8 / 39.8 (16.7-52.7)	31.1 / 38.2 (17.5-50.1)	43.5 / 48.8 (18.0-74.7)	50.3 / 26.6 (40.1-71.1)	38.5 / 49.3 (21.4-90.6)	37.8 / 43.4 (24.1-78.7)
C_{max}	μg/L	674 / 55.8 (380-1490)	940 / 48.0 (443-1870)	922 / 42.1 (569-1550)	982 / 42.1 (551-1460)	1310 / 49.7 (681-2580)	799 / 65.7 (400-2430)	837 / 46.7 (308-1460)	716 / 57.1 (344-1750)
C_{max}/D	10^{-3}/L	8.99 / 55.8 (5.06-19.8)	12.5 / 48.0 (5.91-24.9)	12.3 / 42.1 (7.59-20.7)	13.1 / 42.1 (7.35-19.5)	17.5 / 49.7 (9.08-34.5)	10.6 / 65.7 (5.34-32.4)	11.2 / 46.7 (4.11-19.5)	9.55 / 57.1 (4.59-23.4)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.709 / 54.5 (0.284-1.39)	0.972 / 48.0 (0.503-1.73)	1.21/ 35.5 (0.654-1.98)	1.29 / 35.1 (0.670-1.86)	1.37 / 52.4 (0.646-3.03)	0.992/ 57.2 (0.494-2.33)	0.953 / 46.6 (0.328-1.32)	0.816 / 51.0 (0.366-1.58)
$t_{1/2}$	h	20.4 / 25.1 (15.3-32.1)	31.3 / 30.6 (18.7-42.9)	24.9 / 45.4 (12.6-49.3)	21.9 / 49.3 (11.4-52.4)	9.66/ 58.2 (4.39-20.5)	11.4 / 45.5 (5.58-19.8)	24.1 / 31.4 (14.1-32.5)	18.7 / 25.0 (13.0-25.2)
t_{max} [a]	h	0.625 (0.500-6.00)	0.500 (0.267-0.750)	0.500 (0.250-1.00)	0.500 (0.500-1.00)	0.375 (0.250-0.750)	1.00 (0.250-3.00)	0.875 (0.500-2.00)	0.750 (0.500-1.00)
V_Z/F	L	1220 / 58.3 (669-3240)	1660 / 44.5 (957-3180)	1180 / 27.8 (798-1770)	982 / 34.8 (654-1720)	606 / 60.4 (207-1270)	828 / 68.0 (328-1760)	1340 / 51.8 (691-2590)	1020 / 42.4 (567-1740)
$\%AE_{ur}$[c]	%	N.C.	N. C.	1.48 ± 1.98 (0.0140-6.24)	1.60 ± 2.11 (0.0657-6.59)	3.69 ± 1.86 (1.53-7.18)	4.39 ± 4.23 (0.398-13.1)	0.372 ± 0.354 (0.122-0.893)[b]	1.03 ± 1.32 (0.141-2.96)[b]
$\%AE_{di}$[c]	%	-	-	0.315 ± 0.155 (0.130-0.583)	0.111 ± 0.0619 (0.0416-0.222)	-	-	-	-
CL_R	L/h	N.C.	N.C.	0.237 / 592 (0.00428-2.46)	0.270 / 316 (0.0175-2.29)	1.43 / 83.0 (0.500-4.83)	1.34 / 124 (0.286-5.28)	0.150 / 207 (0.0422-0.887)[b]	0.251 / 475 (0.0444-2.48)[b]
CL_{di}	L/h	-	-	0.105 / 26.4 (0.0734-0.178)	0.0334 / 34.3 (0.0229-0.0593)	-	-	-	-

[a] median and range, [b] N=4, [c] arithmetic mean ± arithmetic SD (range)

N.C.: not calculated (urine was available for 1 subject only, thus no mean was calculated)

A: Molidustat at start of hemodialysis, B: Molidustat on a hemodialysis-free day

C: Molidustat after start of peritoneal dialysis, D: Molidustat after start of peritoneal dialysis-free period

E1: Molidustat - healthy control for hemodialysis, E2: Molidustat - healthy control for peritoneal dialysis/hemodiafiltration

F: Molidustat at start of hemodiafiltration, G: Molidustat on a hemodiafiltration free day

Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.4/21, 14.4/23, 14.4/25, 14.4/27, 14.4/29

表 2.7.6.18-3 腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg 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〔幾何平均値／%CV（範囲）、PKS、N＝40〕

Parameter	Unit	A N=8	B N=8	C N=8	D N=8	E1 N=8	E2 N=8	F N=8	G N=8
f_u	%	23.4/16.3 (18.7- 30.7)	28.3/9.20 (25.3-32.9)	30.2/16.9 (24.1-42.7)	29.6/15.8 (22.6-39.2)	22.8/5.22 (20.4-24.2)	23.5/8.97 (20.4-26.6)	24.2/13.1 (19.9-30.0)	29.6/12.4 (24.2-34.3)
AUC_u	μg·h/L	424 / 30.0 (296-680)	579 / 40.7 (366-1010)	690 / 49.7 (442-1350)	713 / 47.0 (427-1340)	393 / 44.2 (235-848)	351 / 28.5 (223-484)	472/ 48.8 (210-814)	587 / 45.8 (303-1050)
$AUC_{u,norm}$	kg·h/L	0.446 / 29.6 (0.285-0.636)	0.598 / 39.3 (0.398-1.05)	0.906 / 40.0 (0.592-1.71)	0.937 / 36.1 (0.667-1.70)	0.411 / 45.2 (0.223-0.796)	0.436 / 26.1 (0.271-0.583)	0.537 / 51.5 (0.224-0.932)	0.669 / 47.5 (0.323-1.20)
CL_u/F	L/h	177 / 30.0 (110-253)	130 / 40.7 (74.3-205)	109 / 49.7 (55.6-170)	105 / 47.0 (56.2-176)	191 / 44.2 (88.4-319)	214 / 28.5 (155-336)	159 / 48.8 (92.1-357)	128 / 45.8 (71.5-247)
$C_{max,u}$	μg/L	158 / 50.5 (86.5-327)	266 / 48.8 (112-473)	278 / 47.7 (168-480)	290 / 48.0 (151-522)	299 / 46.9 (159-594)	188 / 70.1 (89.7-634)	203 / 47.5 (78.3-324)	212 / 54.5 (101-424)
$C_{max,u,norm}$	kg/L	0.166 / 52.8 (0.0648-0.306)	0.275 / 51.8 (0.139-0.506)	0.366 / 40.0 (0.194-0.595)	0.381 / 39.7 (0.184-0.607)	0.313 / 49.8 (0.151-0.697)	0.233 / 61.5 (0.111-0.608)	0.231 / 47.5 (0.0833-0.357)	0.241 / 49.7 (0.116-0.401)

A: Molidustat at start of hemodialysis, B: Molidustat on a hemodialysis free day

C: Molidustat after start of peritoneal dialysis, D: Molidustat after start of peritoneal dialysis-free period

E1: Molidustat - healthy control for hemodialysis, E2: Molidustat - healthy control for peritoneal dialysis/hemodiafiltration

F: Molidustat at start of hemodiafiltration, G: Molidustat on a hemodiafiltration-free day

Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.4/23, 14.4/31

2.7.6.18.2.2.2.2 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 75mg を単回経口投与したときの血漿中、尿中及び透析液中濃度から求めた M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.18-4 に示す。

モリデュスタット投与後の M-1 の t_{max}（中央値）は、腎機能障害患者では投与 4.00～8.00 時間後にみられ、一方、健康被験者では 1.52～2.00 時間であった。腎機能障害患者においても M-1 の生成は、速やかであったが、M-1 の血漿中濃度が高値を維持したため、最高濃度への到達時間は遅くなった。

モリデュスタットを単回投与したときの M-1 の C_{max}（幾何平均値）は、健康被験者（1,650 及び 1,380μg/L）に比べ腎機能障害患者では高値を示した（2,210～4,800μg/L）。透析患者で比較すると M-1 の C_{max} は、透析（血液透析又は血液ろ過透析）日投与に比べ非透析日投与で高値を示した。血液透析患者の非透析日投与で 4,730μg/L、透析日投与で 2,290μg/L であり、血液ろ過透析患者では、非透析日投与で 4,800μg/L、透析日投与で 2,210μg/L であった。腹膜透析の場合の C_{max} は、透析施行の有無に影響されなかった。

M-1 の AUC は、透析（血液透析又は血液ろ過透析）日投与に比べ、非透析日投与では高値を示した。血液透析患者の非透析日投与で 158,000μg·h/L、透析日投与で 106,000μg·h/L であり、血液ろ過透析患者では、非透析日投与で 209,000μg·h/L、透析日投与で 118,000μg·h/L であった。腹膜透析の場合は、透析時投与と非透析時投与で M-1 の AUC に違いはなかった（132,000 及び 134,000μg·h/L）。一方、健康被験者での M-1 の AUC は、腎機能障害患者と比べて低値であった（8,500 及び 8,030μg·h/L）。

血漿中 M-1 は、健康被験者では 9.65 及び 9.63 時間の $t_{1/2}$ で消失するのに対し、透析患者では 15.0～26.0 時間の $t_{1/2}$ で消失した。腹膜透析及び血液ろ過透析の場合は、投与のタイミング（透析日投与及び非透析日投与）は M-1 の $t_{1/2}$ に影響を及ぼさなかった（腹膜透析：透析時及び非透析時投与それぞれ 26.0 及び 24.6 時間、血液ろ過透析：透析日及び非透析日投与それぞれ 16.1 及び 16.3 時間）。血液透析患者において、透析日に投与したときの $t_{1/2}$（15.0 時間）は、非透析日投与（25.7 時間）と比べ短縮した。

M-1 の $\%A_{E,ur}$ は、採尿可能であった被験者（腹膜透析患者 8 例、血液ろ過透析患者 4 例、健康被験者全例及び血液透析患者 1 例）で算出した。モリデュスタット 75mg 単回投与により、投与後 48 時間までに健康被験者では M-1 として尿中に 58.6%及び 49.3%が排泄された。腹膜透析患者では、$\%A_{E,ur}$ は低値を示し、透析時投与で 29.3%、非透析時投与で 29.2%であった。血液ろ過透析患者では、透析日投与で 15.9%と低値を示したが、非透析日投与では 41.2%で、健康被験者とほぼ等しい値を示した。

腹膜透析患者での透析液中 M-1 量は、透析時投与で 15.9%、非透析時投与で 15.6%であった。

M-1 の CL_R（幾何平均値）は、健康被験者で 8.04～6.78L/h で、腎機能障害患者では 0.31L/h 未満であった。腹膜透析患者での CL_{di} は、透析時投与で 0.176L/h、非透析時投与で 0.165L/h であった。

表 2.7.6.18-4 腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 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＝40〕

Parameter	Unit	A N=8	B N=8	C N=8	D N=8	E1 N=8	E2 N=8	F N=8	G N=8
AUC	μg·h/L	106000 / 54.9 (52500-257000)[c]	158000 / 39.5 (91400-249000)[c]	132000 / 77.1 (40700-302000)	134000 / 81.7 (39800-332000)	8500 / 12.8 (6400-9560)	8030 / 30.8 (4120-10600)	118000 / 54.0 (50900-214000)	209000 / 53.5 (97400-355000)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	92300 / 62.4 (41200-253000)	144000 / 34.5 (90300-239000)	120000 / 68.1 (40300-243000)	122000 / 70.7 (39600-252000)	8490 / 12.8 (6400-9540)	8010 / 30.9 (4090-10600)	112000 / 51.0 (50700-204000)	201000 / 50.7 (96400-335000)
AUC/D	10^{-3}·h/L	906 / 54.9 (448-2190)[c]	1350 / 39.5 (781-2130)[c]	1130 / 77.1 (348-2580)	1150 / 81.7 (340-2830)	72.7 / 12.8 (54.7-81.7)	68.6 / 30.8 (35.2-90.6)	1010 / 54.0 (435-1830)	1790 / 53.5 (832-3040)
AUC_{norm}	kg·h/L	69.8 / 46.0 (40.0-123)[c]	102 / 28.7 (67.6-155)[c]	112 / 67.3 (40.8-225)	113 / 71.6 (39.9-270)	5.70 / 14.0 (4.55-6.84)	6.39 / 29.1 (3.21-7.96)	85.9 / 64.4 (29.4-159)	153 / 60.3 (66.4-261)
CL/F	L/h	1.10 / 54.9 (0.456-2.23)[c]	0.740 / 39.5 (0.471-1.28)[c]	0.883 / 77.1 (0.387-2.87)	0.872 / 81.7 (0.353-2.94)	13.8 / 12.8 (12.2-18.3)	14.6 / 30.8 (11.0-28.4)	0.994 / 54.0 (0.547-2.30)	0.560 / 53.5 (0.329-1.20)
C_{max}	μg/L	2290 / 44.7 (1210-4970)	4730 / 24.3 (3610-6710)	3530 / 31.1 (2110-4690)	3560 / 36.0 (2080-5510)	1650 / 13.7 (1300-1860)	1380 / 30.4 (839-2210)	2210 / 18.6 (1760-2870)	4800 / 18.9 (3660-6890)
C_{max}/D	10^{-3}/L	19.6 / 44.7 (10.3-42.5)	40.4 / 24.3 (30.9-57.4)	30.2 / 31.1 (18.1-40.0)	30.4 / 36.0 (17.8-47.1)	14.1 / 13.7 (11.1-15.9)	11.8 / 30.4 (7.17-18.9)	18.9 / 18.6 (15.1-24.6)	41.1 / 18.9 (31.2-58.9)
$C_{max,norm}$	kg/L	1.54 / 39.1 (0.967-2.39)	3.13 / 9.10 (2.82-3.73)	2.97 / 23.4 (2.12-4.16)	3.00 / 27.8 (2.08-4.22)	1.10 / 14.3 (0.928-1.36)	1.10 / 26.2 (0.655-1.44)	1.61 / 24.5 (1.02-2.11)	3.51 / 23.4 (2.49-5.06)
$t_{1/2}$	h	15.0 / 22.0 (12.2-19.6)[c]	25.7 / 37.0 (16.7-48.8)[c]	26.0 / 32.7 (15.7-40.5)	24.6 / 43.3 (13.8-50.8)	9.65 / 72.2 (4.48-30.8)	9.63 / 49.8 (4.95-19.7)	16.1 / 25.4 (9.96-22.0)	16.3 / 29.8 (10.2-21.9)
t_{max} [a]	h	7.08 (2.00-12.2)	8.00 (4.00-12.0)	4.00 (4.00-8.02)	6.00 (4.00-6.00)	1.52 (1.00-2.00)	2.00 (1.48-4.00)	8.00 (1.50-24.0)	6.00 (2.00-24.0)
$\%AE_{ur}$[b]	%	N.C.	N.C.	29.3 ± 17.9 (1.18-55.9)	29.2 ± 18.4 (0.503-62.7)	58.6 ± 6.90 (42.7-63.5)	49.3 ± 15.7 (18.2-63.1)	15. 9 ± 10.3 (4.24-26.2)[d]	41.2 ± 30.0 (9.46-74.9)[d]
$\%AE_{di}$[b]	%	-	-	15.9 ± 7.97 (6.84-31.5)	15.6 ± 9.11 (5.52-34.7)	-	-	-	-
CL_R	L/h	N.C.	N.C.	0.242 / 394 (0.00837-1.77)	0.219 / 634 (0.00327-1.99)	8.04 / 8.06 (7.11-9.03)	6.78 / 17.3 (5.21-8.82)	0.240 / 154 (0.0581-0.679)[d]	0.308 / 176 (0.0611-0.766)[d]
CL_{di}	L/h	-	-	0.176 / 20.1 (0.123-0.224)	0.165 / 19.3 (0.122-0.226)	-	-	-	-

[a] median and range, [b] arithmetic mean ± arithmetic SD(range), [c] N=7, [d] N=4

N.C.: not calculated (Urine was available for 1 subject only, thus no mean was calculated.)

A: Molidustat at start of hemodialysis, B: Molidustat on a hemodialysis free day

C: Molidustat after start of peritoneal dialysis, D: Molidustat after start of peritoneal dialysis-free period

E1: Molidustat - healthy control for hemodialysis, E2: Molidustat - healthy control for peritoneal dialysis/hemodiafiltration

F: Molidustat at start of hemodiafiltration, G: Molidustat on a hemodiafiltration-free day

Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.4/22, 14.4/24, 14.4/26, 14.4/28, 14.4/30

2.7.6.18.2.2.3 統計学的評価

2.7.6.18.2.2.3.1 健康被験者とのモリデュスタットの薬物動態パラメータの比較

透析患者及び健康被験者を比較した、モリデュスタット及び非結合型モリデュスタットの薬物動態パラメータの比の点推定値とその両側 90%CI を表 2.7.6.18-5 及び表 2.7.6.18-6 に示す。

表 2.7.6.18-5 透析患者と健康被験者を比較した、モリデュスタットの薬物動態パラメータの比の点推定値及びその 90%CI（PKS、N＝40）

Parameter	Unit	Geom. %CV	Ratio of treatments	Point estimate (LS-mean)	90 % CI	
					Lower limit	Upper limit
AUC	µg·h/L	44.88	A / E1	1.0498	0.7262	1.5177
			B / E1	1.1838	0.8189	1.7114
		35.25	C / E2	1.5322	1.1414	2.0569
			D / E2	1.6185	1.2057	2.1727
		40.61	F / E2	1.3064	0.9334	1.8284
			G / E2	1.3306	0.9507	1.8623
AUC_{norm}	kg·h/L	42.17	A / E1	1.0562	0.7457	1.4959
			B / E1	1.1699	0.8260	1.6570
		27.52	C / E2	1.6206	1.2844	2.0448
			D / E2	1.7118	1.3567	2.1599
		41.19	F / E2	1.1978	0.8520	1.6839
			G / E2	1.2200	0.8679	1.7152
C_{max}	µg/L	51.27	A / E1	0.5138	0.3391	0.7786
			B / E1	0.7166	0.4729	1.0859
		50.64	C / E2	1.1543	0.7652	1.7413
			D / E2	1.2301	0.8155	1.8556
		56.78	F / E2	1.0478	0.6649	1.6511
			G / E2	0.8971	0.5693	1.4137
$C_{max,norm}$	kg/L	51.67	A / E1	0.5170	0.3402	0.7856
			B / E1	0.7082	0.4660	1.0762
		43.41	C / E2	1.2209	0.8539	1.7455
			D / E2	1.3010	0.9100	1.8601
		51.70	F / E2	0.9607	0.6320	1.4603
			G / E2	0.8225	0.5411	1.2503

95% PI is provided in 5.3.3.3.4 PH-39232/Section 14.

A: Molidustat at start of hemodialysis, B: Molidustat on a hemodialysis-free day

C: Molidustat after start of peritoneal dialysis, D: Molidustat after start of peritoneal dialysis-free period

E1: Molidustat - healthy control for hemodialysis, E2: Molidustat - healthy control for perioneal dialysis/hemodiafiltration

F: Molidustat at start of hemodiafiltration, G: Molidustat on a hemodiafiltration-free day

Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.4/32 - 14.4/43

表 2.7.6.18-6 透析患者と健康被験者を比較した、非結合型モリデュスタットの薬物動態パラメータの比の点推定値及びその 90%CI（PKS、N＝40）

Parameter	Unit	Geom. %CV	Ratio of treatments	Point estimate (LS-mean)	90 % CI	
					Lower limit	Upper limit
AUC_u	µg·h/L	38.65	A / E1	1.0780	0.7820	1.4862
			B / E1	1.4713	1.0673	2.0284
		42.53	C / E2	1.9665	1.3846	2.7929
			D / E2	2.0339	1.4321	2.8886
		41.79	F / E2	1.3446	0.9521	1.8988
			G / E2	1.6744	1.1856	2.3646
$AUC_{u,norm}$	kg·h/L	38.45	A / E1	1.0846	0.7880	1.4929
			B / E1	1.4541	1.0564	2.0014
		34.46	C / E2	2.0799	1.5591	2.7746
			D / E2	2.1511	1.6125	2.8697
		42.76	F / E2	1.2328	0.8665	1.7540
			G / E2	1.5352	1.0790	2.1842
$C_{max,u}$	µg/L	48.75	A / E1	0.5276	0.3547	0.7850
			B / E1	0.8907	0.5987	1.3251
		55.77	C / E2	1.4815	0.9468	2.3182
			D / E2	1.5458	0.9879	2.4188
		57.74	F / E2	1.0784	0.6797	1.7108
			G / E2	1.1288	0.7115	1.7909
$C_{max,u,norm}$	kg/L	51.46	A / E1	0.5309	0.3498	0.8055
			B / E1	0.8802	0.5801	1.3356
		47.73	C / E2	1.5669	1.0612	2.3137
			D / E2	1.6349	1.1072	2.4141
		53.07	F / E2	0.9888	0.6441	1.5179
			G / E2	1.0350	0.6742	1.5889
f_u	%	11.22	A / E1	1.0269	0.9327	1.1306
			B / E1	1.2429	1.1289	1.3684
		14.31	C / E2	1.2834	1.1354	1.4507
			D / E2	1.2566	1.1117	1.4204
		11.63	F / E2	1.0292	0.9315	1.1372
			G / E2	1.2583	1.1389	1.3903

95% PI is provided in 5.3.3.3.4 PH-39232/Section 14.

A: Molidustat at start of hemodialysis, B: Molidustat on a hemodialysis-free day

C: Molidustat after start of peritoneal dialysis, D: Molidustat after start of peritoneal dialysis-free period

E1: Molidustat - healthy control for hemodialysis, E2: Molidustat - healthy control for peritoneal dialysis/hemodiafiltration

F: Molidustat at start of hemodiafiltration, G: Molidustat on a hemodiafiltration-free day

Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.4/44-58

血液透析

血液透析患者の C_{max} は対照とした健康被験者（E1）に比べ透析日投与（Treatment A）で48.6%、非透析日投与（Treatment B）で28.3%低値を示した。AUC は、健康被験者（E1）に比べ、透析日投与で4.98%、非透析日投与で18.4%高値を示した。AUC_u は、健康被験者（E1）に比べ、透析日投与（Treatment A）で7.80%、非透析日投与（Treatment B）で47.1%高値を示した。これに対し $C_{max,u}$ は、透析日投与で47.2%、及び非透析日投与で10.9%低値を示した。

腹膜透析

腹膜透析患者における AUC 及び C_{max} は、対照とした健康被験者（E2）に比べそれぞれ 53.2%及び 15.4%（Treatment C）並びに 61.9%及び 23.0%（Treatment D）高値を示した。透析患者での非結合型濃度の AUC_u は対照とした健康被験者（E2）に比べ、透析時投与及び非透析時投与で、それぞれ 96.7%及び 103%高値を示し、$C_{max,u}$ はそれぞれ 48.2%及び 54.6%高値を示した。

血液ろ過透析

血液ろ過透析患者では、モリデュスタットの血漿中濃度は、対照とした健康被験者（E2）に比べ、概ね高値を示した。透析患者での AUC は対照とした健康被験者（E2）に比べ、透析日投与（Treatment F）で 30.6%、非透析日投与（Treatment G）で 33.1%高かった。C_{max} は健康被験者（E2）と同様であった。透析患者での AUC_u は健康被験者（E2）に比べ、透析日投与（Treatment F）で 34.5%、非透析日投与（Treatment G）で 67.4%高かった。$C_{max,u}$ は、透析日投与で 7.84%、非透析日投与で 12.9%高かった。

2.7.6.18.2.2.3.2 異なる投与タイミング（透析日投与又は非透析日投与）でのモリデュスタットの薬物動態パラメータの比較

透析日投与と非透析日投与後のモリデュスタットの薬物動態パラメータ AUC、C_{max}、AUC_u 及び $C_{max,u}$ の比の点推定値とその両側 90%CI を表 2.7.6.18-7 に示す。腹膜透析患者の場合は、投与タイミング（透析時投与又は非透析時投与）で f_u に臨床的に意味のある違いがみられなかったので、AUC 及び C_{max} のみを示す。

表 2.7.6.18-7 透析日投与と非透析日投与で比較したモリデュスタットの AUC 及び C_{max} の比の点推定値とその 90%CI（PKS、N＝24）

Parameter	Unit	Geom %CV	Ratio of treatments	Point estimate (LS-mean)	90 % CI	
					Lower limit	Upper limit
AUC	μg·h/L	8.02	A / B	0.8868	0.8220	0.9566
		5.17	C / D	0.9467	0.9015	0.9942
		27.40	F / G	0.9818	0.7609	1.2668
C_{max}	μg/L	32.57	A / B	0.7170	0.5308	0.9686
		35.35	C / D	0.9384	0.6780	1.2988
		26.57	F / G	1.1680	0.9120	1.4958
AUC_u	μg·h/L	10.85	A / B	0.7327	0.6613	0.8117
		27.07	F / G	0.8030	0.6242	1.0331
$C_{max,u}$	μg/L	37.36	A / B	0.5924	0.4207	0.8343
		29.40	F / G	0.9553	0.7273	1.2548

95% PI is provided in 5.3.3.3.4 PH-39232/Section 14.

A: Molidustat at start of hemodialysis, B: Molidustat on a hemodialysis-free day

C: Molidustat after start of peritoneal dialysis, D: Molidustat after start of peritoneal dialysis-free period

F: Molidustat at start of hemodiafiltration, G: Molidustat on a hemodiafiltration-free day

Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.4/71-80

血液透析日投与と非透析日投与後の AUC 及び Cmax の比の点推定値（Treatment A/Treatment B）は 0.887（90%CI：0.8220－0.9566）及び 0.717（90%CI：0.5308－0.9686）で、非血液透析日投与に比べ、透析日投与でわずかに小さくなった。非結合型濃度について比べると、それぞれ 0.733（90%CI：0.6613－0.8117）及び 0.592（90%CI：0.4207－0.8343）とその差は大きくなった。腹膜透析の場合は、AUC 及び C_{max} の比の点推定値（Treatment C/Treatment D）はそ

れぞれ 0.95 及び 0.94 で、投与のタイミング（透析時投与及び非透析時投与）に影響されなかった。血液ろ過透析患者で比較（Treatment F/Treatment G）した場合、AUC 及び C_{max} の比の点推定値は 0.98 及び 1.17 と投与のタイミング（透析日投与及び非透析日投与）による違いはなかった。非結合型濃度について比べると、AUC_u の比の点推定値は 0.80 と低値を示したが、$C_{max,u}$ の比の点推定値は 0.96 であった。

2.7.6.18.2.2.3.3 健康被験者との M-1 の薬物動態パラメータの比較

透析患者及び健康被験者を比較した M-1 の薬物動態パラメータの比の点推定値とその両側 90%CI を表 2.7.6.18-8 に示す。

表 2.7.6.18-8 透析患者及び健康被験者での M-1 の薬物動態パラメータの比の点推定値及びその両側 90%CI（PKS、N=40）

Parameter	Unit	Geom %CV	Ratio of treatments	Point estimate (LS-mean)	90 % CI	
					Lower limit	Upper limit
AUC	μg·h/L	38.02	A / E1	12.4608	8.9688	17.3125
			B / E1	18.5875	13.3785	25.8246
		65.42	C / E2	16.4911	9.8681	27.5590
			D / E2	16.7168	10.0032	27.9362
		46.99	F / E2	14.6552	9.9791	21.5225
			G / E2	26.0383	17.7301	38.2397
AUC_{norm}	kg·h/L	31.16	A / E1	12.2373	9.3194	16.0689
			B / E1	17.8845	13.6201	23.4842
		57.93	C / E2	17.4416	10.9795	27.7070
			D / E2	17.6803	11.1298	28.0862
		52.83	F / E2	13.4372	8.7687	20.5911
			G / E2	23.8742	15.5797	36.5848
C_{max}	μg/L	29.95	A / E1	1.3893	1.0797	1.7877
			B / E1	2.8709	2.2311	3.6942
		32.56	C / E2	2.5613	1.9491	3.3658
			D / E2	2.5828	1.9654	3.3940
		23.21	F / E2	1.5997	1.3135	1.9481
			G / E2	3.4827	2.8598	4.2414
$C_{max,norm}$	kg/L	24.20	A / E1	1.3978	1.1384	1.7162
			B / E1	2.8371	2.3107	3.4835
		25.86	C / E2	2.7090	2.1763	3.3719
			D / E2	2.7316	2.1946	3.4002
		24.72	F / E2	1.4667	1.1894	1.8087
			G / E2	3.1933	2.5895	3.9378

95% PI is provided in 5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.4/59 - 14.4/70.

A: Molidustat at start of hemodialysis, B: Molidustat on a hemodialysis-free day

C: Molidustat after start of peritoneal dialysis, D: Molidustat after start of peritoneal dialysis-free period

E1: Molidustat - healthy control for hemodialysis, E2: Molidustat - healthy control for peritoneal dialysis/hemodiafiltration

F: Molidustat at start of hemodiafiltration, G: Molidustat on a hemodiafiltration- free day

Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.4/59-70

ANOVA により得られた比の点推定値及びその 90%CI から M-1 の薬物動態は腎機能障害により影響を受けることが示唆された。

血液透析患者及び血液ろ過透析患者の AUC について、健康被験者の AUC に対する比の点推定値は、それぞれ透析日投与で 12.5 及び 14.7、非透析日投与で 18.6 及び 26.0 と、透析日投与に比べ非透析日投与のほうが大きくなったが、腹膜透析ではそれぞれ 16.5 及び 16.7 と同様であった。

透析患者の M-1 の C_{max} についても、健康被験者の C_{max} に対する比の 90%CI 値のすべてが 1 より大きく、腎機能障害により影響を受けることが示唆され、比の点推定値は、透析日投与時では 1.39～2.56、非透析日投与時では 2.58～3.48 であった。

以上より、M-1 の薬物動態パラメータ（AUC、AUC_{norm}、C_{max} 及び $C_{max,norm}$）は、透析方法に関わりなく、健康被験者と比べて透析患者で高値であった。血液透析患者及び血液ろ過透析患者において、非透析日投与の M-1 曝露量と比べて、透析日投与では低値であった。また、血液透析患者及び血液ろ過透析患者における透析日投与での M-1 曝露量は腹膜透析患者と比べても低値であった。

2.7.6.18.2.2.3.4 異なる投与タイミング（透析日投与又は非透析日投与）での M-1 の薬物動態パラメータの比較

透析日投与と非透析日投与後の M-1 の AUC 及び C_{max} の比の点推定値及びその 90%CI を表 2.7.6.18-9 に示す。

透析日に投与した場合、血液透析患者及び血液ろ過透析患者での M-1 の AUC 及び C_{max} は、非透析日投与に比べ低下した。一方、腹膜透析の場合には、投与のタイミング（透析時投与又は非透析時投与）は、M-1 曝露量に影響しなかった。

表 2.7.6.18-9 透析日投与と非透析日投与で比較した M-1 の AUC 及び Cmax の比の点推定値及びその 90%CI（PKS、N＝24）

Parameter	Unit	Geom %CV	Ratio of treatments	Point estimate (LS-mean)	90 % CI	
					Lower limit	Upper limit
AUC	µg·h/L	24.18	A / B	0.6704	0.5233	0.8587
		5.70	C / D	0.9865	0.9347	1.0412
		23.21	F / G	0.5628	0.4531	0.6992
C_{max}	µg/L	25.19	A / B	0.4839	0.3826	0.6121
		5.16	C / D	0.9917	0.9444	1.0414
		13.86	F / G	0.4593	0.4030	0.5235

95% PI is provided in 5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.4/81 - 14.4/83.

A: Molidustat at start of hemodialysis, B: Molidustat on a hemodialysis-free day

C: Molidustat after start of peritoneal dialysis, D: Molidustat after start of peritoneal dialysis-free period

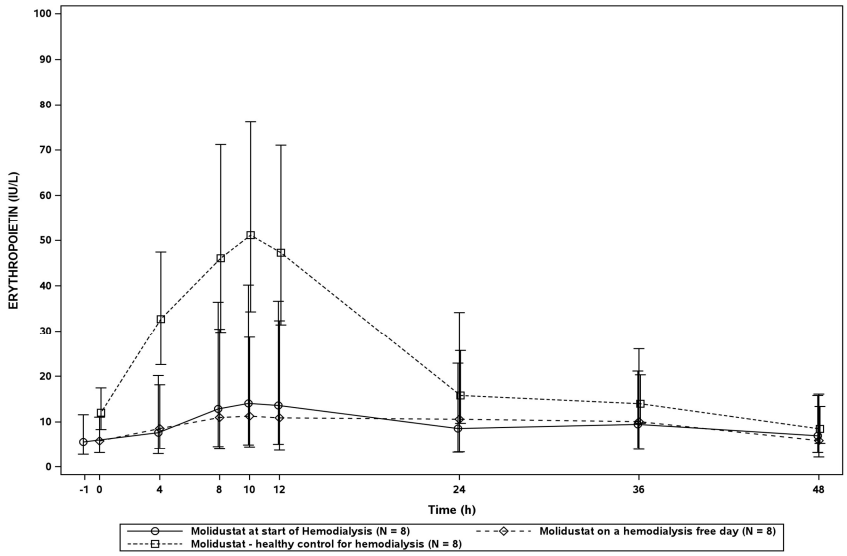
F: Molidustat at start of hemodiafiltration, G: Molidustat on a hemodiafiltration-free day

Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.4/81-86

2.7.6.18.2.3 薬力学的作用の結果

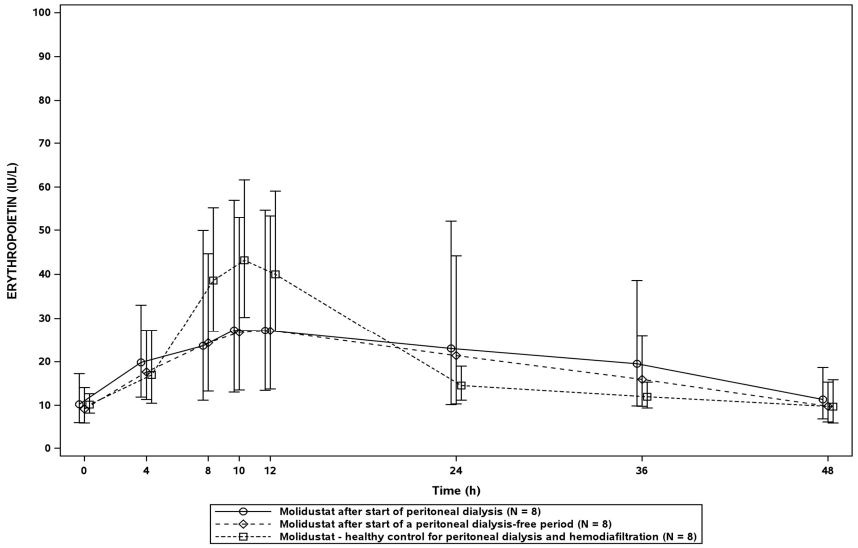
2.7.6.18.2.3.1 血清中エリスロポエチンの濃度推移

透析施行中の腎機能障害被験者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg を単回経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移を図 2.7.6.18-7、図 2.7.6.18-8 及び図 2.7.6.18-9 に、薬力学パラメータを表 2.7.6.18-10 に示す。



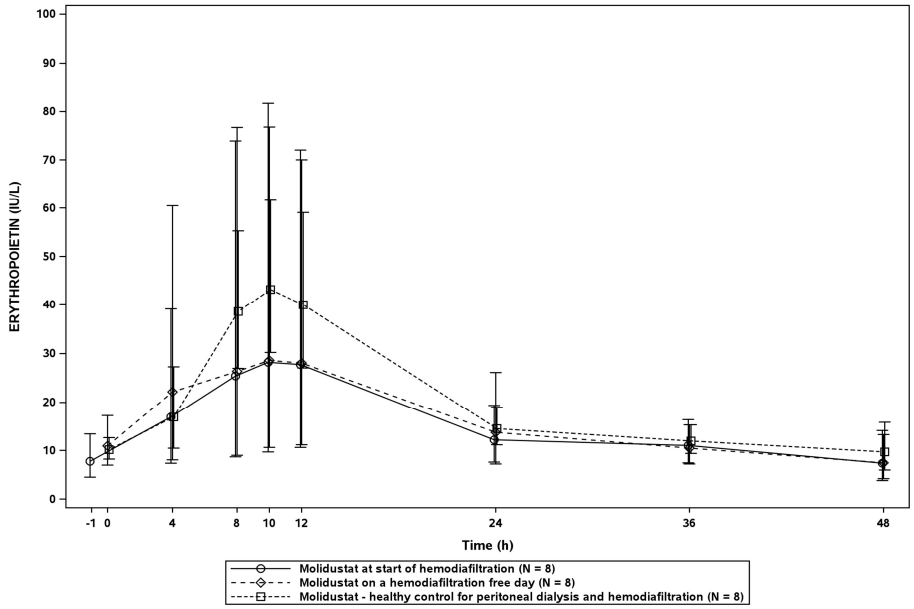
Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Figure 14.2/1

図 2.7.6.18-7 血液透析施行中の腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg 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＝8）



Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Figure 14.2/1

図 2.7.6.18-8 腹膜透析施行中の腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg 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＝8）



Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Figure 14.2/1

図 2.7.6.18-9 血液ろ過透析施行中の腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg 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＝8）

血清中 EPO のベースライン値（幾何平均値）は、血液透析患者で 5.61IU/L（A）及び 5.85IU/L（B）、腹膜透析患者で 10.26IU/L（C）及び 9.16IU/L（D）、血液ろ過透析患者で 7.77IU/L（F）及び 10.97IU/L（G）で、健康被験者では 12.03IU/L（E1）及び 10.22IU/L（E2）であった。被験者間変動（幾何 CV）は、血液透析患者で最も大きく 82.6%、腹膜透析患者で 55.7%、血液ろ過透析患者で 59.3%であった。一方、健康被験者では、38.6%（E1）及び 21.8%（E2）と小さかった。

すべての投与群においてモリデュスタット投与により血清中 EPO は上昇し、健康被験者での最高値は投与 10 時間後、透析患者では投与 10～12 時間後にみられた。投与 48 時間後には、血清中 EPO 濃度はすべての投与群において投与前値まで低下した。

血清中 EPO 濃度の上昇（ベースライン値からの差）は、投与群により異なっていた。ベースライン値と比べて最も高い上昇を示したのは健康被験者で、ベースライン値からの差により算出した C_{max}（算術平均値）は、41.7IU/L（E1）及び 35.5IU/L（E2）であった。透析患者では概して上昇の程度は小さかったが、血液透析患者でのベースライン値からの差により算出した C_{max} が最小であった〔C_{max}:16.5IU/L（A）及び 16.1IU/L（B）〕。血液ろ過透析患者でのベースライン値からの差により算出した C_{max} は、非透析日投与で 16.2IU/L（G）、透析日投与で 42.6IU/L（F）であった。腹膜透析患者では透析時投与又は非透析時投与でのベースライン値からの差により算出した C_{max} は同程度であった（27.3 及び 29.6IU/L）。

血清中 EPO 濃度の投与群間差は、絶対値で比較した場合とベースライン値との比で比較した場合で同様の結果が得られた。

血清中 EPO の AUC(0-24)（幾何平均値）が最も高かったのは健康被験者で、832IU･h/L（E1）及び 669IU･h/L（E2）であった。血液透析患者での AUC(0-24)が最も小さく、266IU･h/L（A）及び 247IU･h/L（B）であった。血液ろ過透析患者と腹膜透析患者は、健康被験者と血液透析患者の間であった（433～579IU･h/L）。ベースライン値からの差により算出した AUC(0-24)も同様の結果であった。

表 2.7.6.18-10 透析施行中の腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg 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＝40）

Parameter		N	Geometric mean / %CV	Arithmetic mean ± SD	Range
C_{max}	Absolute concentration (IU/L)				
	A	8	16.5 / 112	23.6 ± 21.9	4.70-60.6
	B	8	14.9 / 127	23.1 ± 24.6	4.10-76.3
	C	8	28.8 / 80.2	38.8 ± 43.1	16.3-144
	D	7	30.3 / 77.4	39.6 ± 40.5	15.9-131
	E1	8	51.3 / 41.6	54.5 ± 18.1	22.6-76.6
	E2	8	43.3 / 37.0	45.9 ± 17.5	31.3-75.7
	F	8	32.5 / 130	51.7 ± 58.8	11.5-186
	G	7	23.4 / 70.2	28.1 ± 20.2	12.1-68.5
	Difference-to-baseline (IU/L)				
	A	8	-	16.5 ± 17.4	1.80-44.9
	B	8	-	16.1 ± 21.5	0.00-65.3
	C	8	-	27.3 ± 38.1	3.20-120
	D	7	-	29.6 ± 36.3	10.4-111
	E1	8	-	41.7 ± 16.3	16.1-66.4
	E2	8	-	35.5 ± 18.5	18.6-67.6
	F	8	-	42.6 ± 59.2	6.80-181
	G	7	-	16.2 ± 15.8	4.50-49.3
	Ratio-to-baseline				
	A	8	2.94 / 57.4	3.37 ± 2.11	1.62-7.74
	B	8	2.55 / 62.4	2.95 ± 1.81	1.00-6.94
	C	8	2.81 / 52.2	3.11 ± 1.50	1.20-6.00
	D	7	3.31 / 41.3	3.56 ± 1.61	2.07-6.80
	E1	8	4.26 / 35.6	4.50 ± 1.67	2.80-7.85
	E2	8	4.23 / 50.7	4.69 ± 2.35	2.47-9.35
	F	8	4.19 / 134	7.75 ± 12.1	1.99-37.2
	G	7	2.13 / 29.0	2.21 ± 0.692	1.59- 3.57
AUC(0-24)	Absolute concentration (IU/L･h)				
	A	8	266 / 119	388 ± 360	65.1-956
	B	8	247 / 130	382 ± 392	63.9-1142
	C	8	564 / 78.6	747 ± 789	305-2666
	D	7	579 / 71.0	723 ± 658	313-2193
	E1	8	832 / 41.1	883 ± 293	364-1322
	E2	8	669 / 33.0	702 ± 240	507-1085
	F	8	519 / 103	721 ± 668	204-2159
	G	7	433 / 69.5	520 ± 377	225-1295

表 2.7.6.18-10 透析施行中の腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg 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＝40）（続き）

Parameter		N	Geometric mean / %CV	Arithmetic mean ± SD	Range
AUC(0-24)	Difference-to-baseline (IU/L·h)				
	A	8	85.3 / 710	219 ± 252	1.20-693
	B	8	N.C. / N.C.	223 ± 302	0.00-878
	C	8	262 / 151	470 ± 669	46.8-2090
	D	7	339 / 97.7	484 ± 559	130-1732
	E1	8	526 / 51.8	577 ± 239	208-929
	E2	8	394 / 60.8	453 ± 261	219- 890
	F	8	266 / 170	505 ± 670	81.8-2039
	G	7	155 / 114	234 ± 273	52.3-834
AUC(0-t_{last})	Absolute concentration (IU/L·h)				
	A	8	462 / 107	653 ± 600	152-1716
	B	8	439 / 126	688 ± 742	143-2167
	C	8	1014 / 77.8	1326 ± 1347	544-4588
	D	7	1013 / 63.6	1204 ± 918	545-3217
	E1	8	1154 / 39.6	1221 ± 396	515-1886
	E2	8	972 / 28.1	1005 ± 284	724-1447
	F	8	802 / 79.1	999 ± 733	372-2435
	G	7	695 / 60.7	805 ± 520	343-1882
	Difference-to-baseline (IU/L·h)				
	A	8	172 / 200	327 ± 409	19.8-1229
	B	8	N.C. / N.C.	391 ± 557	0.00-1639
	C	8	406 / 181	772 ± 1104	50.7-3436
	D	7	528 / 100	728 ± 723	161-2299
	E1	8	566 / 55.0	626 ± 266	216-979
	E2	8	455 / 69.0	535 ± 309	219-1058
	F	8	330 / 153	579 ± 716	82.2-2196
	G	7	185 / 107	272 ± 312	82.5-960
t_{max} (h)		N	Median	Range	
	A	8	11.0	4.03-36.2	
	B	8	17.4	-0.17-36.0	
	C	8	10.0	4.00-24.1	
	D	7	12.0	4.00-23.8	
	E1	8	10.0	7.73-10.2	
	E2	8	9.98	8.00-12.1	
	F	8	10.0	4.00-12.0	
	G	7	10.0	4.00-24.0	

A: Molidustat at start of hemodialysis, B: Molidustat on a hemodialysis-free day

C: Molidustat after start of peritoneal dialysis, D: Molidustat after start of peritoneal dialysis-free period

E1: Molidustat - healthy control for hemodialysis, E2: Molidustat - healthy control for peritoneal dialysis/hemodiafiltration

F: Molidustat at start of hemodiafiltration, G: Molidustat on a hemodiafiltration free day

Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.2/4, 14.2/5, 14.2/6, 14.2/7

透析施行中の腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg を単回経口投与したときの血清中 EPO の C_{max}、AUC(0-24)及び AUC(0-t_{last})の比の点推定値とその 90％CI を表 2.7.6.18-に示す。

血液透析患者では、健康被験者に比べ血清中 EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)は約 70％低値を示した。血液透析患者の透析日投与及び非透析日投与で C_{max} は、健康被験者に比べそれぞれ 68％及び

71%低値を示した。血液ろ過透析患者の透析日投与及び非透析日投与での C_{max} の低下は、健康被験者に比べそれぞれ 25%及び 46%であった。血液ろ過透析患者の透析日投与及び非透析日投与での AUC(0-24)の低下は、それぞれ 23%及び 35%であった。腹膜透析患者では、健康被験者に比べ C_{max} 及び AUC(0-24)は、それぞれ約 30%及び約 15%低値を示した。腹膜透析患者の透析時投与及び非透析時投与で C_{max} は、健康被験者に比べそれぞれ 33%及び 30%低値を示した。腹膜透析患者の透析時投与及び非透析時投与での AUC(0-24)の低下は、健康被験者に比べそれぞれ 16%及び 14%であった。

AUC(0-t_{last})についても、概して同様の成績が得られた。しかし、腹膜透析患者と健康被験者との差は更に小さくなった（腹膜透析患者で 4%高値）。血液透析患者での AUC(0-t_{last})は、約 60%低値を示した。血液ろ過透析患者での AUC(0-t_{last})は、透析日投与と非透析日投与で、それぞれ 17%及び 28%低値を示した。

表 2.7.6.18-11 透析施行中の腎機能障害被験者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg を単回経口投与したときの血清中 EPO の C_{max}、AUC(0-24)及び AUC(0-t_{last})の比の点推定値とその 90%CI（PDS、N＝40）

Parameter		Geom %CV	Ratio of treatments	Point estimate (LS-mean)	90 % CI	
					Lower limit	Upper limit
C_{max}	Absolute concentration (IU/L)	95.11	A / E1	0.3215	0.1612	0.6414
			B / E1	0.2910	0.1459	0.5805
		65.77	C / E2	0.6659	0.3971	1.1167
			D / E2	0.7012	0.4106	1.1975
		81.68	F / E2	0.7519	0.4059	1.3928
			G / E2	0.5405	0.2855	1.0231
		34.58	A / B	1.1049	0.8037	1.5191
		8.33	C / D	1.0034	0.9204	1.0939
		31.36	F / G	1.0844	0.7889	1.4906
	Ratio-to-baseline	52.59	A / E1	0.6891	0.4504	1.0542
			B / E1	0.5982	0.3910	0.9152
		48.57	C / E2	0.6628	0.4457	0.9857
			D / E2	0.7821	0.5187	1.1795
		76.80	F / E2	0.9886	0.5496	1.7783
			G / E2	0.5034	0.2741	0.9244
		62.24	A / B	1.1518	0.6698	1.9806
		12.10	C / D	0.8032	0.7087	0.9104
		42.37	F / G	1.4373	0.9424	2.1920
AUC(0-24)	Absolute concentration (IU/L·h)	98.19	A / E1	0.3201	0.1579	0.6491
			B / E1	0.2976	0.1468	0.6034
		62.20	C / E2	0.8432	0.5149	1.3807
			D / E2	0.8648	0.5191	1.4409
		70.81	F / E2	0.7749	0.4472	1.3427
			G / E2	0.6463	0.3658	1.1417
		24.23	A / B	1.0757	0.8579	1.3488
		11.48	C / D	1.0474	0.9300	1.1796
		29.30	F / G	0.9781	0.7259	1.3178
	Difference-to-baseline (IU/L·h)	267.94	A / E1	0.1621	0.0464	0.5659
			B / E1	0.2303	0.0631	0.8400
		103.27	C / E2	0.6660	0.3194	1.3885
			D / E2	0.8594	0.4017	1.8386
		114.49	F / E2	0.6750	0.3066	1.4863
			G / E2	0.3934	0.1738	0.8904
		63.40	A / B	0.6362	0.3479	1.1637
		29.70	C / D	0.7913	0.5850	1.0703
		64.96	F / G	1.2828	0.6926	2.3757

表 2.7.6.18-11 透析施行中の腎機能障害被験者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg を単回経口投与したときの血清中 EPO の Cmax、AUC(0-24)及び AUC(0-tlast)の比の点推定値とその 90%CI（PDS、N＝40）（続き）

Parameter		Geom %CV	Ratio of treatments	Point estimate (LS-mean)	90 % CI	
					Lower limit	Upper limit
AUC(0-t_{last})	Absolute concentration (IU/L·h)	92.79	A / E1	0.4002	0.2031	0.7883
			B / E1	0.3804	0.1931	0.7493
		58.49	C / E2	1.0437	0.6538	1.6662
			D / E2	1.0429	0.6426	1.6924
		58.10	F / E2	0.8254	0.5184	1.3141
			G / E2	0.7156	0.4422	1.1581
		15.13	A / B	1.0520	0.9123	1.2132
		13.18	C / D	1.0904	0.9515	1.2497
		24.85	F / G	0.9842	0.7632	1.2691
	Difference-to-baseline (IU/L·h)	151.62	A / E1	0.3033	0.1182	0.7781
			B / E1	0.3824	0.1442	1.0139
		115.87	C / E2	0.8924	0.4027	1.9775
			D / E2	1.1592	0.5087	2.6414
		109.44	F / E2	0.7250	0.3373	1.5584
			G / E2	0.4062	0.1840	0.8969
		27.65	A / B	0.7759	0.5853	1.0286
		35.24	C / D	0.7945	0.5569	1.1335
		72.23	F / G	1.3616	0.6946	2.6688

95% PIs are provided in 5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.2/8 - 14.2/25.

A: Molidustat at start of hemodialysis, B: Molidustat on a hemodialysis-free day

C: Molidustat after start of peritoneal dialysis, D: Molidustat after start of peritoneal dialysis-free period

E1: Molidustat - healthy control for hemodialysis E2: Molidustat - healthy control for peritoneal dialysis/hemodiafiltration

F: Molidustat at start of hemodiafiltration, G: Molidustat on a hemodiafiltration-free day

Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.2/8 - 14.2/25

ベースライン値で補正した値から求めたパラメータでも、同様の成績が示された。血液透析患者でのベースライン値に対する比から求めた C_{max} は、健康被験者に比べ 31%（透析日投与）及び 40%（非透析日投与）低かった。血液ろ過透析患者では、ベースライン値に対する比より求めた C_{max} の健康被験者と比べた点推定値は、透析日投与でほぼ 1 であったが、非透析日投与では 50%低下した。この大きな差は、いずれの投与でも EPO が大きく上昇した被験者 1 例が、非透析日投与時におけるベースライン値が妥当でないと判断されたため、ベースライン値からの変化なしとされたことによる。腹膜透析患者でのベースライン値に対する比より求めた C_{max} は、健康被験者に比べ 34%（透析時投与）及び 22%（非透析時投与）低かった。ベースライン値からの差により算出した AUC(0-24)は、健康被験者に比べ、血液透析患者で 84%（透析日投与）及び 77%（非透析日投与）、血液ろ過透析患者では 33%（透析日投与）及び 61%（非透析日投与）低値を示した。腹膜透析患者では、33%（透析日投与）及び 14%（非透析日投与）低値を示した。

血液透析及び血液ろ過透析患者の透析日投与と非透析日投与を比較したとき、血清中 EPO の C_{max}、AUC(0-24)及び AUC(0-t_{last})に－2%～＋10%の差がみられたが、臨床的に意味のある差ではなかった。

2.7.6.18.2.4 安全性の結果

透析施行中の腎機能障害患者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg を単回経口投与したときの TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.18-に、治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.18-に示す。

全体として、40 例中 10 例（25.0%）に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。2 例以上に発現した TEAE は、頭痛（全体で 4 例）及び低血圧（全体で 2 例）であり、すべての TEAE は軽度又は中等度であった（5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.3.1/4）。

死亡及び投与中止に至った TEAE は認められなかった（5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.3.2/1、14.3.2/3）。

表 2.7.6.18-12 透析施行中の腎機能障害被験者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg を単回経口投与したときの TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝40）

Primary System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 19.0)	A N=8 (100%)	B N=8 (100%)	C N=8 (100%)	D N=8 (100%)	E N=16 (100%)	F N=8 (100%)	G N=8 (100%)	Total N=40 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	-	2 (25.0%)	1 (12.5%)	-	3 (18.8%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	10 (25.0%)
Eye disorders／眼障害	-	-	-	-	-	-	1 (12.5%)	1 (2.5%)
Visual acuity reduced／視力低下	-	-	-	-	-	-	1 (12.5%)	1 (2.5%)
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	-	-	-	-	1 (6.3%)	-	-	1 (2.5%)
Gastroenteritis／胃腸炎	-	-	-	-	1 (6.3%)	-	-	1 (2.5%)
Investigations／臨床検査	-	-	-	-	-	-	1 (12.5%)	1 (2.5%)
Cardiovascular evaluation／心血管評価	-	-	-	-	-	-	1 (12.5%)	1 (2.5%)
Nervous system disorders／神経系障害	-	1 (12.5%)	1 (12.5%)	-	2 (12.5%)	-	-	4 (10.0%)
Headache／頭痛	-	1 (12.5%)	1 (12.5%)	-	2 (12.5%)	-	-	4 (10.0%)
Vascular disorders／血管障害	-	1 (12.5%)	-	-	-	3 (37.5%)	-	4 (10.0%)
Hypertension／高血圧	-	-	-	-	-	1 (12.5%)	-	1 (2.5%)
Hypotension／低血圧	-	-	-	-	-	2 (25.0%)	-	2 (5.0%)
Hot flush／ほてり	-	1 (12.5%)	-	-	-	-	-	1 (2.5%)

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. For cross-over designs, this is not the sum of the other columns.

A: Molidustat at start of hemodialysis,

B: Molidustat on a hemodialysis free day

C: Molidustat after start of peritoneal dialysis,

D: Molidustat after start of peritoneal dialysis-free period

E: Molidustat - healthy control,

F: Molidustat at start of hemodiafiltration

G: Molidustat on a hemodiafiltration free day

Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.3.1/6

非透析日投与の 19 日後に、冠動脈検査のため予防的に入院した例が SAE と報告された（5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.3.2/2）。しかし、治験実施計画書に規定する定義に基づいて、あらかじめ計画された入院であるため SAE に該当しないと判断した。治験薬と関連のある TEAE は、3 例（7.5%）に発現し、すべてが軽度であった。内訳は、血液透析患者の非透析日投与

（Treatment B）で 2 例（投与群の 25%）に頭痛及びほてりが発現し、腹膜透析患者の透析時投与（Treatment C）で 1 例（投与群の 12.5%）に頭痛が発現した。

表 2.7.6.18-13 透析施行中の腎機能障害被験者及び健康被験者にモリデュスタット 75mg を単回経口投与したときの治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝40）

Primary System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 19.0)	A N=8 (100%)	B N=8 (100%)	C N=8 (100%)	D N=8 (100%)	E N=16 (100%)	F N=8 (100%)	G N=8 (100%)	Total N=40 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	-	2 (25.0%)	1 (12.5%)	-	-	-	-	3 (7.5%)
Nervous system disorders／神経系障害	-	1 (12.5%)	1 (12.5%)	-	-	-	-	2 (5.0%)
Headache／頭痛	-	1 (12.5%)	1 (12.5%)	-	-	-	-	2 (5.0%)
Vascular disorders／血管障害	-	1 (12.5%)	-	-	-	-	-	1 (2.5%)
Hot flush／ほてり	-	1 (12.5%)	-	-	-	-	-	1 (2.5%)

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. For crossover designs, this is not the sum of the other columns.

A: Molidustat at start of hemodialysis,

B: Molidustat on a hemodialysis free day

C: Molidustat after start of peritoneal dialysis,

D: Molidustat after start of peritoneal dialysis-free period

E: Molidustat - healthy control,

F: Molidustat at start of hemodiafiltration

G: Molidustat on a hemodiafiltration free day

Source: 5.3.3.3.4 PH-39232/Table 14.3.1/9

血清クレアチニンや尿素の上昇などの腎関連検査値の異常値及び糖尿病や高脂血症などの合併症に基づく検査値への影響は、慢性腎機能障害患者を対象にした試験では想定の範囲内であった。

12 誘導心電図及びバイタルサインに臨床的に意味のある時間又は投与に関連した変化はみられなかった。

2.7.6.18.3 結論

- 末期腎不全患者でのモリデュスタットの曝露量は、健康被験者に比べ増加した。
- 血液透析日投与と非透析日投与で比較したとき、健康被験者に比べ血液透析患者でのモリデュスタットの AUC_u はそれぞれ 7.80%及び 47.1%増加し、$C_{max,u}$ はそれぞれ 47.2%及び 10.9%低下した。腹膜透析患者での AUC_u はそれぞれ 96.7%及び 103%増加し、$C_{max,u}$ はそれぞれ 48.2%及び 54.6%上昇した。血液ろ過透析患者での AUC_u はそれぞれ 34.5%及び 67.4%増加し、$C_{max,u}$ はそれぞれ 7.84%及び 12.9%上昇した。
- 検討した血液透析、腹膜透析及び血液ろ過透析の透析施行の有無により、モリデュスタットの薬物動態に臨床的に意味のある影響は認められなかった。
- すべての透析法での透析液中からモリデュスタットが低値で検出されたことから、モリデュスタットは透析により除去可能であった。しかし、透析又は尿中排泄による消失は、重要な経路ではなかった（＜5%）。
- 無尿患者では、代謝物 M-1 の主要消失経路は透析である。

- 健康被験者での EPO に対する反応は、透析施行中の腎機能障害患者に比べ高かった。腎機能障害患者での被験者間変動は特に大きかった。

- 健康被験者と比較したとき、血清中 EPO の AUC(0-24)は、血液透析患者では、68%～70%低値、血液ろ過透析患者では 23%～35%低値及び腹膜透析患者では 14%～16%低値を示した。

- 健康被験者と比較したとき、血清中 EPO の C_{max} は、血液透析患者では、68%～71%低値、血液ろ過透析患者では 25%～46%低値及び腹膜透析患者では 30%～33%低値を示した。

- 血液透析、血液ろ過透析又は腹膜透析の透析日（時）投与又は非透析日（時）投与で EPO に対する反応に臨床的に意味のある違いはみられなかった。

- モリデュスタット 75mg の単回経口投与の忍容性は良好であった。

2.7.6.19 【国外試験】健康被験者を対象とした制酸剤との薬物相互作用試験：試験 14628（報告書番号 A56808）

参照項目：5.3.3.4.1 A56808

2.7.6.19.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、モリデュスタット 50mg をマーロックス®10mL と単回併用投与及びオメプラゾール 40mg を 4 日間の前投与後に併用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に及ぼす影響を検討する単施設、無作為化、非盲検、3 群 3 期クロスオーバー薬物相互作用試験

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

以下の薬物との併用投与によるモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響の検討

- マーロックス®70mVal（10mL）とモリデュスタット 50mg の併用投与
- オメプラゾール 40mg を 4 日間の前投与後にオメプラゾール 40mg とモリデュスタット 50mg との併用投与

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評価

試験方法：

本試験は、白人健康男性被験者を対象とした単施設、無作為化、非盲検、3 群 3 期クロスオーバー薬物相互作用試験である。被験者を 6 つの投与順序のいずれかに無作為割付けし、以下の 3 つの投与方法で治験薬を投与した。

- 投与方法 A（モリデュスタット）：第 1 日に絶食下でモリデュスタット 50mg を経口投与
- 投与方法 B（モリデュスタット＋マーロックス®）：第 1 日に絶食下でマーロックス®70mVal（10mL）を経口投与後、直ちにモリデュスタット 50mg を経口投与
- 投与方法 C（モリデュスタット＋オメプラゾール）：第－4～第－1 日にオメプラゾール 40mg を 1 日 1 回経口投与、第 1 日に絶食下でオメプラゾール 40mg を経口投与し、その 2 時間後にモリデュスタット 50mg を経口投与

モリデュスタット投与の間には、それぞれ 96 時間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

スクリーニングは、治験薬初回投与前の 21 日以内に実施した。被験者を各投与期のモリデュスタット投与前日に実施医療機関に入院させ、第 1 日にモリデュスタット又はモリデュスタット＋併用薬を投与し、第 3 日に退院させた。投与方法 C では、第－4～第－1 日に来院させ、オメプラゾールを投与した。フォローアップ検査は、治験薬最終投与後 7～14 日以内に実施した。

モリデュスタット 50mg は、いずれの場合も投与前夜 22 時からの絶食下で経口投与した。

試験スケジュールは 5.3.3.4.1 A56808/Figure 7-1 を参照。

薬物動態評価用試料中のモリデュスタット、オメプラゾール及び5-OHオメプラゾールの定量方法は、5.3.3.4.1 A56808/Section 9.4.1.1を参照。

被験薬（投与方法A、B及びC）：

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50mg（20mg IR錠×2＋5mg IR錠×2）を経口投与

投与期間

単回投与

併用薬（投与方法B）：

マーロックス®：70mVal懸濁液〔水酸化アルミニウム（酸化アルミニウムとして900mg）・水酸化マグネシウム（600mg）配合剤〕

用法・用量

マーロックス®（70mVal懸濁液）10mLをモリデュスタット投与直前に経口投与

投与期間

単回投与

併用薬（投与方法C）：

オメプラゾール錠：20mg錠

用法・用量

1日1回40mg（20mg錠×2）を4日間経口投与後、5日目（第1日）のモリデュスタット投与2時間前に40mgを経口投与

投与期間

反復投与：5日間

選択・除外基準：

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

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.4.1 A56808/Section 7.2.1及び7.2.2を参照。

薬物動態の評価項目：

モリデュスタット

主要パラメータ：C_{max}、AUC

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

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

オメプラゾールの服薬遵守状況を確認するため、薬物相互作用評価日のオメプラゾール投与2時間後にオメプラゾール及び5-OHオメプラゾールの血漿中濃度を測定した。

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}、$AUC(0\text{-}t_{last})$〕

赤血球数、白血球数、網状赤血球／赤血球（%）、ヘモグロビン、ヘマトクリット、フェリチン、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、12誘導心電図、臨床検査

被験者数：

目標被験者数：

12 例

設定根拠：

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

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）：すべて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、ベースライン値測定後少なくとも 1 つの薬力学データが得られたすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

モリデュスタットの AUC 及び C_{max} の対数値について、投与順序、投与順序内の被験者、投与期及び投与方法を要因とした分散分析（ANOVA）により解析し、得られた結果から幾何平均値比（投与方法 B／投与方法 A 及び投与方法 C／投与方法 A）の点推定値とその両側 90%信頼区間（CI）を探索的に算出した。検証的な統計解析は計画しなかった。

薬力学的作用の解析

血清中 EPO 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し、AUC(0-t_{last})は絶対値及びベースライン値からの差に基づいて算出した。これらの薬力学パラメータの対数値を用いて、上記と同様の ANOVA により解析し、得られた結果から幾何平均値比（投与方法 B／投与方法 A 及び投与方法 C／投与方法 A）の点推定値とその両側 90%CI を探索的に算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬初回投与後から最終投与後 30 日までに発現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.14.1 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。

2.7.6.19.2 成績

2.7.6.19.2.1 試験対象集団

2.7.6.19.2.1.1 被験者の内訳

同意取得した 25 例がスクリーニングを受け、13 例が不適格とされた。適格となった 12 例を 6 つの投与順序のいずれかに無作為割付けし、治験薬を投与した。治験薬投与を受けた全例が試験を完了した（5.3.3.4.1 A56808/Table 14.1/1、14.1/3）。

2.7.6.19.2.1.2 解析対象集団

治験薬投与を受けた全 12 例の被験者が安全性、薬物動態及び薬力学的評価に妥当であると判断され、SAF、PKS 及び PDS とした（5.3.3.4.1 A56808/Table 14.1/2）。

2.7.6.19.2.1.3 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 2.7.6.19-1 に示す。

表 2.7.6.19-1 人口統計学的及びベースラインの特性（SAF、N＝12）

			Total n=12
Sex	Male	n (%)	12 (100%)
Race	White	n (%)	12 (100%)
Age (years)		Mean / SD	35.9 / 5.6
		Median	36.5
		Range	26.0 - 44.0
Weight (kg)		Mean / SD	82.1 / 13.9
		Median	81.6
		Range	51.9 - 102.0
Height (cm)		Mean / SD	178.7 / 7.7
		Median	180.3
		Range	158.5 - 188.0
BMI (kg/m^2)		Mean / SD	25.5 / 2.8
		Median	25.4
		Range	20.7 - 29.6

SD: standard deviation

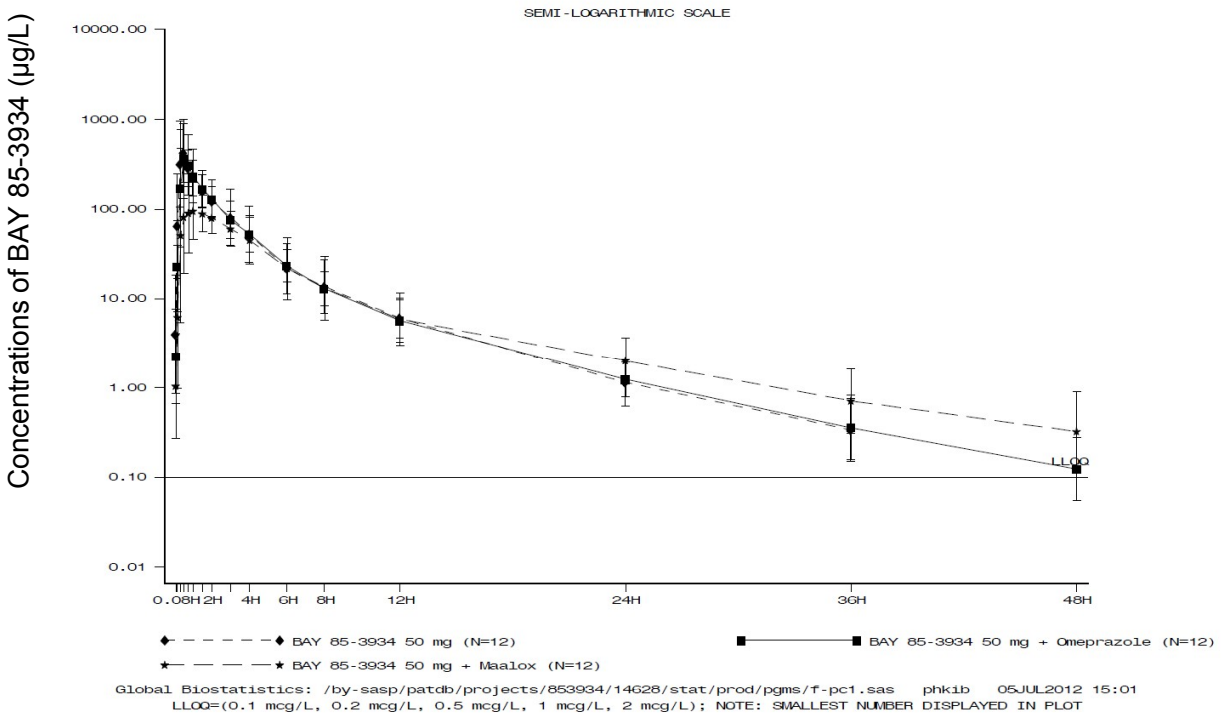
Source: 5.3.3.4.1 A56808/Table 14.1/9

2.7.6.19.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.19.2.2.1 血漿中濃度

モリデュスタット

モリデュスタット 50mg を単独投与、マーロックス®10mL と併用投与及びオメプラゾール 40mg（4 日間の前投与後）と併用投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.6.19-1 に示す。



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

Source: 5.3.3.4.1 A56808/Figure 14.4/1

図 2.7.6.19-1 モリデュスタットを単独投与、マーロックス®と併用投与及びオメプラゾールと併用投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝12）

<u>オメプラゾール及び 5-OH オメプラゾール</u>

オメプラゾール投与 2 時間後の血漿中オメプラゾール及び 5-OH オメプラゾール濃度を測定した結果、血漿中濃度の幾何平均値（%CV）はオメプラゾールが 804.8μg/L（45.7%）、5-OH オメプラゾールが 188.9μg/L（60.0%）であり、すべての被験者が指示どおりにオメプラゾールを服薬していたことが示された（5.3.3.4.1 A56808/Table 14.4/2、14.4/3）。

2.7.6.19.2.2.2 薬物動態パラメータ

モリデュスタット 50mg を単独投与、マーロックス®10mL と併用投与及びオメプラゾール 40mg（4 日間の前投与後）と併用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 2.7.6.19-2 に示す。

モリデュスタットの AUC（幾何平均値）は、モリデュスタット単独投与時に 865μg·h/L で、マーロックス®との併用投与時（581μg·h/L）に比べ高値を示したが、オメプラゾールとの併用投与時（825μg·h/L）では、同様の値であった。

モリデュスタットの C_{max}（幾何平均値）は、モリデュスタット単独投与時に 593μg/L で、マーロックス®との併用投与時（216μg/L）に比べ高値を示したが、オメプラゾールとの併用投与時（566μg/L）では、同様の値であった。

モリデュスタットの t_{max}（中央値）は、モリデュスタット単独投与時及びオメプラゾールとの併用投与時でいずれも 0.49 時間、またマーロックス®との併用投与では 0.74 時間であったことから、モリデュスタットの吸収は速やかであることが明らかとなった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、モリデュスタット単独投与時で 6.94 時間、マーロックス®との併用投与時で 9.95 時間、オメプラゾールとの併用投与時で 7.41 時間であった。

表 2.7.6.19-2 モリデュスタットを単独投与、マーロックス®と併用投与及びオメプラゾールと併用投与したときの血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ（幾何平均値、%CV（範囲）、PKS、N＝12）

Parameter	Unit	Molidustat 50 mg IR tablet n=12	Molidustat 50 mg IR tablet + Maalox 10 mL n=12	Molidustat 50 mg IR tablet + omeprazole 40 mg n=12
AUC	μg·h/L	864.6/42.2 (562.2-2475)	581.0/38.4 (370.6-1532)	824.5/40.8 (440.0-2039)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.399/34.4 (0.7689-2.569)	0.9403/30.3 (0.5011-1.590)	1.334/33.8 (0.5948-2.116)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	17.29/42.2 (11.24-49.50)	11.62/38.4 (7.413-30.64)	16.49/40.8 (8.799-40.78)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	861.3/42.2 (556.0-2461)	570.4/38.9 (365.1-1506)	821.3/40.9 (436.6-2026)
C_{max}	μg/L	592.5/68.1 (98.84-1136)	215.7/83.8 (68.50-753.2)	565.8/69.8 (216.5-1287)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.9589/68.3 (0.1704-1.914)	0.3491/87.9 (0.1181-1.491)	0.9157/57.5 (0.4074-1.885)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	11.85/68.1 (1.977-22.72)	4.315/83.8 (1.370-15.06)	11.32/69.8 (4.330-25.75)
t_{max}[a]	H	0.4917 (0.3333-4.000)	0.7417 (0.3333-6.017)	0.4917 (0.3167-2.000)
$t_{1/2}$	H	6.942/41.6 (4.420-15.19)	9.947/46.2 (4.488-20.52)	7.407/46.9 (4.540-19.82)
MRT	H	3.457/28.5 (2.388-6.193)	6.266/46.4 (2.940-15.55)	3.625/19.0 (2.695-5.407)
CL/F	L/h	57.83/42.2 (20.20-88.94)	86.06/38.4 (32.64-134.9)	60.64/40.8 (24.52-113.7)

a Median (range)

Source: 5.3.3.4.1 A56808/Table 14.4/4, 14.4/5

2.7.6.19.2.2.3 統計学的評価

モリデュスタット 50mg を単独投与、マーロックス®10mL と併用投与及びオメプラゾール 40mg（4 日間の前投与後）と併用投与したときのモリデュスタットの AUC 及び C_{max} の幾何平均比の点推定値及びその両側 90%CI を表 2.7.6.19-3 に示す。

オメプラゾールとの併用投与は、モリデュスタットの吸収速度（C_{max}）又は吸収率（AUC）に影響を与えなかった。AUC の幾何平均比（オメプラゾール併用投与／モリデュスタット単独投与）の点推定値は 0.954 であり、その両側 90%CI は生物学的同等性基準（80%～125%）の範囲内であった。C_{max} の両側 90%CI は基準範囲外となったが、C_{max} の幾何平均比の点推定値は 0.955 であり、胃内 pH の変化はモリデュスタットの吸収速度及び吸収率に影響を及ぼさないと考えられた。

マーロックス®との併用投与はモリデュスタットの吸収速度及び吸収率を低下させた。マーロックス®との併用によりモリデュスタットの C_{max} は 63.6%、AUC は 32.8%低下した。この影響は、オメプラゾールとの併用投与ではみられなかったことから、胃内の pH 上昇に伴い生じたものではないと考えられた。物理化学的性質の検討結果から、IR 錠におけるモリデュスタットの溶解度は、多価の陽イオンの存在により低下することが明らかとなっている。また、懸濁液中の未溶解マーロックス®への吸着もモリデュスタットの吸収速度を遅延させる要因となり得る。モリデュスタットを単独投与したときに比べ、これらの要因がモリデュスタットの吸収を遅延させ、吸収率を低下させる原因となる可能性が考えられた。マーロックス®併用投与の影響は、モリデュスタットの吸収速度に比べて、吸収率に及ぼす影響が小さかった。

表 2.7.6.19-3 モリデュスタットを単独投与、マーロックス®と併用投与及びオメプラゾールと併用投与したときのモリデュスタットの AUC 及び C_{max} の幾何平均比の点推定値及びその 90%CI（PKS、N＝12）

Ratio	Parameter	Estimated ratio (%)	90% Confidence interval
Maalox 10 mL + Molidustat 50 mg IR tablet / Molidustat 50 mg IR tablet alone	AUC	0.672	[0.600 ; 0.753]
	C_{max}	0.364	[0.259 ; 0.513]
Omeprazole 40 mg + Molidustat 50 mg IR tablet / Molidustat 50 mg IR tablet alone	AUC	0.954	[0.851 ; 1.069]
	C_{max}	0.955	[0.678 ; 1.345]

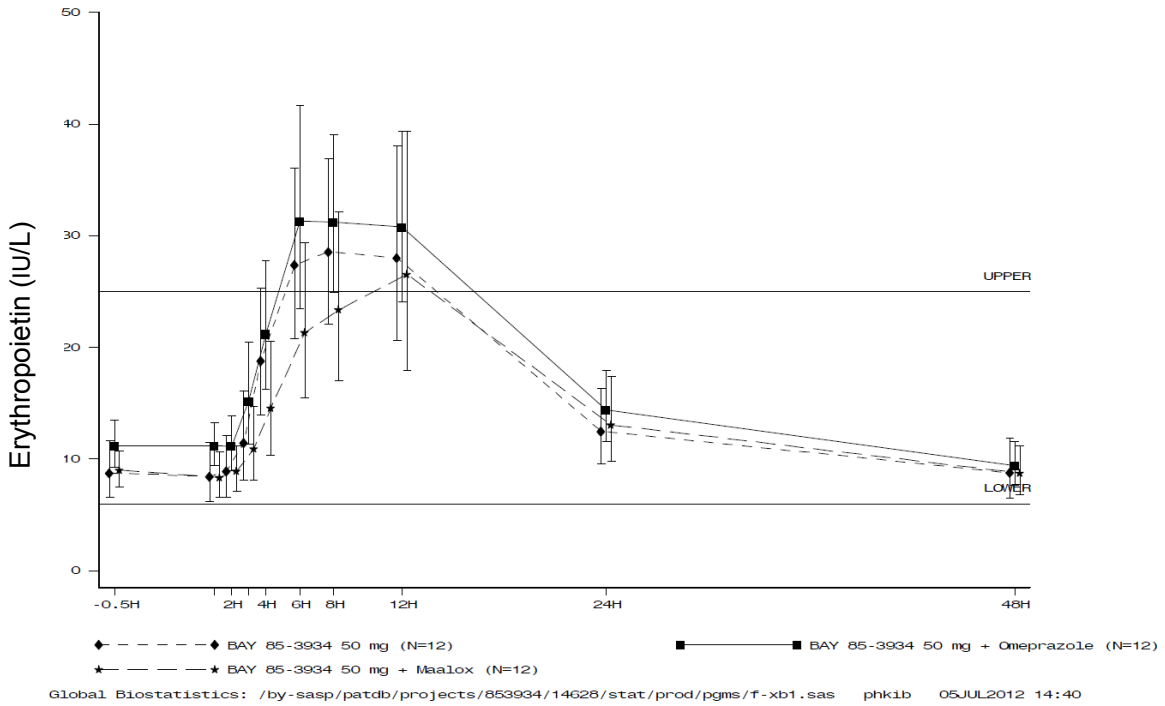
Source: 5.3.3.4.1 A56808/Table 14.4/7, 14.4/8

2.7.6.19.2.3 薬力学的作用の結果

2.7.6.19.2.3.1 エリスロポエチン

モリデュスタット 50mg を単独投与、マーロックス® 10mL と併用投与及びオメプラゾール 40mg（4 日間の前投与後）と併用投与したときの血清中 EPO 濃度推移を図 2.7.6.19-2 に示す。

血清中 EPO 濃度は、3 つの投与方法のいずれにおいてもモリデュスタット投与 3 時間後に上昇を開始し、モリデュスタット単独投与時では 8 時間後、マーロックス®との併用投与時では 12 時間後、オメプラゾールとの併用投与時では 6 時間後に最高値に達した。血清中 EPO 濃度は、モリデュスタット投与 24 時間後においてもベースライン値を上回っていた。



LOWER: lower limit of normal; UPPER: upper limit of normal; BAY 85-3934: Molidustat

Source: 5.3.3.4.1 A56808/Figure 14.2/6

図 2.7.6.19-2 モリデュスタットを単独投与、マーロックス®と併用投与及びオメプラゾールと併用投与したときの血清中 EPO 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、PDS、N＝12）

モリデュスタット 50mg を単独投与、マーロックス® 10mL と併用投与及びオメプラゾールと併用投与したときの血清中 EPO 濃度から求めた C_{max} を表 2.7.6.19-4 に、AUC(0-t_{last})を表 2.7.6.19-5 示す。

表 2.7.6.19-4 モリデュスタットを単独投与、マーロックス®と併用投与及びオメプラゾールと併用投与したときの血清中 EPO の C_{max}（PDS、N＝12）

Treatment	Geometric mean/%CV	Mean ± SD	Range
Absolute concentration (IU/L)			
Molidustat 50 mg	29.75 / 25.72	30.58 ± 7.14	19.4 - 41.0
Molidustat 50 mg + Maalox 10 mL	27.23 / 37.58	28.77 ± 9.12	13.4 - 43.7
Molidustat 50 mg + omeprazole 40 mg	33.21 / 24.74	34.08 ± 7.76	19.7 - 48.0
Absolute difference to baseline (IU/L)			
Molidustat 50 mg	n.c.	21.48 ± 6.79	10.0 - 32.9
Molidustat 50 mg + Maalox 10 mL	n.c.	19.62 ± 8.36	5.5 - 34.6
Molidustat 50 mg + omeprazole 40 mg	n.c.	22.70 ± 7.14	9.0 - 35.9
Ratio to baseline			
Molidustat 50 mg	3.395 / 31.88	3.546 ± 1.075	2.064 - 5.062
Molidustat 50 mg + Maalox 10 mL	3.022 / 32.07	3.152 ± 0.912	1.696 - 4.802
Molidustat 50 mg + omeprazole 40 mg	2.967 / 23.88	3.040 ± 0.665	1.841 - 3.967

n.c.: not calculated

Source: 5.3.3.4.1 A56808/Table 14.2/23, 14.2/25, 14.2/26

表 2.7.6.19-5 モリデュスタットを単独投与、マーロックス®と併用投与及びオメプラゾールと併用投与したときの血清中 EPO の AUC(0-t_{last})（PDS、N＝12）

Treatment	Geometric mean/%CV	Mean ± SD	Range
Absolute value (IU/L·h)			
Molidustat 50 mg	762.8 / 25.94	784.7 ± 187.0	479.8 - 1126
Molidustat 50 mg + Maalox 10 mL	730.0 / 27.77	753.8 ± 189.1	445.3 - 1081
Molidustat 50 mg + omeprazole 40 mg	857.3 / 19.59	872.2 ± 170.2	601.3 - 1222
Difference to baseline (IU/L·h)			
Molidustat 50 mg	n.c.	357.1 ± 165.9	94.24 - 737.3
Molidustat 50 mg + Maalox 10 mL	n.c.	322.8 ± 150.2	77.76 - 581.4
Molidustat 50 mg + omeprazole 40 mg	n.c.	340.8 ± 137.3	110.9 - 640.3

n.c.: not calculated

Source: 5.3.3.4.1 A56808/Table 14.2/22, 14.2/24

ベースライン値と比べて、血清中 EPO の C_{max}（幾何平均値）はモリデュスタット単独投与時で 3.4 倍、マーロックス®との併用投与時及びオメプラゾールとの併用投与時で 3.0 倍に上昇した。

ベースライン値からの差から算出した血清中 EPO の AUC(0-t_{last})（算術平均値）は、3 つの投与方法で 323～357IU/L·h の範囲であった。

モリデュスタット 50mg を単独投与、マーロックス® 10mL と併用投与及びオメプラゾール 40mg（4 日間の前投与後）と併用投与したときの血清中 EPO 濃度のベースライン値からの差から算出した AUC(0-t_{last})及び C_{max} の幾何平均比の点推定値及びその両側 90%CI を表 2.7.6.19-6 に示す。

表 2.7.6.19-6 モリデュスタットを単独投与、マーロックス®と併用投与及びオメプラゾールと併用投与したときの血清 EPO 濃度のベースライン値からの差から算出した AUC(0-t_{last})及び C_{max} の幾何平均比の点推定値及びその両側 90%CI（PDS、N＝12）

Ratio	Parameter	Estimated ratio (%)	90% Confidence interval
Maalox 10 mL + Molidustat 50 mg IR tablet / Molidustat 50 mg IR tablet alone	AUC(0-t_{last})	0.870	[0720 ; 1.051]
	C_{max}	0.857	[0.734 ; 1.000]
Omeprazole 40 mg + Molidustat 50 mg IR tablet / Molidustat 50 mg IR tablet alone	AUC(0-t_{last})	0.984	[0.814 ; 1.189]
	C_{max}	1.055	[0.904 ; 1.231]

Source: 5.3.3.4.1 A56808/Table 14.2/47, 14.2/48

モリデュスタット単独投与時とマーロックス®との併用投与時の血清中 EPO のベースライン値からの差から算出した AUC(0-t_{last})及び C_{max} の幾何平均比（マーロックス®併用投与／モリデュスタット単独投与）の両側 90%CI は、いずれも生物学的同等性基準（80%～125%）の下限を下回り、マーロックス®との併用投与は血清中 EPO 濃度にわずかな影響を及ぼすことが示唆された。

モリデュスタット単独投与時とオメプラゾールとの併用投与時の幾何平均比（オメプラゾール併用投与／モリデュスタット単独投与）の点推定値及びその両側 90%CI は AUC($0\text{-}t_{last}$)及び C_{max} いずれも生物学的同等性基準（80%～125%）の範囲内であり、オメプラゾール併用投与による臨床的に意味のある影響はないと考えられた。

2.7.6.19.2.3.2 赤血球数、白血球数、網状赤血球／赤血球（%）、ヘモグロビン、ヘマトクリット、フェリチン及び VEGF

いずれの投与方法においても、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットに、ベースライン値と比較して投与 48 時間後までわずかな増加がみられたが、臨床的に意味のある増加ではなかった（5.3.3.4.1 A56808/Table 14.2/3、14.2/4、14.2/5）。

VEGF の変動は大きく、変動に一貫性がみられなかった。フェリチンは、いずれの投与方法による影響も受けなかった。また、網状赤血球／赤血球（%）及び白血球数に臨床的に意味のある変化はみられなかった（5.3.3.4.1 A56808/Table 14.2/2、14.2/6、14.2/7、14.3.4/35）。

2.7.6.19.2.4 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.19-7 に治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.19-8 に示す。

12 例中 6 例（50%）で TEAE が発現した。最も発現割合が高かった TEAE は頭痛であり 5 例（42%）に発現し、次いで下痢が 2 例（17%）で発現した。1 例で発現した歯痛は中等度であり、試験終了時までに回復しなかった。その他の TEAE はすべて軽度であり、試験終了時までに回復した（5.3.3.4.1 A56808/Table 14.3.1/2）。オメプラゾール単独投与時に TEAE の発現はなかった。

重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE の発現はなかった（5.3.3.4.1 A56808/Table 14.3.2/2、14.3.2/3）。

臨床検査値異常〔1.5×基準範囲上限（ULN）以上〕が認められた被験者は 4 例であり、その内訳はトリグリセリドで 2 例、トリアシルグリセロールリパーゼで 1 例、CK で 1 例であった（5.3.3.4.1 A56808/Table 14.3.4/5）。

被験者 1 例（投与順序 B-C-A）で 3×ULN 以上のトリグリセリドの異常（3.3 及び 5.9×ULN）が認められたが、スクリーニング時に 1.7×ULN であった値が投与方法 B の治験薬投与前日（19 時）には既に 5.9×ULN に上昇していたこと、並びに投与方法 C 及び投与方法 A の投与前日（19 時）でも異常値（それぞれ約 2.0 及び 3.3×ULN）が認められたことを考え合わせると、当該被験者のトリグリセリド異常は、治験薬と関連はなく、食習慣に起因するものと考えられた。それ以外に臨床検査値異常（3×ULN）はなかった（5.3.3.4.1 A56808/Listing 16.2.8.1/2）。

臨床検査値の変動の大部分は、臨床的に意味のあるものではなく、一過性であり、フォローアップ検査時では基準値まで回復していた。スクリーニング時又は治験薬投与前より既に臨床検査値異常がみられる場合もあった。

概して、バイタルサイン及び 12 誘導心電図には、モリデュスタットの単独投与及びマーロックス®、オメプラゾールとの併用投与による影響はなかった。

表 2.7.6.19-7 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝12）[a]

MedDRA primary SOC Preferred term MedDRA version 14.1	Molidustat 50 mg n=12	Molidustat 50 mg + Maalox n=12	Molidustat 50 mg + omeprazole n=12	Total n=12
Number of subjects with any adverse events	4 (33%)	3 (25%)	5 (42%)	6 (50%)
CARDIAC DISORDERS／心臓障害				
Ventricular extrasystoles／心室性期外収縮		1 (8%)		1 (8%)
EYE DISORDERS／眼障害				
Accommodation disorder／調節障害			1 (8%)	1 (8%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS／胃腸障害				
Diarrhoea／下痢	1 (8%)		1 (8%)	2 (17%)
Nausea／悪心			1 (8%)	1 (8%)
Toothache／歯痛			1 (8%)	1 (8%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS／一般・全身障害および投与部位の状態				
Application site erythema／適用部位紅斑			1 (8%)	1 (8%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS／筋骨格系および結合組織障害				
Back pain／背部痛	1 (8%)	1 (8%)		1 (8%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害				
Headache／頭痛	1 (8%)	2 (17%)	2 (17%)	5 (42%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS／呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	1 (8%)			1 (8%)

a No treatment-emergent AEs were observed when subjects received omeprazole alone.

Source: 5.3.3.4.1 A56808/Table 14.3.1/6

表 2.7.6.19-8 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝12）

MedDRA primary SOC Preferred term MedDRA version 14.1	Molidustat 50 mg n=12	Molidustat 50 mg + Maalox n=12	Molidustat 50 mg + omeprazole n=12	Total n=12
Number of subjects with any adverse events	1 (8%)	3 (25%)	3 (25%)	6 (50%)
CARDIAC DISORDERS／心臓障害				
Ventricular extrasystoles／心室性期外収縮		1 (8%)		1 (8%)
EYE DISORDERS／眼障害				
Accommodation disorder／調節障害			1 (8%)	1 (8%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS／胃腸障害				
Nausea／悪心			1 (8%)	1 (8%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害				
Headache／頭痛	1 (8%)	2 (17%)	2 (17%)	5 (42%)

Source: 5.3.3.4.1 A56808/Table 14.3.1/8

2.7.6.19.3 結論

- モリデュスタットの単独投与、マーロックス®との併用投与及びオメプラゾールとの併用投与による安全性及び忍容性は良好であった。

- モリデュスタットの単独投与、マーロックス®との併用投与及びオメプラゾールとの併用投与により、血清中 EPO 濃度は上昇し、モリデュスタット単独投与時で 8 時間後、マーロックス®との併用投与時で 12 時間後、オメプラゾールとの併用投与時で 6 時間後に最高値に達した。ベースライン値と比べて、血清中 EPO の C_{max} はモリデュスタット単独投与時で 3.4 倍、マーロックス®との併用投与時及びオメプラゾールとの併用投与時で 3.0 倍に増加した。

- モリデュスタット単独投与時とマーロックス®との併用投与時の血清中 EPO 濃度のベースライン値からの差から算出した AUC(0-t_{last})及び C_{max} の幾何平均比の点推定値及びその両側 90%CI は生物学的同等性基準（80%～125%）の範囲から一部外れており、マーロックス®との併用投与は血清中 EPO 濃度にわずかな影響を及ぼすことが示唆された。この影響は、マーロックスとの併用投与によりモリデュスタットの曝露量が減少することで間接的に生じるものであった。

- モリデュスタット単独投与時とオメプラゾールとの併用投与時の血清中 EPO 濃度のベースライン値からの差から算出した AUC(0-t_{last})及び C_{max} の幾何平均比の点推定値及びその両側 90%CI は生物学的同等性基準の範囲内であり、オメプラゾールの併用投与による臨床的に意味のある影響はなかった。

- モリデュスタットの 3 つの投与方法のいずれにおいても、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、VEGF、白血球数及びフェリチン値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

- モリデュスタットとマーロックス®との併用投与は、モリデュスタットの吸収速度及び吸収率を低下させ、C_{max}では63.6%、AUCでは32.8%低下、t_{max}については0.49時間から0.74時間への延長がみられた。

- モリデュスタットとオメプラゾールとの併用投与は、モリデュスタットの吸収速度及び吸収率に影響を及ぼさなかった。

2.7.6.20 【国外試験】健康被験者を対象としたアタザナビル（UGT1A1 阻害薬）との薬物相互作用試験：試験 15748（報告書番号 PH-38988）

参照項目：5.3.3.4.2 PH-38988

2.7.6.20.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、モリデュスタット 25mg を単回単独投与したときと、アタザナビル 400mg を 1 日 1 回 4 日間の前投与後に、モリデュスタット 25mg をアタザナビル 400mg と単回併用投与したときのモリデュスタットの薬物動態、薬力学的作用、安全性及び忍容性を検討する単施設、非盲検、非対照、投与順序固定、薬物相互作用試験

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

- アタザナビル 400mg を 1 日 1 回 4 日間の前投与後にモリデュスタット 25mg をアタザナビル 400mg と併用投与したときと、モリデュスタット 25mg を単回単独投与したときのモリデュスタットの薬物動態の比較

副次目的

- モリデュスタットの薬力学的作用、安全性及び忍容性の評価

試験方法：

本試験は、白人健康男性被験者を対象とした単施設、非盲検、非対照、投与順序固定、薬物相互作用試験である。

投与順序は、最初に投与方法 A を実施し、次に投与方法 B の順序で治験薬を投与した。投与方法 A のモリデュスタット投与と投与方法 B のアタザナビルの初回投与の間には、72 時間以上の間隔を設けた。治験薬は、いずれも投与の前夜より 10 時間以上の絶食の後、軽い朝食後に経口投与した。

- 投与方法 A（モリデュスタット）：第 1 日にモリデュスタット 25mg を朝食の摂取 2 時間後に単回経口投与
- 投与方法 B（モリデュスタット＋アタザナビル）：第－4～－1 日にアタザナビル 400mg を 1 日 1 回、朝食の摂取 30 分後に経口投与、第 1 日にアタザナビル 400mg を朝食の摂取 30 分後に投与し、その 1.5 時間後にモリデュスタット 25mg を単回経口投与

スクリーニングは治験薬初回投与前の 14 日以内に実施した。被験者を投与方法 A では投与前日から、投与方法 B では第－5 日から入院させ、いずれも第 3 日に医学上問題が無ければ退院させた。フォローアップ検査は治験薬の最終投与の約 7 日後に実施した。

試験スケジュールは 5.3.3.4.2 PH-38988/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、代謝物 M-1 及びアタザナビルの定量方法は、5.3.3.4.2 PH-38988/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬（投与方法 A 及び B）：

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 を食後に単回経口投与

投与期間

単回投与

併用薬（投与方法 B）：

アタザナビル：200mg カプセル（レイアタッツ®）

用法・用量

アタザナビル 400mg（200mg カプセル×2）を 1 日 1 回 4 日間経口投与後、5 日目（第 1 日）にモリデュスタット投与 1.5 時間前に経口投与

投与期間

反復投与：5 日間

選択・除外基準：

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

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.4.2 PH-38988/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（N-グルクロン酸抱合体）及びアタザナビル

主要パラメータ：モリデュスタットの C_{max}、AUC

副次パラメータ：

- モリデュスタットの $C_{max,norm}$、AUC_{norm}、$AUC(0\text{-}t_{last})$、$AUC(0\text{-}24)$、$t_{1/2}$、t_{max}、CL/F、V_z/F、$AUC(0\text{-}t_2)$、$\%A_{E,ur}$、$\%A_{E,ur}(t_1\text{-}t_2)$、$CL_R$
- M-1 の C_{max}、AUC、$AUC(0\text{-}t_{last})$、$AUC(0\text{-}24)$、$t_{1/2}$、t_{max}、$\%A_{E,ur}$、$\%A_{E,ur}(t_1\text{-}t_2)$、$CL_R$
- アタザナビルの $C_{max,md}$、$AUC(0\text{-}24)_{md}$、$t_{max,md}$

その他のパラメータ：モリデュスタット及び M-1 の$\%AUC(t_{last}\text{-}\infty)$、points terminal、$A_{E,ur}$、$A_{E,ur}(t_1\text{-}t_2)$

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}、$AUC(0\text{-}24)$〕

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン（血圧及び心拍数）、12 誘導心電図

被験者数：

目標被験者数：

15 例

設定根拠：

薬物動態を評価する被験者数が 10 例で、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、脱落の可能性を考慮し、目標被験者数を 15 例と設定した。なお、過去の試験では AUC 及び C_{max} の幾何変動係数は 7.9%～16%及び 31%～52%であった。幾何変動係数を 20%及び 50%と想定した場合、被験者数を 10 例とすることで、想定される薬物間相互作用（DDI）比の 90%信頼区間（CI）は、それぞれ 1.10～1.25 及び 1.27～1.70 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 回の治験薬投与を受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：投与方法 A 及び投与方法 B の両方を完了し、両方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）：投与方法 A 及び投与方法 B の両方を完了し、両方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

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

モリデュスタット及び M-1 の AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} の対数値を用いて、被験者及び投与方法を要因とする分散分析（ANOVA）により解析し、これらのパラメータの投与方法間比（投与方法 B／投与方法 A）の点推定値、両側 90%CI、両側 95%予測区間（PI）を探索的に算出した。

薬力学的作用の解析

血清中 EPO の 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し、C_{max} は絶対値、ベースライン値からの差及びベースライン値に対する比に基づいて算出した。これら薬力学パラメータの対数値を用いて薬物動態パラメータと同様の ANOVA により解析し、投与方法間比（投与方法 B／投与方法 A）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最終投与後 30 日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.18.1 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.20.2 成績

2.7.6.20.2.1 試験対象集団

2.7.6.20.2.1.1 被験者の内訳

同意取得した 29 例の被験者のうち、スクリーニングにより適格とされた 14 例に治験薬を投与し、全 14 例が試験を完了した（5.3.3.4.2 PH-38988/Table 14.1/3、14.1/5、14.1/6）。

2.7.6.20.2.1.2 解析対象集団

治験薬投与を受けた 14 例を SAF とした。治験実施計画書からの重大な逸脱のため 1 例を除き、13 例を PKS 及び PDS とした（5.3.3.4.2 PH-38988/Table 14.1/2）。

2.7.6.20.2.1.3 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 2.7.6.20-1 に示す。

表 2.7.6.20-1 人口統計学的及びベースラインの特性（SAF、N＝14）

		SAF (N=14)
Sex	Male	14 (100%)
Race	White	14 (100%)
Age (years)	Arithmetic mean	33.7
	SD	7.7
	Range	20 to 45
Weight (kg)	Arithmetic mean	83.84
	SD	11.37
	Range	63.5 to 101.0
Height (cm)	Arithmetic mean	181.93
	SD	8.30
	Range	168.0 to 200.0
BMI (kg/m^2)	Arithmetic mean	25.26
	SD	2.53
	Range	19.8 to 29.8

SD: standard deviation

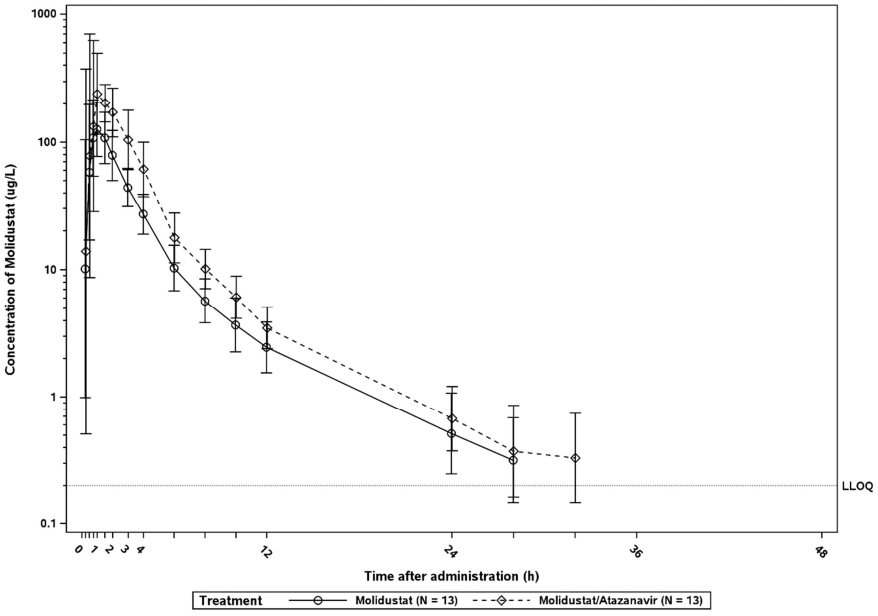
Source: 5.3.3.4.2 PH-38988/Table 14.1/9

2.7.6.20.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.20.2.2.1 血漿中濃度

2.7.6.20.2.2.1.1 モリデュスタット

健康被験者にモリデュスタット 25mg を単独投与又はアタザナビル 400mg（4 日間の前投与後）と併用投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.6.20-1 に示す。



LLOQ: lower limit of quantification

Source: 5.3.3.4.2 PH-38988/Figure 14.4/1

図 2.7.6.20-1 健康被験者にモリデュスタット 25mg を単独投与又はアタザナビル 400mg と併用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＝13）

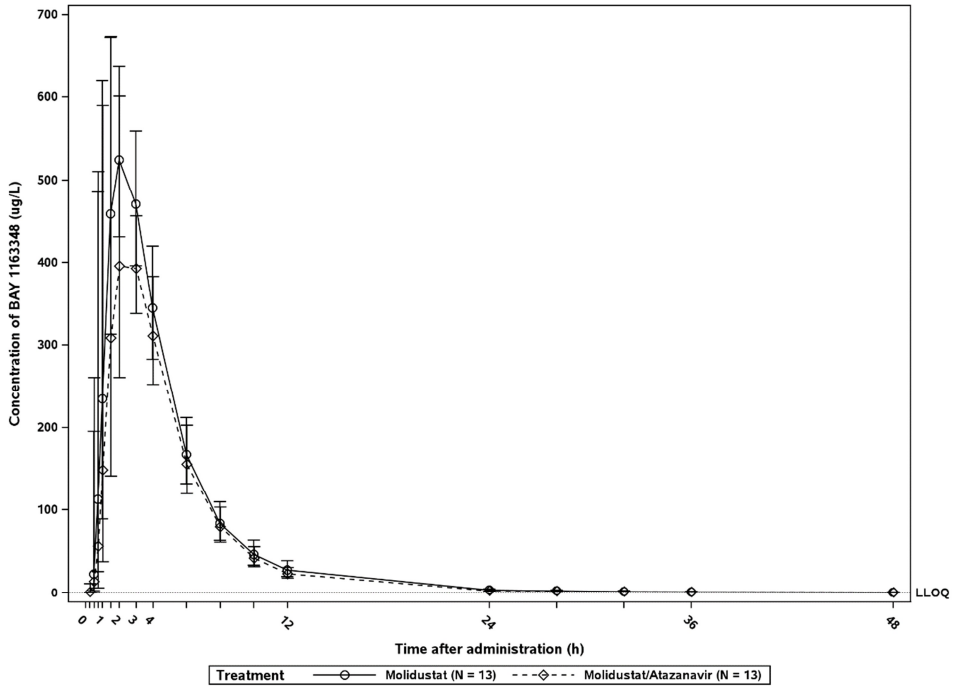
血漿中モリデュスタットの C_{max} 及び各時点の濃度は、モリデュスタット単独投与に比べ、アタザナビルとの併用投与で高かったが、全体として血漿中濃度推移は同様であった。

アタザナビルによる UGT1A1 阻害作用は、投与初期で最も顕著であった。アタザナビルとの併用投与でモリデュスタットの C_{max} は上昇したが、$t_{1/2}$（幾何平均値）に変化はみられなかった（アタザナビルとの併用投与：6.89 時間、モリデュスタット単独投与：6.26 時間）。

2.7.6.20.2.2.1.2 M-1

健康被験者にモリデュスタット 25mg を単独投与又はアタザナビル 400mg（4 日間の前投与後）と併用投与したときの血漿中 M-1 濃度推移を図 2.7.6.20-2 に示す。

血漿中 M-1 の C_{max} 及び各時点の濃度は、モリデュスタット単独投与に比べ、アタザナビルとの併用投与でわずかに低かったが、全体として血漿中濃度推移は同様であった。



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

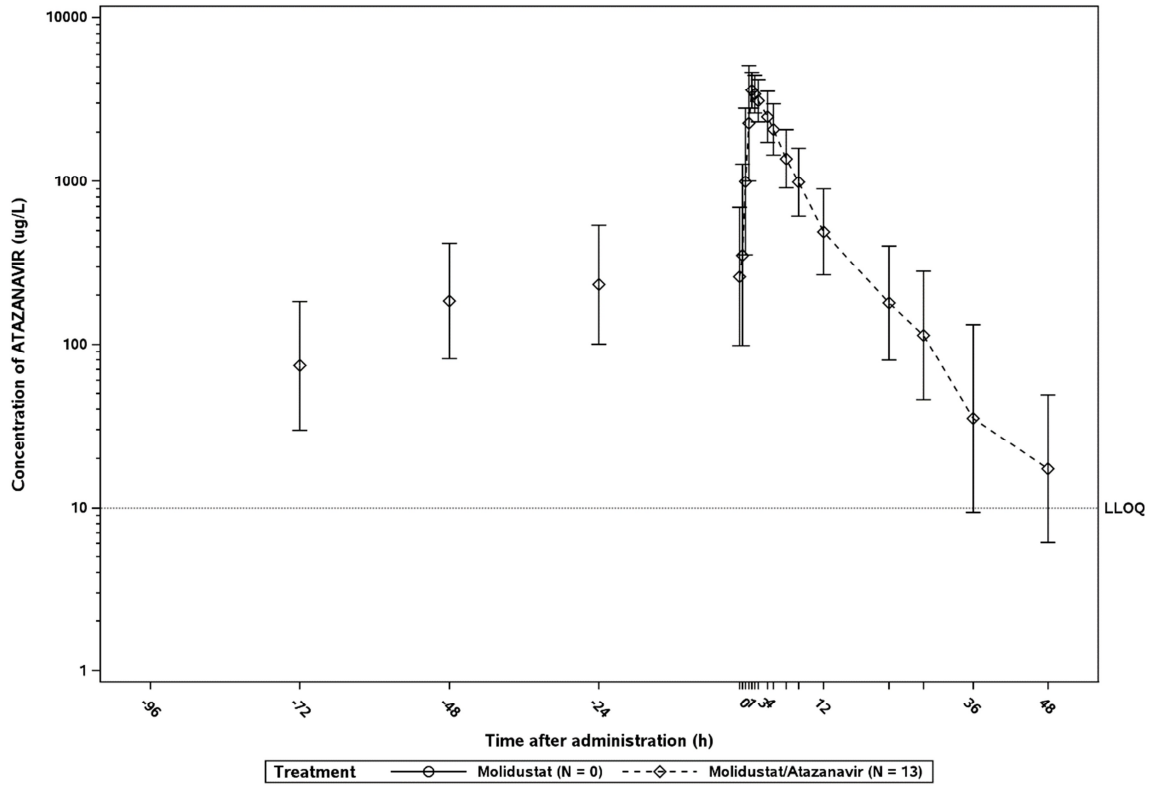
Source: 5.3.3.4.2 PH-38988/Figure 14.4/2

図 2.7.6.20-2 健康被験者にモリデュスタット 25mg を単独投与又はアタザナビル 400mg と併用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＝13）

2.7.6.20.2.2.1.3 アタザナビル

健康被験者にアタザナビル 400mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中アタザナビル濃度のトラフ値、及びモリデュスタット 25mg 投与 1.5 時間前にアタザナビル 400mg を併用投与したときの血漿中アタザナビル濃度推移を図 2.7.6.20-3 に示す。

血漿中アタザナビル濃度のトラフ値は、第－3 日から第－1 日にかけ上昇したが、第－1 日と第 1 日は同様であった。したがって、血漿中アタザナビル濃度は、第 1 日には定常状態に達していたと考えられる。



LLOQ: lower limit of quantification

Source: 5.3.3.4.2 PH-38988/Figure 14.4/3

図 2.7.6.20-3 健康被験者にアタザナビル 400mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中アタザナビル濃度のトラフ値、及びモリデュスタット 25mg 投与 1.5 時間前にアタザナビル 400mg を併用投与したときの血漿中アタザナビル濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝13）

2.7.6.20.2.2.2 薬物動態パラメータ

2.7.6.20.2.2.2.1 モリデュスタット

健康被験者にモリデュスタット 25mg を単独投与又はアタザナビル 400mg（4 日間の前投与後）と併用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 2.7.6.20-2 に示す。

血漿中モリデュスタットの曝露量は、モリデュスタット単独投与に比べアタザナビルとの併用投与で大幅に増加した。モリデュスタットの AUC（幾何平均値）は、モリデュスタット単独投与で 393μg·h/L であったのに対し、アタザナビルとの併用投与で 813μg·h/L となった。C_{max}（幾何平均値）は、モリデュスタット単独投与で 215μg/L であったが、アタザナビルとの併用投与では 444μg/L となった。t_{max}（中央値）は、いずれの投与方法でも 0.75 時間であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、アタザナビルとの併用投与で 6.89 時間、モリデュスタット単独投与で 6.26 時間と、アタザナビルの併用による実質的な影響はみられなかった。CL/F は、アタザナビルとの併用投与（30.8L/h）ではモリデュスタット単独投与（63.6L/h）と比べて半減した。

表 2.7.6.20-2 健康被験者にモリデュスタット 25mg を単独投与又はアタザナビル 400mg と併用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＝13〕

Parameter	Unit	Molidustat n=13	Atazanavir + Molidustat n=13
AUC	μg·h/L	393 / 25.3 (288 - 592)	813 / 22.1 (561 - 1070)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	390 / 25.2 (287 - 588)	810 / 22.1 (558 - 1070)
AUC(0-12)	μg·h/L	371 / 24.0 (275 - 544)	783 / 21.3 (544 - 1020)
AUC(0-24)	μg·h/L	386 / 24.6 (287 - 578)	804 / 21.6 (558 - 1060)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.29 / 24.3 (0.906 - 2.10)	2.66 / 23.7 (1.54 - 3.55)
CL/F	L/h	63.6 / 25.3 (42.3 - 86.8)	30.8 / 22.1 (23.4 - 44.6)
C_{max}	μg/L	215 / 38.2 (116 - 383)	444 / 38.1 (254 - 867)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.703 / 37.0 (0.391 - 1.38)	1.45 / 45.8 (0.731 - 2.73)
V_Z/F	L	574 / 40.5 (277 - 1040)	306 / 42.7 (175 - 598)
$t_{1/2}$	h	6.26 / 46.1 (3.00 - 15.1)	6.89 / 54.7 (3.15 - 16.0)
t_{max}[a]	h	0.750 (0.250 - 2.00)	0.750 (0.250 - 3.00)
CL_R	L/h	1.54 / 91.8 (0.267 - 3.32)	0.862 / 94.9 (0.138 - 3.28)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	3.19 / 2.02 (0.350 - 6.39)	3.54 / 2.28 (0.467 - 8.43)

a median and range

b arithmetic mean and SD

Source: 5.3.3.4.2 PH-38988/Table 14.4/15, 14.4/16, 14.4/20

2.7.6.20.2.2.2.2 M-1

健康被験者にモリデュスタット 25mg を単独投与又はアタザナビル 400mg（4 日間の前投与後）と併用投与したときの M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.20-3 に示す。

血漿中 M-1 の曝露量は、モリデュスタット単独投与に比べ、アタザナビルとの併用投与では、わずかに減少したのみであった。M-1 の AUC（幾何平均値）は、モリデュスタット単独投与で 2,650μg·h/L であったのに対し、アタザナビルとの併用投与で 2,240μg·h/L となった。C_{max}（幾何平均値）は、モリデュスタット単独投与で 576μg/L であったのに対し、アタザナビルとの併用投与で 461μg/L となった。t_{max}（中央値）は、いずれの投与方法でも 2 時間であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、いずれの投与方法でも同様であり、アタザナビルとの併用投与で 11.1 時間、モリデュスタット単独投与で 9.86 時間であった。

表 2.7.6.20-3 健康被験者にモリデュスタット 25mg を単独投与又はアタザナビル 400mg と併用投与したときの M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）、PKS、N＝13〕

Parameter	Unit	Molidustat n=13	Atazanavir + Molidustat n=13
AUC	μg·h/L	2650 / 13.1 (2140 - 3310)	2240 / 12.3 (1750 - 2570)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	2630 / 13.3 (2130 - 3300)	2230 / 12.3 (1750 - 2560)
AUC(0-24)	μg·h/L	2590 / 13.6 (2110 - 3290)	2200 / 12.1 (1730 - 2520)
C_{max}	μg/L	576 / 21.4 (458 - 1030)	461 / 12.1 (400 - 559)
$t_{1/2}$	h	9.86 / 53.9 (4.51 - 23.8)	11.1 / 37.2 (5.10 - 18.4)
t_{max}[a]	h	2.00 (1.00 - 3.00)	2.00 (1.50 - 4.00)
CL_R	L/h	7.83 / 21.9 (5.03 - 10.2)	9.34 / 16.0 (7.32 - 11.9)
$\%A_{E,UR}$[b]	%	53.6 / 9.08 (33.3 - 66.1)	53.7 / 5.36 (44.2 - 60.0)

a median and range

b arithmetic mean and SD

Source: 5.3.3.4.2 PH-38988/Table 14.4/17, 14.4/18, 14.4/21

2.7.6.20.2.2.2.3 アタザナビル

健康被験者に、アタザナビル 400mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与（4 日間の前投与後、モリデュスタット 25mg 投与 1.5 時間前に投与）したときのアタザナビルの薬物動態パラメータを表 2.7.6.20-4 に示す。

アタザナビルの $AUC(0\text{-}24)_{md}$（幾何平均値）は 25,800 μg·h/L、$C_{max,md}$（幾何平均値）は 4,160 μg/L、$t_{max,md}$（中央値）は 2.00 時間であった。

表 2.7.6.20-4 健康被験者に、アタザナビル 400mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与（4 日間の前投与後、モリデュスタット 25mg 投与 1.5 時間前に投与）したときのアタザナビルの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）、PKS、N＝13〕

Parameter	Unit	Atazanavir + Molidustat n=13
$AUC(0\text{-}24)_{md}$	μg·h/L	25800 / 38.9 (13500 - 50800)
$C_{max,md}$	μg/L	4160 / 28.6 (2760 - 7090)
$t_{max,md}$[a]	h	2.00 (1.00 - 3.00)

a median and range

Source: 5.3.3.4.2 PH-38988/Table 14.4/19

2.7.6.20.2.2.3 統計学的評価

2.7.6.20.2.2.3.1 モリデュスタット

モリデュスタットの薬物動態パラメータの投与方法間比の点推定値とその両側 90%CI を表 2.7.6.20-5 に示す。

ANOVA の結果、モリデュスタットの AUC 及び C_{max} 共に、モリデュスタット単独投与に比べアタザナビルとの併用投与で高く、AUC は 107%、C_{max} も 107%高かった。

表 2.7.6.20-5 モリデュスタットの薬物動態パラメータの投与方法間比の点推定値とその両側 90%CI（PKS、N＝13）

Parameter	Geom %CV	Ratio of treatments	Point estimate (LS mean)	90%CI[a]	
				Lower limit	Upper limit
AUC	14.6	molidustat + atazanavir / molidustat alone	2.0665	1.8674	2.2869
$AUC(0\text{-}t_{last})$	14.4	molidustat + atazanavir / molidustat alone	2.0766	1.8792	2.2947
C_{max}	44.8	molidustat + atazanavir / molidustat alone	2.0689	1.5343	2.7898

a Please note that 90% CIs are exploratory for PK parameters of molidustat

Source: 5.3.3.4.2 PH-38988/Table 14.4/22, 14.4/24, 14.4/26

2.7.6.20.2.2.3.2 M-1

M-1 の薬物動態パラメータの投与方法間比の点推定値とその両側 90%CI を表 2.7.6.20-6 に示す。

ANOVA の結果、M-1 の AUC 及び C_{max} 共に、モリデュスタット単独投与に比べアタザナビルとの併用投与で低く、AUC は 15%、C_{max} は 20%低かった。

表 2.7.6.20-6 M-1 の薬物動態パラメータの投与方法間比の点推定値とその両側 90%CI（PKS、N＝13）

Parameter	Geom %CV	Ratio of treatments	Point estimate (LS mean)	90%CI[a]	
				Lower limit	Upper limit
AUC	5.13	molidustat + atazanavir / molidustat alone	0.8472	0.8173	0.8781
AUC(0-t_{last})	5.20	molidustat + atazanavir / molidustat alone	0.8470	0.8168	0.8783
C_{max}	10.7	molidustat + atazanavir / molidustat alone	0.8002	0.7426	0.8623

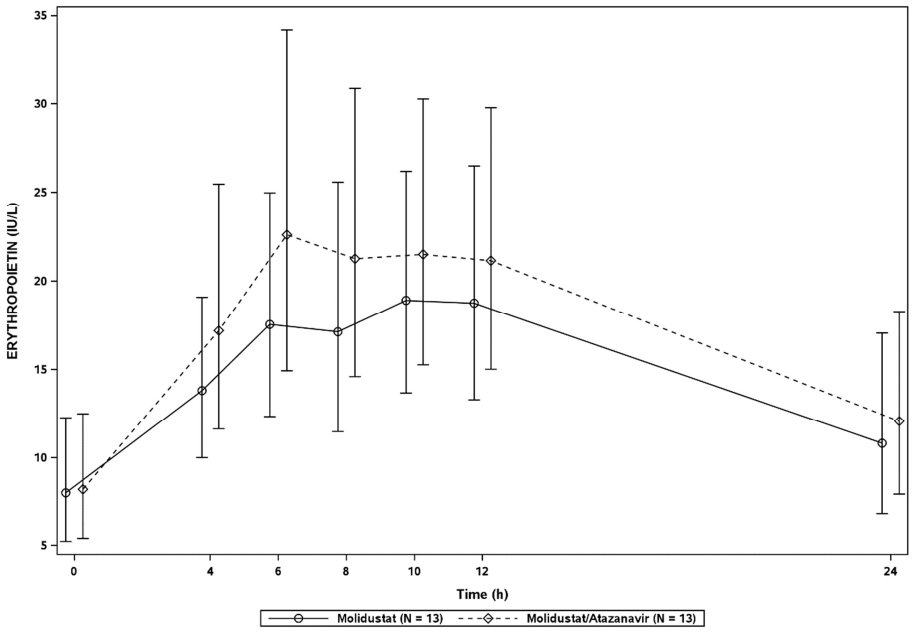
a Please note that 90% CIs are exploratory for PK parameters of M-1

Source: 5.3.3.4.2 PH-38988/Table 14.4/23, 14.4/25, 14.4/27

2.7.6.20.2.3 薬力学的作用の結果

2.7.6.20.2.3.1 エリスロポエチン

健康被験者にモリデュスタット 25mg を単独投与又はアタザナビル 400mg（4 日間の前投与後）と併用投与したときの血清中 EPO 濃度推移を図 2.7.6.20-4 に示す。



Source: 5.3.3.4.2 PH-38988/Figure 14.2.1/1

図 2.7.6.20-4 健康被験者にモリデュスタット 25mg を単独投与又はアタザナビル 400mg と併用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＝13）

モリデュスタット投与による血清中 EPO 濃度推移はいずれの投与方法でも同様であったが、モリデュスタット単独投与に比べアタザナビルとの併用投与で高値を示した。血清中 EPO 濃度（幾何平均値）は、いずれの投与方法でも投与 4 時間後には上昇し、モリデュスタット単独投与では 10 時間後に最高濃度（18.9IU/L）に達し、アタザナビルとの併用投与では 6 時間後に最高濃度（22.6IU/L）に達した。血清中 EPO 濃度は、いずれの投与方法でも投与 24 時間後にベースライン値付近まで低下した。ほとんどの被験者で、モリデュスタット単独投与に比べアタザナビルとの併用投与で高い血清中 EPO 濃度推移を示した。しかしながら、3 例の被験者では、アタザナビ

ルとの併用投与に比べて、モリデュスタット単独投与における血漿中モリデュスタット濃度が低かったにも関わらず、最高血清中 EPO 濃度がモリデュスタット単独投与で高かった（5.3.3.4.2 PH-38988/Figure 14.2.1/3、14.4/7）。

健康被験者にモリデュスタット 25mg を単独投与又はアタザナビル 400mg と併用投与したときの血清中 EPO の C_{max}、AUC(0-24)及び t_{max} を表 2.7.6.20-7 に示す。

血清中 EPO の C_{max}（幾何平均値）は、モリデュスタット単独投与に比べ、アタザナビルとの併用投与でわずかに高かった。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の C_{max} でも同様の傾向がみられた。

AUC(0-24)（幾何平均値）は、モリデュスタット単独投与に比べ、アタザナビルとの併用投与でわずかに高かった。ベースライン値からの差に基づく AUC(0-24)（幾何平均値）でも同様の傾向がみられた。

t_{max}（中央値）は、モリデュスタット単独投与で 10.0 時間であったが、アタザナビルとの併用投与では 8.0 時間と短くなった。しかしながら、その範囲は、モリデュスタット単独投与で 6～12 時間、アタザナビルとの併用投与で 4～12 時間であり、実質的な差はなかった。

表 2.7.6.20-7 健康被験者にモリデュスタット 25mg を単独投与又はアタザナビル 400mg と併用投与したときの血清中 EPO の C_{max}、AUC(0-24)及び t_{max}（PDS、N＝13）

Parameter		N	Geometric mean/%CV	Arithmetic mean ± SD	Range
C_{max}	Absolute concentration (IU/L)				
	molidustat alone	13	20.5 / 33.5	21.5 ± 6.23	11.5-31.1
	molidustat + atazanavir	13	23.9 / 41.8	25.8 ± 11.3	13.2-55.8
	Difference-to-baseline (IU/L)				
	molidustat alone	13	-	12.8 ± 4.02	5.60-18.6
	molidustat + atazanavir	13	-	16.9 ± 8.28	8.25-37.9
	Ratio-to-baseline				
	molidustat alone	13	2.56 / 23.8	2.62 ± 0.578	1.59-3.34
	molidustat + atazanavir	13	2.91 / 22.6	2.98 ± 0.715	2.08-4.80
AUC (0-24)	Absolute concentrations (IU/L·h)				
	molidustat alone	13	365 / 35.8	385 ± 121	197-578
	molidustat + atazanavir	13	423 / 37.0	448 ± 161	223-827
	Difference-to-baseline (IU/L·h)				
	molidustat alone	13	164 / 45.7	177 ± 67.1	61.6-293
	molidustat + atazanavir	13	220 / 38.2	234 ± 88.3	124-396
t_{max} (h)		N	Median	Range	
	molidustat alone	13	10.0	6.00-12.0	
	molidustat + atazanavir	13	8.00	4.00-12.0	

Source: 5.3.3.4.2 PH-38988/Tables 14.2.1/4 to 14.2.1/7

血清中 EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)の投与方法間比の点推定値とその 90%CI を表 2.7.6.20-8 に示す。

モリデュスタット単独投与に比べアタザナビルとの併用投与では、血清中 EPO の C_{max} は 17%、AUC(0-24)は 16%増加した。また、ベースライン値に対する比の C_{max} は 14%、ベースライン値からの差に基づく AUC(0-24)は 34%増加した。

表 2.7.6.20-8 健康被験者にモリデュスタット 25mg を単独投与又はアタザナビル 400mg と併用投与したときの血清中 EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)の投与方法間比の点推定値とその 90%CI (PDS、N＝13)

Parameter		Geom %CV	Ratio of drug-drug interaction effects	Point estimate (LS-mean)	90%CI	
					Lower limit	Upper limit
C_{max}	Absolute concentration (IU/L·h)	17.1	molidustat + atazanavir / molidustat alone	1.1662	1.0358	1.3130
	Ratio-to-baseline	19.1	molidustat + atazanavir / molidustat alone	1.1369	0.9959	1.2978
AUC(0-24)	Absolute concentration (IU/L·h)	13.1	molidustat + atazanavir / molidustat alone	1.1571	1.0559	1.2680
	Difference-to-baseline (IU/L·h)	26.7	molidustat + atazanavir / molidustat alone	1.3393	1.1150	1.6088

Source: 5.3.3.4.2 PH-38988/Tables 14.2.1/8 to 14.2.1/11

2.7.6.20.2.4 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.20-9 に示す。

モリデュスタット単独投与時に TEAE は認められなかった。アタザナビルとの併用投与時では 14 例中 4 例（28.6%）に TEAE が認められた。最も発現割合が高かった TEAE は、SOC 別では 14 例中 3 例（21.4%）に認められた「肝胆道系障害」であり、PT 別では 14 例中 3 例（21.4%）に認められた黄疸であった。モリデュスタットと関連ありと判断された TEAE は認められなかった。14 例中 3 例（21.4%）に認められた黄疸、及び 14 例中 1 例（7.1%）に認められた腹痛は、アタザナビルと関連ありと判断された。すべての TEAE は軽度であり、試験終了時までに回復した（5.3.3.4.2 PH-38988/Table 14.3.1/4）。

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（5.3.3.4.2 PH-38988/Table 14.3.2/1、14.3.2/2、14.3.2/3）。

表 2.7.6.20-9 TEAE の発現例数及び発現割合 (SAF、N＝14)

MedDRA Primary System Organ Class / Preferred Term	Molidustat only n=14 (100%)	Atazanavir + molidustat n=14 (100%)	Total n=14 (100%)
Number of subjects (%) with at least 1 such AE	-	4 (28.6%)	4 (28.6%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	-	1 (7.1%)[a]	1 (7.1%)
Abdominal pain／腹痛		1 (7.1%)[a]	1 (7.1%)
Hepatobiliary disorders／肝胆道系障害	-	3 (21.4%)[a]	3 (21.4%)
Jaundice／黄疸		3 (21.4%)[a]	3 (21.4%)
Nervous system disorders／神経系障害	-	1 (7.1%)	1 (7.1%)
Headache／頭痛		1 (7.1%)	1 (7.1%)

a Considered by the investigator as related to treatment with atazanavir

Source: 5.3.3.4.2 PH-38988/Table 14.3.1/6

臨床検査値の評価では、アタザナビルとの併用投与時に、総ビリルビン濃度、直接ビリルビン濃度及び間接ビリルビン濃度の上昇が認められ、最高値はそれぞれ 1.853mg/dL（ベースライン値：0.485mg/dL、フォローアップ時：0.352mg/dL）、0.463mg/dL（ベースライン値：0.193mg/dL、フォローアップ時：0.152mg/dL）及び 1.40mg/dL（ベースライン値：0.29mg/dL、フォローアップ時：0.24mg/dL）であった。アタザナビルとの併用投与時、総ビリルビン濃度、直接ビリルビン濃度又は間接ビリルビン濃度は、14 例中 11 例で正常値を上回っていた。試験期間中に 1.5×基準範囲上限（ULN）を超える総ビリルビン濃度、直接ビリルビン濃度及び間接ビリルビン濃度が認められた被験者は、それぞれ 6、7 及び 6 例であった。TEAE として黄疸が報告された 3 例では、3 項目すべてのビリルビン濃度が上昇していた。しかしながら、ビリルビン濃度上昇は、アタザナビル投与の影響としてよく知られており、今回認められた各ビリルビン濃度の上昇はいずれも一過性で、遅くともフォローアップ検査までに回復していた（5.3.3.4.2 PH-38988/Listing 16.2.8.1/4）。

その他の臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.20.3 結論

- 強力な UGT1A1 阻害薬であるアタザナビルの前投与後に、アタザナビルとモリデュスタット 25mg を併用投与したとき、モリデュスタットの AUC 及び C_{max} 共に、モリデュスタット単独投与に比べ 107%上昇した。UGT1A1 阻害作用は投与初期に最も顕著にみられ、$t_{1/2}$ への影響はみられなかった（アタザナビルとの併用投与：6.89 時間、モリデュスタット単独投与：6.26 時間）。

- アタザナビルとモリデュスタット 25mg を併用投与したとき、モリデュスタット単独投与に比べ、血清中 EPO の C_{max} は 17%上昇、AUC(0-24)は 16%増加した。

- モリデュスタット 25mg の単回単独投与、及びアタザナビルとモリデュスタット 25mg の単回併用投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.21 【国外試験】健康被験者を対象としたロスバスタチン（BCRP 基質）との薬物相互作用試験：試験 16555（報告書番号 PH-37839）

参照項目：5.3.3.4.3 PH-37839

2.7.6.21.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、モリデュスタット 150mg をロスバスタチン 5mg と同時に又は 3 時間後に単回併用経口投与したときのロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を検討する無作為化、非盲検、3 群 3 期クロスオーバー薬物相互作用試験

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

- モリデュスタット 150mg をロスバスタチン 5mg と同時に又は 3 時間後に単回併用経口投与したときにロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響の検討

副次目的

- モリデュスタットの薬物動態、安全性及び忍容性の検討

試験方法：

本試験は、白人健康男性被験者 15 例を対象にした単施設、無作為化、非盲検、3 群 3 期クロスオーバー薬物相互作用試験である。被験者を 3 つの投与順序のいずれかに無作為割付けし、以下の 3 つの投与方法で治験薬を投与した。

- 投与方法 A：第 0 日にロスバスタチン 5mg を単回経口投与
- 投与方法 B：第 0 日にロスバスタチン 5mg とモリデュスタット 150mg を同時に単回経口投与
- 投与方法 C：第 0 日にロスバスタチン 5mg を単回経口投与し、その 3 時間後にモリデュスタット 150mg を単回経口投与

治験薬は一晩（10 時間以上）の絶食後、約 240mL の水と共に経口投与した。投与方法 A 及び B の場合は、条件をそろえるため薬物投与の 3 時間後に水 240mL を摂取した。投与方法 C の場合は、ロスバスタチン投与の 3 時間後にモリデュスタットを水 240mL と共に経口投与した。ロスバスタチン投与の 5 時間後まで絶食とした。ロスバスタチン投与の間には、それぞれ 96 時間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

スクリーニングは、治験薬初回投与前の約 2 週間以内に実施した。被験者は各投与期の治験薬投与の前日に入院し、投与 48 時間後に退院した。フォローアップ検査は、最後の治験薬投与の約 1 週間後に実施した。

試験スケジュールは、5.3.3.4.3 PH-37839/Table 7-5 を参照。

薬物動態評価用試料中のロスバスタチン及びモリデュスタットの定量方法は、5.3.3.4.3 PH-37839/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

モリデュスタット錠：5mg 即放（IR）錠及び 20mg IR 錠

用法・用量

投与方法 B：モリデュスタット 150mg（20mg IR 錠×7＋5mg IR 錠×2）を、ロスバスタチン 5mg と同時併用経口投与

投与方法 C：モリデュスタット 150mg（20mg IR 錠×7＋5mg IR 錠×2）を、ロスバスタチン 5mg 投与の 3 時間後に経口投与

投与期間

単回投与

併用薬：

ロスバスタチン：5mg 錠（クレストール®）

用法・用量

投与方法 A：ロスバスタチン 5mg を単回経口投与

投与方法 B：ロスバスタチン 5mg をモリデュスタット 150mg と同時併用経口投与

投与方法 C：ロスバスタチン 5mg をモリデュスタット 150mg 投与の 3 時間前に併用経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

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

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.4.3　PH-37839/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照

薬物動態の評価項目：

ロスバスタチン及びモリデュスタット

主要パラメータ：ロスバスタチンの C_{max}、AUC

副次パラメータ：ロスバスタチンの $C_{max,norm}$、AUC_{norm}、t_{max}、$t_{1/2}$、$AUC(0\text{-}t_{last})$、AUC(0-24)

モリデュスタットの C_{max}、AUC、$C_{max,norm}$、AUC_{norm}、t_{max}、$t_{1/2}$、$AUC(0\text{-}t_{last})$

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

安全性の評価項目：

有害事象、血圧、心拍数、12 誘導心電図、臨床検査

被験者数：

目標被験者数：

合計 15 例（有効例が最低 12 例）

設定根拠：

統計学的な被験者数の設定は行わなかった。過去の経験から、被験者数を 15 例（有効例が最低 12 例）とすることで、本試験の目的を達成できると判断した。

解析方法：

解析対象集団

薬物動態解析対象集団（PKS）：少なくとも 1 つの妥当な薬物動態プロファイルを有するすべての被験者

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

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

主要パラメータであるロスバスタチンの C_{max} 及び AUC は、対数値を用いて投与順序、投与順序内の被

験者、投与期及び投与方法を要因とする分散分析（ANOVA）により解析し、ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC の幾何平均比「投与方法 B／投与方法 A」及び「投与方法 C／投与方法 A」の点推定値及びその 90%信頼区間（CI）を求めた。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬初回投与後から最終投与 30 日後までに発現又は悪化したすべての有害事象と定義した。TEAE 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。

2.7.6.21.2 成績

2.7.6.21.2.1 試験対象集団

2.7.6.21.2.1.1 被験者の内訳

同意取得した 25 例のうち、スクリーニングにより 10 例が不適格とされ、適格となった 15 例を無作為割付けした。15 例すべてが、試験を完了した（5.3.3.4.3 PH-37839/Table 14.1/2、14.1/4）。

2.7.6.21.2.1.2 解析対象集団

試験を完了した全 15 例を SAF 及び PKS とした（5.3.3.4.3 PH-37839/Table 14.1/2）。

2.7.6.21.2.1.3 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 2.7.6.21-1 に示す。

表 2.7.6.21-1 人口統計学的及びベースラインの特性（SAF、N＝15）

		Total N=15 (100%)
Sex	Male	15 (100.0%)
Race	White	15 (100.0%)
Ethnicity	Not Hispanic Or Latino	15 (100.0%)
Age [Years]	Mean	30.2
	SD	7.9
	Min	21
	Median	30.0
	Max	45
Weight [kg]	Mean	81.07
	SD	10.13
	Min	62.2
	Median	84.30
	Max	98.7
Height [cm]	Mean	181.47
	SD	7.55
	Min	169.0
	Median	180.0
	Max	198.0
Body Mass Index [kg/m^2]	Mean	24.63
	SD	2.76
	Min	20.1
	Median	24.40
	Max	29.2
Smoking History	Never	9 (60.0%)
	Former	2 (13.3%)
	Current	4 (26.7%)
Other Tobacco	Never	15 (100.0%)
Alcohol Use	Abstinent	5 (33.3%)
	Light	10 (66.7%)

SD: standard deviation

Source: 5.3.3.4.3 PH-37839/Table 14.1/13

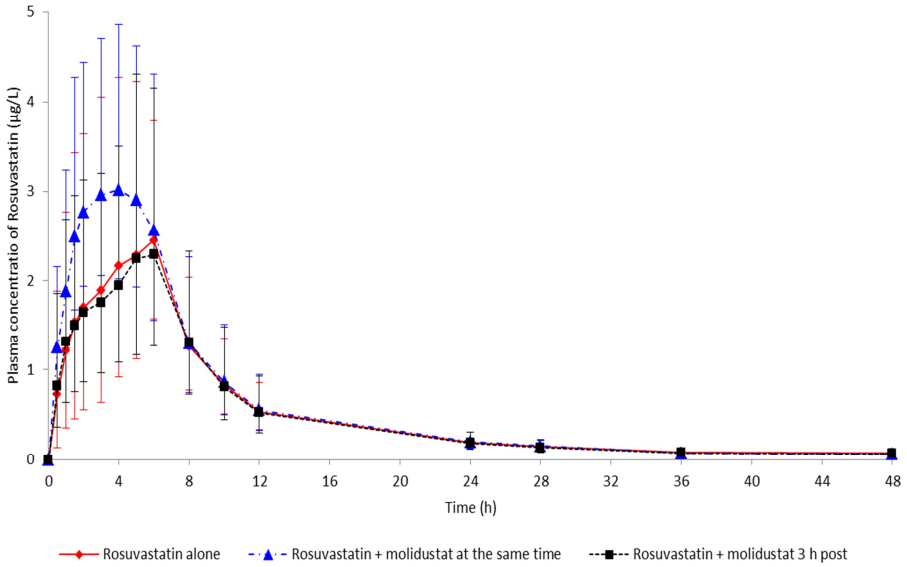
2.7.6.21.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.21.2.2.1 血漿中濃度

ロスバスタチン

ロスバスタチン 5mg を単独投与、モリデュスタット 150mg と同時併用投与又はモリデュスタット投与の 3 時間前に併用投与（以下、3 時間前併用投与）したときの血漿中ロスバスタチン濃度推移を図 2.7.6.21-1 に示す。

ロスバスタチンの血漿中濃度は、単独投与と比べ、同時併用投与したときはピーク値が上昇したが、3 時間前併用投与では単独投与と類似していた。



LLOQ (lower limit of quantification) =0.05μg/L

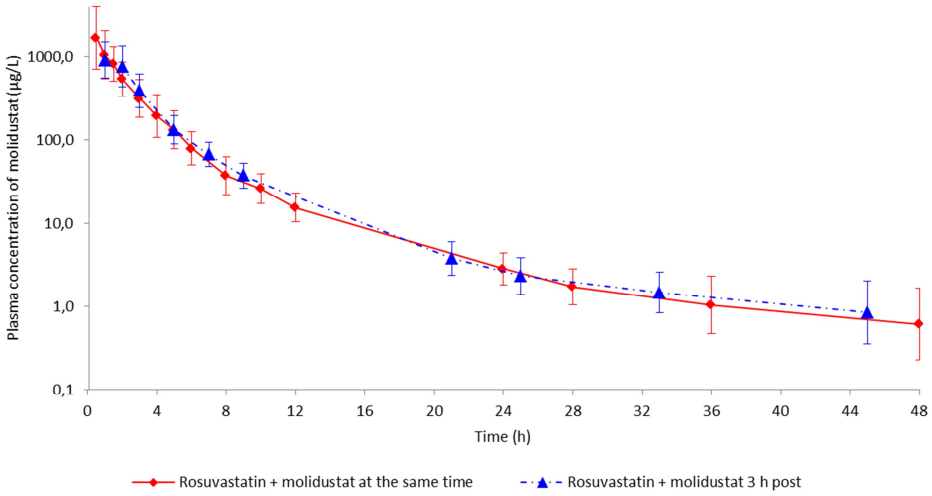
Source: 5.3.3.4.3 PH-37839/Figure 9-1

図 2.7.6.21-1 ロスバスタチン 5mg を単独投与、モリデュスタット 150mg と同時併用投与又は 3 時間前併用投与したときの血漿中ロスバスタチン濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝15）

モリデュスタット

モリデュスタット 150mg をロスバスタチン 5mg と同時併用投与又はロスバスタチン投与の 3 時間後に併用投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.6.21-2 に示す。

モリデュスタットの血漿中濃度推移は、ロスバスタチンと同時併用投与したときと、ロスバスタチン投与の 3 時間後に併用投与したときで類似していた。



LLOQ=0.3μg/L

Source: 5.3.3.4.3 PH-37839/Figure 9-2

図 2.7.6.21-2 モリデュスタット 150mg をロスバスタチン 5mg と同時併用投与又はロスバスタチン投与の 3 時間後に併用投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝15）

2.7.6.21.2.2.2 薬物動態パラメータ

ロスバスタチン

ロスバスタチン 5mg の単独投与後、モリデュスタット 150mg と同時併用投与又は 3 時間前併用投与したときの血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.21-2 に示す。

ロスバスタチンの AUC（幾何平均値）は、26.7～31.4μg·h/L の範囲内であり、ロスバスタチン単独投与後の AUC とモリデュスタットと同時併用投与又は 3 時間前併用投与後の AUC は同様であった。

ロスバスタチンをモリデュスタットと同時併用投与したときのロスバスタチンの C_{max}（幾何平均値）は 3.46μg/L で、ロスバスタチン単独投与後の C_{max}（2.66μg/L）とモリデュスタット投与の 3 時間前併用投与後の C_{max}（2.60μg/L）に比べ高値を示した。

ロスバスタチンの t_{max}（中央値）は、ロスバスタチンとモリデュスタットの同時併用投与時に 4 時間であり、他の投与方法に比べやや早くなった（単独投与及びモリデュスタット投与の 3 時間前併用投与では、いずれも 5 時間）。ロスバスタチンの $t_{1/2}$（幾何平均値）は、同時併用投与時に 13.5 時間で、単独投与時の 19.4 時間に比べやや短くなったが、単独投与、モリデュスタット投与の 3 時間前併用投与及び同時併用投与のいずれの投与方法でも被験者間での変動が大きかった（%CV：36%～52%）。

表 2.7.6.21-2 ロスバスタチン 5mg を単独投与、モリデュスタット 150mg と同時併用投与又は 3 時間前併用投与したときの血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）、PKS、N＝15〕

Parameter	Unit	n	Rosuvastatin 5 mg	Rosuvastatin 5 mg (at the same time like molidustat 150 mg)	Rosuvastatin 5 mg (3 hours before molidustat 150 mg)
AUC[a]	µg·h/L	14	28.5/49.8 (12.1–57.4)	31.4/45.4 (14.8-70.3)	26.7/57.6 (6.11-59.9)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	15	24.5/57.8 (9.61-55.1)	29.2/46.1 (13.4-67.6)	23.7/59.7 (5.40-57.2)
AUC(0-24)	µg·h/L	15	22.0/59.5 (8.05-51.9)	27.1/46.1 (12.4-62.0)	21.5/58.5 (5.16-51.3)
AUC_{norm}[a]	kg·h/L	14	0.456/48.0 (0.222-0.946)	0.502/47.0 (0.270-1.23)	0.428/59.4 (0.112-1.05)
C_{max}	µg/L	15	2.66/57.6 (1.03-7.05)	3.46/52.4 (1.29-8.11)	2.60/67.7 (0.490-7.31)
$C_{max, norm}$	kg/L·10^{-3}	15	42.8/54.6 (17.7-104)	55.7/51.0 (23.6-142)	41.8/66.7 (8.96-128)
t_{max}[b]	h	15	5.00 (1.50-6.00)	4.00 (1.00-6.00)	5.00 (1.00-6.05)
$t_{1/2}$	h	15	19.4/36.3 (10.7-46.8)	13.5/41.5 (7.08-31.0)	17.7/51.6 (8.79-46.3)

a The AUC and AUC_{norm} of subject RNR 14 were excluded from analysis because extrapolated AUC exceeded 20% for the treatment of rosuvastatin 5 mg alone.

b median and range

Source: 5.3.3.4.3 PH-37839/Table 14.4/8, 14.4/11

モリデュスタット

モリデュスタット 150mg をロスバスタチン 5mg と同時併用投与又はロスバスタチン投与の 3 時間後に併用投与したときの血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.6.21-3 に示す。

モリデュスタットをロスバスタチンと同時併用投与したときの AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、同時併用投与に比べ、ロスバスタチン投与の 3 時間後併用投与に比べ大きかった。しかし、3 時間後併用投与の場合は、採血回数が少なく、投与後最初の採血はわずか 1 時間後であり、投与方法間で採血スケジュールが異なっていた。したがって、AUC 及び C_{max} が高値を示したのは、ロスバスタチン併用のタイミングの影響よりもむしろ、採血スケジュールの違いによるものと考えられる。モリデュスタットの $t_{1/2}$（幾何平均値）は、ロスバスタチンの併用のタイミングにより変動しなかった。

表 2.7.6.21-3 モリデュスタット 150mg をロスバスタチン 5mg と同時併用投与又はロスバスタチン投与の 3 時間後に併用投与したときの血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）、PKS、N＝15〕

Parameter	Unit	Molidustat 150 mg (rosuvastatin 5 mg at the same time) (n=15)	Molidustat 150 mg (3 hours after rosuvastatin 5 mg) (n=15)
AUC	µg·h/L	3420/43.6 (1230-7230)	2970/36.4 (1480-5750)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	3390/43.9 (1210-7120)	2940/36.4 (1460-5690)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.83/36.7 (0.748-3.49)	1.59/31.5 (0.902-3.18)
C_{max}	µg/L	1980/59.5 (484-4620)	1080/43.5 (419-2100)
$C_{max, norm}$	kg/L	1.06/56.5 (0.295-1.92)	0.579/39.6 (0.255-1.20)
t_{max}[a]	h	0.500 (0.450-2.00)	1.00 (1.00-2.03)
$t_{1/2}$	h	12.6/74.3 (3.55-37.3)	15.2/56.0 (5.99-37.4)

a median and range

Source: 5.3.3.4.3 PH-37839/Table 14.4/7

2.7.6.21.2.2.3 統計学的評価

ロスバスタチン 5mg を単独投与、モリデュスタット 150mg と同時併用投与又は 3 時間前併用投与したときの血漿中ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC の幾何平均比の点推定値とその両側 90%CI を表 2.7.6.21-4 に示す。

ロスバスタチンの AUC 及び C_{max} の、ロスバスタチン単独投与に対するモリデュスタットとの併用投与（3 時間前併用投与）の幾何平均比の点推定値はほぼ 1 に近く、90%CI も生物学的同等性基準の 0.8～1.25 に含まれていた。従って、ロスバスタチン投与の 3 時間後にモリデュスタットを併用投与してもロスバスタチンの主要薬物動態パラメータに影響しないことが示唆された。

ロスバスタチンとモリデュスタットを同時併用投与したときは、ロスバスタチン単独投与に比べ、ロスバスタチンの AUC が 11%、C_{max} が 30%上昇した。それぞれの 90%CI も生物学的同等性

基準（0.80～1.25）の上限を超えており、モリデュスタットの同時併用投与はロスバスタチンの吸収に影響を及ぼすことが示唆された。

モリデュスタットを乳癌耐性タンパク質（BCRP）基質であるロスバスタチンと同時併用投与したときに比べ、時間間隔をおいて併用投与したときのロスバスタチンの血漿中濃度に影響がみられなかったことから、全身循環血中のモリデュスタット濃度に比べて、消化管内でのモリデュスタット濃度が高く、モリデュスタットによる消化管壁での BCRP の阻害によって、ロスバスタチンの吸収速度は上昇し、吸収率が軽度に上昇したと考えられた。よって、モリデュスタットとの相互作用は全身循環系に入った後の肝臓などではなく、消化管壁で起きている事が示唆された。

表 2.7.6.21-4 ロスバスタチン 5mg を単独投与、モリデュスタット 150mg と同時併用投与又は 3 時間前併用投与したときの血漿中ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC の幾何平均比の点推定値とその両側 90%CI（PKS、N＝15）

Ratio	Parameter	n	%CV	Estimated ratio	90% confidence interval
Rosuvastatin + molidustat at the same time / rosuvastatin alone	AUC[a]	14	22.8	1.11	[0.957 ; 1.28]
	C_{max}	15	25.5	1.30	[1.11 ; 1.52]
Rosuvastatin + molidustat 3 h post / rosuvastatin alone	AUC[a]	14	22.8	0.946	[0.817 ; 1.09]
	C_{max}	15	25.5	0.975	[0.834 ; 1.14]

a The AUC and AUC_{norm} of subject RNR 14 were excluded from analysis because extrapolated AUC exceeded 20% for the treatment of rosuvastatin 5 mg alone.

Source: 5.3.3.4.3 PH-37839/Table 14.4/9, 14.4/10

2.7.6.21.2.3 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.21-5 に示す。

表 2.7.6.21-5 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝15）

MedDRA primary SOC Preferred Term (MedDRA version 16.0)	Rosuvastatin 5 mg n=15	Rosuvastatin 5 mg with molidustat 150 mg at the same time n=15	Rosuvastatin 5 mg with molidustat 150 mg 3 hours post n=15	Total n=15
Number of subjects with any AE	0	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders／筋骨格系および結合組織障害				
Arthralgia／関節痛	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
General disorders and administration site conditions／一般・全身障害および投与部位の状態				
Injection site discomfort／注射部位不快感	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)

Source: 5.3.3.4.3 PH-37839/Table 14.3.1/3

被験者 15 例中 2 例（13.3%）に TEAE が発現したが、これらはいずれもロスバスタチンとモリデュスタットの併用投与時（3 時間後併用投与）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE は関節痛のみであった。いずれの TEAE も軽度であり、処置なしで回復した（5.3.3.4.3 PH-37839/Table 14.3.1/2）。

死亡、重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE はなかった（5.3.3.4.3 PH-37839/Section 14.3.2）。

バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査値には、臨床的に意味のある変化はみられなかった。

2.7.6.21.3 結論

- モリデュスタット 150mg とロスバスタチン 5mg を同時に併用経口投与したとき、ロスバスタチン単独投与に比べ、ロスバスタチンの AUC が 11%増加、C_{max} が 30%上昇した。この結果から、モリデュスタット 150mg は BCRP に対して弱い阻害剤となることが示された。しかし、ロスバスタチン投与から 3 時間の間隔をあけてモリデュスタット 150mg を投与した場合は、ロスバスタチンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

- 同時併用投与と時間間隔をあけた併用投与を比較した結果、モリデュスタット 150mg と BCRP 基質ロスバスタチンとの相互作用は、消化管壁で起こり全身循環血中では起こらないことが示唆された。

- ロスバスタチン 5mg の単回経口投与は、モリデュスタット 150mg の単回経口投与後の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

- 健康被験者にモリデュスタット 150mg をロスバスタチン 5mg と同時併用投与、及びロスバスタチン投与の 3 時間後に併用投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.22 【国外試験】健康被験者を対象とした硫酸鉄（Ⅱ）及び酢酸カルシウムとの薬物相互作用試験：試験 16922（報告書番号 PH-38407）

参照項目：5.3.3.4.4 PH-38407

2.7.6.22.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、硫酸鉄（Ⅱ）304mg 又は酢酸カルシウム 1,900mg をモリデュスタット 150mg と単回併用投与したときに、モリデュスタットの薬物動態、薬力学的作用、安全性及び忍容性に及ぼす影響を検討する無作為化、非盲検、3 群 3 期クロスオーバー薬物相互作用試験

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

モリデュスタット 150mg を以下の薬物と併用投与したときに、モリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響の検討

- 硫酸鉄（Ⅱ）304mg（二価鉄として 100mg）
- 酢酸カルシウム 1,900mg

副次目的

モリデュスタットの薬力学的作用、安全性及び忍容性の検討

試験方法：

本試験は、白人健康男性被験者を対象とした単施設、無作為化、非盲検、非対照、3 群 3 期クロスオーバー薬物相互作用試験である。被験者を 3 つの投与順序のいずれかに無作為割付けし、以下の 3 つの投与方法で治験薬を投与した。

- 投与方法 A（モリデュスタット）：モリデュスタット 150mg を経口投与
- 投与方法 B〔モリデュスタット＋硫酸鉄（Ⅱ）〕：硫酸鉄（Ⅱ）304mg を経口投与後、直ちにモリデュスタット 150mg を経口投与
- 投与方法 C（モリデュスタット＋酢酸カルシウム）：酢酸カルシウム 1,900mg を経口投与後、直ちにモリデュスタット 150mg を経口投与

各投与期のモリデュスタット投与の間には、それぞれ 96 時間以上のウォッシュアウト期間を設けた。スクリーニングは、治験薬投与開始前 14 日以内に実施した。3 期の治験薬投与は入院で実施し、被験者を治験薬投与前日に実施医療機関に入院させ、治験薬投与 2 日後に退院させた。フォローアップ検査は、治験薬最終投与から 1 週間以内に実施した。

治験薬はいずれの投与も前夜から 10 時間以上の絶食下で投与した。

試験スケジュールは 5.3.3.4.4 PH-38407/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、5.3.3.4.4 PH-38407/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬（投与方法 A、B 及び C）：

モリデュスタット錠：75mg 即放（IR）錠

用法・用量

モリデュスタット 150mg（75mg IR 錠×2）を経口投与

投与期間

単回投与

併用薬（投与方法 B）：

硫酸鉄（Ⅱ）カプセル（Eryfer™ 100、国内未承認薬）：硫酸鉄（Ⅱ）304mg カプセル（二価鉄 100mg を含有）

用法・用量

硫酸鉄（Ⅱ）304mg（304mg カプセル×1）をモリデュスタット投与直前に経口投与

投与期間

単回投与

併用薬（投与方法 C）：

酢酸カルシウム錠（Calcet™、国内未承認薬）：酢酸カルシウム 950mg 錠（二価カルシウム 240mg を含有）

用法・用量

酢酸カルシウム 1,900mg（950mg 錠×2）をモリデュスタット投与直前に経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

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

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.4.4 PH-38407/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

モリデュスタット

主要パラメータ：C_{max}、AUC

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

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〔$AUC(0\text{-}24)$、C_{max}、t_{max}〕

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査、身体的検査、血圧、心拍数、心電図（ECG）

被験者数：

目標被験者数：

15 例

設定根拠：

過去に実施した試験の AUC 及び C_{max} の幾何変動係数に基づいて、投与方法間のバイオアベイラビリティ比の 90%信頼区間（CI）の幅を算出した結果、本試験の目的達成には 12 例が適切だと考えられた。試験中止例の発生も考慮に入れ、目標被験者数を 15 例に設定した。

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 回のモリデュスタットの投与を受けたすべての被験者

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

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

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

モリデュスタットの AUC 及び C_{max} の対数変換値について、投与順序、投与順序内の被験者、投与期、投与方法を要因とした分散分析（ANOVA）により解析し、幾何平均比（投与方法 B／投与方法 A 及び投与方法 C／投与方法 A）の点推定値及びその 90%CI を探索的に算出した。検証的な統計解析は計画しなかった。

薬力学的作用の解析

血清中 EPO 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し、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した。これらの薬力学パラメータの対数変換値を用いて、上記と同様の ANOVA により解析し、幾何平均比（投与方法 B／投与方法 A 及び投与方法 C／投与方法 A）の点推定値及びその 90%CI を探索的に算出した。検証的な統計解析は計画しなかった。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬初回投与以降に発現したすべての有害事象と定義した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.17.1 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。

2.7.6.22.2 成績

2.7.6.22.2.1 試験対象集団

2.7.6.22.2.1.1 被験者の内訳

同意取得した被験者 27 例のうち、16 例を 3 つの投与順序のいずれかに無作為割付けし、治験薬を投与した。

試験を完了した被験者は 14 例、中止した被験者は 2 例であった。1 例は、第 1 期で治験責任（分担）医師の指示に従わず酢酸カルシウムを服用したため試験を中止し、以後のモリデュスタットは投与しなかった。また、その他 1 例は、モリデュスタット単独投与（第 1 期）及びモリデュスタットと酢酸カルシウムとの併用投与（第 2 期）を完了後、同意撤回のため試験を中止した。（5.3.3.4.4 PH-38407/Table 14.1/4、Listing 16.2.1.2/1）。

2.7.6.22.2.1.2 解析対象集団

モリデュスタットの投与前に試験を中止した 1 例を除き、1 回以上のモリデュスタット投与を受けた 15 例を SAF、PDS 及び PKS とした。（5.3.3.4.4 PH-38407/Table 14.1/3、Section 16.2.3）。

2.7.6.22.2.1.3 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 2.7.6.22-1 に示す。

表 2.7.6.22-1 人口統計学的及びベースラインの特性（SAF、N＝15）

		Total (N=15)
Sex	Male	15 (100%)
Race	White	15 (100%)
Age (years)	Arithmetic mean	31.2
	Range	23 - 41
Weight (kg)	Arithmetic mean	82.1
	SD	5.91
Height (cm)	Arithmetic mean	180
	SD	4.60
BMI (kg/m^2)	Arithmetic mean	25.2
	SD	1.91

SD: standard deviation

Source: 5.3.3.4.4 PH-38407/Table 14.1/13

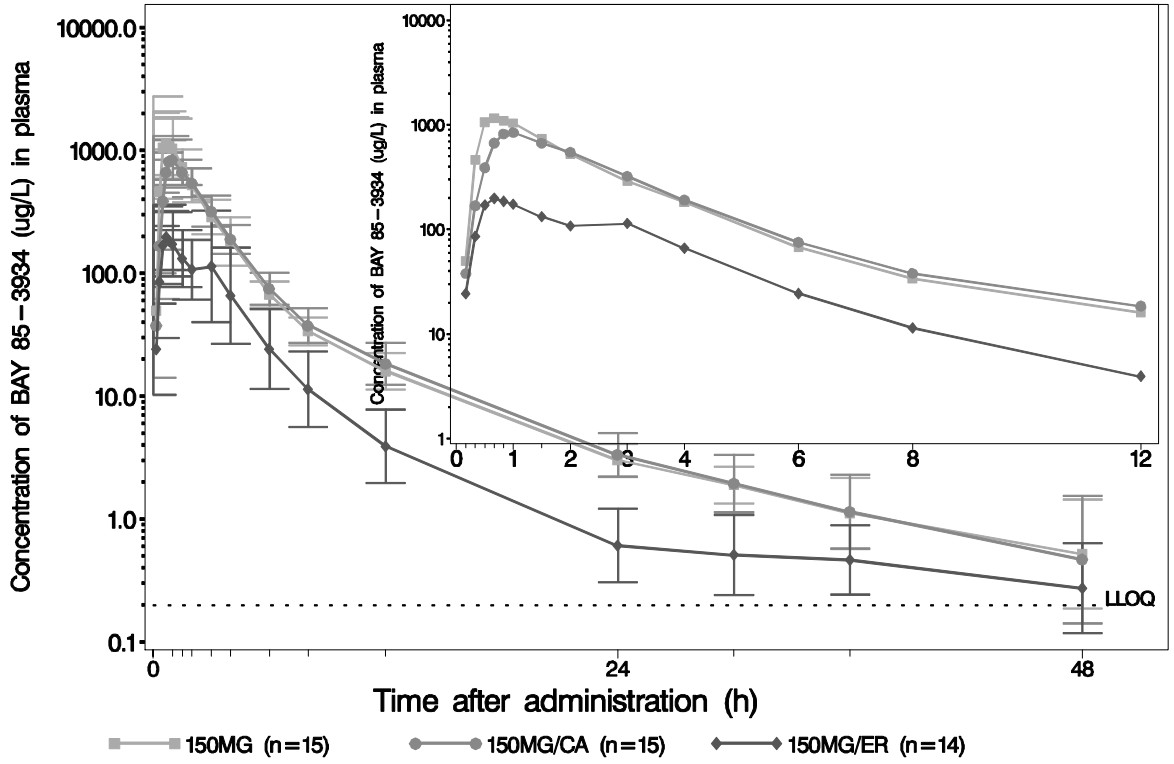
2.7.6.22.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.22.2.2.1 血漿中濃度

モリデュスタット 150mg を単独投与及び酢酸カルシウム 1,900mg 又は硫酸鉄（Ⅱ）304mg と併用投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.6.22-1 に示す。

モリデュスタットは投与後速やかに吸収され、血漿中濃度は投与 30 分後から 60 分後の間に最高値に達した。血漿中モリデュスタットの最高濃度は、モリデュスタット単独投与に比べ、酢酸カルシウムとの併用投与で低下した。硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与では、血漿中濃度全体が低下した。

また、モリデュスタット単独投与と酢酸カルシウムとの併用投与で同様の消失相を示したが、モリデュスタット単独投与と比べて硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与では消失に遅延がみられた。



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

Treatment A: 150mg = molidustat 150mg

Treatment B: 150mg/ER = molidustat 150mg + Eryfer (iron-Ⅱ-sulfate)

Treatment C: 150mg/CA = molidustat 150mg + Calcet (calcium-acetate)

Source: 5.3.3.4.4 PH-38407/Figure 14.4/3

図 2.7.6.22-1 モリデュスタット 150mg を単独投与及び酢酸カルシウム 1,900mg 又は硫酸鉄（Ⅱ）304mg と併用投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝15）

2.7.6.22.2.2.2 薬物動態パラメータ

モリデュスタット 150mg を単独投与及び酢酸カルシウム 1,900mg 又は硫酸鉄（Ⅱ）304mg と併用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 2.7.6.22-2 に示す。

モリデュスタットの曝露量は、モリデュスタット単独投与で最も多かった。酢酸カルシウム及び硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与ではいずれも曝露量が減少したが、併用投与の曝露量への影響は酢酸カルシウムが硫酸鉄（Ⅱ）に比べて小さかった。

モリデュスタットの AUC（幾何平均値）は、モリデュスタット単独投与での 2,960μg·h/L と比べて、酢酸カルシウムとの併用投与では 2,520μg·h/L、硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与では 743μg·h/Lであり、いずれも低下した。

モリデュスタットの C_{max}（幾何平均値）は、モリデュスタット単独投与での 1,920μg/L と比べて、酢酸カルシウムとの併用投与では 1,010μg/L、硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与では 319μg/L であり、いずれも低下した。

モリデュスタットの $t_{1/2}$（幾何平均値）は、モリデュスタット単独投与で 11.9 時間、酢酸カルシウムとの併用投与で 10.7 時間であった。硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与では 16.4 時間であり、モリデュスタット単独投与と比べて延長した。

モリデュスタットの t_{max}（中央値）はモリデュスタット単独投与で 0.5 時間、硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与で 0.7 時間、酢酸カルシウムとの併用投与で 1.0 時間であり、酢酸カルシウムとの併用投与で吸収がわずかに遅延した。

硫酸鉄（Ⅱ）によるモリデュスタットの消失への影響は考えにくいことから、見かけの $t_{1/2}$ の延長は、モリデュスタットが消化管で緩徐に吸収されるフリップ・フロップ現象を反映したものと考えられた。

表 2.7.6.22-2 モリデュスタット 150mg を単独投与及び酢酸カルシウム 1,900mg 又は硫酸鉄（Ⅱ）304mg と併用投与したときの血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何%CV（範囲）、PKS、N＝15〕

Parameter	Unit	Molidustat alone n=15	Molidustat + Calcet n=15	Molidustat + Eryfer n=14
AUC	μg·h/L	2960/24.0 (2120-5100)	2520/19.9 (1840-3540)	743/65.8 [b] (311-2140)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	2930/24.4 (2080-5090)	2490/20.0 (1830-3450)	720/69.1 (310-2130)
AUC/D	h/L·10^{-3}	19.7/24.0 (14.1-34.0)	16.8/19.9 (12.3-23.6)	4.95/65.8 [b] (2.08-14.2)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.62/23.5 (1.09-2.67)	1.38/17.9 (1.03-1.88)	0.408/64.5 [b] (0.182-1.11)
C_{max}	μg/L	1920/47.5 (728-3480)	1010/37.1 (570-1640)	319/75.2 (103-1190)
C_{max}/D	/L·10^{-3}	12.8/47.5 (4.85-23.2)	6.75/37.1 (3.80-11.0)	2.13/75.2 (0.684-7.90)
$C_{max,norm}$	kg/L	1.05/48.3 (0.373-1.92)	0.553/36.7 (0.312-0.868)	0.174/73.7 (0.0553-0.617)
$t_{1/2}$	h	11.9/99.5 (3.86-71.7)	10.7/96.7 (3.58-49.2)	16.4/99.1 [b] (5.95-74.1)
t_{max}[a]	h	0.517 (0.333-1.50)	1.00 (0.333-2.00)	0.675 (0.500-3.00)
CL/F	L/h	50.6/24.0 (29.4-70.8)	59.6/19.9 (42.3-81.5)	202/65.8 [b] (70.2-482)
V_z/F	L	872/114 (289-5830)	918/102 (319-5540)	4780/182 [b] (1030-36200)

[a] median and range, [b] n=12, due to unreliable $t_{1/2}$

Calcet: calcium-acetate, Eryfer: iron-Ⅱ-sulfate

Source: 5.3.3.4.4 PH-38407/Table 14.4/5, 14.4/6

2.7.6.22.2.2.3 統計学的評価

モリデュスタット 150mg を単独投与及び酢酸カルシウム 1,900mg 又は硫酸鉄（Ⅱ）304mg と併用投与したときのモリデュスタットの AUC 及び C_{max} の幾何平均比の点推定値及びその 90%CI を表 2.7.6.22-3 に示す。

モリデュスタットの曝露量は、モリデュスタット単独投与に比べて酢酸カルシウムとの併用投与でわずかに減少し、AUC の幾何平均比の点推定値は 0.850（90%CI：0.665～1.09）であった。また、C_{max} の幾何平均比の点推定値は 0.527（90%CI：0.386～0.719）であり、モリデュスタット単独投与に比べて酢酸カルシウムとの併用投与では、C_{max} が 47%低下したことを示している。また、モリデュスタット単独投与と比べて酢酸カルシウムとの併用投与によりモリデュスタットの t_{max} の遅延もみられた。これらの成績から、カルシウムの存在がモリデュスタットの溶解度を低下させ、これによりモリデュスタットの吸収速度を低下させるが、吸収率には影響を与えないことが示唆された（表 2.7.6.22-2）。

モリデュスタットと硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与では、モリデュスタット単独投与に比べて AUC 及び C_{max} が明らかに低く、AUC は 74.7%（幾何平均比の点推定値：0.253、90%CI：0.193～0.331）、C_{max} は 83.8%（幾何平均比の点推定値：0.162、90%CI：0.117～0.223）低下した。

表 2.7.6.22-3 モリデュスタット 150mg を単独投与及び酢酸カルシウム 1,900mg 又は硫酸鉄（Ⅱ）304mg と併用投与したときのモリデュスタットの AUC 及び C_{max} の幾何平均比の点推定値及びその 90%CI（PKS、N＝15）

Parameter	Unit	Geom %CV	Ratio of treatments	Point estimate (LS-mean)	90%CI	
					Lower limit	Upper limit
AUC	μg·h/L	40.7	Molidustat + Eryfer / molidustat[a]	0.253	0.193	0.331
			Molidustat + Calcet / molidustat	0.850	0.665	1.09
C_{max}	μg/L	53.1	Molidustat + Eryfer / molidustat[b]	0.162	0.117	0.223
			Molidustat + Calcet / molidustat	0.527	0.386	0.719

[a] n=12, [b] n=14; 95%PI is provided in 5.3.3.4.4 PH-38407/section 14

Calcet: calcium-acetate, Eryfer: iron-Ⅱ-sulfate

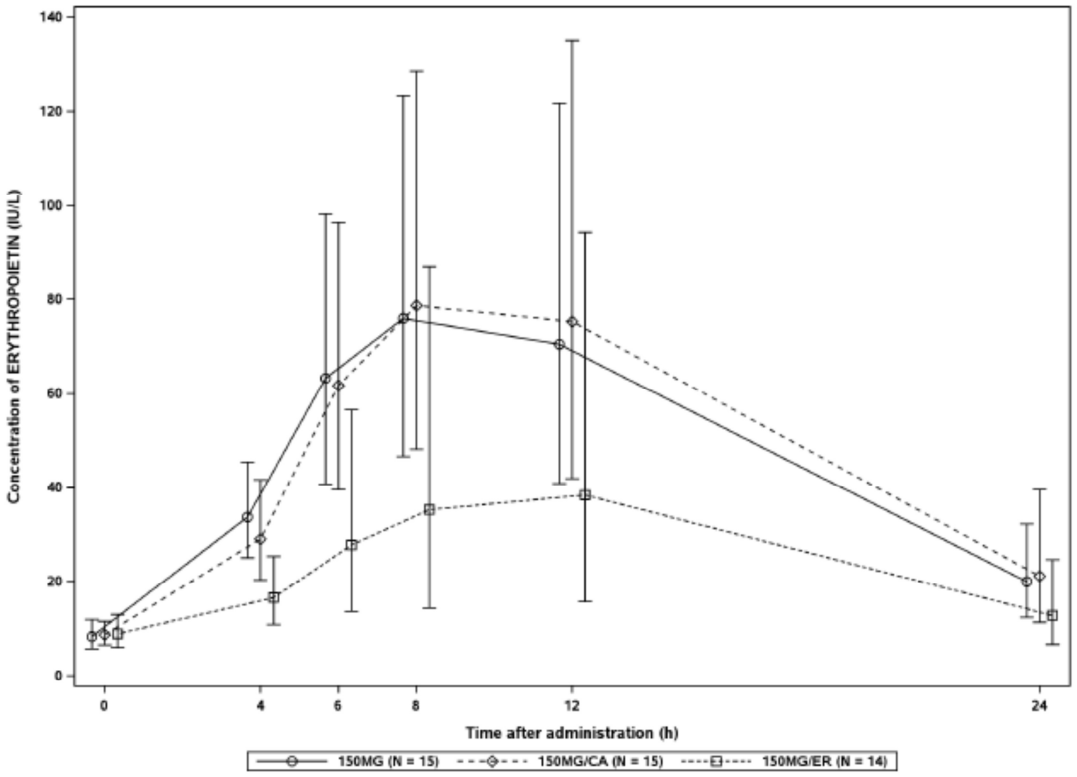
Source: 5.3.3.4.4 PH-38407/Tables 14.4/7, 14.4/8

2.7.6.22.2.3 薬力学的作用の結果

2.7.6.22.2.3.1 エリスロポエチン

モリデュスタット 150mg を単独投与及び酢酸カルシウム 1,900mg 又は硫酸鉄（Ⅱ）304mg と併用投与したときの血清中 EPO 濃度推移を図 2.7.6.22-2 に示す。

血清中 EPO 濃度の上昇は、モリデュスタットの単独投与と酢酸カルシウムとの併用投与で同様であり、いずれも投与 8 時間後に最高値に達した。モリデュスタットと硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与では、投与 12 時間後に最高値に到達したが、モリデュスタット単独投与に比べて低値であった。血清中 EPO 濃度は、いずれの投与方法でも投与 24 時間後にベースライン値付近まで低下した。



Treatment A: 150mg = molidustat 150mg

Treatment B: 150mg/ER = molidustat 150mg + Eryfer (iron-Ⅱ-sulfate)

Treatment C: 150mg/CA = molidustat 150mg + Calcet (calcium-acetate)

Source: 5.3.3.4.4 PH-38407/Figure 14.2.1/1

図 2.7.6.22-2 モリデュスタット 150mg を単独投与及び酢酸カルシウム 1,900mg 又は硫酸鉄（Ⅱ）304mg と併用投与したときの血清中 EPO 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、PDS、N＝15）

モリデュスタット 150mg を単独投与及び酢酸カルシウム 1,900mg 又は硫酸鉄（Ⅱ）304mg と併用投与したときの血清中 EPO 濃度から求めた C_{max}、AUC(0-24)及び t_{max} を表 2.7.6.22-4 に示す。

血清中 EPO の C_{max}（幾何平均値）は、モリデュスタット単独投与で 77.8IU/L、酢酸カルシウムとの併用投与で 83.3IU/L と同様であったが、硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与では 39.0IU/L であり、約 50%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、モリデュスタット単独投与と酢酸カルシウムとの併用投与でそれぞれ 9.43 及び 9.60 であり、硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与では、4.41 と低下した。

血清中 EPO の AUC(0-24)（幾何平均値）は、モリデュスタット単独投与で 1,171IU/L·h、酢酸カルシウムとの併用投与で 1,209IU/L·h と同様であったが、硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与（628IU/L·h）では約 50%低下した。ベースライン値からの差に基づく血清中 EPO の AUC(0-24)（算術平均値）でもモリデュスタット単独投与（1,084IU/L·h）と酢酸カルシウムとの併用投与（1,191IU/L·h）は同様であったが、硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与（662IU/L·h）では低下した。

血清中 EPO の t_{max}（中央値）は、モリデュスタット単独投与及び酢酸カルシウムとの併用投与で共に 8 時間であり、硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与では 12 時間であった。

表 2.7.6.22-4 モリデュスタット 150mg を単独投与及び酢酸カルシウム 1,900mg 又は硫酸鉄（Ⅱ）304mg と併用投与したときの血清中 EPO の C_{max}、AUC(0-24)及び t_{max}（幾何平均値／幾何%CV、PDS、N＝15）

Parameter		N	Geometric mean/%CV	Arithmetic mean ± SD	Range
C_{max}	Absolute concentration (IU/L)				
	Molidustat alone	15	77.8/53.3	87.3±43.6	32.1-177
	Molidustat + Calcet	15	83.3/56.0	97.3±71.1	46.6-325
	Molidustat + Eryfer	14	39.0/112	60.8±72.1	15.3-277
	Difference-to-baseline (IU/L)				
	Molidustat alone	15	-	78.5±41.3	27.0-168
	Molidustat + Calcet	15	-	88.3±70.4	35.3-315
	Molidustat + Eryfer	14	-	51.4±70.0	10.1-264
	Ratio-to-baseline				
	Molidustat alone	15	9.43/39.1	10.0±3.63	4.13-19.1
	Molidustat + Calcet	15	9.60/54.0	10.9±6.87	4.03-33.0
	Molidustat + Eryfer	14	4.41/73.2	5.64±5.19	2.34-21.7
AUC (0-24)	Absolute concentration (IU/L·h)				
	Molidustat alone	15	1171/50.0	1295±596	487-2473
	Molidustat + Calcet	15	1209/55.8	1408±1001	643-4553
	Molidustat + Eryfer	14	628/93.6	889±937	277-3653
	Difference-to-baseline (IU/L·h)				
	Molidustat alone	15	-	1084±542	363-2251
	Molidustat + Calcet	15	-	1191±984	373-4317
	Molidustat + Eryfer	14	-	662±885	154-3347
Parameter		N	Median	Range	
t_{max} (h)	Molidustat alone	15	8.0	6.00-12.10	
	Molidustat + Calcet	15	8.0	8.00-12.03	
	Molidustat + Eryfer	14	12.0	8.00-12.03	

Calcet: calcium-acetate, Eryfer: iron-Ⅱ-sulfate

Source: 5.3.3.4.4 PH-38407/Table 14.2.1/4, 14.2.1/5

モリデュスタット 150mg を単独投与及び酢酸カルシウム 1,900mg 又は硫酸鉄（Ⅱ）304mg と併用投与したときの血清中 EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)の幾何平均比の点推定値及びその 90%CI を表 2.7.6.22-5 に示す。

ANOVA の結果、モリデュスタットの単独投与と酢酸カルシウムとの併用投与後の C_{max} の幾何平均比の点推定値は 1.07（90%CI：0.8827～1.2989）、ベースライン値からの差に基づく AUC(0-24)では 1.01（90%CI：0.8029～1.2722）であり、モリデュスタットの単独投与と酢酸カルシウムとの併用投与後の血清中 EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)に臨床的に意味のある差はみられなかった。

血清中 EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)をモリデュスタット単独投与と硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与で比べたところ、硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与では、モリデュスタット単独投与に比べて、EPO の C_{max} が 48%（90%CI：0.4253～0.6328）、EPO の AUC(0-24)が 44%（90%CI：0.4682～0.6587）低下した。同様の傾向は、ベースライン補正値についても認められ、ベースライン値からの差に基づく EPO の C_{max} については 57%（90%CI：0.3355～0.5448）、EPO の AUC(0-24)は 58%（90%CI：0.3276～0.5259）低下した。また、EPO の C_{max} のベースライン値に対する比は 52%（90%CI：0.3916～0.5779）低下した。

表 2.7.6.22-5 モリデュスタット 150mg を単独投与及び酢酸カルシウム 1,900mg 又は硫酸鉄（Ⅱ）304mg と併用投与したときの血清中 EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)の幾何平均比の点推定値及びその 90%CI（PDS、N＝15）

Parameter		Geom %CV	Ratio of drug-drug interaction effects	Point estimate (LS-mean)	90%CI	
					Lower limit	Upper limit
C_{max}	Absolute concentration (IU/L)	31.73	Molidustat + Eryfer / molidustat	0.5188	0.4253	0.6328
			Molidustat + Calcet / molidustat	1.0708	0.8827	1.2989
	Difference-to-baseline (IU/L)	39.17	Molidustat + Eryfer / molidustat	0.4275	0.3355	0.5448
			Molidustat + Calcet / molidustat	1.0671	0.8430	1.3506
	Ratio-to-baseline	31.03	Molidustat + Eryfer / molidustat	0.4757	0.3916	0.5779
			Molidustat + Calcet / molidustat	1.0178	0.8424	1.2297
AUC(0-24)	Absolute concentration (IU/L·h)	27.08	Molidustat + Eryfer / molidustat	0.5554	0.4682	0.6587
			Molidustat + Calcet / molidustat	1.0327	0.8748	1.2191
	Difference-to-baseline (IU/L·h)	38.19	Molidustat + Eryfer / molidustat	0.4151	0.3276	0.5259
			Molidustat + Calcet / molidustat	1.0106	0.8029	1.2722

Calcet: calcium-acetate, Eryfer: iron-II-sulfate

Source: 5.3.3.4.4 PH-38407/Table 14.2.1/6, 14.2.1/7, 14.2.1/8, 14.2.1/9, 14.2.1/10

2.7.6.22.2.4 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.22-6 に、治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.22-7 に示す。

表 2.7.6.22-6 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝15）

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term	Molidustat n=15 (100%)	Molidustat + Calcet n=15 (100%)	Molidustat + Eryfer n=14 (100%)	Total n=15 (100%)
Number of subjects (%) with at least 1 AE	1 (6.7%)	3 (20.0%)	2 (14.3%)	6 (40.0%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	-	-	1 (7.1%)	1 (6.7%)
Diarrhoea／下痢	-	-	1 (7.1%)	1 (6.7%)
Nausea／悪心	-	-	1 (7.1%)	1 (6.7%)
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	-	3 (20.0%)	-	3 (20.0%)
Nasopharyngitis／鼻咽頭炎	-	3 (20.0%)	-	3 (20.0%)
Investigations／臨床検査	-	-	1 (7.1%)	1 (6.7%)
Blood creatine phosphokinase increased／血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	1 (7.1%)	1 (6.7%)
Nervous system disorders／神経系障害	1 (6.7%)	-	-	1 (6.7%)
Dizziness／浮動性めまい	1 (6.7%)	-	-	1 (6.7%)
Syncope／失神	1 (6.7%)	-	-	1 (6.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders／皮膚および皮下組織障害	1 (6.7%)	-	-	1 (6.7%)
Hyperhidrosis／多汗症	1 (6.7%)	-	-	1 (6.7%)
Vascular disorders／血管障害	-	1 (6.7%)	-	1 (6.7%)
Orthostatic hypotension／起立性低血圧	-	1 (6.7%)	-	1 (6.7%)

Calcet: calcium-acetate, Eryfer: iron-II-sulfate

Source: 5.3.3.4.4 PH-38407/Table 14.3.1/4

表 2.7.6.22-7 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝15）

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term	Molidustat n=15 (100%)	Molidustat + Calcet n=15 (100%)	Molidustat + Eryfer n=14 (100%)	Total n=15 (100%)
Number of subjects (%) with at least 1 AE	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (7.1%)	3 (20.0%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	-	-	1 (7.1%)	1 (6.7%)
Diarrhoea／下痢	-	-	1 (7.1%)	1 (6.7%)
Nervous system disorders／神経系障害	1 (6.7%)	-	-	1 (6.7%)
Dizziness／浮動性めまい	1 (6.7%)	-	-	1 (6.7%)
Syncope／失神	1 (6.7%)	-	-	1 (6.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders／皮膚および皮下組織障害	1 (6.7%)	-	-	1 (6.7%)
Hyperhidrosis／多汗症	1 (6.7%)	-	-	1 (6.7%)
Vascular disorders／血管障害	-	1 (6.7%)	-	1 (6.7%)
Orthostatic hypotension／起立性低血圧	-	1 (6.7%)	-	1 (6.7%)

Calcet: calcium-acetate, Eryfer: iron-II-sulfate

Source: 5.3.3.4.4 PH-38407/Table 14.3.1/6

15 例中 6 例（40.0%）に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。治験薬と関連ありと判断された TEAE は 15 例中 3 例（20.0%）、各投与方法に 1 例ずつ発現した。

最も発現割合が高かった TEAE は、15 例中 3 例（20.0%）に発現した鼻咽頭炎であり、いずれも酢酸カルシウムとの併用投与後に発現し、治験薬と関連なしと判断された。すべての TEAE は軽度又は中等度であった（5.3.3.4.4 PH-38407/Table 14.3.1/2）。また、重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE はなかった（5.3.3.4.4 PH-38407/Section 14.3.2）。すべての TEAE は試験終了時までに回復した。

治験薬と関連ありと判断された TEAE は各投与方法で 1 例ずつ（計 3 例）発現した。1 例はモリデュスタット単独投与 4.25 時間後に中等度の失神（1 分間持続）が発現し、続いて軽度の浮動性めまい及び多汗症が発現した。また、1 例は、酢酸カルシウムとの併用投与 4 時間後に中等度の起立性低血圧が発現し、12 分間持続した。その他 1 例に、硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与で軽度の下痢が発現した。

バイタルサイン、ECG 及び臨床検査値では、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なく、投与方法間でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。心拍数は、モリデュスタット投与 3～4 時間後に上昇する傾向がみられ、モリデュスタット単独投与では投与 3 時間後に 8.6bpm、酢酸カルシウムとの併用投与では投与 4 時間後に 7.1bpm の上昇がみられた。一方、硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与では投与 4 時間後で 1.6bpm の上昇であり、他の投与方法ほどの上昇はみられなかった（5.3.3.4.4 PH-38407/Table 14.3.5/1）。心拍数の上昇は、モリデュスタットの血管拡張作用との関連が考えられた。

2.7.6.22.3 結論

- モリデュスタットと硫酸鉄（Ⅱ）304mg の単回併用投与により、モリデュスタット単独投与に比べてモリデュスタットの曝露量は減少した。モリデュスタットの C_{max}（幾何平均値）は 83.8%、AUC（幾何平均値）は 74.7%低下し、$t_{1/2}$（幾何平均値）は 11.9 時間から 16.4 時間へ延長した。

- モリデュスタットと酢酸カルシウム 1,900mg の単回併用投与は、モリデュスタットの曝露量にわずかに影響を与えた。モリデュスタット単独投与に比べて C_{max}（幾何平均値）は 47.3%、AUC（幾何平均値）は 15.0%低下し、t_{max} は 0.52 時間から 1.00 時間へ延長した。

- 硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与によるモリデュスタット曝露量の減少に対応して、血清中 EPO の C_{max}（幾何平均値）はモリデュスタット単独投与に比べて、48%低下、AUC(0-24)（幾何平均値）は 44%低下した。

- 酢酸カルシウムとの併用投与によるモリデュスタット曝露量に対する影響が小さかったことから、酢酸カルシウムとの併用投与後の血清中 EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)はモリデュスタットを単独投与したときと同様の値を示した。

- 健康成人を対象にモリデュスタット 150mg を単独単回投与、若しくは硫酸鉄（Ⅱ）304mg 又は酢酸カルシウム 1,900mg と併用投与したときの忍容性は概して良好であった。

2.7.6.23 【国外試験】健康被験者を対象とした硫酸鉄（Ⅱ）及び硫酸鉄（Ⅱ）グリシン製剤との薬物相互作用試験：試験 18046（報告書番号 PH-38909）

参照項目：5.3.3.4.5 PH-38909

2.7.6.23.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、硫酸鉄（Ⅱ）製剤をモリデュスタット 150mg 投与の 2 又は 4 時間前若しくは 1 時間後に併用投与、及び硫酸鉄（Ⅱ）グリシン（腸溶コーティング製剤）をモリデュスタットと同時投与したときに、モリデュスタット 150mg 単回投与後の薬物動態、安全性、忍容性及び薬力学的作用に及ぼす影響を検討する単施設、無作為化、非盲検、非プラセボ対照、5 群 5 期クロスオーバー薬物相互作用試験

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

以下の投与方法で硫酸鉄（Ⅱ）又は硫酸鉄（Ⅱ）グリシンとモリデュスタット 150mg を併用投与したときに、モリデュスタットの単回経口投与後の薬物動態に及ぼす影響の検討

- モリデュスタット投与 4 時間前に硫酸鉄（Ⅱ）304mg（二価鉄として 100mg）を単回経口投与
- モリデュスタット投与 2 時間前に硫酸鉄（Ⅱ）304mg（二価鉄として 100mg）を単回経口投与
- モリデュスタット投与 1 時間後に硫酸鉄（Ⅱ）304mg（二価鉄として 100mg）を単回経口投与
- モリデュスタット投与直前に硫酸鉄（Ⅱ）グリシン 567.7mg（二価鉄として 100mg、腸溶コーティング製剤）を単回経口投与

副次目的

モリデュスタットの薬力学的作用、安全性及び忍容性の検討

試験方法：

本試験は、白人健康男性被験者を対象として、硫酸鉄（Ⅱ）製剤をモリデュスタット 150mg 投与の 2 又は 4 時間前、若しくは 1 時間後に併用投与、及び硫酸鉄（Ⅱ）グリシン（腸溶コーティング製剤）をモリデュスタット 150mg の投与直前に投与（以下、同時投与とする）したときに、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に及ぼす影響を検討する単施設、無作為化、非盲検、プラセボ非対照、5 群 5 期クロスオーバー薬物相互作用試験である。被験者をラテン方格法により 5 つの投与順序のいずれかに無作為割付けし、下表に示す 5 つの投与方法で治験薬を投与した。

Treatment	Dose molidustat	Interaction drug	Formulation of Interaction drug
A	150 mg	Not applicable	Not applicable
B	150 mg	304 mg iron-II-sulfate (1 x Eryfer capsule) 4 h before molidustat	IR capsule
C	150 mg	304 mg iron-II-sulfate (1 x Eryfer capsule) 2 h before molidustat	IR capsule
D	150 mg	304 mg iron-II-sulfate (1 x Eryfer capsule) 1 h after molidustat	IR capsule
E	150 mg	567.7 mg iron-II-glycine-sulfate complex (1 x Ferro sanol duodenal capsule) immediately before molidustat	Enteric coated capsule

IR = immediate release

モリデュスタットは前夜より 10 時間以上の絶食の後、午前中に約 240mL の水と共に経口投与した。併用する硫酸鉄（Ⅱ）は、水約 240mL と共に経口投与した。更に投与方法 A、B、D 及び E については、モリデュスタット投与の 2 時間前に約 240mL の水を摂取し、投与方法 A、B、C 及び E については、モリデュスタット投与の 1 時間後に約 240mL の水を摂取した。

スクリーニングは、治験薬初回投与前 14 日以内に実施した。各投与期に被験者を治験薬投与前日に入院させ、医学上問題がなければ投与 2 日後に退院させた。フォローアップ検査は、モリデュスタット最終投与 5～7 日後に実施した。モリデュスタット投与の間には、72 時間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

試験スケジュールは 5.3.3.4.5　PH-38909/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、5.3.3.4.5　PH-38909/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬（投与方法 A、B、C、D 及び E）：

モリデュスタット錠：75mg 即放（IR）錠

用法・用量

モリデュスタット 150mg（75mg IR 錠×2）を経口投与

投与期間

単回投与

併用薬（投与方法 B、C 及び D）：

硫酸鉄（Ⅱ）カプセル（Eryfer™ 100mg、国内未承認薬）：硫酸鉄（Ⅱ）304mg を含む IR カプセル（二価鉄として 100mg を含む）

用法・用量

投与方法 B：硫酸鉄（Ⅱ）304mg をモリデュスタット投与の 4 時間前に経口投与

投与方法 C：硫酸鉄（Ⅱ）304mg をモリデュスタット投与の 2 時間前に経口投与

投与方法 D：硫酸鉄（Ⅱ）304mg をモリデュスタット投与の 1 時間後に経口投与

投与期間

単回投与

併用薬（投与方法 E）：

硫酸鉄（Ⅱ）グリシンカプセル（Ferro sanol™ duodenal、国内未承認薬）：硫酸鉄（Ⅱ）グリシン 567.7mg を含む腸溶カプセル（二価鉄として 100mg を含む）

用法・用量

投与方法 E：硫酸鉄（Ⅱ）グリシン 567.7mg をモリデュスタットと同時経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

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

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.4.5　PH-38909/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

モリデュスタット

主要パラメータ：C_{max}、AUC

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

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

薬力学的作用の評価項目：

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

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査、理学的検査、血圧及び心拍数、12 誘導心電図（ECG）

被験者数：

目標被験者数：

15 例

設定根拠：

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

解析方法：

解析対象集団

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

薬物動態解析対象集団（PKS）：2 回以上モリデュスタットの投与を受け、2 つ以上の妥当な薬物動態プロファイル（投与方法 A 及び投与方法 B～E のうちの 1 つ以上）が得られたすべての被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：2 回以上モリデュスタットの投与を受け、2 つ以上の妥当な薬力学プロファイル（投与方法 A 及び投与方法 B～E のうちの 1 つ以上）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。

薬物相互作用の検討のために、モリデュスタットの AUC、AUC($0\text{-}t_{last}$)及び C_{max} の対数変換値を用いて、投与順序、投与順序内の被験者、投与期及び投与方法を要因とした分散分析（ANOVA）により解析し、「投与方法 B／投与方法 A」、「投与方法 C／投与方法 A」、「投与方法 D／投与方法 A」及び「投与方法 E／投与方法 A」の幾何平均比の点推定値とその両側 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)は、絶対値及びベースライン値からの差に基づいて算出し、C_{max} は絶対値、ベースライン値からの差及びベースライン値に対する比に基づいて算出した。これらの薬力学パラメータの対数値を用いてモリデュスタットの薬物動態と同様の ANOVA により解析し、同様の投与方法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最終投与 30 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.18.1 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.23.2 成績

2.7.6.23.2.1 試験対象集団

2.7.6.23.2.1.1 被験者の内訳

同意取得した 33 例の被験者のうち、15 例を無作為割付けし、治験薬を投与した。1 例が、モリデュスタット単独投与（投与方法 A）後に同意撤回のため試験を中止した。この 1 例を除く 14 例が試験を完了した（5.3.3.4.5 PH-38909/Table 14.1/3、14.1/5、Listing 16.2.1.2/1）。

2.7.6.23.2.1.2 解析対象集団

モリデュスタットの投与を受けた全 15 例を SAF とした。モリデュスタット単独投与（投与方法 A）後に試験を中止した 1 例を除く 14 例を PDS 及び PKS とした（5.3.3.4.5 PH-38909/Table 14.1/2）。

2.7.6.23.2.1.3 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 2.7.6.23-1 に示す。

表 2.7.6.23-1 人口統計学的及びベースラインの特性（SAF、N＝15）

		SAF (N=15)
Sex	Male	15 (100%)
Race	White	15 (100%)
Age (years)	Arithmetic mean	29.6
	Range	19-45
Weight (kg)	Arithmetic mean	74.57
	SD	11.62
	Range	56.0-99.5
Height (cm)	Arithmetic mean	177.73
	SD	4.40
	Range	172-185
BMI (kg/m^2)	Arithmetic mean	23.57
	SD	3.26
	Range	18.8-29.1

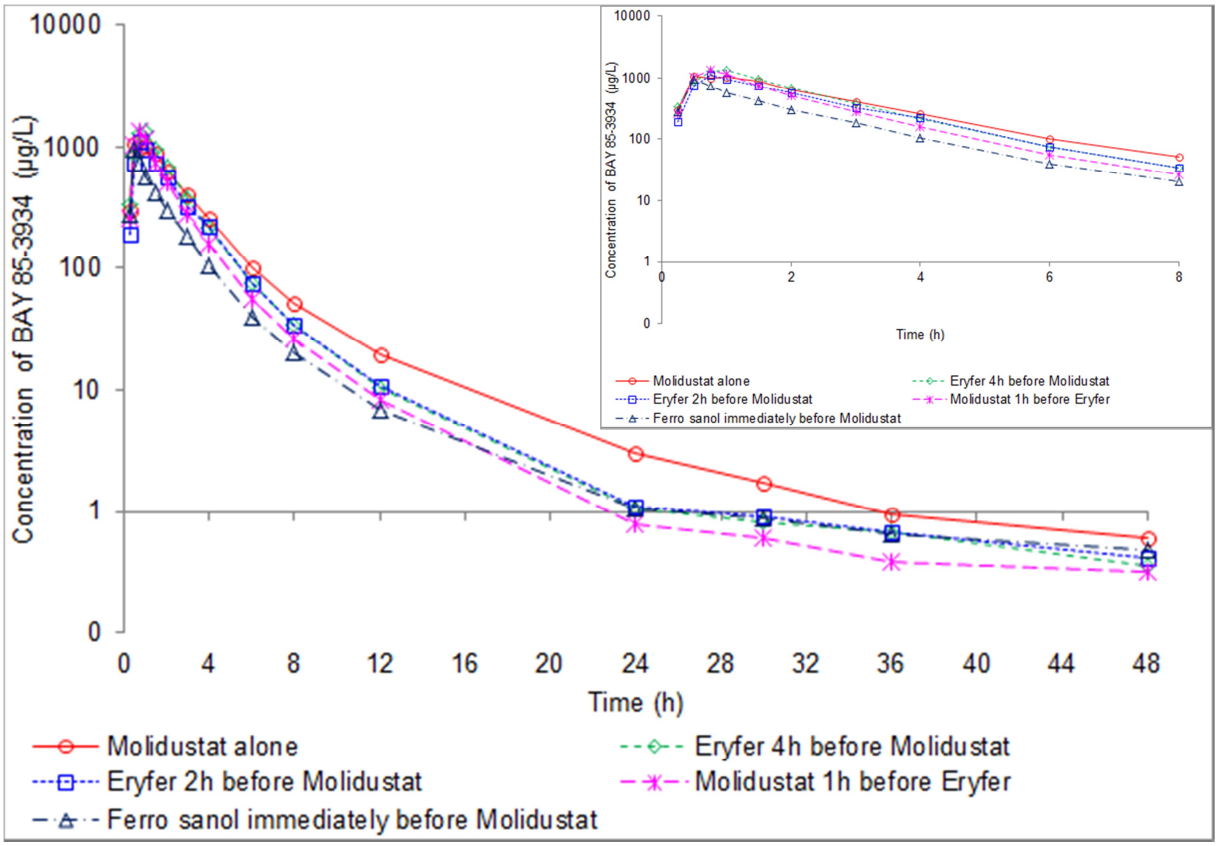
SD: standard deviation

Source: 5.3.3.4.5 PH-38909/Table 14.1/9

2.7.6.23.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.23.2.2.1 血漿中濃度

健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 2 時間後、4 時間後又は 1 時間前に併用投与、若しくは硫酸鉄（Ⅱ）グリシンと同時投与したときの血漿中モリデュスタット濃度推移を図 2.7.6.23-1 に示す。



BAY 85-3934: Molidustat, Eryfer: iron-II-sulfate, Ferro sanol: iron-II-glycine-sulfate

Source: 5.3.3.4.5 PH-38909/Figure 9-4

図 2.7.6.23-1 健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 2 時間後、4 時間後又は 1 時間前に併用投与、若しくは硫酸鉄（Ⅱ）グリシンと同時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、PKS、N＝14）

2.7.6.23.2.2.2 薬物動態パラメータ

健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 2 時間後、4 時間後又は 1 時間前に併用投与、若しくは硫酸鉄（Ⅱ）グリシンと同時投与したときの血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.6.23-2 に示す。

モリデュスタットの曝露量は、モリデュスタットの単独投与（投与方法 A）で最も多かった。モリデュスタットと硫酸鉄（Ⅱ）の投与間隔が短くなるにつれ、モリデュスタットの曝露量は減少した。モリデュスタットの AUC（幾何平均値）は、モリデュスタットの単独投与（投与方法 A）で 3,740μg·h/L、硫酸鉄（Ⅱ）の 4 時間後投与（投与方法 B）で 3,400μg·h/L、2 時間後投与（投与方法 C）で 3,130μg·h/L、1 時間前投与（投与方法 D）で 2,770μg·h/L であり、硫酸鉄（Ⅱ）グリシンとの同時投与（投与方法 E）で最も少なく、1,810μg·h/L であった。

モリデュスタットの C_{max}（幾何平均値）は、モリデュスタットの単独投与（投与方法 A）の 2,080μg/L に比べ、硫酸鉄（Ⅱ）の 2 時間後投与（投与方法 C、2,060μg/L）では同様であり、4 時間後投与（投与方法 B、1,880μg/L）及び 1 時間前投与（投与方法 D、1,800μg/L）ではわ

ずかに低かった。また、硫酸鉄（Ⅱ）グリシンとの同時投与（投与方法 E、1,110μg/L）では、明らかに C_{max} が低下した。

$t_{1/2}$（幾何平均値）は、モリデュスタットの単独投与（投与方法 A、12.3 時間）に比べ、硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与（投与方法 B～D、18.5～19.6 時間）で延長した。また、硫酸鉄（Ⅱ）グリシンとの同時投与（投与方法 E）では、21.8 時間であった。

t_{max}（中央値）は、単独投与（投与方法 A）で 0.875 時間、モリデュスタットの硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与（投与方法 B～D）で 0.750 時間、硫酸鉄（Ⅱ）グリシンとの同時投与（投与方法 E）で 0.500 時間であった。

CL/F（幾何平均値）は、モリデュスタットの単独投与（投与方法 A）で 40.1L/h、硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与（投与方法 B～D）で 44.1～54.1L/h であり、硫酸鉄（Ⅱ）グリシンとの同時投与（投与方法 E、82.7L/h）で最も高かった。

表 2.7.6.23-2 健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 2 時間後、4 時間後又は 1 時間前に併用投与、若しくは硫酸鉄（Ⅱ）グリシンと同時投与したときの血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何%CV（範囲）、PKS、N＝14〕

Parameter	Unit	Molidustat N=14	Eryfer 4h before molidustat N=14	Eryfer 2h before molidustat N=14	Molidustat 1h before Eryfer N=14	Ferro sanol immediately before molidustat N=14
AUC	μg·h/L	3740/25.1 (2420-5770)	3400/24.0 (2270-4630)	3130/31.8 (1730-4780)	2770/47.8 (1080-5200)	1810/40.6 [b] (900-3180)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	3710/24.8 (2420-5730)	3390/24.0 (2260-4620)	3110/31.7 (1720-4760)	2740/48.0 (1080-5170)	1790/39.3 (900-3130)
AUC/D	h/L·10^{-3}	24.9/25.1 (16.1-38.5)	22.7/24.0 (15.1-30.9)	20.9/31.8 (11.6-31.9)	18.5/47.8 (7.19-34.7)	12.1/40.6 [b] (6.00-21.2)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.80/22.5 (1.36-2.73)	1.64/25.0 (1.07-2.27)	1.51/26.8 (0.819-2.03)	1.33/51.3 (0.485-2.41)	0.882/43.3 [b] (0.423-1.30)
CL/F	L/h	40.1/25.1 (26.0-62.0)	44.1/24.0 (32.4-66.1)	47.9/31.8 (31.4-86.5)	54.1/47.8 (28.8-139)	82.7/40.6 [b] (47.2-167)
C_{max}	μg/L	2080/40.4 (1010-4230)	1880/39.2 (937-4240)	2060/47.7 (896-5170)	1800/88.2 (350-5090)	1110/81.8 (302-2920)
C_{max}/D	/L·10^{-3}	13.9/40.4 (6.76-28.2)	12.5/39.2 (6.25-28.3)	13.7/47.7 (5.97-34.5)	12.0/88.2 (2.33-33.9)	7.43/81.8 (2.02-19.5)
$C_{max,norm}$	kg/L	1.00/46.6 (0.439-2.29)	0.903/45.1 (0.502-2.29)	0.991/43.2 (0.518-1.93)	0.868/91.5 (0.157-2.21)	0.536/87.3 (0.136-1.27)
$t_{1/2}$	h	12.3/87.5 (3.48-47.4)	19.1/43.5 (9.22-52.0)	18.5/64.2 (5.16-40.5)	19.6/139 (3.55-113)	21.8/85.3[b] (2.92-51.6)
t_{max} [a]	h	0.875 (0.250-4.00)	0.750 (0.250-1.50)	0.750 (0.250-4.00)	0.750 (0.250-1.50)	0.500 (0.250-1.50)

a median and range, b n=13, because it was not possible to determine the half-life for one subject: consequently, some of the PK parameters for the subject remain missing.

Eryfer: iron-II-sulfate, Ferro sanol: iron-II-glycine-sulfate

Source: 5.3.3.4.5 PH-38909/Table 14.4/3, 14.4/4, 14.4/5

2.7.6.23.2.2.3 統計学的評価

ANOVA の結果に基づく、モリデュスタットの薬物動態パラメータの投与方法間の幾何平均比の点推定値及びその両側 90%CI を表 2.7.6.23-3 に示す。

モリデュスタットの AUC は、単独投与（投与方法 A）に比べ、モリデュスタットの硫酸鉄（Ⅱ）の 4 時間後投与（投与方法 B）、2 時間後投与（投与方法 C）及び 1 時間前投与（投与方法 D）で、それぞれ 9%、16%及び 26%減少した。モリデュスタットの硫酸鉄（Ⅱ）グリシンとの同時投与（投与方法 E）では、単独投与（投与方法 A）に比べ、モリデュスタットの AUC は 50%減少した。AUC($0\text{-}t_{last}$)でも同様の結果が示された。

モリデュスタットの C_{max} は、モリデュスタットの単独投与（投与方法 A）に比べ、硫酸鉄（Ⅱ）の 4 時間後投与（投与方法 B）で 10%低下、2 時間後投与（投与方法 C）で 0.3%低下、1 時間前投与（投与方法 D）で 12%低下、硫酸鉄（Ⅱ）グリシンとの同時投与では、46%低下した。

表 2.7.6.23-3 投与方法間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両側 90%CI（ANOVA、PKS、N＝14）

Parameter	Geom %CV	Ratio of treatments	Point estimate (LS-mean)	90%CI	
				Lower limit	Upper limit
AUC	26.6	Eryfer 4h before molidustat / molidustat alone	0.9060	0.7674	1.0698
		Eryfer 2h before molidustat / molidustat alone	0.8385	0.7101	0.9900
		Molidustat 1h before Eryfer / molidustat alone	0.7417	0.6282	0.8757
		Ferro sanol immediately before molidustat / molidustat alone [a]	0.5018	0.4229	0.5954
AUC($0\text{-}t_{last}$)	26.9	Eryfer 4h before molidustat / molidustat alone	0.9078	0.7674	1.0739
		Eryfer 2h before molidustat / molidustat alone	0.8394	0.7096	0.9930
		Molidustat 1h before Eryfer / molidustat alone	0.7398	0.6254	0.8752
		Ferro sanol immediately before molidustat / molidustat alone	0.4834	0.4087	0.5719
C_{max}	56.9	Eryfer 4h before molidustat / molidustat alone	0.8998	0.6425	1.2602
		Eryfer 2h before molidustat / molidustat alone	0.9968	0.7118	1.3961
		Molidustat 1h before Eryfer / molidustat alone	0.8763	0.6257	1.2273
		Ferro sanol immediately before molidustat / molidustat alone	0.5432	0.3878	0.7607

a n=13, 95% PI is provided in 5.3.3.4.5 PH-38909/section 14.

Eryfer: iron-II-sulfate, Ferro sanol: iron-II-glycine-sulfate

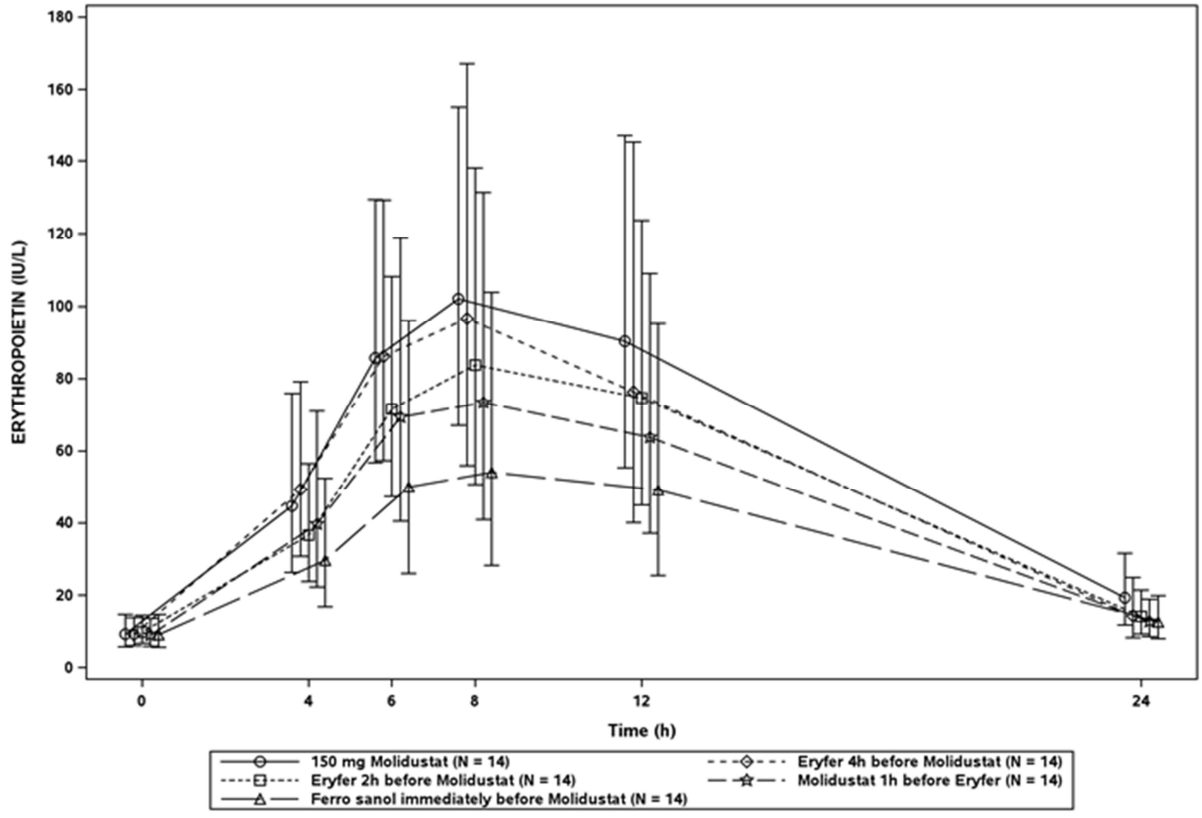
Source: 5.3.3.4.5 PH-38909/Table 14.4/6, 14.4/7, 14.4/8

2.7.6.23.2.3 薬力学的作用の結果

2.7.6.23.2.3.1 エリスロポエチン

健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 2 時間後、4 時間後又は 1 時間前に併用投与、若しくは硫酸鉄（Ⅱ）グリシンと同時投与したときの血清中 EPO 濃度推移を図 2.7.6.23-2 に示す。

すべての投与方法（投与方法 A～E）において、モリデュスタット投与後、血清中 EPO 濃度は上昇した。血清中 EPO 濃度のピーク値（幾何平均値）は、モリデュスタットの単独投与（投与方法 A）で最も高く、次いで硫酸鉄（Ⅱ）の 4 時間後投与（投与方法 B）、硫酸鉄（Ⅱ）の 2 時間後投与（投与方法 C）、硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間前投与（投与方法 D）、硫酸鉄（Ⅱ）グリシンとの同時投与（投与方法 E）の順に低くなった。



Eryfer: iron-II-sulfate, Ferro sanol: iron-II-glycine-sulfate

Source: 5.3.3.4.5 PH-38909/Figure 14.2/1

図 2.7.6.23-2 健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 2 時間後、4 時間後又は 1 時間前に併用投与、若しくは硫酸鉄（Ⅱ）グリシンと同時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＝14）

健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 2 時間後、4 時間後又は 1 時間前に併用投与、若しくは硫酸鉄（Ⅱ）グリシンと同時投与したときの血清中 EPO の C_{max}、AUC(0-24)及び t_{max} を表 2.7.6.23-4 に示す。

血清中 EPO の C_{max}（幾何平均値）は、モリデュスタットの単独投与（投与方法 A）で 103.6IU/L であり、これと比較したとき、硫酸鉄（Ⅱ）の 4 時間後投与（投与方法 B）では 100.5IU/L と同様であり、2 時間後投与（投与方法 C）及び 1 時間前投与（投与方法 D）ではそれぞれ 86.6 及び 75.5IU/L と低く、硫酸鉄（Ⅱ）グリシンとの同時投与（投与方法 E）では 56.2IU/L と明らかに低かった。すべての投与方法（投与方法 A～E）で、血清中 EPO 濃度のベースライン値が同様であったため、血清中 EPO の C_{max} の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でも同様の結果が得られた。

血清中 EPO の AUC(0-24)（幾何平均値）は、モリデュスタットの単独投与（投与方法 A）で 1,498IU/L·h であり、これと比較したとき、硫酸鉄（Ⅱ）の 4 時間後投与（投与方法 B）では 1,357IU/L·h と同様であり、2 時間後投与（投与方法 C）及び 1 時間前投与（投与方法 D）では、それぞれ 1,223 及び 1,098IU/L·h と低く、硫酸鉄（Ⅱ）グリシンとの同時投与（投与方法 E）では 855IU/L·h と明らかに低かった。ベースライン値からの差に基づく AUC(0-24)でも同様の結果が得られた。

t_{max}（中央値）は、すべての投与方法（投与方法 A～E）で、モリデュスタット 150mg 投与から 8 時間であった。

表 2.7.6.23-4 健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 2 時間後、4 時間後又は 1 時間前に併用投与、若しくは硫酸鉄（Ⅱ）グリシンと同時投与したときの血清中 EPO の C_{max}、AUC(0-24)及び t_{max}（PDS、N＝14）

Parameter		N	Geometric mean/%CV	Arithmetic mean ± SD	Range
C_{max}	Absolute concentration (IU/L)				
	Molidustat alone	14	103.6 / 43.4	113.2 ± 55.4	52.0-254.0
	Eryfer 4h before molidustat	14	100.5 / 55.2	115.4 ± 72.5	49.2-309.0
	Eryfer 2h before molidustat	14	86.6 / 49.3	97.0 ± 54.8	47.3-234.5
	Molidustat 1h before Eryfer	14	75.5 / 61.3	88.0 ± 55.5	31.4-249.5
	Ferro sanol immediately before molidustat	14	56.2 / 71.0	67.0 ± 39.6	18.8-149.5
	Difference-to-baseline (IU/L)				
	Molidustat alone	14	n.c.	103.0 ± 52.5	46.8-231.8
	Eryfer 4h before molidustat	14	n.c.	105.4 ± 69.0	41.4-286.1
	Eryfer 2h before molidustat	14	n.c.	86.3 ± 50.5	37.6-210.8
	Molidustat 1h before Eryfer	14	n.c.	78.3 ± 51.8	23.4-229.6
	Ferro sanol immediately before molidustat	14	n.c.	56.9 ± 36.5	13.5-134.7
	Ratio-to-baseline				
	Molidustat alone	14	11.25 / 44.5	12.2 ± 5.35	5.57-25.3
	Eryfer 4h before molidustat	14	10.97 / 45.0	11.9 ± 5.01	5.33-21.4
	Eryfer 2h before molidustat	14	8.76 / 29.3	9.1 ± 2.41	4.88-12.6
	Molidustat 1h before Eryfer	14	8.43 / 33.7	8.8 ± 2.72	3.93-14.2
	Ferro sanol immediately before molidustat	14	6.20 / 52.2	6.9 ± 3.15	2.90-12.1

表 2.7.6.23-4 健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 2 時間後、4 時間後又は 1 時間前に併用投与、若しくは硫酸鉄（Ⅱ）グリシンと同時投与したときの血清中 EPO の C_{max}、AUC(0-24)及び t_{max}（PDS、N＝14）（続き）

Parameter		N	Geometric mean/%CV	Arithmetic mean ± SD	Range
AUC(0-24)	Absolute concentration (IU/L·h)				
	Molidustat alone	14	1498 / 45.6	1647 ± 829	700-3725
	Eryfer 4h before molidustat	14	1357 / 57.9	1582 ± 1073	643-4528
	Eryfer 2h before molidustat	14	1223 / 47.7	1367 ± 787	751-3434
	Molidustat 1h before Eryfer	14	1098 / 56.2	1253 ± 729	529-3333
	Ferro sanol immediately before molidustat	14	855 / 65.7	1003 ± 576	318-2119
	Difference-to-baseline (IU/L·h)				
	Molidustat alone	14	n.c.	1402 ± 761	575-3193
	Eryfer 4h before molidustat	14	n.c.	1342 ± 987	456-3978
	Eryfer 2h before molidustat	14	n.c.	1112 ± 680	536-2866
	Molidustat 1h before Eryfer	14	n.c.	1019 ± 639	337-2856
	Ferro sanol immediately before molidustat	14	n.c.	761 ± 502	191-1764
t_{max} (h)		N	Median	Range	
	Molidustat alone	14	8.0	6.00-12.00	
	Eryfer 4h before molidustat	14	8.0	6.00-12.02	
	Eryfer 2h before molidustat	14	8.0	6.00-12.03	
	Molidustat 1h before Eryfer	14	8.0	6.00-12.00	
	Ferro sanol immediately before molidustat	14	8.0	6.00-12.03	

n.c.: not calculated

Eryfer: iron-II-sulfate, Ferro sanol: iron-II-glycine-sulfate

Source: 5.3.3.4.5 PH-38909/Table 14.2/4, 14.2/5, 14.2/6, 14.2/7

健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 2 時間後、4 時間後又は 1 時間前に併用投与、若しくは硫酸鉄（Ⅱ）グリシンと同時投与したときの血清中 EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)の投与方法間比の点推定値とその両側 90%CI を表 2.7.6.23-5 に示す。

モリデュスタットの単独投与（投与方法 A）と比較して、硫酸鉄（Ⅱ）の 4 時間後投与（投与方法 B）では、C_{max} の点推定値は 0.9768、AUC(0-24)の点推定値は 0.9133 で、臨床的に意味のある差は認められなかった。硫酸鉄（Ⅱ）の 2 時間後投与（投与方法 C）では、C_{max} は 15%低く、AUC(0-24)は 17%低かった。また、モリデュスタットの硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間前投与（投与方法 D）では、C_{max} は 25%低く、AUC(0-24)も 25%低かった。更に、硫酸鉄（Ⅱ）グリシンとの同時投与（投与方法 E）では、C_{max} は 44%低く、AUC(0-24)は 41%低かった。

ベースライン値で補正した EPO の薬力学パラメータでも同様の傾向がみられた。

表 2.7.6.23-5 健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 2 時間後、4 時間後又は 1 時間前に併用投与、若しくは硫酸鉄（Ⅱ）グリシンと同時投与したときの血清中 EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)の投与方法間比の点推定値とその両側 90%CI（PDS、N＝14）

Parameter		Geom %CV	Ratio of drug-drug interaction effects	Point estimate (LS-mean)	90%CI	
					Lower limit	Upper limit
EPO C_{max}	Absolute concentration (IU/L)	21.11	Eryfer 4h before molidustat / molidustat alone	0.9768	0.8554	1.1155
			Eryfer 2h before molidustat / molidustat alone	0.8503	0.7446	0.9710
			Molidustat 1h before Eryfer / molidustat alone	0.7466	0.6538	0.8526
			Ferro sanol immediately before molidustat / molidustat alone	0.5587	0.4893	0.6380
	Ratio-to-baseline	24.94	Eryfer 4h before molidustat / molidustat alone	0.9777	0.8364	1.1429
			Eryfer 2h before molidustat / molidustat alone	0.7946	0.6797	0.9289
			Molidustat 1h before Eryfer / molidustat alone	0.7577	0.6482	0.8858
			Ferro sanol immediately before molidustat / molidustat alone	0.5558	0.4754	0.6497
EPO AUC(0-24)	Absolute concentration (IU/L·h)	17.94	Eryfer 4h before molidustat / molidustat alone	0.9133	0.8156	1.0227
			Eryfer 2h before molidustat / molidustat alone	0.8299	0.7411	0.9293
			Molidustat 1h before Eryfer / molidustat alone	0.7501	0.6699	0.8400
			Ferro sanol immediately before molidustat / molidustat alone	0.5862	0.5235	0.6565
	Difference-to-baseline (IU/L·h)	23.84	Eryfer 4h before molidustat / molidustat alone	0.8988	0.7741	1.0437
			Eryfer 2h before molidustat / molidustat alone	0.7953	0.6849	0.9235
			Molidustat 1h before Eryfer / molidustat alone	0.7135	0.6145	0.8284
			Ferro sanol immediately before molidustat / molidustat alone	0.4969	0.4279	0.5770

Eryfer: iron-II-sulfate, Ferro sanol: iron-II-glycine-sulfate

Source: 5.3.3.4.5 PH-38909/Table 14.2/8, 14.2/9, 14.2/10, 14.2/11

2.7.6.23.2.4 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.23-6 に、治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.23-7 に示す。

15 例中 8 例（53.3%）に TEAE が発現した。最も発現割合が高かった TEAE は 15 例中 3 例（20.0%）に発現した頭痛であり、モリデュスタットの単独投与（投与方法 A）後に 1 例、硫酸鉄（Ⅱ）グリシンとの同時投与（投与方法 E）後に 1 例、硫酸鉄（Ⅱ）の 2 時間後投与（投与方法 C）後に 2 例に発現した。

すべての TEAE は軽度又は中等度であり、治験薬最終投与後以降の追跡調査終了時点までに処置なしで回復した（5.3.3.4.5 PH-38909/Table 14.3.1/4）。

重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE は認められなかった（5.3.3.4.5 PH-38909/Table 14.3.2/2、14.3.2/3）。

治験薬と関連ありと判断された TEAE は、15 例中 2 例（13.3%）で認められ、1 例の被験者でモリデュスタットの硫酸鉄（Ⅱ）の 2 時間後投与（投与方法 C）並びに硫酸鉄（Ⅱ）グリシンとの同時投与（投与方法 E）後に認められた軽度の頭痛、及び別の被験者で硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間前投与（投与方法 D）後に認められた軽度のざ瘡であった。

表 2.7.6.23-6 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝15）

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term	Molidustat N=15 (100%)	Eryfer 4h before molidustat N=14 (100%)	Eryfer 2h before molidustat N=14 (100%)	Molidustat 1h before Eryfer N=14 (100%)	Ferro sanol immediately before molidustat N=14 (100%)	Total N=15 (100%)
Number of subjects (%) with at least 1 such AE	1 (6.7%)	2 (14.3%)	5 (35.7%)	2 (14.3%)	1 (7.1%)	8 (53.3%)
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	-	-	1 (7.1%)	-	-	1 (6.7%)
Nasopharyngitis／鼻咽頭炎	-	-	1 (7.1%)	-	-	1 (6.7%)
Investigations／臨床検査	-	1 (7.1%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	-	3 (20.0%)
Amylase increased／アミラーゼ増加	-	1 (7.1%)	-	-	-	1 (6.7%)
Blood creatine phosphokinase increased／血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	1 (7.1%)	1 (7.1%)	-	2 (13.3%)
Nervous system disorders／神経系障害	1 (6.7%)	1 (7.1%)	3 (21.4%)	-	1 (7.1%)	4 (26.7%)
Dizziness／浮動性めまい	-	-	1 (7.1%)	-	-	1 (6.7%)
Headache／頭痛	1 (6.7%)	-	2 (14.3%)	-	1 (7.1%)	3 (20.0%)
Presyncope／失神寸前の状態	-	1 (7.1%)	-	-	-	1 (6.7%)
Syncope／失神	-	-	1 (7.1%)	-	-	1 (6.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders／皮膚および皮下組織障害	-	-	-	1 (7.1%)	-	1 (6.7%)
Acne／ざ瘡	-	-	-	1 (7.1%)	-	1 (6.7%)

Eryfer: iron-II-sulfate, Ferro sanol: iron-II-glycine-sulfate

Source: 5.3.3.4.5 PH-38909/Table 14.3.1/6

表 2.7.6.23-7 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝15）

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term	Molidustat N=15 (100%)	Eryfer 4h before molidustat N=14 (100%)	Eryfer 2h before molidustat N=14 (100%)	Molidustat 1h before Eryfer N=14 (100%)	Ferro sanol immediately before molidustat N=14 (100%)	Total N=15 (100%)
Number of subjects (%) with at least 1 AE	-	-	1 (7.1%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	2 (13.3%)
Nervous system disorders／神経系障害	-	-	1 (7.1%)	-	1 (7.1%)	1 (6.7%)
Headache／頭痛	-	-	1 (7.1%)	-	1 (7.1%)	1 (6.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders／皮膚および皮下組織障害	-	-	-	1 (7.1%)	-	1 (6.7%)
Acne／ざ瘡	-	-	-	1 (7.1%)	-	1 (6.7%)

Eryfer: iron-II-sulfate, Ferro sanol: iron-II-glycine-sulfate

Source: 5.3.3.4.5 PH-38909/Table 14.3.1/9

バイタルサイン、ECG 及び臨床検査値に、モリデュスタット単独投与による臨床的に意味のある変化はみられず、投与方法間でも臨床的に意味のある違いはみられなかった。モリデュスタット投与 3 及び 4 時間後に心拍数が上昇する傾向がみられたが、これはモリデュスタットの血管拡張作用と関連すると考えられた。

2.7.6.23.3 結論

- 健康被験者におけるモリデュスタット 150mg の単独投与、又は硫酸鉄（Ⅱ）（Eryfer™）若しくは硫酸鉄（Ⅱ）グリシン（Ferro sanol™）との併用投与したときの忍容性は良好であった。

- 硫酸鉄（Ⅱ）304mg との併用投与では、モリデュスタットとの投与間隔が短くなるにつれモリデュスタットの曝露量が減少した。モリデュスタットの C_{max} は、モリデュスタットの単独投与に比べ、硫酸鉄（Ⅱ）の 4 時間後投与ではわずかな低下であったのに対し、AUC は硫酸鉄（Ⅱ）の 2 時間後投与では 16%低下、1 時間前投与では 26%低下した。

- 腸溶コーティング製剤である硫酸鉄（Ⅱ）グリシンとモリデュスタットの同時投与では、モリデュスタットの単独投与に比べ、モリデュスタットの AUC は 50%減少し、C_{max} は 46%低下した。

- モリデュスタットの $t_{1/2}$（幾何平均値）は、モリデュスタットの単独投与（12.3 時間）に比べ、硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与（18.5～19.6 時間）及び硫酸鉄（Ⅱ）グリシンとの同時投与（21.8 時間）で延長した。

- 血清中 EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)は、モリデュスタットの単独投与に比べ、硫酸鉄（Ⅱ）の 4 時間後投与では同様であったものの、硫酸鉄（Ⅱ）の 2 時間後投与では C_{max} は 15%、AUC(0-24)は 17%低下し、硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間前投与ではいずれも 25%低下した。

- モリデュスタットの単独投与に比べ、硫酸鉄（Ⅱ）グリシンとの同時投与では、血清中 EPO の C_{max} は 44%、AUC(0-24)は 41%低下した。

2.7.6.24 【国外試験】健康被験者を対象とした硫酸鉄（Ⅱ）製剤との薬物相互作用試験：試験 18047（報告書番号 PH-39075）

参照項目：5.3.3.4.6 PH-39075

2.7.6.24.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、異なる時点で硫酸鉄（Ⅱ）製剤を投与したときに、モリデュスタット 150mg の食後単回経口投与後の薬物動態、安全性、忍容性及び薬力学的作用に及ぼす影響を検討する無作為化、非盲検、4 群 4 期クロスオーバー薬物相互作用試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2015 年 10 月 9 日

最後の被験者の完了日： 2015 年 11 月 27 日

開発のフェーズ：第Ⅰ相

目的：

主要目的

以下の投与方法で硫酸鉄（Ⅱ）をモリデュスタット 150mg と併用投与したときの、モリデュスタットの食後単回経口投与後の薬物動態に及ぼす影響の検討

- モリデュスタット投与の直前に硫酸鉄（Ⅱ）304mg（二価鉄として 100mg）の単回経口投与
- モリデュスタット投与の 1 時間前に硫酸鉄（Ⅱ）304mg（二価鉄として 100mg）の単回経口投与
- モリデュスタット投与の 1 時間後に硫酸鉄（Ⅱ）304mg（二価鉄として 100mg）の単回経口投与

副次目的

モリデュスタットの薬力学的作用、安全性及び忍容性の検討

試験方法：

本試験は、白人健康男性被験者を対象として、異なる時点で硫酸鉄（Ⅱ）製剤を投与したときの、モリデュスタット 150mg の食後単回経口投与後の薬物動態、安全性、忍容性及び薬力学的作用に及ぼす影響を検討する無作為化、非盲検、4 群 4 期クロスオーバー薬物相互作用試験である。モリデュスタット 150mg と硫酸鉄（Ⅱ）の薬物相互作用検討のため、被験者をラテン方格法による 4 つの投与順序のいずれかに無作為割付けし、以下の 4 つの投与方法で治験薬を投与した。

	Dose molidustat, 30 min after start of a standardized continental breakfast	Interaction drug	Formulation of Interaction drug
A	150 mg	Not applicable	Not applicable
B	150 mg	304 mg iron-II-sulfate (1 x Eryfer capsule) immediately before molidustat	IR capsule
C	150 mg	304 mg iron-II-sulfate (1 x Eryfer capsule) 1 h before molidustat	IR capsule
D	150 mg	304 mg iron-II-sulfate (1 x Eryfer capsule) 1 h after molidustat	IR capsule

IR = immediate release

モリデュスタットは標準朝食摂取 30 分後に投与した。

スクリーニングは治験薬初回投与前の 2 週間以内に実施した。各投与期に被験者を治験薬投与の前日に入院させ、投与 2 日後に退院させた。フォローアップ検査は、最終投与の 5～7 日後に実施した。モリデュスタット投与の間には、72 時間以上のウォッシュアウト期間を設けて実施した。

試験スケジュールは、5.3.3.4.6 PH-39075/Table 7-4、7-5 及び 7-6 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、5.3.3.4.6 PH-39075/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬（投与方法 A、B、C 及び D）：

モリデュスタット錠：75mg 即放（IR）錠

用法・用量

モリデュスタット 150mg（75mg IR 錠×2）を経口投与

投与期間

単回投与

併用薬（投与方法 B、C 及び D）：

硫酸鉄（Ⅱ）カプセル（Eryfer™100mg、国内未承認薬）：硫酸鉄（Ⅱ）304mg を含む IR カプセル（二価鉄として 100mg を含む）

用法・用量

投与方法 B：硫酸鉄（Ⅱ）304mg をモリデュスタット投与の直前に経口投与（以下、同時投与とする）

投与方法 C：硫酸鉄（Ⅱ）304mg をモリデュスタット投与の 1 時間前に経口投与

投与方法 D：硫酸鉄（Ⅱ）304mg をモリデュスタット投与の 1 時間後に経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

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

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.4.6 PH-39075/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

モリデュスタット

主要パラメータ：C_{max}、AUC(0-t_{last})

副次パラメータ：C_{max}/D、$C_{max,norm}$、AUC/D、AUC_{norm}、AUC、$t_{1/2}$、t_{max}、CL/F

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

薬力学的作用の評価項目：

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

安全性の評価項目：

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

被験者数：

目標被験者数：

12 例

設定根拠：

本試験は、正式な統計学的な被験者数の設定は行わなかった。被験者数 12 例は、本試験の目的を達成するのに十分な例数であると判断した。

解析方法：

解析対象集団

薬物動態解析対象集団（PKS）：2 回以上モリデュスタット投与を受け、2 つ以上の妥当な薬物動態プ

ロファイル（投与方法 A、及び投与方法 B～D のうちの 1 つ以上）が得られたすべての被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：2 回以上モリデュスタット投与を受け、2 つ以上の妥当な薬力学プロファイル（投与方法 A、及び投与方法 B～D のうちの 1 つ以上）が得られたすべての被験者

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

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

薬物相互作用の検討のために、モリデュスタットの AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} の対数変換値を用いて投与順序、投与順序内の被験者、投与期及び投与方法を要因とした分散分析（ANOVA）により解析し、「投与方法 B／投与方法 A」、「投与方法 C／投与方法 A」及び「投与方法 D／投与方法 A」の投与方法間比の点推定値（LS-mean）、その両側 90%信頼区間（CI）及び 95%予測区間（PI）を算出した。

薬力学的作用の解析

血清中 EPO の 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し、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ついて算出した。これらの薬力学パラメータの対数値を用いてモリデュスタットの薬物動態と同様の ANOVA により解析し、モリデュスタットの薬物動態と同様の投与方法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最終投与 30 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.18.1 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.24.2 成績

2.7.6.24.2.1 試験対象集団

2.7.6.24.2.1.1 被験者の内訳

同意取得した 21 例のうち、12 例を無作為割付けした。1 例がモリデュスタットと硫酸鉄（Ⅱ）の同時投与（投与方法 B、第 2 期）後に有害事象（上気道感染）を発現したため、試験を中止した（5.3.3.4.6 PH-39075/Table 14.1/5）。

2.7.6.24.2.1.2 解析対象集団

試験を中止した 1 例は、投与方法 B 及び D を完了したが、投与方法 A（モリデュスタット単独投与）は未実施であったので、PKS 及び PDS から除外した。したがって、12 例を SAF、11 例を PKS 及び PDS とした（5.3.3.4.6 PH-39075/Table 14.1/2）。

2.7.6.24.2.1.3 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 2.7.6.24-1 に示す。

表 2.7.6.24-1 人口統計学的及びベースラインの特性（SAF、N＝12）

		SAF (N=12)
Sex	Male	12 (100%)
Race	White	12 (100%)
Age (years)	Arithmetic mean	29.8
	Range	24-36
Weight (kg)	Arithmetic mean	80.78
	SD	9.35
	Range	67.0-96.0
Height (cm)	Arithmetic mean	182.33
	SD	8.26
	Range	168-198
BMI (kg/m^2)	Arithmetic mean	24.27
	SD	2.03
	Range	21.4-27.7

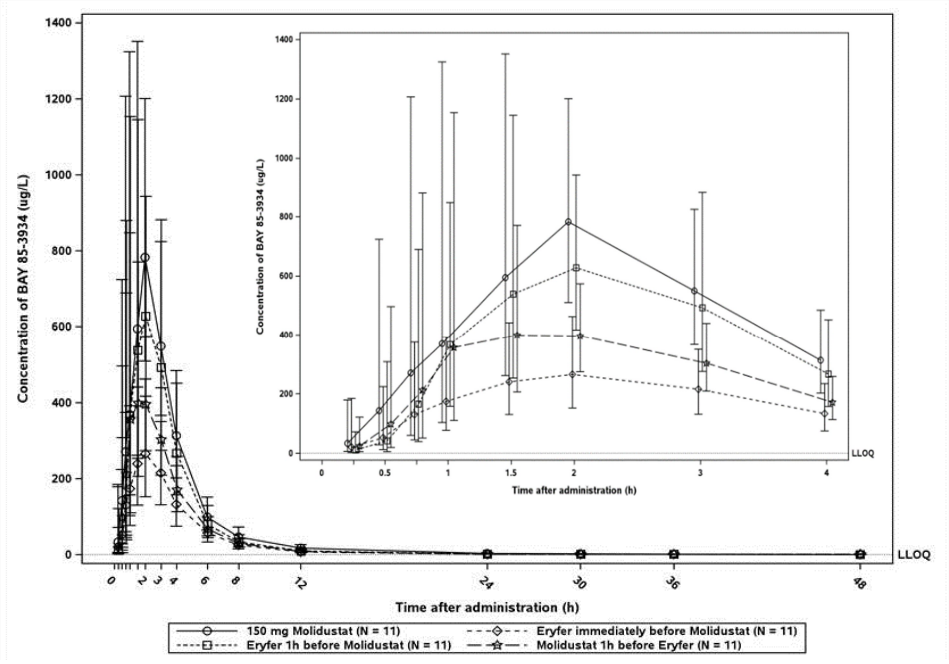
SD: standard deviation

Source: 5.3.3.4.6 PH-39075/Table 14.1/9

2.7.6.24.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.24.2.2.1 血漿中濃度

健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）と同時投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 1 時間後又は 1 時間前に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 2.7.6.24-1 に示す。



BAY 85-3934: Molidustat, Eryfer: iron-II-sulfate, LLOQ: lower limit of quantification

Source: 5.3.3.4.6 PH-39075/Figure 9-4

図 2.7.6.24-1 健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）と同時投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 1 時間後又は 1 時間前に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＝11）

2.7.6.24.2.2.2 薬物動態パラメータ

健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）と同時投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 1 時間後又は 1 時間前に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 2.7.6.24-2 に示す。

表 2.7.6.24-2 健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）と同時投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 1 時間後又は 1 時間前に経口投与したときの血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何%CV（範囲）、PKS、N＝11〕

Parameter	Unit	Molidustat alone N=11	Eryfer immediately before molidustat N=11	Eryfer 1h before molidustat N=11	Molidustat 1h before Eryfer N=11
AUC	µg·h/L	3000/22.5 (2250-4520)	1430/25.7 [b] (965-2040)	2420/31.8 (1400-3440)	1970/38.7 [c] (1190-3910)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	2980/22.4 (2230-4480)	1260/28.6 (810-1930)	2380/33.8 (1300-3400)	1770/40.2 (1050-3890)
AUC/D	h/L·10^{-3}	20.0/22.5 (15.0-30.1)	9.54/25.7 [b] (6.44-13.6)	16.2/31.8 (9.30-22.9)	13.2/38.7 [c] (7.96-26.0)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.59/23.4 (1.14-2.36)	0.780/32.8 [b] (0.444-1.21)	1.28/33.6 (0.769-1.85)	1.04/44.5 [c] (0.549-2.07)
CL/F	L/h	50.0/22.5 (33.2-66.6)	105/25.7 [b] (73.6-155)	61.9/31.8 (43.6-108)	76.0/38.7 [c] (38.4-126)
C_{max}	µg/L	1110/28.3 (838-2010)	414/50.2 (227-1350)	880/51.7 (351-1430)	665/71.0 (320-1950)
C_{max}/D	/L·10^{-3}	7.38/28.3 (5.59-13.4)	2.76/50.2 (1.51-9.01)	5.87/51.7 (2.34-9.51)	4.43/71.0 (2.13-13.0)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.585/30.3 (0.397-0.931)	0.219/59.1 (0.105-0.781)	0.465/53.1 (0.195-0.770)	0.351/80.0 (0.147-1.17)
$t_{1/2}$	h	12.0/54.9 (4.32-24.2)	20.3/85.0 [b] (5.65-49.2)	24.8/68.6 (6.99-44.9)	39.4/103 [c] (7.29-133)
t_{max} [a]	h	1.50 (0.500-3.00)	2.00 (0.250-3.00)	1.57 (1.00-3.00)	1.50 (0.500-3.00)

[a] median and range, [b] N=8, [c] N=9, because it was not possible to determine the half-life for some subjects: consequently, some of the PK parameters for the subjects remain missing.

Eryfer: iron-II-sulfate

Source: 5.3.3.4.6 PH-39075/Table 14.4/4, 14.4/5

モリデュスタットの曝露量は、モリデュスタット単独投与（投与方法 A）の場合が最も多く、モリデュスタットと硫酸鉄（Ⅱ）併用の投与間隔に依存して曝露量は減少した。モリデュスタット単独投与（投与方法 A）後の AUC(0-t_{last})（幾何平均値）は 2,980µg·h/L、硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間後投与（投与方法 C）では 2,380µg·h/L、硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間前投与（投与方法 D）では 1,770µg·h/L であった。モリデュスタットと硫酸鉄（Ⅱ）を同時投与（投与方法 B）したときに、曝露量は最少となった（1,260µg·h/L）。AUC で比較した場合も同様の結果であった。

モリデュスタットを単独投与（投与方法 A）したときのモリデュスタットの C_{max}（幾何平均値）は 1,110µg/L で、硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間後投与（投与方法 C）では 880µg/L、硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間前投与（投与方法 D）では 665µg/L であった。最も低かったのは、硫酸鉄（Ⅱ）との同時投与（投与方法 B）で 414µg/L であった。

モリデュスタットの単独投与（投与方法 A）後の $t_{1/2}$ は、12.0 時間であったが、硫酸鉄（Ⅱ）との併用により $t_{1/2}$ は、20.3～39.4 時間に延長した。t_{max}（中央値）は、すべての投与方法において 1.50～2.00 時間であった。

モリデュスタットの単独投与（投与方法 A）後の CL/F は、50.0L/h であったが、硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間後投与（投与方法 C）で 61.9L/h、硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間前投与（投与方法 D）で 76.0L/h、硫酸鉄（Ⅱ）との同時投与（投与方法 B）で 105L/h と、硫酸鉄（Ⅱ）との併用により上昇した。これは、モリデュスタットのクリアランスが上昇したのではなく、経口鉄剤の存在下でモリデュスタットのバイオアベイラビリティが低下したためと考えられた。

2.7.6.24.2.2.3 統計学的評価

ANOVA により求めた、モリデュスタットの薬物動態パラメータの投与方法間比の点推定値及びその両側 90%CI を表 2.7.6.24-3 に示す。

モリデュスタットと硫酸鉄（Ⅱ）の併用投与では、すべての投与方法において、単独投与に比べモリデュスタットの曝露量が減少した。モリデュスタット単独投与（投与方法 A）に比べ、硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間後投与（投与方法 C）では、AUC($0\text{-}t_{last}$)は 20%低下、硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間前投与（投与方法 D）で 41%低下、硫酸鉄（Ⅱ）との同時投与（投与方法 B）で 57%低下であった。AUC においても、同様の結果が得られた。

C_{max} については、モリデュスタット単独投与（投与方法 A）に比べ、硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間後投与（投与方法 C）で 20%低下、硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間前投与（投与方法 D）で 40%低下、硫酸鉄（Ⅱ）との同時投与（投与方法 B）で 61%低下であった。

表 2.7.6.24-3 モリデュスタットの薬物動態パラメータの投与方法間比の点推定値とその両側 90%CI（ANOVA、PKS、N＝11）

Parameter	Geom %CV	Ratio of treatments	Point estimate (LS-mean)	90% CI	
				Lower limit	Upper limit
AUC	19.6	Eryfer immediately before molidustat / molidustat alone[a]	0.4889	0.4157	0.5750
		Eryfer 1h before molidustat / molidustat alone	0.8046	0.6976	0.9281
		Molidustat 1h before Eryfer / molidustat alone[b]	0.6602	0.5660	0.7701
AUC($0\text{-}t_{last}$)	24.8	Eryfer immediately before molidustat / molidustat alone	0.4297	0.3595	0.5137
		Eryfer 1h before molidustat / molidustat alone	0.7998	0.6691	0.9561
		Molidustat 1h before Eryfer / molidustat alone	0.5883	0.4922	0.7033
C_{max}	40.6	Eryfer immediately before molidustat / molidustat alone	0.3850	0.2895	0.5119
		Eryfer 1h before molidustat / molidustat alone	0.7969	0.5994	1.0596
		Molidustat 1h before Eryfer / molidustat alone	0.6039	0.4542	0.8030

[a] N=8; [b] N=9; 95% PIs are provided in 5.3.3.4.6 PH-39075/Section 14

Eryfer: iron-II-sulfate

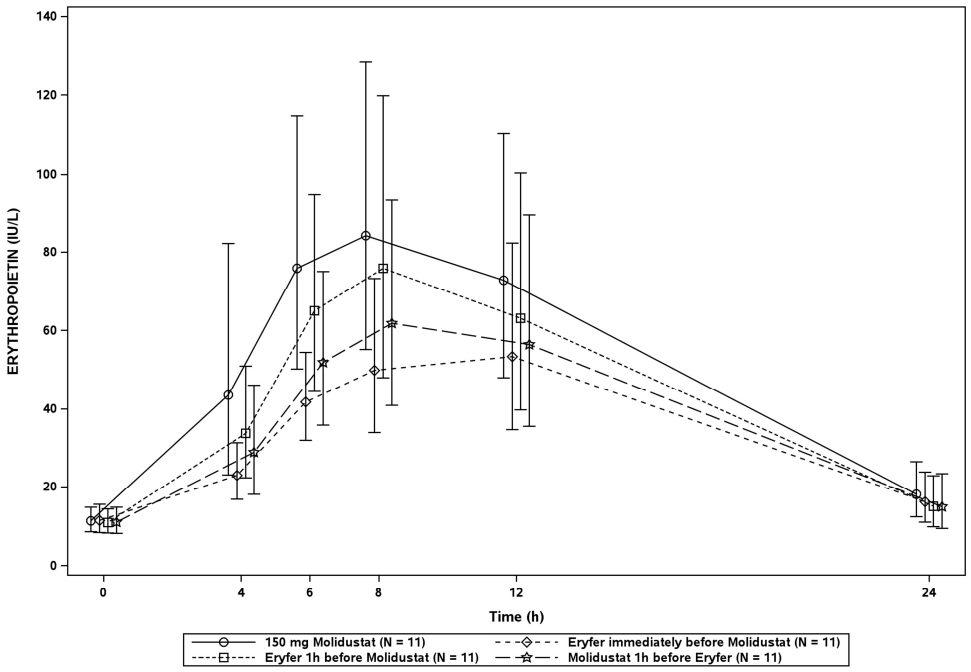
Source: 5.3.3.4.6 PH-39075/Table 14.4/6, 14.4/7, 14.4/8

2.7.6.24.2.3 薬力学的作用の結果

健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）と同時投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 1 時間後又は 1 時間前に経口投与したときの血清中 EPO 濃度推移を図 2.7.6.24-2 に示す。

モリデュスタットのすべての投与方法において、血清中 EPO 濃度は上昇した。すべての投与方法において、投与 24 時間後に、血清中 EPO 濃度はベースライン値付近まで低下した。血清中 EPO 濃度の上昇程度は、投与方法により異なっていた。最も高い濃度を示したのは、モリデュスタットの単独投与（投与方法 A）で、次いで硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間後投与（投与方法 C）、硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間前投与（投与方法 D）であった。最も低値を示したのが硫酸鉄（Ⅱ）との同時投与（投与方法 B）であった。

血清中 EPO 濃度の個別値は、ばらつきが大きかった（C_{max} の幾何%CV が 43%～48%）。ある 2 例の被験者では、モリデュスタット濃度は各投与方法間で大きな違いがあったが、血清中 EPO の個別濃度推移では 4 つの投与方法のすべてでほぼ同様の推移を示した。しかし、それ以外の被験者ではモリデュスタットの硫酸鉄（Ⅱ）との同時投与（投与方法 B）及び／又は硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間前投与（投与方法 D）で、血清中 EPO 濃度はモリデュスタットの単独投与（投与方法 A）と比べて明らかに低値を示した（5.3.3.4.6 PH-39075/Figure 14.2/2、14.2/3、Table 14.2/1）。



Eryfer: iron-II-sulfate

Source: 5.3.3.4.6 PH-39075/Figure 14.2/1

図 2.7.6.24-2 健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）と同時投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 1 時間後又は 1 時間前に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＝11）

健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）と同時投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 1 時間後、又は 1 時間前に経口投与したときの血清中 EPO の C_{max}、AUC(0-24)及び t_{max} を表 2.7.6.24-4 に示す。

表 2.7.6.24-4 健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）と同時投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 1 時間後又は 1 時間前に経口投与したときの血清中 EPO の C_{max}、AUC(0-24)及び t_{max}（PDS、N＝11）

Parameter		N	Geometric mean/%CV	Arithmetic mean ± SD	Range
C_{max}	Absolute concentration (IU/L)				
	Molidustat alone	11	85.9 / 42.9	93.8 ± 47.5	59.4-217.0
	Eryfer immediately before molidustat	11	54.8 / 44.3	59.4 ± 25.4	28.2-109.0
	Eryfer 1h before molidustat	11	77.9 / 46.3	85.7 ± 43.0	39.2-193.0
	Molidustat 1h before Eryfer	11	64.5 / 44.8	70.4 ± 33.6	31.5-156.5
	Difference-to-baseline (IU/L)				
	Molidustat alone	11	73.4 / 49.4	82.1 ± 46.7	46.3-200.7
	Eryfer immediately before molidustat	11	41.7 / 57.4	47.5 ± 25.8	20.5-96.0
	Eryfer 1h before molidustat	11	65.7 / 54.1	74.4 ± 42.7	30.8-179.0
	Molidustat 1h before Eryfer	11	52.6 / 52.7	58.9 ± 31.8	22.2-140.3
	Ratio-to-baseline				
	Molidustat alone	11	7.60 / 47.5	8.3 ± 3.81	4.38-15.4
	Eryfer immediately before molidustat	11	4.79 / 55.7	5.5 ± 3.07	2.63-10.7
	Eryfer 1h before molidustat	11	7.17 / 53.2	8.1 ± 4.22	3.76-14.7
	Molidustat 1h before Eryfer	11	5.88 / 40.4	6.3 ± 2.45	3.40-10.0
AUC (0-24)	Absolute concentration (IU/L·h)				
	Molidustat alone	11	1272 / 42.8	1391 ± 739	821-3430
	Eryfer immediately before molidustat	11	866 / 35.8	914± 314	477-1537
	Eryfer 1h before molidustat	11	1105 / 40.6	1193 ± 551	641-2615
	Molidustat 1h before Eryfer	11	958 / 42.5	1038 ± 481	496-2300
	Difference-to-baseline (IU/L·h)				
	Molidustat alone	11	976 / 52.6	1111 ± 709	577-3038
	Eryfer immediately before molidustat	11	559 / 53.8	627 ± 319	291-1223
	Eryfer 1h before molidustat	11	816 / 52.9	923 ± 542	440-2278
	Molidustat 1h before Eryfer	11	671 / 56.3	763 ± 440	274-1912
t_{max} (h)		N	Median	Range	
	Molidustat alone	11	8.00	6.00-8.02	
	Eryfer immediately before molidustat	11	12.00	6.00-12.02	
	Eryfer 1h before molidustat	11	8.00	6.00-12.00	
	Molidustat 1h before Eryfer	11	8.02	6.00-12.02	

Eryfer: iron-II-sulfate

Source: 5.3.3.4.6 PH-39075/Table 14.2/4, 14.2/5, 14.2/6, 14.2/7

モリデュスタット単独投与（投与方法 A）後の血清中 EPO の C_{max} は 85.9IU/L であった。硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間後投与（投与方法 C）で 77.9IU/L、硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間前投与（投与方法 D）及び同時投与（投与方法 B）ではそれぞれ、64.5 及び 54.8IU/L であった。血清中 EPO 濃度のベースライン値がすべての投与方法で同様であったので、C_{max} のベースライン値との差及びベースライン値との比においても、同様の違いがみられた。

血清中 EPO 濃度の絶対値に基づく AUC(0-24)の幾何平均値は、モリデュスタットの単独投与（投与方法 A）と硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間後投与（投与方法 C）で、それぞれ 1,272 及び 1,105IU/L·h とほぼ同様であったが、硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間前投与（投与方法 D）及び同時投与

（投与方法 B）では、それぞれ 958 及び 866IU/L·h と低かった。AUC(0-24)のベースライン値との差においても、同様の違いがみられた。

モリデュスタットの硫酸鉄（Ⅱ）との同時投与（投与方法 B）で血清中 EPO の t_{max}（中央値）は 12 時間であったが、それ以外の 3 投与方法では約 8 時間であった。

健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）と同時投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 1 時間後又は 1 時間前に経口投与したときの血清中 EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)の投与方法間比の点推定値及びその両側 90%CI を表 2.7.6.24-5 に示す。

表 2.7.6.24-5 健康被験者にモリデュスタット 150mg を単独投与、硫酸鉄（Ⅱ）と同時投与、硫酸鉄（Ⅱ）投与の 1 時間後又は 1 時間前に経口投与したときの血清中 EPO の C_{max} 及び AUC(0-24)の投与方法間比の点推定値及びその両側 90%CI（PDS、N＝11）

Parameter		Geom %CV	Ratio of drug-drug interaction effects	Point estimate (LS-mean)	90% CI	
					Lower limit	Upper limit
C_{max} of EPO	Absolute concentration (IU/L)	21.25	Eryfer immediately before molidustat / molidustat alone	0.6421	0.5508	0.7484
			Eryfer 1h before molidustat / molidustat alone	0.9077	0.7788	1.0580
			Molidustat 1h before Eryfer / molidustat alone	0.7384	0.6335	0.8607
	Ratio-to-baseline	22.21	Eryfer immediately before molidustat / molidustat alone	0.6392	0.5447	0.7502
			Eryfer 1h before molidustat / molidustat alone	0.9481	0.8079	1.1126
			Molidustat 1h before Eryfer / molidustat alone	0.7649	0.6518	0.8976
AUC(0-24) of EPO	Absolute concentration (IU/L·h)	17.55	Eryfer immediately before molidustat / molidustat alone	0.6858	0.6040	0.7786
			Eryfer 1h before molidustat / molidustat alone	0.8708	0.7669	0.9887
			Molidustat 1h before Eryfer / molidustat alone	0.7426	0.6540	0.8431
	Difference-to-baseline (IU/L·h)	23.57	Eryfer immediately before molidustat / molidustat alone	0.5791	0.4887	0.6861
			Eryfer 1h before molidustat / molidustat alone	0.8371	0.7066	0.9918
			Molidustat 1h before Eryfer / molidustat alone	0.6766	0.5710	0.8016

Eryfer: iron-II-sulfate

Source: 5.3.3.4.6 PH-39075/Table 14.2/8, 14.2/9, 14.2/10, 14.2/11

血清中 EPO 濃度の絶対値に基づく AUC(0-24)及び C_{max} は、モリデュスタットの単独投与（投与方法 A）に比べて、硫酸鉄（Ⅱ）との同時投与（投与方法 B）では、それぞれ 31%及び 36%低下し、硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間前投与（投与方法 D）では、AUC(0-24)及び C_{max} はいずれも 26%低下した。モリデュスタットの硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間後投与（投与方法 C）を単独投与（投与方法 A）と比較すると AUC(0-24)では 13%低下、C_{max} では 9%低下であり、この両投与方法間に臨床的に

意味のある違いはみられなかった。ベースライン値で補正した EPO の薬力学パラメータでも同様の傾向がみられた。

2.7.6.24.2.4 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.24-6 に示す。

表 2.7.6.24-6 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、N＝12）

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term	Molidustat alone N=11 (100%)	Eryfer immediately before molidustat N =12 (100%)	Eryfer 1h before molidustat N =11 (100%)	Molidustat 1h before Eryfer N =12 (100%)	Total N =12 (100%)
Number of subjects (%) with at least 1 such AE	1 (9.1%)	2 (16.7%)	2 (18.2%)	2 (16.7%)	3 (25.0%)
Nervous system disorders／神経系障害	-	-	2 (18.2%)	1 (8.3%)	2 (16.7%)
Headache／頭痛	-	-	1 (9.1%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)
Syncope／失神	-	-	1 (9.1%)	-	1 (8.3%)
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	1 (9.1%)	1 (8.3%)	-	-	2 (16.7%)
Infection／感染	1 (9.1%)	-	-	-	1 (8.3%)
Upper respiratory tract infection／上気道感染	-	1 (8.3%)	-	-	1 (8.3%)
General disorders and administration site conditions／一般・全身障害および投与部位の状態	-	1 (8.3%)	-	-	1 (8.3%)
Vessel puncture site haematoma／血管穿刺部位血腫	-	1 (8.3%)	-	-	1 (8.3%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	-	1 (8.3%)	-	1 (8.3%)	1 (8.3%)
Diarrhoea／下痢	-	1 (8.3%)	-	1 (8.3%)	1 (8.3%)
Ear and labyrinth disorders／耳および迷路障害	-	-	1 (9.1%)	-	1 (8.3%)
Vertigo／回転性めまい	-	-	1 (9.1%)	-	1 (8.3%)

Eryfer: iron-II-sulfate

Source: 5.3.3.4.6 PH-39075/Table 14.3.1/6

12 例中 3 例（25%）に TEAE が発現した。2 例以上に発現した TEAE はなかった。ほとんどの TEAE は、軽度（頭痛 1 件は中等度）であった。重篤な TEAE はなかった。1 例が、治験薬と関連なしと判断された上気道感染により試験を中止した。本事象は、イブプロフェンを投与した唯一の TEAE であった。すべての TEAE は、遅くとも観察期間の終了までに回復した（5.3.3.4.6 PH-39075/Table 14.3.1/4）。

すべての TEAE は、治験責任（分担）医師によりモリデュスタットと関連なしと判断されたが、1 例（8.3%、2 件の TEAE）は、硫酸鉄（Ⅱ）と関連ありと判断された。その内訳は、モリデュ

スタットと硫酸鉄（Ⅱ）の同時投与（投与方法 B）後、及び硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間前投与（投与方法 D）に発現した各 1 件の軽度の下痢であった（5.3.3.4.6 PH-39075/Table 14.3.1/10）。

バイタルサイン、ECG 及び臨床検査値には、モリデュスタット投与による臨床的に意味のある変化及び投与方法間の違いはみられなかった。

2.7.6.24.3 結論

- 硫酸鉄（Ⅱ）304mg との併用投与では、モリデュスタットとの投与間隔に依存してモリデュスタットの曝露量は減少した。モリデュスタットの硫酸鉄（Ⅱ）との同時投与、硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間前及び 1 時間後投与は、モリデュスタット単独投与に比べ、モリデュスタットの AUC(0-t_{last})をそれぞれ 57%、41%及び 20%低下させた。同様の影響は、C_{max} でもみられた（それぞれ 61%、40%及び 20%の低下）。

- 硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与時のモリデュスタットの $t_{1/2}$（幾何平均値）は、20.3～39.4 時間で、単独投与（12.0 時間）に比べ延長した。

- 硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与後のモリデュスタットの曝露量に対応して、血清中 EPO の AUC(0-24)は、モリデュスタットの単独投与に比べ、硫酸鉄（Ⅱ）との同時投与で 31%低下、硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間前投与で 26%低下、硫酸鉄（Ⅱ）の 1 時間後投与で 13%低下した。血清中 EPO の C_{max} は、モリデュスタットの単独投与に比べ、それぞれ 36%、26%及び 9%低下した。同様の結果は、ベースライン値で補正した EPO の AUC(0-24)及び C_{max} でもみられた。

- 健康被験者におけるモリデュスタット 150mg の単独投与及び硫酸鉄（Ⅱ）との併用投与の忍容性は概して良好であった。