2.7.6.25 【国内試験】日本人健康被験者を対象としたQT/QTc評価試験：試験19408（報告書番号PH-40297）

参照項目：5.3.4.1.1 PH-40297

2.7.6.25.1 試験計画の概要

試験の標題：

日本人健康成人男性被験者を対象としたモリデュスタットのQT/QTc評価試験

実施医療機関：1ヵ国2施設（日本）

試験期間：

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

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

開発のフェーズ：第Ⅰ相

目的：

主要目的：

- 日本人健康成人男性被験者におけるモリデュスタットのQT/QTc間隔に及ぼす影響の評価

副次目的：

- 日本人健康成人男性被験者におけるモリデュスタットの安全性及び忍容性の検討
- 日本人健康成人男性被験者におけるモリデュスタット及び代謝物M-1の薬物動態の検討

試験方法：

本試験は、単回投与による用量漸増パート（パート1）とQT/QTc評価パート（パート2）から構成される無作為化、二重盲検（治験依頼者には非盲検）、プラセボ対照試験である。

パート1では、ステップ1（モリデュスタット300mg又はプラセボ）及びステップ2（モリデュスタット400mg又はプラセボ）を無作為化、二重盲検（治験依頼者には非盲検）、プラセボ対照、用量漸増、群間比較デザインで実施し、臨床用量を超えるモリデュスタットの用量における安全性と忍容性を確認し、パート2で実施するモリデュスタットの最高用量を決定した（400mgから300mgへ変更した）。

パート2では、モリデュスタット100及び300mg、プラセボ並びにモキシフロキサシン400mgの単回経口投与を無作為化、プラセボ及び陽性対照を用いた4群4期のクロスオーバー・デザインで実施した。モリデュスタット100及び300mg並びにプラセボの投与は、二重盲検（治験依頼者には非盲検）で実施し、モキシフロキサシンの投与は非盲検で実施した。

いずれのパートにおいても、被験者は前夜（午後10時以降）から絶食し、治験薬を絶食下で単回経口投与した。

試験デザインを下表に示す。

Part	Treatment	Study design	No. of subjects
1	Step 1: Molidustat 300 mg Placebo	Placebo-controlled, double-blinded	9 6 in active 3 in placebo
	Step 2: Molidustat 400 mg Placebo	Placebo-controlled, double-blinded	9 6 in active 3 in placebo
2	A: Molidustat 100 mg B: Molidustat 300 mg C: Placebo D: Moxifloxacin 400 mg	4-way cross-over double-blinded for molidustat and placebo, open-label for Moxifloxacin	60

スクリーニングは治験薬初回投与前4週間以内に実施した。パート1では、治験薬投与の前日（第－1日）に実施医療機関に入院させ、第0日に治験薬の投与を実施し、投与の2日後（第2日）に退院させた。パート2では、各投与期の治験薬投与の前日（第－1日）に実施医療機関に入院させ、第0日に治験薬を投与し、投与の2日後（第2日）に退院させた。治験薬投与の間には、それぞれ7日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。いずれのパートにおいても、フォローアップ検査は治験薬最終投与後7（±1）日目に実施した。

試験スケジュールは5.3.4.1.1 PH-40297/Table 7-8を参照。

薬物動態評価用試料中のモリデュスタット、M-1及びモキシフロキサシンの定量方法は、5.3.4.1.1 PH-40297/Section 9.3.1.1を参照。

被験薬：

モリデュスタット錠：モリデュスタット50mg即放（IR）錠

用法・用量

パート1（ステップ1）：モリデュスタット300mg（50mg IR錠×6）を経口投与
パート1（ステップ2）：モリデュスタット400mg（50mg IR錠×8）を経口投与
パート2：モリデュスタット100mg（50mg IR錠×2＋プラセボ錠×4）又は300mg（50mg IR錠×6）を経口投与

投与期間

単回投与

対照薬：

プラセボ錠：モリデュスタット50mg錠に対応するプラセボ錠

用法・用量

パート1（ステップ1）：プラセボ錠×6を経口投与

パート1（ステップ2）：プラセボ錠×8を経口投与

パート2：4×プラセボ錠又は6×プラセボ錠を経口投与

投与期間

単回投与

対照薬：

モキシフロキサシン錠：モキシフロキサシン400mg錠（アベロックス®）

用法・用量

パート2：モキシフロキサシン400mg錠を経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

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

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.4.1.1 PH-40297/Section 7.2.1及び7.2.2を参照

薬物動態の評価項目：

モリデュスタット及びM-1

主要パラメータ：C_{max}、C_{max}/D、AUC、AUC/D

追加パラメータ：$C_{max,norm}$、AUC_{norm}、AUC(0-t_{last})、$t_{1/2}$、t_{max}、CL/F（M-1では算出せず）

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

モキシフロキサシン

主要パラメータ：C_{max}、AUC

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

補正 QT 間隔（Fridericia 法）（QTcF）のベースラインからの変化量

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査値、理学的検査、心電図（ECG）、バイタルサイン

被験者数：

目標被験者数：

78 例〔パート 1：18 例（各ステップ実薬 6 例、プラセボ 3 例）、パート 2：60 例〕

設定根拠：

パート 1：パート 1 は探索的な試験であるため、統計学的な被験者数の設定は行わなかった。過去の経験から、各ステップの被験者数を 9 例（実薬群 6 例、プラセボ群 3 例）とすることで試験の目的を達成できると判断した。

パート 2：パート 2 の主要解析は、非劣性マージンを 10msec とし、主要変数の片側 95%信頼区間（CI）の上限に基づいて非劣性の検定を行う。この検定は目的とする変数の被験者内標準偏差を 15msec、最大の差を 2msec、1 時点における検出力を 90%とした場合、必要被験者数は 41 例である。モリデュスタット 100 又は 300mg のプラセボに対する QTcF の真の差の形状と時点の関係が未知であるため、被験者数を順序あたり 3 例増やし、必要被験者数を 53 例とした。7 例の脱落中止を考慮して、60 例とした。

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 回以上の治験薬の投与を受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）

パート 1：薬物動態解析に影響を与える可能性のある逸脱等なく試験を完了し、かつモリデュスタットの単回投与を評価可能な 1 つの薬物動態プロファイルが得られたすべての被験者

パート 2：薬物動態解析に影響を与える可能性のある逸脱等なく試験を完了し、かつモリデュスタット又はモキシフロキサシンの投与を評価可能な 1 つの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）

パート 1：少なくとも 1 回以上の治験薬の投与を受け、主要変数に影響を与える可能性のある逸脱等（例えば主要変数の算出の信頼性を損ねるようなデータの欠測）がないすべての被験者

パート 2：少なくとも 1 つのプラセボ及び実薬（モリデュスタット又はモキシフロキサシン）の投与期を完了し、主要変数に影響を与える可能性のある逸脱等（例えば主要変数の算出の信頼性を損ねるようなデータの欠測）がないすべての被験者

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。

パート 1：モリデュスタットの用量比例性の検討には、AUC/D 及び C_{max}/D の対数値を用い、投与量を要因とした ANOVA により解析し、投与量間の幾何平均比（400mg／300mg）の点推定値及びその両側 90%CI を算出した。

パート 2：モリデュスタットの用量比例性の検討には、AUC/D 及び C_{max}/D の対数値を用い、投与順序、投与順序内の被験者、投与期及び投与量を要因とした ANOVA により解析し、投与量間の幾何平均比（300mg／100mg）の点推定値及びその両側 90%CI を算出した。

薬力学的作用の解析

パート1：QT間隔、補正QT間隔（Bazett法）（QTcB）、QTcF、QRS間隔、PR間隔、RR間隔、心拍数とそのベースライン値からの変化量の要約統計量及びカテゴリカル解析

パート2：主要解析（QTcFのベースライン値からの変化量）

QTcFのベースライン値からの変化量を共分散分析（ANCOVA）で解析した。治験薬投与後の各測定時点でのQTcFのベースライン値からの変化量を、投与順序、投与順序内の被験者、投与期、投与量を要因として、ベースライン値を共変量とするANCOVAにより解析し、モリデュスタット投与とプラセボ投与の差の点推定値及び片側95%CIの上限値をモリデュスタット投与後の各時点について算出した。

本試験の目的は、モリデュスタット100及び300mg投与後の補正QT間隔（QTc）がプラセボと比較して、10msecを超えないことを示すことである。ベースライン値からの変化量の群間差の点推定値の片側95%CIの上限がすべての時点において、この閾値を下回らなければならない。統計的仮設検定は階層的に行い、最初にプラセボとモリデュスタット100mgを比較し、プラセボに対するモリデュスタット100mgの非劣性が検証された場合にのみ300mgでの検定を実施することとした。

副次解析〔QTcB、各被験者の補正QT間隔（QTcI）、QT間隔、QRS間隔、PR間隔、RR間隔及び心拍数〕

ECGパラメータのベースライン値からの変化量を、QTcFと同様にANCOVAにより解析した。また、同様にモリデュスタット投与とプラセボ投与の差の点推定値及び片側95%CIの上限値をモリデュスタット投与後の各時点について算出した。QTcF、QT、QTcB及びQTcIの絶対値、並びにそのベースライン値からの差について投与群別にカテゴリカル解析も実施した。

分析感度

試験の分析感度を確立するためにモキシフロキサシンを陽性対照として用いた。モキシフロキサシン投与後のQTcFのベースライン値からの変化量を投与後1から6時間の各時点について主要解析と同様のANCOVAにより解析し、モキシフロキサシン投与とプラセボ投与の差の点推定値及び片側95%CIの下限値をモキシフロキサシン投与後の各時点について算出した。更に、ANCOVAを用い、ベースライン値からの変化量のモキシフロキサシン投与とプラセボ投与の差の片側95%CIの下限値が5msecを上回らないという帰無仮説に対応したp値を各時点について算出した。全体の有意水準を5%に維持するため、Hochbergの方法により調整した第一種の過誤確率αとp値を比較した。各時点のp値のうち、少なくとも一つのp値がHochbergの方法により調整したα以下である場合にモキシフロキサシン投与後の反応に基づく分析感度が確立されたものとした。

その他の解析

t_{max}付近でのQT/QTc、血漿中モリデュスタット濃度とECGパラメータの関係、ヒステリシスプロット（血漿中濃度とQTcF、QT間隔、QTcB、QTcI）

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬初回投与後からフォローアップ検査までに発現した有害事象と定義した。有害事象は、ICH国際医薬用語集（MedDRA）Ver.20.1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。

2.7.6.25.2 成績

2.7.6.25.2.1 試験対象集団

2.7.6.25.2.1.1 被験者の内訳

同意取得した 191 例をスクリーニングし、適格となった 78 例のうち、パート 1 では 18 例を、パート 2 では 60 例を無作為割付けした(5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.1/4)。

パート 1

各ステップ 9 例（実薬 6 例、プラセボ 3 例）を無作為割付けし、1 回の治験薬を投与した。18 例すべてが試験を完了した(5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.1/6)。

パート 2

60 例を 1 群 15 例の 4 投与順序のいずれかに無作為割付けし、少なくとも 1 回の治験薬を投与した。(5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.1/8)。

2 例が TEAE（肝酵素の上昇）のために試験を中止し、残り 58 例が治験薬投与を完了した(5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.1/13)。

2.7.6.25.2.1.2 解析対象集団

パート 1

治験薬投与を受けた全 18 例を SAF、PKS 及び PDS とした(5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.1/2)。

パート 2

被験者 60 例が 4 投与順序（1 群 15 例）で治験薬投与を受け、60 例すべてを SAF とし、59 例を PKS、58 例を PDS とした（5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.1/3）。

PDS から除外された被験者 1 例は、C-D-B-A（プラセボーモキシフロキサシンーモリデュスタット 300mgーモリデュスタット 100mg）の投与順序に割付けされたが、プラセボ投与後に試験を中止したため、PKS 及び PDS から除外した。他の被験者 1 例は、A-B-D-C（モリデュスタット 100mgーモリデュスタット 300mgーモキシフロキサシンープラセボ）に割付けされ、モキシフロキサシン投与後に試験を中止したため、PDS から除外した(5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.1/3、14.1/13)。

2.7.6.25.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

パート 1 及びパート 2 の人口統計学的及びベースライン特性を、それぞれ表 2.7.6.25-1 及び表 2.7.6.25-2 に示す。

表 2.7.6.25-1 人口統計学的及びベースラインの特性：パート 1（SAF、N＝18）

		Molidustat 300 mg N=6 (100%)	Molidustat 400 mg N=6 (100%)	Placebo N=6 (100%)	Total N=18 (100%)
Sex	Male	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	18 (100.0%)
Race	Asian	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	18 (100.0%)
Age (years)	Arithmetic mean	24.3	22.0	29.2	25.2
	Range	20 – 31	21 – 25	22 – 44	20 – 44
Baseline Weight (kg)	Arithmetic mean	59.05	60.35	65.92	61.77
	Range	48.0 – 65.3	52.4 – 69.0	54.2 – 73.8	48.0 – 73.8
Baseline Height (cm)	Arithmetic mean	168.00	170.33	171.17	169.83
	Range	159.0 – 175.0	163.0 – 177.0	162.0 – 179.0	159.0 – 179.0
Baseline Body Mass Index (kg/m^2)	Arithmetic mean	20.88	20.75	22.48	21.37
	Range	19.0 – 23.7	18.7 – 22.5	19.7 – 25.1	18.7 – 25.1
Alcohol Use	Abstinent	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	4 (22.2%)
	Light	4 (66.7%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	14 (77.8%)
Smoking History	Never	3 (50.0%)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	9 (50.0%)
	Former	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	2 (11.1%)
	Current	2 (33.3%)	1 (16.7%)	4 (66.7%)	7 (38.9%)

Source: 5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.1/20

表 2.7.6.25-2 人口統計学的及びベースラインの特性：パート 2（SAF、N＝60）

		A-B-D-C N=15 (100%)	B-C-A-D N=15 (100%)	C-D-B-A N=15 (100%)	D-A-C-B N=15 (100%)	Total N=60 (100%)
Sex	Male	15 (100.0%)	15 (100.0%)	15 (100.0%)	15 (100.0%)	60 (100.0%)
Race	Asian	15 (100.0%)	15 (100.0%)	15 (100.0%)	15 (100.0%)	60 (100.0%)
Age (years)	Arithmetic mean	29.9	34.9	27.8	29.8	30.6
	Range	20 – 43	21 – 45	20 – 42	20 – 45	20 – 45
Baseline Weight (kg)	Arithmetic mean	65.81	64.83	65.12	63.93	64.92
	Range	53.7 – 80.3	48.2 – 74.5	52.0 – 78.1	55.3 – 72.0	48.2 – 80.3
Baseline Height (cm)	Arithmetic mean	173.07	170.80	173.33	171.40	172.15
	Range	157.0 – 180.0	161.0 – 176.0	163.0 – 184.0	163.0 – 178.0	157.0 – 184.0
Baseline Body Mass Index (kg/m^2)	Arithmetic mean	21.95	22.20	21.62	21.78	21.89
	Range	18.4 – 24.8	18.6 – 26.4	18.4 – 26.1	18.3 – 25.0	18.3 – 26.4
Alcohol Use	Abstinent	9 (60.0%)	11 (73.3%)	7 (46.7%)	10 (66.7%)	37 (61.7%)
	Light	6 (40.0%)	4 (26.7%)	8 (53.3%)	5 (33.3%)	23 (38.3%)
Smoking History	Never	10 (66.7%)	9 (60.0%)	10 (66.7%)	9 (60.0%)	38 (63.3%)
	Former	4 (26.7%)	3 (20.0%)	2 (13.3%)	4 (26.7%)	13 (21.7%)
	Current	1 (6.7%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	2 (13.3%)	9 (15.0%)

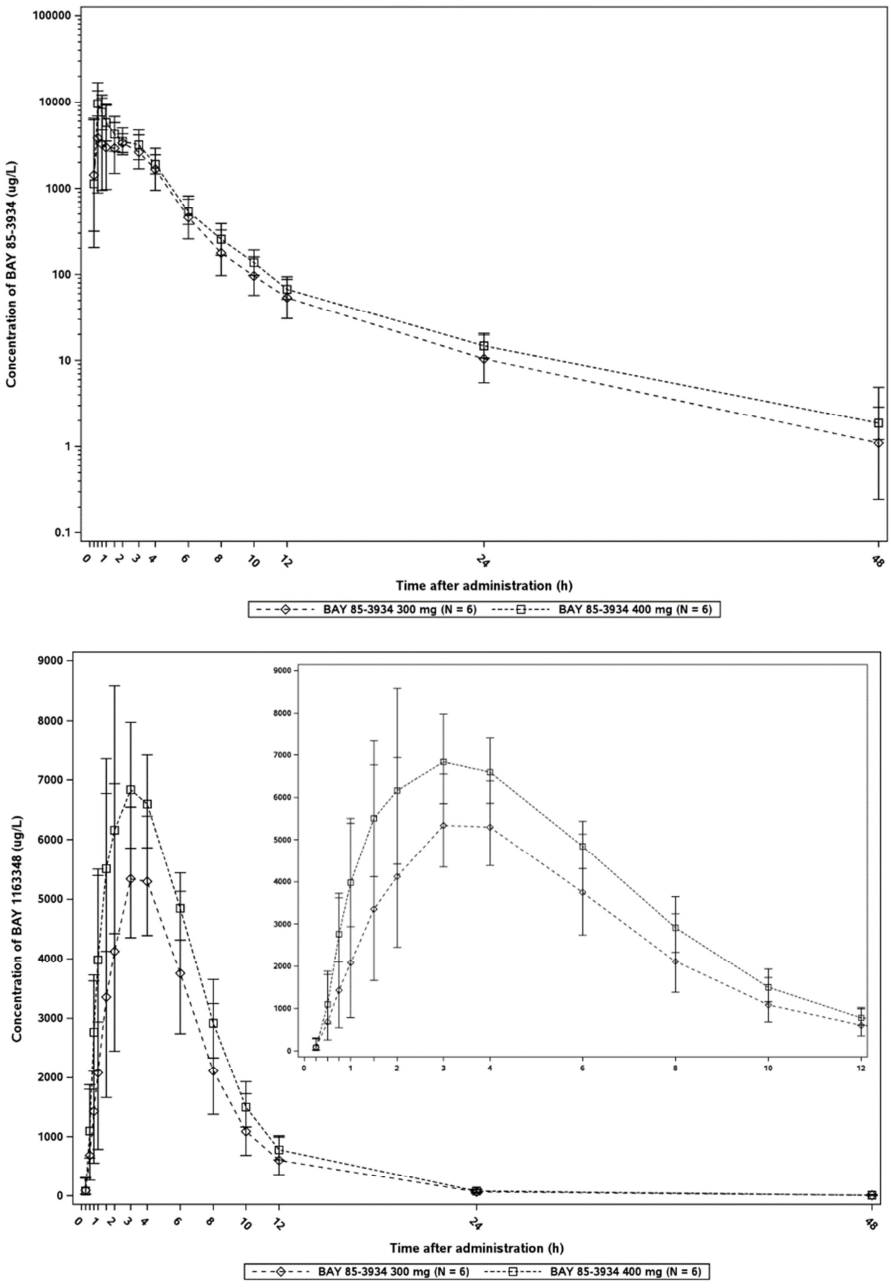
A: Molidustat 100 mg, B: Molidustat 300 mg, C: Placebo, D: Moxifloxacin
Source: 5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.1/21

2.7.6.25.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.25.2.2.1 血漿中濃度

パート 1

健康成人男性被験者にモリデュスタットを単回経口投与したときのモリデュスタット及び M-1 の血漿中濃度推移（パート 1）を図 2.7.6.25-1 に示す。



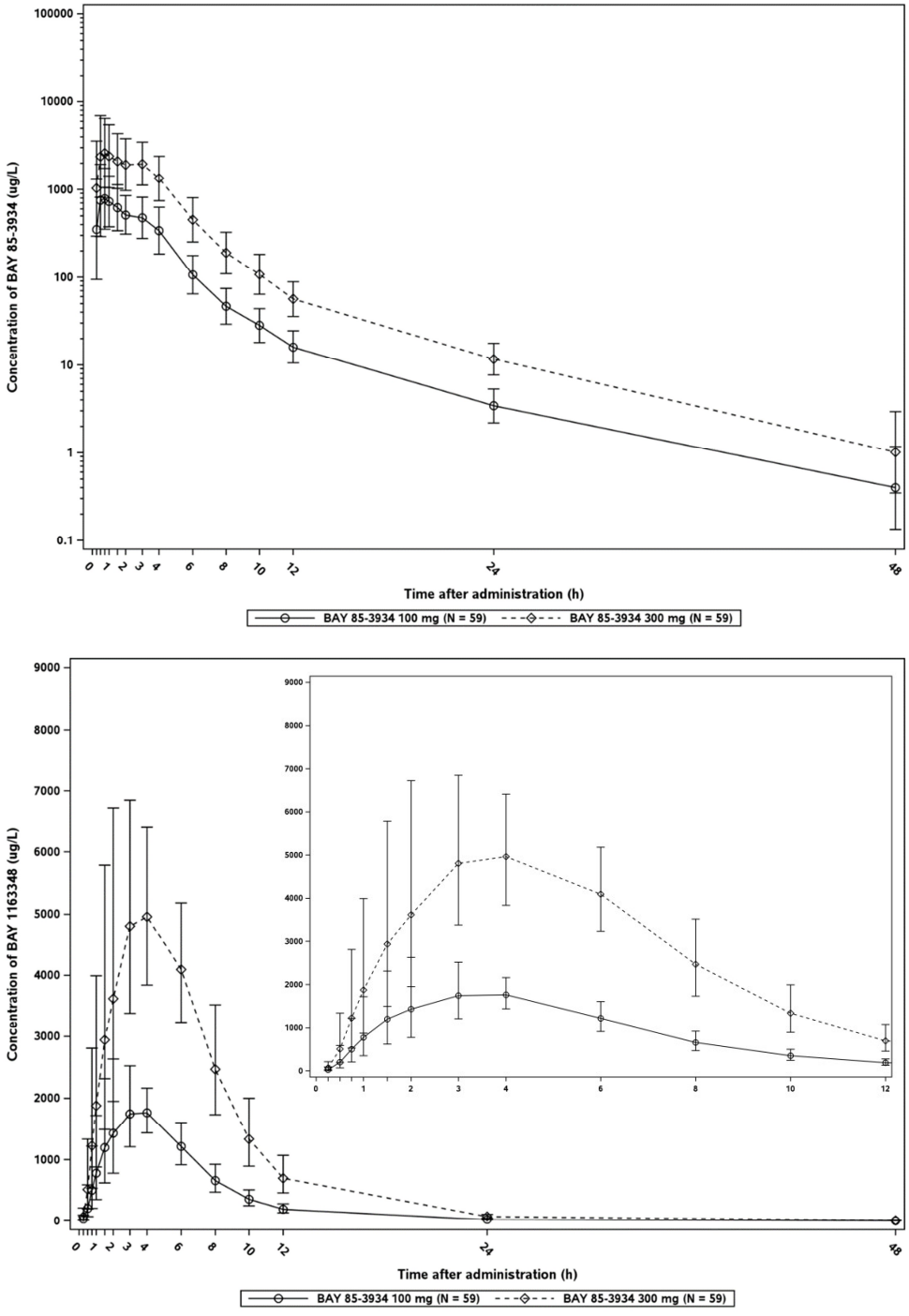
BAY 85-3934: Molidustat, BAY 1163348: M-1

Source: 5.3.4.1.1 PH-40297/Figure 14.4/1, 14.4/3, 14.4/4

図 2.7.6.25-1 健康成人男性被験者にモリデュスタット 300 及び 400mg を単回経口投与したときのモリデュスタット（上図）及び M-1（下図）の血漿中濃度推移：パート 1（幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝12）

パート 2

健康成人男性被験者にモリデュスタットを単回経口投与したときのモリデュスタット及び M-1 の血漿中濃度推移（パート 2）を、図 2.7.6.25-2 に示す。



BAY 85-3934: Molidustat, BAY 1163348: M-1
Source: 5.3.4.1.1 PH-40297/Figure 14.4/5, 14.4/7, 14.4/8

図 2.7.6.25-2 健康成人男性被験者にモリデュスタット 100 及び 300mg を単回経口投与したときのモリデュスタット（上図）及び M-1（下図）の血漿中濃度推移：パート 2（幾何平均値／幾何 SD、PKS、N＝59）

モリデュスタット及び M-1 の血漿中濃度は、投与量に依存して上昇することが示された。片対数プロットの消失相において、モリデュスタットと M-1 の血漿中濃度が各投与量間で平行に推移していることから、両投与量とも同様に消失することが示された（5.3.4.1.1 PH-40297/Figure 14.4/5、14.4/7）。

2.7.6.25.2.2.2 薬物動態パラメータ

パート 1

健康成人男性被験者にモリデュスタットを単回経口投与したときのモリデュスタット及び M-1 の薬物動態パラメータを、それぞれ表 2.7.6.25-3 及び表 2.7.6.25-4 に示す。

モリデュスタットは速やかに吸収され、両投与量とも t_{max}（中央値）は 0.642 時間であった。モリデュスタットの AUC と C_{max} は投与量に依存して上昇した。モリデュスタットの C_{max}（幾何平均値）は、300mg 投与時の 7,771.164 μg/L から 400mg 投与時の 10,946.332 μg/L に上昇した。モリデュスタットの C_{max}/D と AUC/D は両投与量で同様であった。モリデュスタットの $t_{1/2}$（幾何平均値）も両投与量で同様であり、300mg 投与時に 6.483 時間、400mg 投与時では 7.144 時間であった。

表 2.7.6.25-3 健康成人男性被験者にモリデュスタットを単回経口投与したときの血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ：パート 1（PKS、N＝12）

Parameter (Unit)	Treatment	N	Geom. Mean	Geom. %CV	Min	Median	Max
AUC (μg·h/L)	Molidustat 300 mg	6	16801.229	21.68	13881.09	16032.046	24420.94
	Molidustat 400 mg	6	21231.717	11.73	18699.36	21158.283	25338.88
AUC(0-t_{last}) (μg·h/L)	Molidustat 300 mg	6	16773.363	21.73	13846.01	16019.158	24373.00
	Molidustat 400 mg	6	21212.292	11.70	18685.54	21145.352	25295.69
AUC/D (h/L)	Molidustat 300 mg	6	0.0560	21.68	0.046	0.0534	0.081
	Molidustat 400 mg	6	0.0531	11.73	0.047	0.0529	0.063
AUC_{norm} (kg·h/L)	Molidustat 300 mg	6	3.290	12.53	2.88	3.226	3.91
	Molidustat 400 mg	6	3.189	17.88	2.73	3.004	4.37
C_{max} (μg/L)	Molidustat 300 mg	6	7771.164	52.14	3600.00	9200.000	14000.00
	Molidustat 400 mg	6	10946.332	30.07	6750.00	11550.000	14700.00
C_{max}/D (/L)	Molidustat 300 mg	6	0.0259	52.14	0.012	0.0307	0.047
	Molidustat 400 mg	6	0.0274	30.07	0.017	0.0289	0.037
$C_{max, norm}$ (kg/L)	Molidustat 300 mg	6	1.522	48.99	0.74	1.738	2.60
	Molidustat 400 mg	6	1.644	31.41	1.01	1.646	2.54
$t_{1/2}$ (h)	Molidustat 300 mg	6	6.483	42.37	3.39	6.863	10.24
	Molidustat 400 mg	6	7.144	13.69	6.12	6.985	8.71
CL/F (L/H)	Molidustat 300 mg	6	17.856	21.68	12.28	18.743	21.61
	Molidustat 400 mg	6	18.840	11.73	15.79	18.909	21.39
t_{max} (h)	Molidustat 300 mg	6	ND	ND	0.52	0.642	3.02
	Molidustat 400 mg	6	ND	ND	0.27	0.642	3.02

ND: not done

Source: 5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.4/6, 14.4/11

モリデュスタットは、投与後に速やかに M-1 へ代謝された。血漿中 M-1 の t_{max}（中央値）は、両投与量とも 3.017 時間であった。M-1 の AUC と C_{max} は投与量に依存して上昇した。M-1 の C_{max}（幾何平均値）は、300mg 投与時の 5,879.774 μg/L から 400mg 投与時の 7,119.441 μg/L に上昇した。M-1 の C_{max}/D 及び AUC/D も両投与量で同様であった。

表 2.7.6.25-4 健康成人男性被験者にモリデュスタットを単回経口投与したときの血漿中 M-1 の薬物動態パラメータ：パート 1（PKS、N＝12）

Parameter (Unit)	Treatment	N	Geom. Mean	Geom. %CV	Min	Median	Max
AUC (μg·h/L)	Molidustat 300 mg	6	38923.778	20.22	30695.67	37492.838	52187.62
	Molidustat 400 mg	6	50482.473	12.40	43492.92	50988.543	60905.97
$AUC(0\text{-}t_{last})$ (μg·h/L)	Molidustat 300 mg	6	38844.963	20.23	30604.00	37385.624	52044.54
	Molidustat 400 mg	6	50403.563	12.46	43339.14	50916.266	60847.64
AUC/D (h/L)	Molidustat 300 mg	6	0.0831	20.22	0.066	0.0801	0.11
	Molidustat 400 mg	6	0.0809	12.40	0.070	0.0817	0.098
AUC_{norm} (kg·h/L)	Molidustat 300 mg	6	4.885	12.27	4.28	4.717	5.91
	Molidustat 400 mg	6	4.859	13.27	4.27	4.733	6.02
C_{max} (μg/L)	Molidustat 300 mg	6	5879.774	13.78	4840.00	5765.000	7350.00
	Molidustat 400 mg	6	7119.441	13.22	6200.00	6900.000	8550.00
C_{max}/D (/L)	Molidustat 300 mg	6	0.0126	13.78	0.010	0.0123	0.016
	Molidustat 400 mg	6	0.0114	13.22	0.0099	0.0111	0.014
$C_{max, norm}$ (kg/L)	Molidustat 300 mg	6	0.738	4.46	0.68	0.749	0.76
	Molidustat 400 mg	6	0.685	12.86	0.57	0.702	0.80
$t_{1/2}$ (h)	Molidustat 300 mg	6	5.671	28.01	4.26	5.670	7.97
	Molidustat 400 mg	6	5.973	13.99	5.26	5.714	7.60
t_{max} (h)	Molidustat 300 mg	6	ND	ND	2.02	3.017	4.02
	Molidustat 400 mg	6	ND	ND	2.02	3.017	4.02

ND: not done

Source: 5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.4/7, 14.4/12

パート 2

健康成人男性被験者にモリデュスタットを単回経口投与したときのモリデュスタットの薬物動態パラメータを、表 2.7.6.25-5 に示す。

表 2.7.6.25-5 健康成人男性被験者にモリデュスタットを単回経口投与したときの血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ：パート 2（PKS、N＝59）

Parameter (Unit)	Treatment	N	Geom. Mean	Geom. %CV	Min	Median	Max
AUC (μg·h/L)	Molidustat 100 mg	59	3429.093	24.11	1978.99	3546.546	5959.85
	Molidustat 300 mg	59	12916.999	24.52	8381.42	12447.344	23195.81
$AUC(0\text{-}t_{last})$ (μg·h/L)	Molidustat 100 mg	59	3415.220	24.21	1945.97	3502.572	5898.70
	Molidustat 300 mg	59	12894.732	24.55	8327.66	12443.658	23117.46
AUC/D (h/L)	Molidustat 100 mg	59	0.0343	24.11	0.020	0.0355	0.060
	Molidustat 300 mg	59	0.0431	24.52	0.028	0.0415	0.077
AUC_{norm} (kg·h/L)	Molidustat 100 mg	59	2.217	21.52	1.37	2.225	3.49
	Molidustat 300 mg	59	2.784	20.35	1.83	2.758	4.45
C_{max} (μg/L)	Molidustat 100 mg	59	1571.827	58.19	531.00	1630.000	4440.00
	Molidustat 300 mg	59	5401.385	57.38	1230.00	5980.000	15300.00
C_{max}/D (/L)	Molidustat 100 mg	59	0.0157	58.19	0.0053	0.0163	0.044
	Molidustat 300 mg	59	0.0180	57.38	0.0041	0.0199	0.051
$C_{max, norm}$ (kg/L)	Molidustat 100 mg	59	1.016	57.12	0.36	0.954	3.02
	Molidustat 300 mg	59	1.164	55.64	0.29	1.234	2.85
$t_{1/2}$ (h)	Molidustat 100 mg	59	6.984	38.77	3.73	6.862	17.58
	Molidustat 300 mg	59	6.603	29.95	3.49	6.151	12.62
CL/F (L/H)	Molidustat 100 mg	59	29.162	24.11	16.78	28.196	50.53
	Molidustat 300 mg	59	23.225	24.52	12.93	24.102	35.79
t_{max} (h)	Molidustat 100 mg	59	ND	ND	0.27	1.017	4.03
	Molidustat 300 mg	59	ND	ND	0.27	0.767	6.02

ND: not done

Source: 5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.4/8, 14.4/13

パート 1 で得られた結果と同様にパート 2 でも、モリデュスタットは速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は 100mg で 1.017 時間、300mg で 0.767 時間であった。モリデュスタットの AUC と C_{max} は投与量に応じて上昇した。C_{max}（幾何平均値）は、1,571.827 μg/L（100mg）から 5,401.385 μg/L（300mg）に上昇した。AUC/D は、0.0343 及び 0.0431h/L であり、300mg 投与時にわずかに高値を示した。C_{max}/D は両投与量で同様であった（0.0157 及び 0.0180/L）。$t_{1/2}$（幾何平均値）は両投与量で同様で、6.984 時間（100mg）及び 6.603 時間（300mg）であった。

健康成人男性被験者にモリデュスタットを単回経口投与したときの M-1 の薬物動態パラメータ（パート 2）を表 2.7.6.25-6 に示す。

パート 1 で得られた結果と同様にパート 2 でも、モリデュスタットは速やかに M-1 へ代謝された。血漿中 M-1 の t_{max}（中央値）は両投与量で 3.017 時間であった。M-1 の AUC と C_{max} は投与量に依存して上昇した。C_{max}/D と AUC/D は両投与量で同様であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、100mg で 5.726 時間、300mg で 5.426 時間であった。

表 2.7.6.25-6 健康成人男性被験者にモリデュスタットを単回経口投与したときの血漿中 M-1 の薬物動態パラメータ：パート 2（PKS、N＝59）

Parameter (Unit)	Treatment	N	Geom. Mean	Geom. %CV	Min	Median	Max
AUC (μg·h/L)	Molidustat 100 mg	59	12918.755	16.12	9049.35	13000.836	17302.96
	Molidustat 300 mg	59	39952.098	14.77	29006.40	40595.933	55408.46
AUC(0-t_{last}) (μg·h/L)	Molidustat 100 mg	59	12893.284	16.07	9045.75	12966.947	17265.68
	Molidustat 300 mg	59	39893.410	14.73	28999.13	40476.305	55222.65
AUC/D (h/L)	Molidustat 100 mg	59	0.0828	16.12	0.058	0.0833	0.11
	Molidustat 300 mg	59	0.0853	14.77	0.062	0.0867	0.12
AUC_{norm} (kg·h/L)	Molidustat 100 mg	59	5.354	17.62	3.72	5.429	7.74
	Molidustat 300 mg	59	5.519	16.42	3.72	5.482	7.86
C_{max} (μg/L)	Molidustat 100 mg	59	2089.083	19.14	1390.00	2080.000	2870.00
	Molidustat 300 mg	59	5745.267	15.64	3420.00	5810.000	7410.00
C_{max}/D (/L)	Molidustat 100 mg	59	0.0134	19.14	0.0089	0.0133	0.018
	Molidustat 300 mg	59	0.0123	15.64	0.0073	0.0124	0.016
$C_{max, norm}$ (kg/L)	Molidustat 100 mg	59	0.866	20.33	0.47	0.882	1.27
	Molidustat 300 mg	59	0.794	18.04	0.50	0.796	1.09
$t_{1/2}$ (h)	Molidustat 100 mg	59	5.726	24.65	3.25	5.573	8.95
	Molidustat 300 mg	59	5.426	21.36	3.81	5.417	8.44
t_{max} (h)	Molidustat 100 mg	59	ND	ND	1.52	3.017	6.02
	Molidustat 300 mg	59	ND	ND	1.52	3.017	6.02

ND: not done
Source: 5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.4/9, 14.4/14

健康成人男性被験者にモキシフロキサシン 400mg を単回経口投与したときのモキシフロキサシンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.25-7 に示す。

モキシフロキサシン投与時の AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 29,942.827 及び 2,252.370 μg/L であった。t_{max}（中央値）は 1.517 時間で $t_{1/2}$（幾何平均値）は 13.244 時間であった。

表 2.7.6.25-7 健康成人男性被験者にモキシフロキサシン 400mg を単回経口投与したときのモキシフロキサシンの薬物動態パラメータ：パート 2（PKS、N＝59）

Parameter (Unit)	N	Geom. Mean	Geom. %CV	Min	Median	Max
AUC (μg·h/L)	59	29942.827	14.93	22937.00	29561.411	47770.52
AUC(0-t_{last}) (μg·h/L)	59	27522.914	14.16	21153.20	27178.439	42904.22
AUC_{norm} (kg·h/L)	59	4.841	15.17	3.43	4.903	6.88
C_{max} (μg/L)	59	2252.370	24.34	1330.00	2200.000	4380.00
$C_{max, norm}$ (kg/L)	59	0.364	25.05	0.21	0.360	0.74
$t_{1/2}$ (h)	59	13.244	8.54	10.66	13.184	17.02
CL/F (L/H)	59	13.359	14.93	8.37	13.531	17.44
t_{max} (h)	59	ND	ND	0.52	1.517	8.02

ND: not done

Source: 5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.4/10, 14.4/15

2.7.6.25.2.2.3 統計学的評価

パート 1

ANOVA による薬物動態パラメータの用量比例性の解析結果を、表 2.7.6.25-8 に示す。

モリデュスタットの AUC/D 及び C_{max}/D の 300mg 投与時に対する 400mg 投与時の比（400mg／300mg）の点推定値は、それぞれ 0.9478 及び 1.0564 であり、M-1 の比の点推定値は 0.9727 と 0.9081 であった。被験者数が少ないために 90%CI は広かったが、検討した用量での用量比例性が示唆された。

表 2.7.6.25-8 ANOVA による薬物動態パラメータの用量比例性：パート 1（PKS、N＝12）

Analyte	Parameter (Unit)	P-value of F-statistic on treatment effect	Ratio	Estimate of ratio	Two-sided 90% confidence interval
Molidustat	AUC/D (h/L)	0.6023	400 mg / 300 mg	0.9478	[0.7911, 1.1354]
	C_{max}/D (/L)	0.8188	400 mg / 300 mg	1.0564	[0.6920, 1.6129]
M-1 metabolite	AUC/D (h/L)	0.7792	400 mg / 300 mg	0.9727	[0.8173, 1.1577]
	C_{max}/D (/L)	0.2427	400 mg / 300 mg	0.9081	[0.7889, 1.0453]

Source: 5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.4/21

パート 2

ANOVA による薬物動態パラメータの用量比例性の解析結果を、表 2.7.6.25-9 に示す。

表 2.7.6.25-9 ANOVA による薬物動態パラメータの用量比例性：パート 2（PKS、N＝59）

Analyte	Parameter (Unit)	P-value of F-statistic on treatment effect	Ratio	Estimate of ratio	Two-sided 90% confidence interval
Molidustat	AUC/D (h/L)	<.0001	300 mg / 100 mg	1.2545	[1.2071, 1.3038]
	C_{max}/D (/L)	0.1126	300 mg / 100 mg	1.1441	[0.9833, 1.3313]
M-1 metabolite	AUC/D (h/L)	<.0001	300 mg / 100 mg	1.0305	[1.0134, 1.0479]
	C_{max}/D (/L)	<.0001	300 mg / 100 mg	0.9164	[0.8874, 0.9464]

Source: 5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.4/22

モリデュスタットの AUC/D 及び C_{max}/D の 100mg 投与時に対する 300mg 投与時の比（300mg／100mg）の点推定値は、それぞれ 1.2545 及び 1.1441 であり、M-1 の比の点推定値は 1.0305 及び

0.9164 であった。モリデュスタットの曝露量はわずかに用量比を上回る増加がみられたが、M-1 は検討した用量での用量比例性が示唆された。

2.7.6.25.2.3 薬力学的作用の結果

2.7.6.25.2.3.1 QTcF

パート 1

モリデュスタット 300 及び 400mg 投与群のどの測定時点においても、プラセボ群と比べて QTcF（平均値）の臨床的に意味のある延長はみられなかった。

QTcF（絶対値）は、モリデュスタットの投与 15 分後から 24 時間後まで、いずれの被験者も 450msec を超えることはなかった。ベースライン値との差が 30msec 以上ある被験者もいなかった（5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/24）。被験者のベースライン値からの変化量の個別値は 5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/43 に、個別の時間推移は 5.3.4.1.1 PH-40297/Figure 14.2/16 を参照。

パート 2

QTcF について、主要解析として測定時点を一致させたベースライン値からの変化量のモリデュスタットとプラセボとの差（LS-mean）及び片側 95%CI を表 2.7.6.25-10 に示す。

表 2.7.6.25-10 モリデュスタット経口投与後の ANCOVA による QTcF のベースライン値からの変化量の両側 95%CI 及びプラセボとの差（点推定値）の片側 95%CI：パート 2（PDS、N＝58）

Treatment	Time	LS-mean change from baseline	Two-sided 95% CI of change from baseline	LS-mean difference Active - Placebo	One-sided 95% CI of difference Active - Placebo	One-sided 95% upper CI <10 msec for Molidustat?
Molidustat 100 mg	0D 00H 15M	-0.01	[-0.85, 0.82]	0.12	[-Inf, 1.11]	Yes
	0D 00H 30M	-3.15	[-4.05, -2.25]	-0.01	[-Inf, 1.06]	Yes
	0D 00H 45M	-3.14	[-4.33, -1.96]	-0.30	[-Inf, 1.10]	Yes
	0D 01H 00M	-1.72	[-2.77, -0.68]	0.24	[-Inf, 1.48]	Yes
	0D 01H 30M	-0.79	[-1.85, 0.26]	0.18	[-Inf, 1.43]	Yes
	0D 02H 00M	-0.13	[-1.25, 0.98]	0.91	[-Inf, 2.23]	Yes
	0D 03H 00M	-0.43	[-1.54, 0.69]	1.52	[-Inf, 2.84]	Yes
	0D 04H 00M	0.18	[-0.88, 1.24]	0.50	[-Inf, 1.76]	Yes
	0D 06H 00M	-4.67	[-6.08, -3.26]	-1.30	[-Inf, 0.36]	Yes
	0D 08H 00M	-5.62	[-6.89, -4.35]	-2.58	[-Inf, -1.07]	Yes
	0D 10H 00M	-3.09	[-4.28, -1.90]	0.52	[-Inf, 1.92]	Yes
	0D 12H 00M	-0.85	[-1.84, 0.15]	-1.25	[-Inf, -0.08]	Yes
	1D 00H 00M	-1.96	[-2.84, -1.07]	1.06	[-Inf, 2.10]	Yes
Molidustat 300 mg	0D 00H 15M	-0.93	[-1.76, -0.09]	-0.79	[-Inf, 0.20]	Yes
	0D 00H 30M	-3.84	[-4.75, -2.94]	-0.70	[-Inf, 0.37]	Yes
	0D 00H 45M	-2.47	[-3.66, -1.29]	0.37	[-Inf, 1.78]	Yes
	0D 01H 00M	-1.51	[-2.56, -0.46]	0.46	[-Inf, 1.69]	Yes
	0D 01H 30M	-0.98	[-2.03, 0.08]	0.00	[-Inf, 1.25]	Yes
	0D 02H 00M	0.95	[-0.17, 2.06]	1.99	[-Inf, 3.31]	Yes
	0D 03H 00M	2.67	[1.56, 3.79]	4.62	[-Inf, 5.94]	Yes
	0D 04H 00M	4.33	[3.27, 5.40]	4.65	[-Inf, 5.91]	Yes
	0D 06H 00M	-5.21	[-6.62, -3.80]	-1.85	[-Inf, -0.18]	Yes
	0D 08H 00M	-8.29	[-9.56, -7.02]	-5.24	[-Inf, -3.74]	Yes
	0D 10H 00M	-6.02	[-7.21, -4.83]	-2.41	[-Inf, -1.01]	Yes
	0D 12H 00M	-3.84	[-4.83, -2.84]	-4.24	[-Inf, -3.07]	Yes
	1D 00H 00M	-1.02	[-1.90, -0.13]	1.99	[-Inf, 3.04]	Yes

Source: 5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/1

プラセボに対するモリデュスタット 100 及び 300mg 投与時の差は、投与後 15 分～24 時間以内のどの測定時点でも 10msec の閾値を下回った。QTcF 変化量のプラセボとの差（LS-mean）の最大値は、100mg 投与では 3 時間後に 1.52msec（片側 95%CI の上限：2.84msec）、300mg 投与では 4 時間後に 4.65msec（片側 95%CI：5.91msec）であった。

以上の結果から、モリデュスタットに QTc 延長作用がないことが示された。

モキシフロキサシン 400mg 経口投与後の ANCOVA による QTcF のベースライン値からの変化量のプラセボとの差（点推定値）の片側 95%CI を表 2.7.6.25-11 に示す。

ANCOVA を用い、ベースライン値からの変化量のモキシフロキサシン投与とプラセボ投与の差が 5msec を上回らないという帰無仮説に対応した p 値を各時点について算出した。全体の有意水準を 5%に維持するため、Hochberg の方法により調整した第一種の過誤確率 α と p 値を比較した。各時点の p 値のうち、すべての p 値が Hochberg の方法により調整した α 以下であることから、本試験での分析感度が確立された（5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/9）。測定時点を一致させたベースライン値からの変化量のプラセボとの差は投与 4 時間後に最大値 13.56msec（片側 95% CI の下限：12.30msec）を示した。

表 2.7.6.25-11 モキシフロキサシン 400mg 経口投与時の ANCOVA による QTcF のベースライン値からの変化量の両側 95%CI 及びプラセボとの差（点推定値）の片側 95%CI：パート 2（PDS、N＝58）

Time	LS-mean change from baseline	Two-sided 95% CI of change from baseline	LS-mean difference Active - Placebo	One-sided 95% CI of difference Active - Placebo	One-sided P-value	Adjusted alpha
0D 01H 00M	6.48	[5.43, 7.53]	8.45	[7.20, Inf]	0.000005 *	0.050000
0D 01H 30M	8.44	[7.38, 9.51]	9.42	[8.15, Inf]	<.000001 *	0.012500
0D 02H 00M	8.26	[7.14, 9.38]	9.30	[7.97, Inf]	<.000001 *	0.025000
0D 03H 00M	11.01	[9.89, 12.13]	12.96	[11.63, Inf]	<.000001 *	0.010000
0D 04H 00M	13.24	[12.17, 14.31]	13.56	[12.30, Inf]	<.000001 *	0.008333
0D 06H 00M	7.32	[5.90, 8.73]	10.68	[9.00, Inf]	<.000001 *	0.016667

Alpha is adjusted in Hochberg's step-up method.
* P-value is less than or equal to adjusted alpha.
Source: 5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/1, 14.2/9

治験薬投与後の各投与群での QTcF（絶対値）のカテゴリー（≦450msec）別に分類した被験者数（パート 2）を表 2.7.6.25-12 に示す。

いずれの評価時点でも QTcF（絶対値）が 450msec を超える被験者はいなかった。

表 2.7.6.25-12 各投与群での QTcF（絶対値）のカテゴリー（≦450msec）別分類した被験者数：パート 2（PDS、N＝58）

Treatment	Time	n (%) <=450 msec
Molidustat 100 mg	Longest QT after start of treatment	58 (100.0%)
Molidustat 300 mg	Longest QT after start of treatment	58 (100.0%)
Placebo	Longest QT after start of treatment	58 (100.0%)
Moxifloxacin	Longest QT after start of treatment	58 (100.0%)

Source: 5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/13

治験薬投与後の各投与群での QTcF（ベースライン値からの差）のカテゴリー別に分類した被験者数（パート 2）を表 2.7.6.25-13 に示す。

QTcF のベースライン値からの差は、モリデュスタット投与及びプラセボ投与ではすべての被験者で 30msec 以下であった。モキシフロキサシン投与では 2 例、30msec 超～60msec 以下の範囲で差がみられた。被験者の個別値は、5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/46 を参照。

表 2.7.6.25-13 各投与群での QTcF（ベースライン値からの変化量）のカテゴリー別分類した被験者数：パート 2（PDS、N＝58）

			n (%)	
Treatment	Time	<=30 msec	>30-60 msec	>60 msec
Molidustat 100 mg	Longest QT*	58 (100.0%)		
Molidustat 300 mg	Longest QT*	58 (100.0%)		
Placebo	Longest QT*	58 (100.0%)		
Moxifloxacin	Longest QT*	56 (96.6%)	2 (3.4%)	

* Longest QT after start of treatment
Source: 5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/20

2.7.6.25.2.3.2 その他の ECG パラメータ

2.7.6.25.2.3.2.1 QTcB 、QTcI、QT 間隔

パート 1

QTcB

QTcB（絶対値）は、すべての被験者でモリデュスタット又はプラセボ投与後 15 分から 24 時間まで 450msec を超えることはなかった（5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/25）。

モリデュスタット 300mg 投与後 2 時間から 24 時間まで、プラセボと比べて QTcB（平均値）の延長が認められた。被験者の個別の QTcB 時間推移は、5.3.4.1.1 PH-40297/Figure 14.2/17 を、要約統計量とベースライン値からの変化量は、5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/25 を参照。

いずれの被験者でも、QTcB のベースライン値からの変化量が 60msec を超えることはなかった。ベースライン値からの変化量の最大値が 30msec 超～60msec 以下の被験者は、モリデュスタット 300mg 投与時で 5 例、400mg 投与時で 6 例であった（5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/18）。被験者の QTcB のベースライン値からの変化量の個別値は、5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/44 を参照。

QT 間隔

QT 間隔のベースライン値からの変化量は、いずれの被験者においても 30msec 以下であった（5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/19）。被験者の QT 間隔のベースライン値からの変化量の個別値は、5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/45 を参照。

パート 2（副次解析）

QTcB

QTcB について、時間を一致させたベースライン値からの変化量のプラセボとの差（LS-mean）が、モリデュスタット 300mg 投与時に 10msec の閾値を超え、最大値 20.72msec（片側 95%CI の上限：22.64msec）を示した（5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/2）。この QTcB の延長は、増加した心拍数による Bazett の補正式での過大な補正によるもので、臨床的に意味のあるものでは

ないと考えられた。RR と QTcF、QT 間隔の時間及び QTcI との散布図とは異なり、RR と QTcB の散布図は、RR に対し QTcB は負の相関を示したことから、上で述べた QTcB の延長は Bazett 補正式が適切でなかったことに起因することが確認された（5.3.4.1.1 PH-40297/Figure 14.2/31-14.2/34）。

モキシフロキサシンでは、投与 1 時間後から 6 時間後までの全測定時点で、時間を一致させたベースライン値からの変化量のプラセボとの差（LS-mean）は、10msec の閾値を超え、投与 4 時間後には最大値 16.11msec（片側 95％CI の下限：14.19msec）を示した（5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/2）。

QTcB（絶対値）は、いずれの被験者でも 480msec を超えることはなかった。いずれかの時点で QTcB が 450msec 超～480msec 以下の被験者は、１例（モリデュスタット 300mg 投与後 8 時間）であった(5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/14)。

QTcB のベースライン値からの差は、いずれの被験者でも 60msec を超えることはなかった。QTcB のベースライン値からの差の最大値が 30msec 超～60msec 以下の被験者は、モリデュスタット 100mg 投与で 4 例、300mg 投与で 32 例、プラセボ投与で 4 例であり、モキシフロキサシン投与では 14 例であった(5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/21)。被験者の QTcB のベースライン値からの差の個別値は、5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/47 を参照。

QTcI

QTcI について、時間を一致させたベースライン値からの変化量のプラセボとの差（LS-mean）は、モリデュスタット 100 及び 300mg 投与時で 10msec を超えることはなかった。モリデュスタット 100 及び 300mg 投与後の QTcI のベースライン値からの変化量のプラセボとの差（LS-mean）の最大値は、いずれも投与 24 時間後にみられ、それぞれ 0.71msec(片側 95％CI の上限:1.82msec)及び 1.30msec(片側 95％CI の上限:2.41msec)であった（5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/3）。

モキシフロキサシンでの QTcI（時間を一致させたベースライン値からの変化量）のプラセボとの差（LS-mean）は、投与 3 及び 4 時間後に 10msec を超えていた。投与 2 時間後に 8.80msec（片側 95％CI の下限：7.38msec)、3 時間後に最大値 13.20msec（片側 95％CI の下限：11.64msec）となり、6 時間後には 9.52msec（片側 95％CI の下限：7.65msec）に低下した。

いずれの被験者でも QTcI（絶対値）が、450msec を超えることはなかった(5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/15)。

いずれの被験者でも QTcI のベースライン値との差が、60msec を超えることはなかった。QTcI のベースライン値との差の最大値が 30msec 超～60msec 以下の被験者は、モキシフロキサシン投与で 1 例であった（5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/22）。被験者の QTcI のベースライン値からの差の個別値は 5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/48 を参照。

QT 間隔

パート 1 で得られた結果と同様に、モリデュスタット 100 及び 300mg 投与後の QT 間隔（算術平均値）は、プラセボ投与時と比べて短縮した（5.3.4.1.1 PH-40297/Figure 14.2/11）。

QT 間隔の時間を一致させたベースライン値からの変化量のプラセボとの差（LS-mean）は、モリデュスタット 100mg 投与時で、－15.00msec（片側 95％CI の上限：－12.34 msec）から－0.71msec（片側 95％CI の上限：1.20msec）の範囲であった。300mg 投与時では、プラセボとの差（LS-mean）は－33.33msec（片側 95％CI の上限：－30.28msec）から－0.74msec（片側 95％CI の上限：1.15msec）の範囲であった。

モキシフロキサシン投与では、QT 間隔の時間を一致させたベースライン値からの変化量のプラセボとの差（LS-mean）は、モリデュスタット投与と比べて長く、2.75msec（片側 95%CI の下限：－0.03msec）から 9.90msec（片側 95%CI の下限：7.24msec）であった（5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/4）。被験者の QT 間隔の経時変化の個別値は、5.3.4.1.1 PH-40297/Figure 14.2/26 を参照。

2.7.6.25.2.3.2.2 QRS 間隔、PR 間隔、RR 間隔

パート 1

モリデュスタット 300 及び 400mg 投与後の QRS 間隔（平均値）と PR 間隔（平均値）は、いずれの測定時点でもプラセボと比べ、臨床的に意味のある延長はみられなかった（5.3.4.1.1 PH-40297/Figure 14.2/4, 14.2/5）。RR 間隔（平均値）は、プラセボ投与に比べ、モリデュスタット投与 2 時間後からいずれの用量においても短くなった。

パート 2（副次解析）

モリデュスタット（100、300mg）及びモキシフロキサシン投与後の QRS 間隔及び PR 間隔の時間を一致させたベースライン値からの変化量のプラセボとの差（LS-mean）に、いずれの測定時点でも臨床的に意味のある延長はみられなかった（5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/5、14.2/6）。

モリデュスタット（100、300mg）投与後、RR 間隔の時間を一致させたベースライン値からの変化量のプラセボとの差（LS-mean）は、いずれもマイナスの値を示した。この RR 間隔の差は、投与量に依存しており、100mg 投与時の最小値は投与 3 時間後に－124.72msec（片側 95%CI の上限：－105.35msec）、300mg 投与 6 時間後に－220.63msec（片側 95％CI の上限：－202.57msec）であった。モキシフロキサシン投与後の RR 間隔には、プラセボとの差はみられなかった（5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/8）。

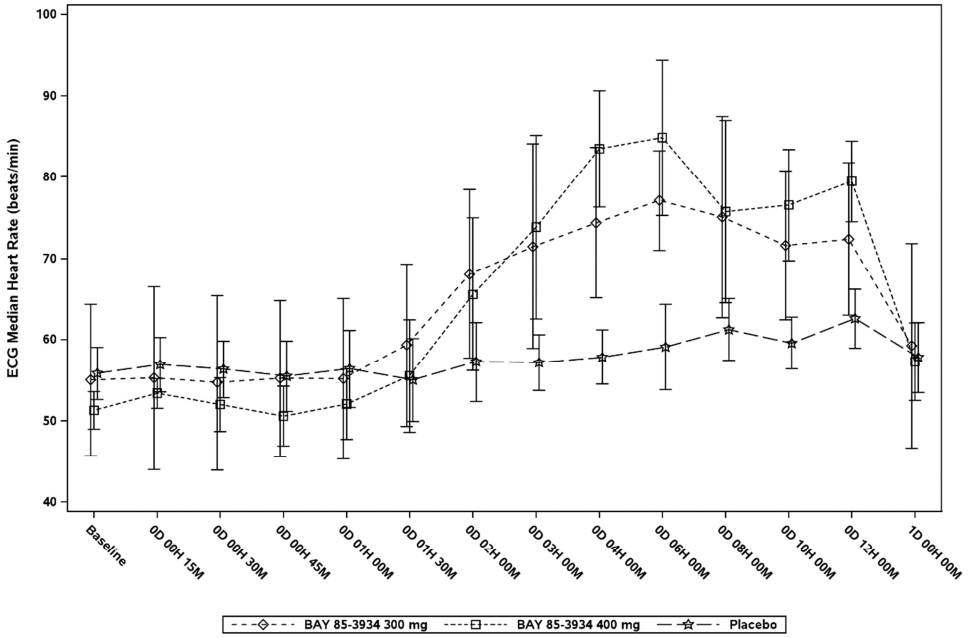
2.7.6.25.2.3.3 心拍数

パート 1

モリデュスタット（300、400mg）及びプラセボを経口投与したときの心拍数の推移を図 2.7.6.25-3 に示す。

モリデュスタット 300 及び 400mg 投与後に心拍数はプラセボと比べて明らかに上昇した。ベースライン値からの差はモリデュスタット投与 6 時間後に最大となり、300mg 投与時に 22.1bpm、400mg 投与時に 33.6bpm となった(5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/29)。

被験者の個別の心拍数の時間推移は、5.3.4.1.1 PH-40297/Figure 14.2/21 を参照。



BAY 85-3934: Molidustat
Source: 5.3.4.1.1 PH-40297/Figure 14.2/6

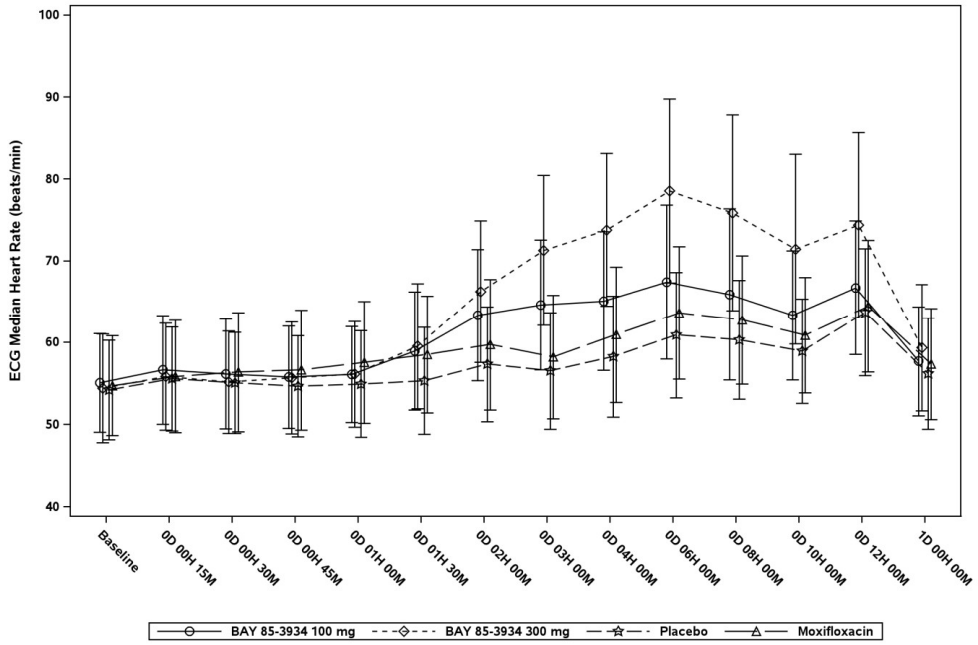
図 2.7.6.25-3 モリデュスタット（300、400mg）及びプラセボを経口投与したときの心拍数の推移：パート 1（算術平均値／SD、PDS、N＝18）

パート 2（副次解析）

モリデュスタット（100、300mg）、プラセボ及びモキシフロキサシン（400mg）を経口投与したときの心拍数の推移を図 2.7.6.25-4 に示す。

モリデュスタット 100mg 投与したときの、時間を一致させたベースライン値からの心拍数の変化量のプラセボとの差（LS-mean）は、0.47bpm（片側 95%CI の上限：1.18bpm、投与 15 分後）から 7.46bpm（片側 95%CI の上限：8.67bpm、投与 3 時間後）の範囲であった。モリデュスタット 300mg 投与後の、時間を一致させたベースライン値からの心拍数の変化量のプラセボとの差（LS-mean）は、－0.02bpm（片側 95%CI の上限：0.79bpm、投与 30 分後）から 17.57bpm（片側 95％CI の上限：19.07bpm、投与 6 時間後）の範囲であった（5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/7）。ベースライン値からの差の要約統計量は、5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.2/37 を参照。

モキシフロキサシンにおける、時間を一致させたベースライン値からの心拍数の変化量のプラセボとの差（LS-mean）は 1.33bpm（片側 95%CI の下限：0.12bpm、投与 3 時間後）から 2.87bpm（片側 95%CI の下限：1.72bpm、投与 1.5 時間後）の範囲であった。被験者の個別の心拍数の時間推移は、5.3.4.1.1 PH-40297/Figure 14.2/29 を参照。



BAY 85-3934: Molidustat
Source: 5.3.4.1.1 PH-40297/Figure 14.2/14

図 2.7.6.25-4 モリデュスタット（100、300mg）、プラセボ及びモキシフロキサシン（400mg）を経口投与したときの心拍数の推移：パート 2（算術平均値／SD、PDS、N＝58）

2.7.6.25.2.4 安全性の結果

パート 1

パート 1 で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.25-14 に、治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.25-15 に示す。

全体として、18 例中 7 例（38.9%）に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。7 例のうち 5 例（18 例の 27.8%）が治験薬と関連ありと判断され、その内訳はモリデュスタット 300mg 投与群で 2 例、400mg 投与群で 3 例であった。モリデュスタット 400mg 投与群の 2 例に発現した TEAE が中等度（頭痛、悪心及び嘔吐）で、その他は軽度であった。

すべての有害事象は一過性で、薬物治療の必要はなく、ほとんどが 2 日以内に回復した。

表 2.7.6.25-14 TEAE の発現例数及び発現割合：パート 1（SAF、N＝18）

Primary SOC Preferred term MedDRA version 20.1	Molidustat 300 mg N=6 (100%)	Molidustat 400 mg N=6 (100%)	Placebo N=6 (100%)	Total N=18 (100%)
Number of subjects (%) with at least one treatment-emergent adverse event	2 (33.3%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	7 (38.9%)
Number of subjects (%) with at least one treatment-emergent study drug-related adverse event	2 (33.3%)	3 (50.0%)	0	5 (27.8%)
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	0	0	2 (33.3%)	2 (11.1%)
Conjunctivitis／結膜炎	0	0	1 (16.7%)	1 (5.6%)
Pharyngitis／咽頭炎	0	0	1 (16.7%)	1 (5.6%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)
Nausea／悪心	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)
Vomiting／嘔吐	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)
Nervous system disorders／神経系障害	1 (16.7%)	2 (33.3%)	0	3 (16.7%)
Headache／頭痛	1 (16.7%)	2 (33.3%)	0	3 (16.7%)
Vascular disorders／血管障害	2 (33.3%)	2 (33.3%)	0	4 (22.2%)
Flushing／潮紅	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0	3 (16.7%)
Hot flush／ほてり	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)

Source: 5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.3.1/11

表 2.7.6.25-15 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合：パート 1（SAF、N＝18）

Primary SOC Preferred term MedDRA version 20.1	Molidustat 300 mg N=6 (100%)	Molidustat 400 mg N=6 (100%)	Placebo N=6 (100%)	Total N=18 (100%)
Number of subjects (%) with at least one treatment-emergent study drug-related adverse event	2 (33.3%)	3 (50.0%)	0	5 (27.8%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)
Nausea／悪心	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)
Vomiting／嘔吐	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)
Nervous system disorders／神経系障害	1 (16.7%)	2 (33.3%)	0	3 (16.7%)
Headache／頭痛	1 (16.7%)	2 (33.3%)	0	3 (16.7%)
Vascular disorders／血管障害	2 (33.3%)	2 (33.3%)	0	4 (22.2%)
Flushing／潮紅	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0	3 (16.7%)
Hot flush／ほてり	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)

Source: 5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.3.1/17

心拍数はプラセボと比べて、臨床用量を超えたモリデュスタットの用量である 300 及び 400mg 投与で共に上昇した。モリデュスタット投与後の血圧は、300 及び 400mg のいずれの用量群においてもプラセボ投与群との間に差異は認められなかった。

ECG において、臨床的に意味のある所見は検出されなかった。

パート 2

パート 2 で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.25-16 に、治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.25-17 に示す。

表 2.7.6.25-16 TEAE の発現例数及び発現割合：パート 2（SAF、N＝60）

Primary SOC Preferred term MedDRA version 20.1	Molidustat 100 mg N=59 (100%)	Molidustat 300 mg N=59 (100%)	Placebo N=59 (100%)	Moxifloxacin N=59 (100%)	Total N=60 (100%)
Number of subjects (%) with at least one treatment-emergent adverse event	1 (1.7%)	22 (37.3%)	5 (8.5%)	2 (3.4%)	27 (45.0%)
Cardiac disorders／心臓障害	0	3 (5.1%)	0	0	3 (5.0%)
Sinus tachycardia／洞性頻脈	0	1 (1.7%)	0	0	1 (1.7%)
Tachycardia／頻脈	0	2 (3.4%)	0	0	2 (3.3%)
Eye disorders／眼障害	0	1 (1.7%)	0	0	1 (1.7%)
Eye pain[a]／眼痛	0	1 (1.7%)	0	0	1 (1.7%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	0	3 (5.1%)	0	1 (1.7%)	4 (6.7%)
Nausea／悪心	0	3 (5.1%)	0	1 (1.7%)	4 (6.7%)
Vomiting／嘔吐	0	1 (1.7%)	0	0	1 (1.7%)
General disorders and administration site conditions／一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.7%)	0	0	1 (1.7%)
Feeling hot[a]／熱感	0	1 (1.7%)	0	0	1 (1.7%)
Pyrexia[a]／発熱	0	1 (1.7%)	0	0	1 (1.7%)
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	0	0	3 (5.1%)	0	3 (5.0%)
Nasopharyngitis[a]／上咽頭炎	0	0	2 (3.4%)	0	2 (3.3%)
Tonsillitis[a]／扁桃炎	0	0	1 (1.7%)	0	1 (1.7%)
Investigations／臨床検査	0	1 (1.7%)	3 (5.1%)	1 (1.7%)	5 (8.3%)
C-reactive protein increased[a]／Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	2 (3.3%)
Hepatic enzyme increased[a]／肝酵素上昇	0	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)	2 (3.3%)
Pancreatic enzymes increased／膵酵素増加	0	0	1 (1.7%)	0	1 (1.7%)
Nervous system disorders／神経系障害	0	11 (18.6%)	1 (1.7%)	0	11 (18.3%)
Dizziness／浮動性めまい	0	1 (1.7%)	0	0	1 (1.7%)
Headache／頭痛	0	11 (18.6%)	1 (1.7%)	0	11 (18.3%)
Vascular disorders／血管障害	1 (1.7%)	10 (16.9%)	0	0	10 (16.7%)
Flushing／潮紅	1 (1.7%)	10 (16.9%)	0	0	10 (16.7%)

a TEAEs considered unrelated to study drug by investigators; all the other TEAEs were considered study drug-related.

Source: 5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.3.1/12

表 2.7.6.25-17 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合：パート 2（SAF、N＝60）

Primary SOC Preferred term MedDRA version 20.1	Molidustat 100 mg N=59 (100%)	Molidustat 300 mg N=59 (100%)	Placebo N=59 (100%)	Moxifloxacin N=59 (100%)	Total N=60 (100%)
Number of subjects (%) with at least one treatment-emergent study drug-related adverse event	1 (1.7%)	19 (32.2%)	2 (3.4%)	1 (1.7%)	21 (35.0%)
Cardiac disorders／心臓障害	0	3 (5.1%)	0	0	3 (5.0%)
Sinus tachycardia／洞性頻脈	0	1 (1.7%)	0	0	1 (1.7%)
Tachycardia／頻脈	0	2 (3.4%)	0	0	2 (3.3%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	0	3 (5.1%)	0	1 (1.7%)	4 (6.7%)
Nausea／悪心	0	3 (5.1%)	0	1 (1.7%)	4 (6.7%)
Vomiting／嘔吐	0	1 (1.7%)	0	0	1 (1.7%)
Investigations／臨床検査	0	0	1 (1.7%)	0	1 (1.7%)
Pancreatic enzymes increased／膵酵素増加	0	0	1 (1.7%)	0	1 (1.7%)
Nervous system disorders／神経系障害	0	11 (18.6%)	1 (1.7%)	0	11 (18.3%)
Dizziness／浮動性めまい	0	1 (1.7%)	0	0	1 (1.7%)
Headache／頭痛	0	11 (18.6%)	1 (1.7%)	0	11 (18.3%)
Vascular disorders／血管障害	1 (1.7%)	10 (16.9%)	0	0	10 (16.7%)
Flushing／潮紅	1 (1.7%)	10 (16.9%)	0	0	10 (16.7%)

Source: 5.3.4.1.1 PH-40297/Table 14.3.1/18

2 例が TEAE（どちらも肝酵素値の上昇）のため試験を中止した。これらの TEAE は治験薬と関連しないと判断された。

全体として、被験者 60 例のうち 27 例（45.0%）に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。このうち 21 例（35.0%）は治験薬と関連ありと判断され、その内訳は、モリデュスタット 100mg 投与群で 1 例、300mg 投与群で 19 例、プラセボ投与群で 2 例、モキシフロキサシン投与群で 1 例であった。治験薬と関連ありと判断された中等度の TEAE（悪心、嘔吐）は、モリデュスタット 300mg 投与群で 1 例のみに認められ、その他は軽度であった。

モリデュスタット 300mg 投与群で治験薬と関連ありと判断された TEAE のうち発現割合の高い TEAE は、頭痛（11 例、すべて軽度）、潮紅(10 例、すべて軽度)、悪心(3 例、うち 1 例が中等度)及び頻脈(2 例、すべて軽度)であった。

モリデュスタット 100mg 投与群で治験薬と関連ありと判断された TEAE は、潮紅(1 例、軽度)であった。

肝酵素増加（軽快）の 1 例を除きすべての TEAE は試験終了時点までに回復した。

いくつかの臨床検査値に異常値が観測された。このうち、CRP、肝酵素及び膵酵素の上昇が有害事象として報告された。これらの異常値は散発的な発現であるか、又はベースライン測定時でも認められていたことから、治験薬投与と関連しないと考えられる。唯一 1 例において認められた膵酵素上昇は 9 日間で回復したが、治験薬に関連ありと判断された。

パート 1 での結果と同様に、モリデュスタットの臨床用量を超えた用量である 300mg 投与したとき、プラセボやモキシフロキサシンに比べ心拍数の上昇が認められたが、24 時間以内に回復した。これはモリデュスタットの血管拡張作用によるものと考えられる。モリデュスタット投与とプラセボ投与の間で血圧に差異はみられなかった。

モリデュスタット 300mg を投与した被験者 1 例に、投与 9 時間 50 分後に ECG に異常所見（洞性頻脈）が認められ、これは治験薬と関連あり、かつ臨床的に意味があると判断された。この異常所見は、発現後約 14 時間で回復した。

2.7.6.25.3 結論

- 健康成人男性被験者におけるモリデュスタットの 100mg 及び臨床用量を超えた用量 300mg の単回経口投与は、主要解析パラメータである QTcF に影響を及ぼさなかった。300mg 投与時では、プラセボ投与時と比べた QTcF の最大変化量（LS-mean）は、投与 4 時間後にみられた 4.65msec（片側 95%CI の上限：5.91msec）であった。

- モリデュスタットは、臨床用量である 100mg 及び臨床用量を超えた用量 300mg において、QT/QTc 延長作用はないと考えられる。

- QT 間隔の変化に対する反応性は、陽性対照として用いたモキシフロキサシン 400mg の単回経口投与の結果により明確に示され、分析感度が確立された。

- モリデュスタット 100 及び 300mg を単回投与したとき、モリデュスタット及び M-1 の曝露量（AUC 及び C_{max}）は、投与量に依存して増加した。

- 本試験のパート 1 及びパート 2 において、モリデュスタットの臨床用量を超えた用量を投与したとき心拍数の上昇が観察されたが、この上昇は投与後 1 日以内に消失した。

- 日本人健康成人男性被験者におけるモリデュスタット 100、300 及び 400mg の単回投与は、安全で忍容性は良好であった。

2.7.6.26 【国際共同治験】赤血球造血刺激因子製剤の治療を受けていない保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験 15141（報告書番号 PH-38680）

参照項目：5.3.5.1.1 PH-38680

2.7.6.26.1 試験計画の概要

試験の標題：

欧州及びアジア太平洋地域における、赤血球造血刺激因子製剤の治療を受けていない保存期慢性腎臓病患者を対象に貧血の改善を目的とした経口モリデュスタットの 5 つの固定用量の有効性と安全性を検討する多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、第Ⅱ相試験

実施医療機関：53 施設（オーストラリア、ブルガリア、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、韓国、ポーランド、ルーマニア、スペイン、英国）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2014 年 2 月 10 日

最後の被験者の完了日： 2015 年 9 月 23 日

開発のフェーズ：第Ⅱ相

目的：

主要目的

モリデュスタットを 16 週間、固定用量で投与した際の有効性を、ヘモグロビン（Hb）値に基づきプラセボと比較し評価する。

副次目的

- モリデュスタットを 16 週間、固定用量で投与した際の安全性及び忍容性をプラセボと比較し評価する。
- モリデュスタットを 16 週間、固定用量で投与した際の薬力学的作用を評価する。
- モリデュスタットを 16 週間、固定用量で投与した際のモリデュスタット及び必要に応じてその代謝物である M-1 の薬物動態を評価する。

探索的目的

腎機能及び慢性腎臓病（CKD）の進行に関する特定のパラメータ、並びに鉄代謝、患者報告アウトカム（PRO）パラメータを検討する。

試験方法：

本試験は、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の治療を受けていない保存期 CKD 患者を対象とした多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、第Ⅱ相試験である。

来院 1〔治験薬初回投与日（第 1 日）、ベースライン〕において、1:1:1:1:1:1 の割付比でモリデュスタット群（1 日 1 回 25、50、75mg 群、又は 1 日 2 回 25、50mg 群）又はプラセボ群のいずれかに無作為割付けした。無作為割付けは、脳卒中、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、深部静脈血栓症などの血栓塞栓事象の既往の有無（ただし血液透析血管アクセスの事象、すなわち動静脈シャント及び動静脈グラフト事象を除く）を層別因子として行った。
治験薬投与期間の最後の 4 週間〔来院 9～12（第 13 週～16 週）〕を評価期間とし、有効性評価のため Hb 値（治験実施医療機関測定）を毎週測定した。追跡調査期間は評価期間終了後 8 週間とした。
評価期間中の最終評価（4 回目の評価）の終了後、被験者は 8 週間の追跡調査期間に移行、又は、適格性を有する被験者は長期継続試験（試験 15653）に参加のいずれかが可能であった。
また、Hb 値に関して以下の基準を設定し、該当した被験者は試験を中止することとした。

- Hb 値が低値（8.0g/dL 未満）
- Hb 値が高値（13.0g/dL 以上）
- 2 週間で 1g/dL を超える Hb 値の上昇

この中止基準に該当し、試験を中止した被験者についても長期継続試験への参加が可能であった。

緊急治療が必要な被験者は、治験薬の投与を中止することとした。なお、緊急治療は、腎疾患による貧血に対する赤血球を含む輸血、瀉血療法（Hb 値が 14.0g/dL を超えた場合）又は ESA（ダルベポエチン、エポエチン　アルファ／ベータなど）の投与とした。
薬物動態及び薬力学的作用〔エリスロポエチン（EPO）濃度の評価〕の解析のため、ベースラインから投与終了時来院まで少数回採血を行い、治験薬の朝の服用後 1 時間後、2～3 時間後、8～12 時間後及びトラフ値を測定した。
試験デザインは図 2.7.6.26-1 に示す。試験スケジュールは 5.3.5.1.1 PH-38680/Table 7-4 及び Table 7-5 を参照。
試験 15653 については 2.7.6.30 に示す。

被験薬：

モリデュスタット 25mg 錠

用法・用量

5 つの固定用量のモリデュスタットを経口投与した。

- 25mg を 1 日 1 回（25mg OD 群）：（朝）モリデュスタット 25mg 錠×1 及びプラセボ錠×2
- 50mg を 1 日 1 回（50mg OD 群）：（朝）モリデュスタット 25mg 錠×2 及びプラセボ錠×1
- 75mg を 1 日 1 回（75mg OD 群）：（朝）モリデュスタット 25mg 錠×3
- 25mg を 1 日 2 回（25mg BID 群）：モリデュスタット 25mg 錠×1 及びプラセボ錠×2
- 50mg を 1 日 2 回（50mg BID 群）：モリデュスタット 25mg 錠×2 及びプラセボ錠×1

盲検性を保つため、1 日 1 回投与群では、朝の投与時にモリデュスタット及びプラセボを各用量に合わせて合計 3 錠投与し、夕方の投与時にはプラセボ 3 錠が投与された。1 日 2 回投与群では、朝、夕方共にモリデュスタット及びプラセボを各用量に合わせて合計 3 錠ずつ投与された。

投与期間

16 週間

対照薬：

モリデュスタット 25mg 錠と同一外観のプラセボ錠

用法・用量

プラセボ錠を 1 日 2 回（朝、夕方、各 3 錠）

投与期間

16 週間

選択・除外基準：

主な選択基準

- 18 歳以上で、スクリーニング時に CKD に関連する貧血が認められるもの
- 推算糸球体ろ過量（eGFR）が 60mL/min/1.73m^{2}未満のもの〔Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）又は松尾らの換算式で計算したもの〕
- 透析中ではなく、治験薬の投与期間中（少なくとも無作為割付けから 16 週間）に透析が開始されないと予測されるもの
- 無作為割付け前 8 週間以内に ESA 治療を受けていないもの
- スクリーニング時の平均 Hb 値が 10.5g/dL 以下[i]のもの

  4 週間のスクリーニング期間中に治験実施医療機関で測定したすべての Hb 値の平均値（2 日以上の間隔をあけて少なくとも 2 回の測定を行う）で、最後の Hb 値の測定は無作為割付け前 10 日以内に実施、かつすべての測定値は同一の治験実施医療機関で測定されていること、かつ Hb 値の最小値と最大値の差が 1.2g/dL 以下であること。Hb 値の選択基準を満たさなかった患者の再スクリーニングは、初回スクリーニング後 1 回のみ認められた。なお、Hb 値は 5～7 日間の間隔で測定することとし、最小間隔は 2 日間とした。
- スクリーニング時の血清フェリチンが 100μg/L 以上かつ 1,000μg/L 未満、又はトランスフェリン飽和度が 20%以上のもの。再スクリーニングは 1 回のみ可能とした。鉄剤のサプリメントの使用を可能とした。
- 葉酸及びビタミン B12 の値が基準値下限超のもの。サプリメントの使用を可能とした。葉酸及びビタミン B12 の選択基準を満たさなかった場合の再スクリーニングは、初回スクリーニング後 1 回のみ可能とした。
- スクリーニング時の体重が 45kg 以上 125kg 以下のもの

除外基準

- 重大な急性出血又は慢性出血（例：顕性消化管出血）を有するもの
- 活動性溶血が認められるもの又は溶血症候群と診断されたもの
- 試験期間中に侵襲的治療（例：眼内注射又はレーザー光凝固術）を必要とする新生血管加齢黄斑変性症、糖尿病性増殖性網膜症などの脈絡膜又は網膜疾患を有するもの
- 赤血球の形成に影響を及ぼす可能性がある慢性炎症性疾患（例：全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、セリアック病）を有するもの
- 癌の既往又は現病歴がある患者、ただし上皮内子宮頸癌、治療済みの基底細胞癌、表在性膀胱腫瘍（Ta、Tis 及び T1）、又は根治から無作為割付けまでに 3 年を経過した癌を除く
- 同種移植（同種腎移植を含む）を受けて免疫抑制療法剤治療を受けている患者、又は 16 週間以内に腎移植を予定しているもの（待機リストに載っている場合は除外の対象とならない）
- モリデュスタットの投与を受けたことのあるもの
- 無作為割付け前 8 週間以内に ESA 治療を受けたもの
- 無作為割付け前 8 週間以内に赤血球を含む輸血を受けたもの
- 無作為割付け前 7 日間以内にウリジン-ジフォスフォ-グルクロノシルトランスフェラーゼ 1 ファミリーに属するポリペプチド A1 阻害剤の投与を受けたもの
- 初回のスクリーニング来院前 6 ヵ月間以内に心（脳）血管事象（例：不安定狭心症、心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、深部静脈血栓症、肺塞栓症）の既往歴があるもの
- 重度の肝機能不全（基準値上限の 3 倍を超えるアラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギ

[i] 治験実施計画書改訂 1 により、「10.0g/dL 未満」から「10.5g/dL 以下」に変更した。

ン酸アミノトランスフェラーゼ、2mg/dL を超える総ビリルビン、又は Child-Pugh 分類の B 又は C）又は治験責任（分担）医師が活動性の肝炎を有すると判断したもの

有効性の評価項目：

主要評価項目

評価期間（治験薬投与期間の最後の 4 週間）における平均 Hb 値（治験実施医療機関測定）のベースラインからの変化量

副次評価項目

- 治験薬投与期間の最初の 12 週間における Hb 値（治験実施医療機関測定）のベースラインからの変化量
- Hb 値の上昇速度（上昇速度は、特定の期間あたりの変化量と定義する）
- 治験薬の投与期間

薬物動態及び薬力学的作用の評価項目：

薬物動態

モリデュスタット及び代謝物 M-1（N-グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度

薬力学的作用

エリスロポエチン（EPO）、網状赤血球数、赤血球数及びヘマトクリット、Hb 値（中央検査機関測定）

安全性の評価項目：

重篤な有害事象を含む有害事象、中央判定委員会が判定した重篤な有害事象〔死亡、及び次の事象による重篤な有害事象：高度の不整脈、血栓塞栓事象（血液透析の血管アクセス事象、すなわち動静脈シャント及び動静脈グラフトの事象は除く）、失神、症候性低血圧、及び心不全〕、特に注目すべき事象（肝機能検査値異常及び入院を含む肝機能関連の有害事象）、心拍数（HR）、血圧（BP）、12 誘導心電図（ECG）、24 時間自由行動下血圧モニタリング（ABPM）、臨床検査

中央判定委員会が判定した重篤な有害事象は、独立した医学専門家で構成される中央判定委員会（Central Adjudication Committee、CAC）により中央判定マニュアルに従って盲検下で判定を受けた。

探索的評価項目：

末期腎不全への移行、腎機能に関するパラメータ、鉄代謝に関するパラメータ、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）、腎機能及び腎機能低下に関するバイオマーカー、患者報告アウトカム〔Kidney Disease Quality of Life Short Form（KDQOL SF）、Euro Quality of Life Five Dimension（EQ-5D）、Patient Global Impression of Change （PGIC）〕

被験者数：

目標被験者数：

120 例（各群 20 例）

設定根拠：

被験者数は本適応に対するエポエチン　ベータ　ペゴル及びダルベポエチンを含む他剤の第Ⅱ相試験成績を参考に、実施可能性を考慮して設定し、統計学的な検討は行っていない。

解析方法：

解析対象集団

- Modified intent-to-treat 解析対象集団（mITT）：無作為割付けされ、少なくとも 1 回治験薬を投与され、少なくとも 1 つのベースライン後の有効性評価結果を有する被験者
- 安全性解析対象集団（SAF）：無作為割付けされ、少なくとも 1 回治験薬を投与された被験者
- 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：mITT のうち、評価期間中に少なくとも 2 つの Hb 値を有し、治験実施計画書からの重大な逸脱なく予定どおりに試験を完了した被験者
- 薬物動態解析対象集団（PKS）：モリデュスタット群に無作為割付けされ、少なくとも 1 つの評価可能な PK の測定値を有する被験者
- 薬力学解析対象集団（PDS）：無作為割付けされ、少なくとも 1 つの評価可能な PD の測定値を有する被験者

有効性の解析

有効性の解析には、mITT 及び PPS を用いた。有効性主要評価項目〔評価期間における平均 Hb 値（治験実施医療機関測定）のベースラインからの変化量〕について、投与群ごとに要約統計量及び両側 95%信頼区間（CI、1 標本 t 統計量を用いる）を算出した。各来院時の Hb 値の測定値についても同様に要約統計量を算出した。また、ベースラインからの変化量について平均値及び標準誤差を用い経時的変化を図示した。Hb 値のベースラインは、治験薬投与前のすべての Hb 値の平均値とした。Hb 値の要約には治験実施医療機関測定値を主要評価として使用し、中央検査機関の測定値は補足的に要約した。

副次評価項目の解析では要約統計量を算出した。本試験の解析は記述的であり、検証的な解析は行わなかった。

安全性の解析

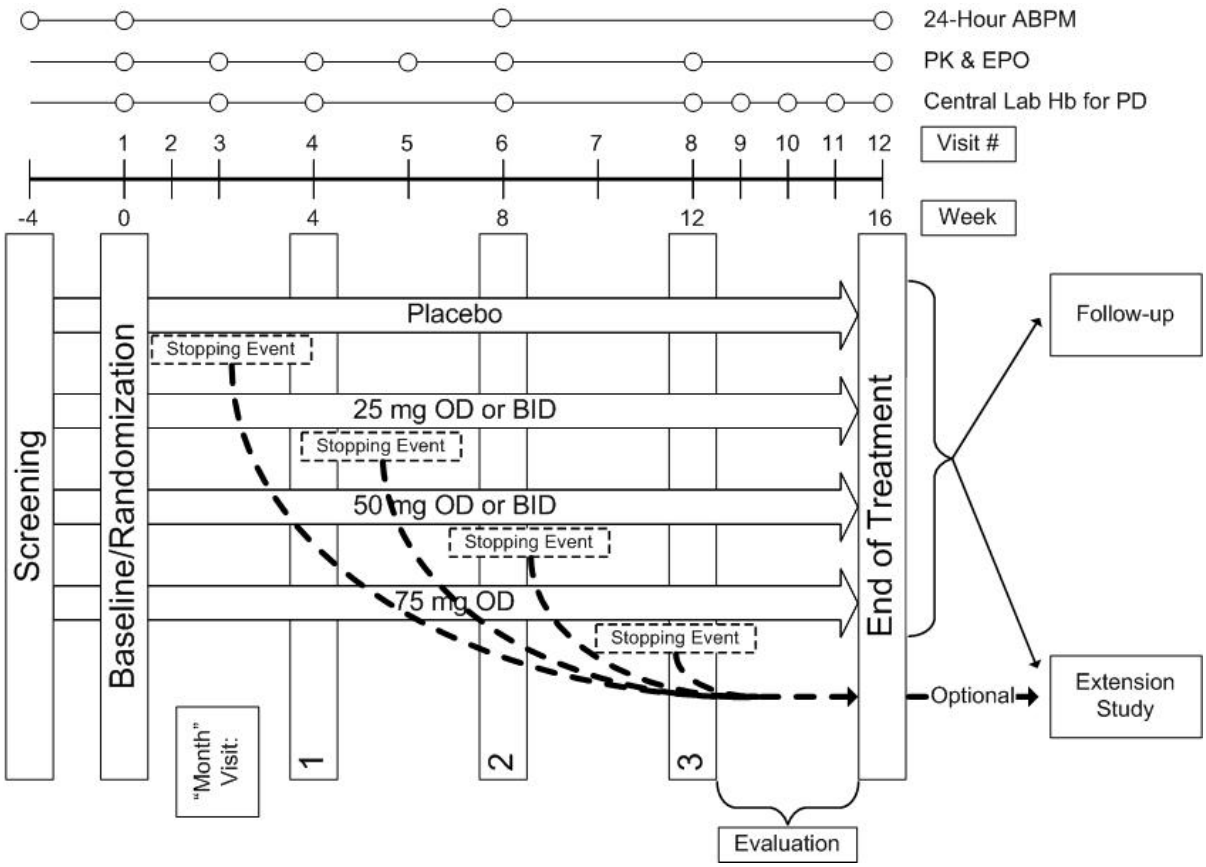
安全性の解析には SAF を用いた。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、初回の治験薬投与から EOT（治験薬投与終了時来院）後 3 日目までに発現した有害事象と定義した。有害事象及び TEAE は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.0 の基本語及び器官別大分類を用いてコード化した。重症度について軽度、中等度及び高度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。安全性の評価項目は記述的に要約した。

薬物動態及び薬力学的作用の解析

薬物動態評価には PKS、薬力学的作用の評価には PDS を使用した。薬物動態及び薬力学的作用に関する評価項目について、要約統計量を算出した。

探索的評価項目の解析

患者報告アウトカム（KDQOL SF、EQ-5D 及び PGIC）には mITT 及び PPS、その他の評価項目には SAF を用いた。探索的評価項目は記述的に要約した。



Abbreviations: ABPM=ambulatory blood pressure monitoring, BID=twice daily, EPO=erythropoietin, EoT=end of treatment, Hb=hemoglobin, OD=once daily, PD=pharmacodynamics, PK=pharmacokinetics.

Note: Stopping events may not have necessarily occurred at the time points illustrated. The long-term safety extension study was optional. Placebo subjects entering the long-term extension study must have consented to treatment with darbepoetin. Subjects treated with fixed OD or BID dose BAY 85-3934 who entered the extension study were switched to titrated OD dose molidustat as described in the extension study protocol. Upon entry into the extension study, subjects with unstable Hb (eg, due to stopping events) were to undergo titration with BAY 85-3934 (prior to BAY 85-3934 treated subjects) or darbepoetin (prior to placebo treated subjects) during an extension study Hb Stabilization Phase until their Hb had stabilized, then continue participating in the Main Phase of the extension study on the same treatment. Stable molidustat treated subjects (ie, treatment completers) may have entered directly into the Main Phase or Hb Stabilization Phase of the extension study, depending on their Hb level at the EoT visit of protocol 15141.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Section 16.1.1

図 2.7.6.26-1 試験デザイン

2.7.6.26.2 成績

2.7.6.26.2.1 試験対象集団

2.7.6.26.2.1.1 被験者の内訳

210 例が本試験に組入れられ、121 例が無作為割付けされた。モリデュスタット群に 101 例（モリデュスタット 25mg OD 群 19 例、50mg OD 群 21 例、75mg OD 群 22 例、25mg BID 群 19 例、50mg BID 群 20 例）、プラセボ群に 20 例が割付けられ、全例が治験薬の投与を受けた。モリデュスタット併合群 41 例（40.6%）、プラセボ群 18 例（90.0%）の被験者が治験薬投与期を完了した（表 2.7.6.26-1）。

スクリーニングで脱落した 82 例の主な脱落理由は、スクリーニング時の平均 Hb 値が基準を満たさなかったこと、フェリチン値及びトランスフェリン値が基準を満たさなかったことであった。（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.1/2、Listing 16.2.1.1/1）。

被験者の内訳を表 2.7.6.26-1 に示す。

治験薬の投与を中止した被験者は、モリデュスタット 25mg OD 群では 9 例（47.4%）、50mg OD 群では 10 例（47.6%）、75mg OD 群では 18 例（81.8%）、25mg BID 群では 8 例（42.1%）、50mg BID 群では 15 例（75.0%）、プラセボ群では 2 例（10.0%）であった。最も多い中止理由は治験実施計画書で規定した Hb に関する中止基準への該当であり、モリデュスタット 25mg OD 群では 4 例（21.1%）、50mg OD 群では 8 例（38.1%）、75mg OD 群では 13 例（59.1%）、25mg BID 群では 5 例（26.3%）、50mg BID 群では 14 例（70.0%）、プラセボ群では 1 例（5.0%）であった。有害事象により投与を中止した被験者はモリデュスタット 25mg OD 群では 3 例（15.8%）、50mg OD 群では 0 例、75mg OD 群では 3 例（13.6%）、25mg BID 群では 2 例（10.5%）、50mg BID 群では 1 例（5.0%）、プラセボ群では 0 例であった。

表 2.7.6.26-1 被験者の内訳（無作為割付けされた全被験者）

Disposition	Molidustat						Placebo	Total
	25 mg OD n=19	50 mg OD n=21	75 mg OD n=22	25 mg BID n=19	50 mg BID n=20	Combined n=101	n=20	n=121
Number (%) of subjects								
Randomized	19 (100.0)	21 (100.0)	22 (100.0)	19 (100.0)	20 (100.0)	101 (100.0)	20 (100.0)	121 (100.0)
Not treated[a]	0	0	0	0	0	0	0	0
Treated[a]	19 (100.0)	21 (100.0)	22 (100.0)	19 (100.0)	20 (100.0)	101 (100.0)	20 (100.0)	121 (100.0)
Completed the treatment period[a]	10 (52.6)	11 (52.4)	4 (18.2)	11 (57.9)	5 (25.0)	41 (40.6)	18 (90.0)	59 (48.8)
Discontinued from the treatment period[a]	9 (47.4)	10 (47.6)	18 (81.8)	8 (42.1)	15 (75.0)	60 (59.4)	2 (10.0)	62 (51.2)
Primary reasons for discontinuation[a]								
AE	3 (15.8)	0	3 (13.6)	2 (10.5)	1 (5.0)	9 (8.9)	0	9 (7.4)
Withdrawal by subject	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
Protocol-driven decision point	4 (21.1)	8 (38.1)	13 (59.1)	5 (26.3)	14 (70.0)	44 (43.6)	1 (5.0)	45 (37.2)
Hb too high	2 (10.5)	0	4 (18.2)	1 (5.3)	5 (25.0)	12 (11.9)	0	12 (9.9)
Hb too low	2 (10.5)	1 (4.8)	0	0	1 (5.0)	4 (4.0)	1 (5.0)	5 (4.1)
Excessive rise in Hb	0	7 (33.3)	9 (40.9)	4 (21.1)	8 (40.0)	28 (27.7)	0	28 (23.1)
Protocol violation	1 (5.3)	1 (4.8)	1 (4.5)	0	0	3 (3.0)	0	3 (2.5)
Lost to follow-up	0	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
Other	1 (5.3)	0	1 (4.5)	0	0	2 (2.0)	1 (5.0)	3 (2.5)
Entered the extension study[a]	13 (68.4)	15 (71.4)	14 (63.6)	10 (52.6)	17 (85.0)	69 (68.3)	18 (90.0)	87 (71.9)
Entered the follow-up period[a]	5 (26.3)	5 (23.8)	7 (31.8)	8 (42.1)	3 (15.0)	28 (27.7)	2 (10.0)	30 (24.8)
Completed follow-up period[b]	4 (80.0)	3 (60.0)	7 (100.0)	5 (62.5)	3 (100.0)	22 (78.6)	1 (50.0)	23 (76.7)
Discontinued from the follow-up period[b]	1 (20.0)	2 (40.0)	0	3 (37.5)	0	6 (21.4)	1 (50.0)	7 (23.3)
Primary reasons for discontinuation[b]								
AE	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.6)	0	1 (3.3)
Withdrawal by subject	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.3)
Protocol violation	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.3)
Lost to follow-up	1 (20.0)	0	0	1 (12.5)	0	2 (7.1)	0	2 (6.7)
Other	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.6)	1 (50.0)	2 (6.7)

Abbreviations: AE=adverse event, BID=twice daily, Hb=hemoglobin, n=number, OD=once daily
a: The denominator for percentages is the number of randomized subjects in the corresponding treatment groups.
b: The denominator for percentages is the number of subjects entered follow-up period in the corresponding treatment groups.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.1/1

2.7.6.26.2.1.2 解析対象集団

無作為割付けされた全被験者（121 例）を SAF 及び mITT（モリデュスタット併合群 101 例、プラセボ群 20 例）とした（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.1/5）。このうち 66 例を除いた 55 例を PPS とした。PPS からの主な除外理由は治験実施手順からの逸脱〔モリデュスタット併合群 60 例（59.4%）、プラセボ群 2 例（10.0%）〕であり、その多くは、治験実施計画書で規定した中止基準に評価期間以前に該当したことによる中止で、評価期間中に 2 つ以上の Hb 値が存在しなかったことによるものであった（5.3.5.1.1 PH-38680/Listing 16.2.2/1）。

無作為割付けされた被験者のうちモリデュスタットの投与を受けた全例（101 例）を PKS とし、無作為割付けされた全例（121 例）を PDS とした（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.1/4）。

2.7.6.26.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.6.26-2 に示す。

mITT における人口統計学的特性は、いずれの群もおおむね同様であった。なお、2014 年 8 月 8 日付の治験実施計画書の改訂により、選択基準におけるスクリーニング時の平均 Hb 値を 10.0g/dL 未満から 10.5g/dL 以下に変更しており、mITT 全体の約 25%がベースラインにおける Hb 値が 10.0g/dL 以上であった。50mg BID 群のみ他の群と比べその割合が高かった（35.0%）が、その他の群では特に差異はなかった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.1/15）。

CKD 及び心血管リスクに関連する病歴のうち、最も多く認められた病歴は高血圧〔モリデュスタット併合群 97 例（96.0%）、プラセボ群 18 例（90.0%）〕であり、糖尿病〔57 例（56.4%）、10 例（50.0%）〕、脂質異常症〔33 例（32.7%）、4 例（20.0%）〕も多くの被験者に認められた。また、心筋虚血はモリデュスタット併合群 12 例（11.9%）及びプラセボ群 1 例（5.0%）、慢性心不全はそれぞれ 11 例（10.9%）及び 1 例（5.0%）、肥満は 9 例（8.9%）及び 3 例（15.0%）、冠動脈疾患は 7 例（6.9%）及び 2 例（10.0%）、狭心症は 7 例（6.9%）及び 0 例、心筋梗塞は 5 例（5.0%）及び 1 例（5.0%）において認められた。急性心筋梗塞はモリデュスタット併合群においてのみ認められ、2 例（2.0%）であった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.1/26）。

表 2.7.6.26-2 人口統計学的及びベースラインの特性（mITT）

Characteristics	Molidustat						Placebo	Total
	25 mg OD n=19	50 mg OD n=21	75 mg OD n=22	25 mg BID n=19	50 mg BID n=20	Combined n=101	n=20	n=121
Age (year)								
N	19	21	22	19	20	101	20	121
Mean	69.2	68.2	70.7	69.8	65.3	68.7	67.1	68.4
(SD)	(12.09)	(13.30)	(9.70)	(12.22)	(12.84)	(11.97)	(15.92)	(12.64)
Age group, n (%)								
18 to 65 years	5 (26.3)	8 (38.1)	6 (27.3)	6 (31.6)	9 (45.0)	34 (33.7)	8 (40.0)	42 (34.7)
> 65 years	14 (73.7)	13 (61.9)	16 (72.7)	13 (68.4)	11 (55.0)	67 (66.3)	12 (60.0)	79 (65.3)
Sex, n (%)								
Male	14 (73.7)	9 (42.9)	13 (59.1)	10 (52.6)	10 (50.0)	56 (55.4)	9 (45.0)	65 (53.7)
Female	5 (26.3)	12 (57.1)	9 (40.9)	9 (47.4)	10 (50.0)	45 (44.6)	11 (55.0)	56 (46.3)
Race, n (%)								
White	14 (73.7)	11 (52.4)	13 (59.1)	15 (78.9)	10 (50.0)	63 (62.4)	15 (75.0)	78 (64.5)
Black	0	0	0	0	0	0	0	0
Asian	5 (26.3)	10 (47.6)	9 (40.9)	4 (21.1)	10 (50.0)	38 (37.6)	5 (25.0)	43 (35.5)
American Indian or Alaska native	0	0	0	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0	0
Not reported	0	0	0	0	0	0	0	0
Japan, n (%)	2 (10.5)	8 (38.1)	5 (22.7)	1 (5.3)	6 (30.0)	22 (21.8)	1 (5.0)	23 (19.0)
Non-Japan, n (%)	17 (89.5)	13 (61.9)	17 (77.3)	18 (94.7)	14 (70.0)	79 (78.2)	19 (95.0)	98 (81.0)
Local Hb (g/dL) at baseline								
N	19	21	22	19	20	101	20	121
Mean (SD)	9.373 (0.6965)	9.548 (0.6604)	9.643 (0.6496)	9.347 (0.4982)	9.460 (1.0751)	9.481 (0.7348)	9.535 (0.6473)	9.490 (0.7188)
Local Hb at baseline category, n (%)								
< 9 g/dL	5 (26.3)	4 (19.0)	3 (13.6)	4 (21.1)	4 (20.0)	20 (19.8)	5 (25.0)	25 (20.7)
≥ 9 g/dL	14 (73.7)	17 (81.0)	19 (86.4)	15 (78.9)	16 (80.0)	81 (80.2)	15 (75.0)	96 (79.3)

表 2.7.6.26-2 人口統計学的及びベースラインの特性（mITT）（続き）

Characteristics	Molidustat						Placebo	Total
	25 mg OD n=19	50 mg OD n=21	75 mg OD n=22	25 mg BID n=19	50 mg BID n=20	Combined n=101	n=20	n=121
Duration of CKD prior to randomization (years)								
n	19	21	21	18	19	98	18	116
Mean	3.77	6.63	4.20	2.20	5.14	4.45	3.49	4.30
(SD)	(4.084)	(6.245)	(3.494)	(2.863)	(4.284)	(4.545)	(2.666)	(4.313)
Etiology of CKD, n (%)								
Autoimmune Disease	0	1 (4.8)	0	0	2 (10.0)	3 (3.0)	1 (5.0)	4 (3.3)
Cardiac Disorder	0	0	1 (4.5)	1 (5.3)	0	2 (2.0)	0	2 (1.7)
Diabetes	12 (63.2)	8 (38.1)	9 (40.9)	9 (47.4)	7 (35.0)	45 (44.6)	9 (45.0)	54 (44.6)
Glomerulonephritis	0	0	0	0	3 (15.0)	3 (3.0)	0	3 (2.5)
Hypertension	9 (47.4)	12 (57.1)	12 (54.5)	7 (36.8)	5 (25.0)	45 (44.6)	6 (30.0)	51 (42.1)
Infection	1 (5.3)	0	2 (9.1)	2 (10.5)	0	5 (5.0)	1 (5.0)	6 (5.0)
Polycystic kidney disease	1 (5.3)	3 (14.3)	0	0	2 (10.0)	6 (5.9)	1 (5.0)	7 (5.8)
Others	0	0	2 (9.1)	4 (21.1)	2 (10.0)	8 (7.9)	1 (5.0)	9 (7.4)
Unknown	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.0)	2 (10.0)	3 (2.5)

Abbreviations: BID=twice daily, CKD=chronic kidney disease, n=number, OD=once daily, SD=standard deviation, max=maximum, min=minimum
Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.1/6, Table 14.1/12, Table 14.1/15

2.7.6.26.2.1.4 緊急治療を受けた被験者

mITT における、緊急治療〔赤血球を含む輸血、瀉血療法（Hb 値が 14.0g/dL を超えた場合）又は ESA（ダルベポエチン、エポエチン　アルファ／ベータなど）〕を受けた被験者数を表 2.7.6.26-3 に示す。

緊急治療は、モリデュスタット併合群 8 例〔7.9%：25mg OD 群 3 例（15.8%）、50mg OD 群 1 例（4.8%）、75mg OD 群 1 例（4.5%）、25mg BID 群 3 例（15.8%）〕、プラセボ群 1 例（5.0%）〕に行われた。ESA 投与を受けた被験者は 7 例（5.8%）〔6 例（5.9%）、1 例（5.0%）〕であり、赤血球輸血を受けた被験者はモリデュスタット併合群で 3 例（3.0%）であった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.1/46）。

表 2.7.6.26-3 緊急治療を受けた被験者 (mITT)

	Molidustat							
	25 mg OD n=19	50 mg OD n=21	75 mg OD n=22	25 mg BID n=19	50 mg BID n=20	Combined n=101	Placebo n=20	Total n=121
Rescue treatment during study treatment period								
Any rescue treatment	3 (15.8)	1 (4.8)	1 (4.5)	3 (15.8)	0	8 (7.9)	1 (5.0)	9 (7.4)
RBC-containing transfusion	2 (10.5)	0	1 (4.5)	0	0	3 (3.0)	0	3 (2.5)
Phlebotomy	0	0	0	0	0	0	0	0
Administration of ESA	2 (10.5)	1 (4.8)	0	3 (15.8)	0	6 (5.9)	1 (5.0)	7 (5.8)
Rescue treatment for low Hb values experienced during the study treatment period								
RBC-containing transfusion	2 (10.5)	0	1 (4.5)	0	0	3 (3.0)	0	3 (2.5)
Administration of ESA	2 (10.5)	1 (4.8)	0	3 (15.8)	0	6 (5.9)	1 (5.0)	7 (5.8)
Rescue treatment for high Hb values experienced during the study treatment period								
Phlebotomy	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: BID=twice daily, ESA=erythropoiesis-stimulating agents, Hb=hemoglobin, n=number, OD=once daily, RBC=red blood cell
Note: Subjects may receive multiple rescue treatments during study treatment period.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.1/46

2.7.6.26.2.2 有効性の結果

mITT における有効性評価の結果を以下に示す。

2.7.6.26.2.2.1 治験薬の投与状況

mITT において、治験薬の服薬遵守率はいずれの群も高く、平均値はモリデュスタット併合群 97.315%、プラセボ群 94.915%であった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3/2）。

2.7.6.26.2.2.2 主要評価項目

評価期間における平均 Hb 値（治験実施医療機関測定）及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.26-4 に示す。

ベースラインにおける Hb 値の平均値はすべての投与群で同程度であり、モリデュスタット 25mg OD 群では 9.37g/dL、50mg OD 群では 9.55g/dL、75mg OD 群では 9.64g/dL、25mg BID 群では 9.35g/dL、50mg BID 群では 9.46g/dL、プラセボ群では 9.54g/dL であった。

評価期間の平均 Hb 値のベースラインからの変化量は、モリデュスタット 25mg OD 群では 1.43g/dL、50mg OD 群では 1.42g/dL、75mg OD 群では 1.82g/dL、25mg BID 群では 1.66g/dL、50mg BID 群では 1.84g/dL、プラセボ群では 0.17g/dL であり、すべてのモリデュスタット群において Hb 値の上昇が認められ、プラセボ群では変化がほとんどみられなかった。制限付き経時データ解析（cLDA）を用いた欠測値に対応した解析においてもモリデュスタット群において Hb 値の上昇が認められ、高用量ほど変化量は大きかった。また、投与回数の違い（1 日 1 回投与又は 1 日 2 回投与）による Hb 値の変化量の差異は認められなかった。

各来院時における Hb 値及びベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.26-2 及び図 2.7.6.26-3 に示す。

試験期間を通してすべてのモリデュスタット群において投与後 Hb 値の上昇が認められ、プラセボ群ではほとんど変化がみられなかった。プラセボ群との差は評価期間開始にかけて増大し、投与終了まで維持された。

表 2.7.6.26-4 評価期間における平均 Hb 値（g/dL）及びベースラインからの変化量（OC、mITT）

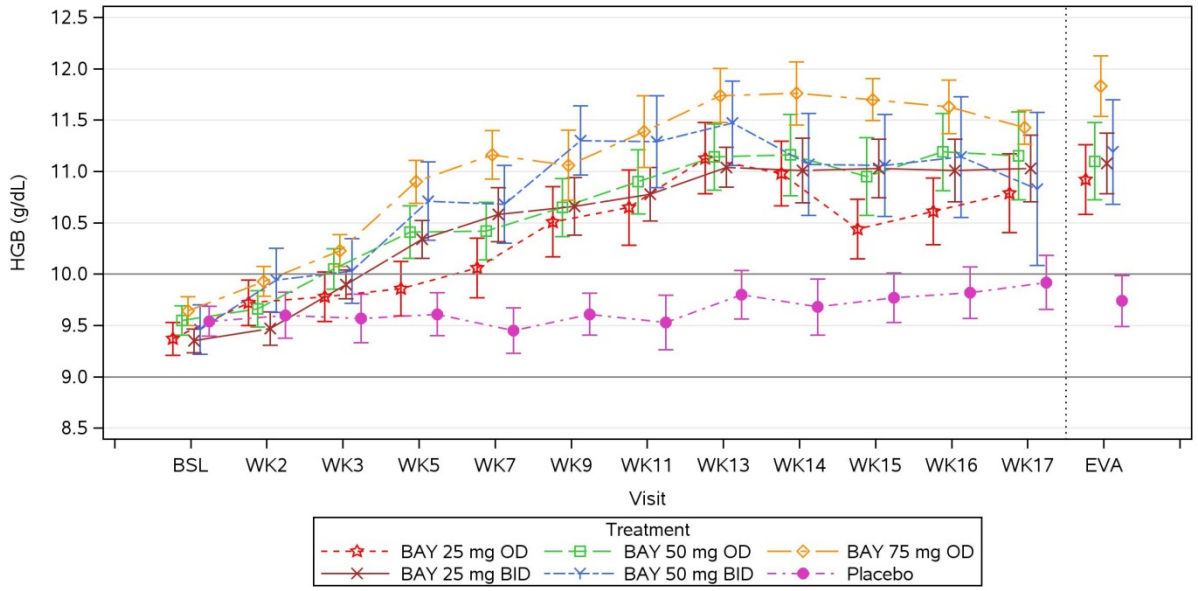
Visit	Molidustat 25 mg OD n=19	Molidustat 50 mg OD n=21	Molidustat 75 mg OD n=22	Molidustat 25 mg BID n=19	Molidustat 50 mg BID n=20	Molidustat Combined n=101	Placebo n=20
Baseline[a]							
N	19	21	22	19	20	101	20
Mean	9.37	9.55	9.64	9.35	9.46	9.48	9.54
(SD)	(0.696)	(0.660)	(0.649)	(0.498)	(1.076)	(0.735)	(0.648)
95% CI	9.04, 9.71	9.25, 9.85	9.36, 9.93	9.11, 9.59	8.96, 9.96	9.34, 9.63	9.23, 9.84
Median	9.40	9.57	9.74	9.38	9.79	9.53	9.69
Min, Max	7.7, 10.6	8.3, 10.5	8.6, 11.4	8.4, 10.1	6.1, 10.8	6.1, 11.4	8.1, 10.4
Mean in Evaluation Period							
N	12	11	5	13	9	50	19
Mean	10.92	11.10	11.83	11.08	11.19	11.14	9.74
(SD)	(1.177)	(1.244)	(0.662)	(1.066)	(1.525)	(1.176)	(1.081)
95% CI	10.17, 11.66	10.26, 11.93	11.01, 12.65	10.44, 11.72	10.02, 12.36	10.80, 11.47	9.22, 10.26
Median	10.79	10.73	11.73	10.78	11.48	11.03	9.73
Min, Max	9.3, 13.5	9.1, 12.7	11.2, 12.9	9.7, 12.7	9.1, 13.2	9.1, 13.5	8.0, 11.7
Change from baseline							
Mean	1.43	1.42	1.82	1.66	1.84	1.60	0.17
(SD)	(1.115)	(1.053)	(0.701)	(1.132)	(1.192)	(1.060)	(0.864)
95% CI	0.72, 2.13	0.71, 2.13	0.95, 2.69	0.97, 2.34	0.93, 2.76	1.30, 1.90	-0.25, 0.58
Median	1.32	1.60	1.83	1.51	1.88	1.56	0.02
Min, Max	-0.2, 3.4	-0.3, 3.2	1.1, 2.5	0.2, 3.3	-0.7, 3.4	-0.7, 3.4	-1.7, 1.9

Abbreviations: CI=confidence interval, Hb=hemoglobin, max=maximum, min=minimum, n=number, OC=observed case, SD=standard deviation

[a]Baseline is defined as the average of all values prior to first study medication.

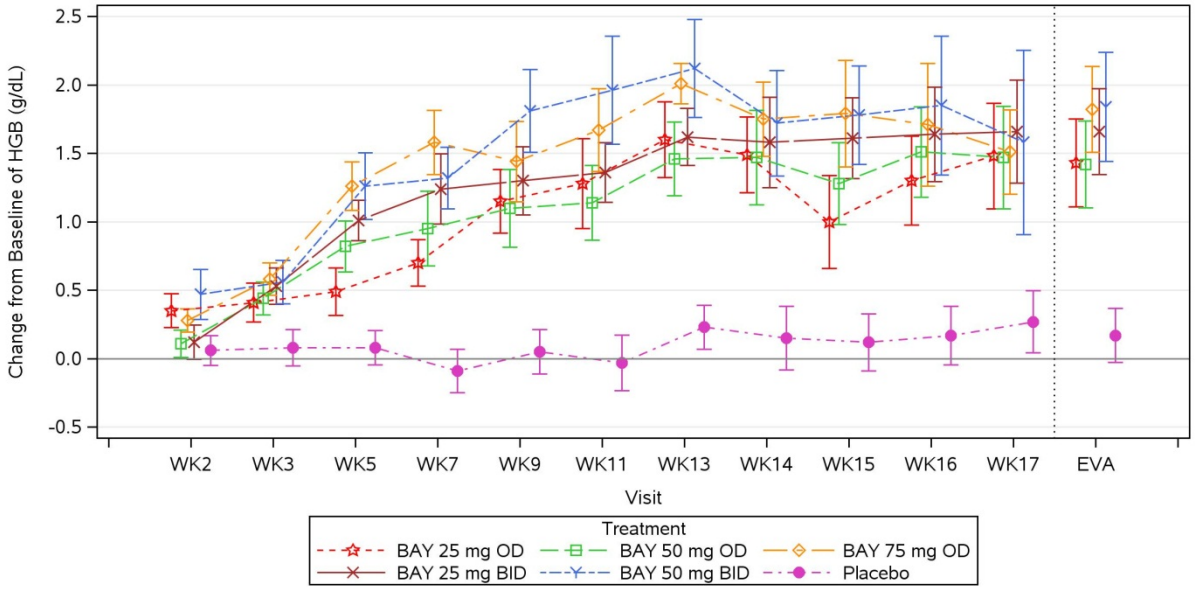
95% CI is calculated based on a normal distribution.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.2.1/2



Abbreviations: BAY = BAY 85 3934=molidustat; BSL=Baseline; EVA=Mean at Evaluation Period; HGB=hemoglobin; OC=Observed case; SE=standard error
Baseline is defined as the average of all values prior to first study medication.
"WK X" is counted from the week of first medication as week 1.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Figure 14.2.1/2

図 2.7.6.26-2 Hb 値（平均値±SE）の推移（OC、mITT）



Abbreviations: EVA=Mean at Evaluation Period; HGB=hemoglobin; OC=Observed cases; SE=standard error
Baseline is defined as the average of all values prior to first study medication.
"WK X" is counted from the week of first medication as week 1.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Figure 14.2.1/4

図 2.7.6.26-3 Hb 値のベースラインからの変化量（平均値±SE）の推移（OC、mITT）

2.7.6.26.2.2.3 副次評価項目

2.7.6.26.2.2.3.1 治験薬投与期間の最初の 12 週間における Hb 値のベースラインからの変化量

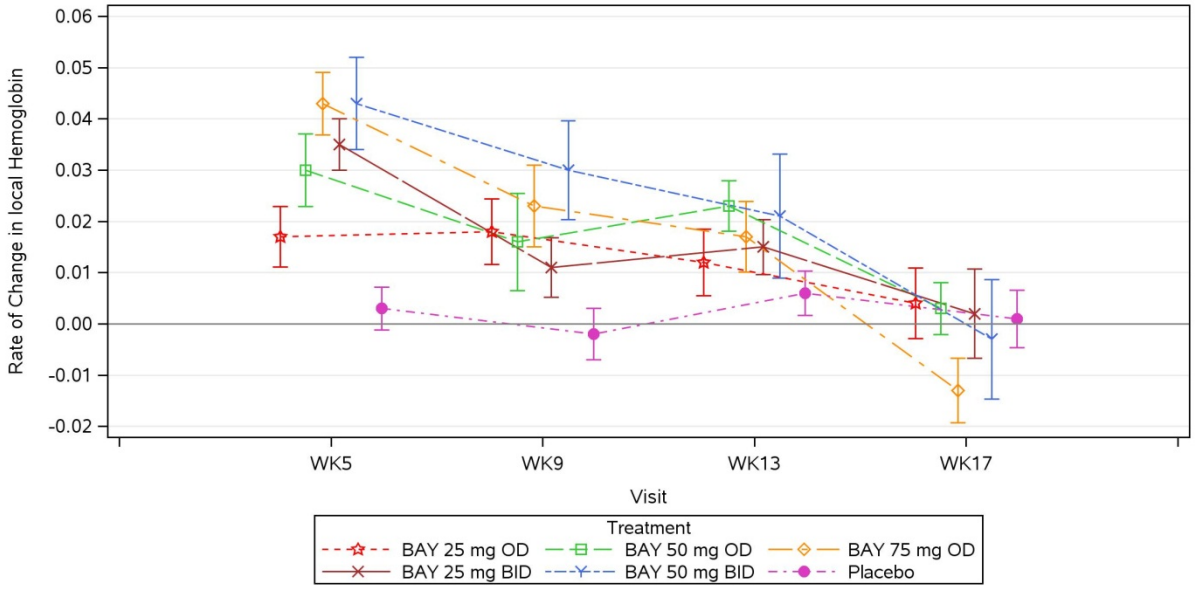
最初の 12 週間における Hb 値（治験実施医療機関測定）の経時的変化を図 2.7.6.26-2 及び図 2.7.6.26-3 に示す。

最初の 12 週間（第 13 週）の Hb 値のベースラインからの変化量（平均値）は、モリデュスタット 25mg OD 群では 1.60g/dL、50mg OD 群では 1.46g/dL、75mg OD 群では 2.01g/dL、25mg BID 群では 1.62g/dL、50mg BID 群では 2.12g/dL、プラセボ群では 0.23g/dL であり、すべてのモリデュスタット群において Hb 値の上昇が認められ、プラセボ群ではほとんど変化がみられなかった。

2.7.6.26.2.2.3.2 Hb 値の上昇速度

Hb 値（治験実施医療機関測定）の 4 週ごとの上昇速度〔各来院間隔（4 週ごと）の変化量を 1 日あたりの変化量に換算〕を図 2.7.6.26-4 に示す。

すべてのモリデュスタット群において最初の 4 週間の上昇速度が最も大きく、その後、経時的に減少した。プラセボ群においてはほとんど変化がみられなかった。



Abbreviations: BAY = BAY 85 3934=molidustat; BID=twice daily; OD=once daily; SE=standard error; WK=week
Rate of change (g/dL per day) is defined as change in hemoglobin values divided by duration between two hemoglobin values (involved in the calculation of the change).
“WK X” is counted from the week of first medication as week 1.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Figure 14.2.1/16

図 2.7.6.26-4 Hb 値の 4 週ごとの上昇速度（g/dL/day）（平均値±SE）の推移（mITT）

2.7.6.26.2.2.3.3 治験薬の投与期間

治験薬の投与期間及び累積投与量を表 2.7.6.26-5 に示す。

治験薬の投与期間の平均値は、プラセボ群では 108.9 日に対し、モリデュスタット 25mg OD 群では 88.7 日、50mg OD 群では 73.8 日、75mg OD 群では 60.5 日、25mg BID 群では 84.9 日、50mg BID 群では 68.5 日であり、すべてのモリデュスタット群においてプラセボ群より短かった。

表 2.7.6.26-5 治験薬の投与期間及び累積投与量（mITT）

	Molidustat						
	25 mg OD n=19	50 mg OD n=21	75 mg OD n=22	25 mg BID N=19	50 mg BID n=20	Combined n=101	Placebo n=20
Treatment duration (days)[a]							
n	19	21	22	19	20	101	20
Mean	88.7	73.8	60.5	84.9	68.5	74.7	108.9
SD	33.56	43.17	36.33	42.33	38.90	39.65	16.07
Median	112.0	112.0	61.5	112.0	66.5	85.0	113.0
Min,	22,	12,	2,	2,	15,	2,	44,
Max	121	116	117	121	115	121	117
Total cumulative dose (unit)[b]							
n	19	21	22	19	20	101	20
Mean	2217.1	3690.5	4534.1	4244.7	6850.0	4327.0	653.40
SD	838.98	2158.62	2724.96	2116.33	3890.27	2917.94	96.431
Median	2800.0	5600.0	4612.5	5600.0	6650.0	3300.0	678.00
Min,	550,	600,	150,	100,	1500,	100,	264.0,
Max	3025	5800	8775	6050	11500	11500	702.0

Abbreviations: BID=twice daily, Max=maximum, Min=minimum, n=number, OD=once daily, SD=standard deviation

a: Treatment duration (days) = Date of last study drug - Date of first study drug + 1

b: Unit for molidustat is mg, and unit for placebo is tablets.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3/2

2.7.6.26.2.2.3.4 治験薬実施計画書に規定した Hb に関する中止基準に該当した被験者数及び割合

mITT において、各被験者の Hb 値（治験実施医療機関測定）を用い、Hb 関連の中止基準に該当した被験者数及び割合を要約した。

Hb 値低値（8.0g/dL 未満）に該当した被験者は、モリデュスタット 25mg OD 群では 3 例（15.8%）、50mg OD 群では 1 例（4.8%）、75mg OD 群では 1 例（4.5%）、25mg BID 群では 0 例、50mg BID 群では 2 例（10.0%）、プラセボ群では 3 例（15.0%）であった。

Hb 値高値（13.0g/dL 以上）については、高用量ほど該当する被験者の割合が高く、モリデュスタット 25mg OD 群では 2 例（10.5%）、50mg OD 群では 0 例、75mg OD 群では 4 例（18.2%）、25mg BID 群では 2 例（10.5%）、50mg BID 群では 6 例（30.0%）、プラセボ群では 0 例であった。

2 週間で 1g/dL を超える Hb 値の上昇についても高用量ほど該当する被験者の割合が高く、モリデュスタット 25mg OD 群では 5 例（26.3%）、50mg OD 群では 8 例（38.1%）、75mg OD 群で

は13例（59.1%）、25mg BID群では6例（31.6%）、50mg BID群では11例（55.0%）、プラセボ群では3例（15.0%）であった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.2.1/17）。

2.7.6.26.2.3 薬物動態及び薬力学的作用

2.7.6.26.2.3.1 薬物動態

来院ごとのモリデュスタット投与前の血漿中モリデュスタット濃度（トラフ濃度）の推移を表2.7.6.26-6 に、来院ごとのモリデュスタット投与後の血漿中モリデュスタット濃度の推移を表2.7.6.26-7 に示す。

概して、モリデュスタットの血漿中トラフ濃度は、試験期間を通して安定して推移し、血漿中モリデュスタット濃度は用量の増加に伴い上昇した（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.4/1）。

なお、治験実施計画書において任意の測定項目としてM-1 を計画していたが、すでに他の試験でM-1 の情報が得られておりM-1 の曝露量と反応の関係はないと考えられたことから、本試験においてM-1 の測定を行わなかった。

表 2.7.6.26-6　モリデュスタットの血漿中トラフ濃度の推移（PKS）

Visit	Molidustat														
	25 mg OD N=19			50 mg OD N=21			75 mg OD N=22			25 mg BID N=19			50 mg BID N=20		
	n	gMean [µg/L]	gCV [%]	n	gMean [µg/L]	gCV [%]	n	gMean [µg/L]	gCV [%]	n	gMean [µg/L]	gCV [%]	n	gMean [µg/L]	gCV [%]
Week 3	17	3.85	49.4	17	7.36	101	17	12.5	133	17	15.8	69.1	18	33.6	58.4
Week 5	13	4.02	102	14	7.98	71.2	14	12.0	114	15	11.8	153	14	32.3	53.3
Week 9	15	3.62	81.3	11	7.02	86.3	10	15.4	112	12	11.8	38.5	10	22.8	28.3
Week 13	11	3.61	69.8	10	9.34	93.9	4	8.50	201	9	13.1	29.3	8	26.6	33.7
EOT	8	3.08	85.4	6	6.90	72.4	10	13.3	145	8	11.1	59.4	6	22.7	30.3

Abbreviations: OD=once daily, BID=twice daily, n=number of patients, gMean=geometric mean, gCV= geometric coefficient of variation, EOT=end of treatment

For concentration value below the lower limit of quantification (LLOQ: 0.2 ug/L), no values will be used for summary of descriptive statistics.

Means at any time were only calculated if at least two-thirds of the individual data were measured and at least 3 of them were above the LLOQ;

“Week X” is counted from the week of first medication as week 1.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.4/1

表 2.7.6.26-7 モリデュスタット投与後の血漿中モリデュスタット濃度の推移（PKS）

Visit	Time after dosing	Molidustat														
		25 mg OD N=19			50 mg OD N=21			75 mg OD N=22			25 mg BID N=19			50 mg BID N=20		
		n	gMean [µg/L]	gCV [%]	n	gMean [µg/L]	gCV [%]	n	gMean [µg/L]	gCV [%]	n	gMean [µg/L]	gCV [%]	n	gMean [µg/L]	gCV [%]
Baseline	1 h	19	99.2	223	21	338	108	22	482	105	19	134	72.4	20	278	123
	2-3 h	19	61.1	70.2	21	130	85.8	22	310	75.6	19	81.6	63.4	20	150	78.3
	8 -12 h	18	11.6	68.5	21	25.2	88.0	22	45.8	65.4	18	11.4	64.4	18	26.4	90.5
Week 3	1 h	18	88.5	198	19	310	120	19	427	113	17	155	61.4	18	290	86.1
	2-3 h	19	65.2	149	19	169	67.7	19	377	62.0	17	83.5	52.5	18	208	54.6
Week 5	2-3 h	8	43.0	190	5	75.4	336	7	365	62.6	6	69.6	62.2	6	239	107
Week 7	8 -12 h	16	14.8	94.8	13	29.0	47.1	13	61.7	88.3	13	10.6	194	13	50.5	90.1
Week 9	2-3 h	16	74.8	108	11	166	68.5	10	317	86.7	13	54.7	43.3	9	141	51.1
Week 11	8 -12 h	2	NC	NC	2	NC	NC	2	NC	NC	3	29.8	43.6	2	NC	NC
Week 13	2-3 h	11	234	96,5	3	96.7	161	1	NC	NC	4	75.9	35.3	3	186	34.9
EOT	1 h	8	73.5	243	6	88.5	309	8	421	71.1	8	114	52.2	6	363	76.4

Abbreviations: OD=once daily; BID=twice daily, n=number of patients, gMean=geometric mean; gCV=geometric coefficient of variation;
EOT=end of treatment; NC=Not calculated
For concentration value below the lower limit of quantification (LLOQ: 0.2 ug/L), no values will be used for summary of descriptive statistics.
Means at any time were only calculated if at least two-thirds of the individual data were measured and at least 3 of them were above the LLOQ;
“Week X” is counted from the week of first medication as week 1.
Source 5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.4/1

2.7.6.26.2.3.2 薬力学的作用

PDS において、ベースライン時の血漿中 EPO 濃度の平均値は低く、モリデュスタット群では 10.1IU/L～20.3IU/L、プラセボ群では 10.1IU/L であった。初回投与後 8～12 時間後、血漿中 EPO 濃度のベースラインに対する比は用量依存的に増加し、25mg OD 群では 1.6、25mg BID 群では 1.8、50mg OD 群では 2.2、50mg BID 群では 2.5、75mg OD 群では 3.2 であり、プラセボ群では 1.2 であった。第 3 週、第 5 週、第 9 週及び第 13 週のトラフ値は、モリデュスタット群間でばらつきがあり、用量や投与方法（1 日 1 回投与又は 1 日 2 回投与）による一定の傾向はみられなかった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.4/2、Table 14.4/5）。

2.7.6.26.2.4 安全性の結果

SAF における安全性評価の結果を以下に示す。

2.7.6.26.2.4.1 治験薬の曝露状況

治験薬の投与期間の平均値及び中央値（範囲）は、モリデュスタット 25mg OD 群では 88.7 日及び 112.0 日（22～121 日）、50mg OD 群では 73.8 日及び 112.0 日（12～116 日）、75mg OD 群では 60.5 日及び 61.5 日（2～117 日）、25mg BID 群では 84.9 日及び 112.0 日（2～121 日）、50mg BID 群では 68.5 日及び 66.5 日（15～115 日）、プラセボ群では 108.9 日及び 113.0 日（44～117 日）であった。モリデュスタット累積投与量の平均値は、モリデュスタット 25mg OD 群では 2217.1 mg、50mg OD 群では 3690.5mg、75mg OD 群では 4534.1mg、25mg BID 群では 4244.7mg、50mg BID 群では 6850.0mg であった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3/1）。

2.7.6.26.2.4.2 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.26-8 に示す。

表 2.7.6.26-8 TEAE の要約 (SAF)

	Molidustat							
	25 mg OD n=19	50 mg OD n=21	75 mg OD n=22	25 mg BID n=19	50 mg BID n=20	Combined n=101	Placebo n=20	Total n=121
Number (%) of subjects with TEAEs								
Any TEAE	13 (68.4)	12 (57.1)	15 (68.2)	14 (73.7)	13 (65.0)	67 (66.3)	16 (80.0)	83 (68.6)
Any study drug-related TEAE	2 (10.5)	2 (9.5)	5 (22.7)	1 (5.3)	2 (10.0)	12 (11.9)	2 (10.0)	14 (11.6)
Any TEAE related to protocol-required procedure	0	0	0	0	0	0	0	0
Maximum intensity for any TEAE								
Mild	7 (36.8)	9 (42.9)	11 (50.0)	7 (36.8)	10 (50.0)	44 (43.6)	7 (35.0)	51 (42.1)
Moderate	4 (21.1)	3 (14.3)	4 (18.2)	4 (21.1)	3 (15.0)	18 (17.8)	8 (40.0)	26 (21.5)
Severe	2 (10.5)	0	0	3 (15.8)	0	5 (5.0)	1 (5.0)	6 (5.0)
Maximum intensity for any study drug-related TEAE								
Mild	2 (10.5)	2 (9.5)	3 (13.6)	1 (5.3)	2 (10.0)	10 (9.9)	2 (10.0)	12 (9.9)
Moderate	0	0	2 (9.1)	0	0	2 (2.0)	0	2 (1.7)
Severe	0	0	0	0	0	0	0	0
Any serious TEAE	5 (26.3)	1 (4.8)	2 (9.1)	5 (26.3)	1 (5.0)	14 (13.9)	5 (25.0)	19 (15.7)
Any study drug-related serious TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0
Any study procedure-related serious TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0
Any TEAE resulting in death	0	0	0	0	0	0	0	0
Any study drug-related TEAE resulting in death	0	0	0	0	0	0	0	0
Any TEAE leading to drug withdrawn	3 (15.8)	0	3 (13.6)	2 (10.5)	1 (5.0)	9 (8.9)	0	9 (7.4)
Any TEAE leading to dose interruption	0	0	0	2 (10.5)	0	2 (2.0)	2 (10.0)	4 (3.3)
Any study drug-related TEAE leading to drug withdrawn	0	0	2 (9.1)	0	0	2 (2.0)	0	2 (1.7)
Any study drug-related TEAE leading to dose reduction	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.26-8 TEAEの要約（SAF）（続き）

	Molidustat							
	25 mg OD n=19	50 mg OD n=21	75 mg OD n=22	25 mg BID n=19	50 mg BID n=20	Combined n=101	Placebo n=20	Total n=121
Any study drug-related TEAE leading to dose interruption	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: AE=adverse event, BID=twice daily, n=number, OD=once daily, SAF=safety analysis set, TEAE=treatment-emergent adverse event

Pre-treatment AE is defined as an AE occurred or worsened on or after date of informed consent and before the first dose of study drug.

TEAE is defined as an adverse event occurred or worsened on or after the first dose of study drug up to 3 days after end of study treatment visit. Follow-up AE is defined as an adverse event occurred or worsened after 3 days after the last dose of the study drug.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.1/1

2.7.6.26.2.4.3 有害事象

いずれかの群で発現割合が 10%以上の TEAE を表 2.7.6.26-9 に、すべての TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE を付表 2.7.6.26.a.1-1、付表 2.7.6.26.a.1-2 に示す。

TEAE

モリデュスタット併合群における TEAE は 67／101 例（66.3%）に認められ、最も多く認められたものは、高血圧（10 例、9.9%）であり、次いで鼻咽頭炎（7 例、6.9%）、便秘及び浮動性めまい（各 5 例、5.0%）であった。

プラセボ群における TEAE は 16／20 例（80.0%）に認められ、最も多く認められたものは、高血圧（5 例、25.0%）であり、次いで続発性副甲状腺機能亢進症、尿路感染、高カリウム血症及び浮動性めまい（各 3 例、15.0%）であった。

治験薬と関連のある TEAE

モリデュスタット併合群における治験薬と関連のある TEAE は 12 例（11.9%）に認められ、最も多く認められたものは、浮動性めまい（3 例、3.0%）であり、次いで便秘及び心電図 QT 延長（各 2 例、2.0%）であった。

プラセボ群における治験薬と関連のある TEAE は 2 例（10.0%）に認められ、悪心及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 1 例、5.0%）であった。

表 2.7.6.26-9 TEAE（いずれかの投与群で 10%以上、SAF）

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

Abbreviations: AE=adverse event, BID=twice daily, n=number, OD=once daily, SAF=safety analysis set, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: MedDRA version 17.1 (*18.0 correctly*). Every subject was counted a single time for each applicable specific AE / preferred term. A subject with multiple AEs within a SOC was counted a single time for that SOC.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.1/6

2.7.6.26.2.4.4 死亡

無作為割付け以降、治験薬最終投与の 30 日後までに死亡した被験者はいなかった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.2/1）。

2.7.6.26.2.4.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE は、モリデュスタット併合群で 14／101 例（13.9%）、プラセボ群で 5／20 例（25.0%）に認められた。このうち 2 例以上に認められたものは、モリデュスタット併合群では不安定狭心症（75mg OD 群及び 25mg BID 群）及び慢性腎臓病（25mg BID 群及び 50mg BID 群）（各 2 例、2.0%）であり、プラセボ群で 2 例以上に発現したものはなかった（付表 2.7.6.26.a.1-3）。治験薬と関連のある重篤な TEAE は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.1/9、14.3.1/11）。

2.7.6.26.2.4.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.26.2.4.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット併合群で 9／101 例（8.9%）に認められ、プラセボ群では認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.1/14）。このうち 75mg OD 群の心電図 QT 延長及び上腹部痛（各 1 例）は治験薬と関連があると判断された（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.2/4）。

2.7.6.26.2.4.6.2 治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象

治験薬の投与中断に至った TEAE は、モリデュスタット 25mg BID 群で 2／19 例（10.5%、不安定狭心症、動静脈瘻手術、各 1 例）、プラセボ群で 2／20 例（10.0%、心筋梗塞、側腹部痛、各 1 例）に認められた（5.3.5.1.1 PH-38680/14.3.1/17）。いずれも治験薬と関連なしと判断された（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.1/20）。治験薬の減量に至った TEAE は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.1/16）。

2.7.6.26.2.4.6.3 中央判定委員会が判定した重篤な有害事象

中央判定委員会が治験実施計画書で規定した重篤な有害事象であると判定した事象は、モリデュスタット併合群 3 例（3.0%）、プラセボ群 2 例（10.0%）であった。事象名〔治験責任（分担）医師が報告した事象名〕別には、モリデュスタット併合群では血栓塞栓症 2 例（2.0%）、失神 1 例（1.0%）、プラセボ群では血栓塞栓症、心不全各 1 例（5.0%）であった（5.3.5.1.1 PH-38680/ Table 14.3.1/103）。このうち治験責任（分担）医師により治験薬との関連があると判断された有害事象はなかった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.2/5）。

2.7.6.26.2.4.6.4 肝機能検査値異常及び入院を含む肝機能関連の有害事象

肝機能検査値異常及び入院を含む肝機能関連の TEAE は、プラセボ群における 1 例（5.0%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）のみであった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.1/21）。

2.7.6.26.2.4.7 臨床検査

血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査、ホルモン値、尿検査において臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.4/1）。

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

収縮期及び拡張期血圧において、臨床的に意味のある変動は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.5/1～Table 14.3.5/3）。

心拍数に関して、モリデュスタット群において投与後 2～3 時間にモリデュスタットの末梢血管拡張作用の可能性が示唆される心拍数の増加傾向が認められたが、臨床的に問題のある増加ではなく、心拍数の増加に関連する有害事象の増加は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.5/1～Table 14.3.5/3、Table 14.3.1/4）。

心電図における顕著な変動はみられなかったが、ベースライン時点において異常値が認められた被験者の割合は高く（モリデュスタット併合群：67.7%、プラセボ群 61.1%）、これらの被験者は投与終了時においても異常値が認められる傾向にあった。また、QT 延長を示唆する結果は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.5/4～Table 14.3.5/8）。

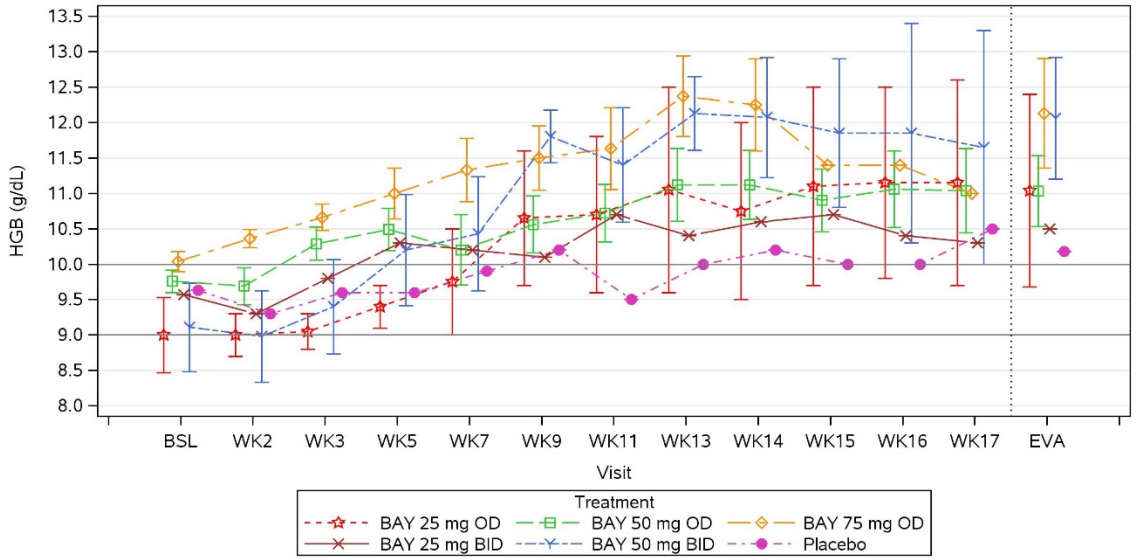
ABPM において、プラセボ群と比較し、モリデュスタットの有益又は有害な影響のいずれの影響も示唆する結果は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38680/Section 16.2.8.3）。

2.7.6.26.2.5 日本人集団における結果

全体の割付け例数 121 例のうち、日本人 23 例（19.0%）が無作為割付けされ〔モリデュスタット 併合群 22 例（25mg OD 群 2 例、50mg OD 群 8 例、75mg OD 群 5 例、25mg BID 群 1 例、50mg BID 群 6 例）、プラセボ群 1 例〕、全例が治験薬の投与を受けた。モリデュスタット併合群 10 例（45.5%）、プラセボ群 1 例（100.0%）の被験者が治験薬投与を完了した（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.1/49）。治験薬の投与を中止した被験者は、それぞれ 12 例（54.5%）及び 0 例であり、最も多い中止理由は治験実施計画書で規定した Hb に関する中止基準への該当でモリデュスタット併合群 11 例（50.0%）であった。なお、該当した Hb に関する中止基準の内訳は、「2 週間で 1g/dL を超える Hb 値の上昇による中止」は 7 例（31.8%）、「Hb 値高値（13.0g/dL 以上）による中止」は 3 例（13.6%）、「Hb 値低値（8.0g/dL 未満）による中止」は 1 例（4.5%）であった。有害事象により中止した被験者は認められなかった。

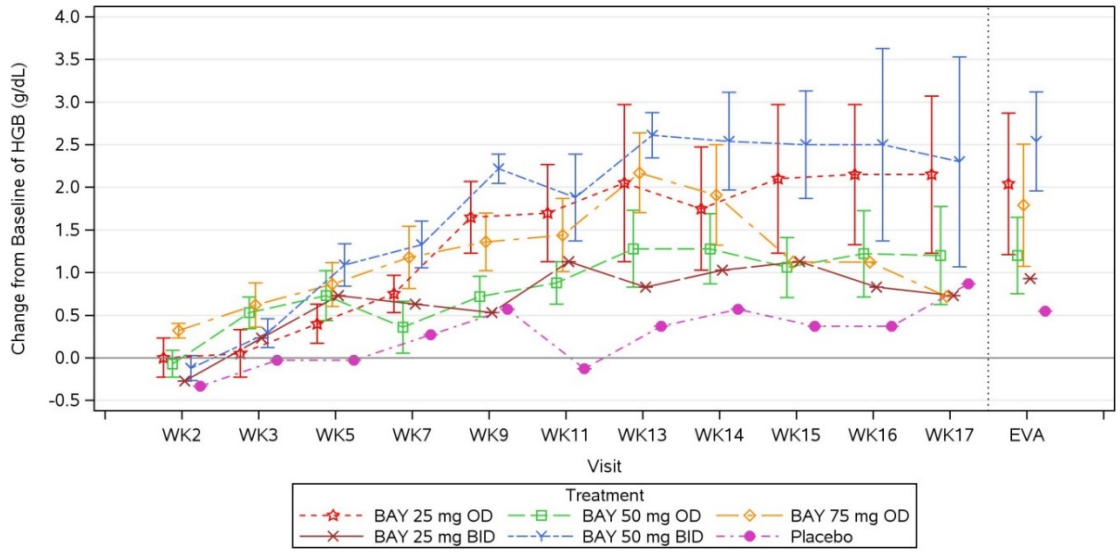
mITT における人口統計学的及びベースラインの特性はいずれの群もおおむね同様であった。日本人集団の平均年齢は、モリデュスタット併合群 70.5 歳、プラセボ群 67.0 歳であり、男性の割合はモリデュスタット併合群 54.5%で、プラセボ群の被験者は女性であった。また、Hb 値、eGFR、CKD の病因、割付けまでの CKD 罹病期間等のベースライン特性において全体集団と類似していたが、体重は全体集団と比べ低い傾向が認められた（体重の平均値、全体集団：71.10kg、日本人集団：59.02kg）（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.1/6、14.1/54）。

有効性主要評価項目である評価期間における平均 Hb 値（治験実施医療機関測定）のベースラインからの変化量（平均値）は、モリデュスタット 25mg OD 群では 2.04g/dL、50mg OD 群では 1.20g/dL、75mg OD 群では 1.79g/dL、25mg BID 群では 0.93g/dL、50mg BID 群では 2.54g/dL、プラセボ群では 0.55g/dL であり、全体集団と同様に、すべてのモリデュスタット群において Hb 値の上昇が認められ、プラセボ群ではほとんど変化がみられなかった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.2.1/20、図 2.7.6.26-5、図 2.7.6.26-6）。



Abbreviations: BAY=BAY 85-3934=molidustat; EVA=Mean at Evaluation Period; HGB=hemoglobin; BSL=Baseline;OC=Observed cases; SE=standard error
Baseline is defined as the average of all values prior to first study medication.
“WK X” is counted from the week of first medication as week 1.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Figure 14.2.1/21

図 2.7.6.26-5 Hb 値（平均値±SE）の推移（OC、mITT、日本人集団）



Abbreviations: BAY=BAY 85-3934=molidustat; EVA=Mean at Evaluation Period; HGB=hemoglobin; OC=Observed cases; SE=standard error
Baseline is defined as the average of all values prior to first study medication.
“WK X” is counted from the week of first medication as week 1.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Figure 14.2.1/23

図 2.7.6.26-6 Hb 値のベースラインからの変化量（平均値±SE）の推移（OC、mITT、日本人集団）

薬力学パラメータについては、日本人集団と全体集団の結果はおおむね同様であった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.4/2、Table 14.4/7）。

日本人集団においてみられたすべての TEAE、治験薬と関連のある TEAE 及び重篤な TEAE を付表 2.7.6.26.a.1-4、付表 2.7.6.26.a.1-5 及び付表 2.7.6.26.a.1-6 に示す。

日本人集団における TEAE はモリデュスタット併合群では 63.6%（14／22 例）に認められ、最も多く認められたものは、鼻咽頭炎（31.8%、7 例）であり、次いで挫傷（9.1%、2 例）であった。プラセボ群においては 1 例（100.0%、1／1 例）において心窩部不快感、軟便及び浮動性めまいが認められた。モリデュスタットの各用量群で TEAE の発現割合は 50.0%～100.0%であり、用量依存的な傾向は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.1/38）。

治験薬と関連のある TEAE はモリデュスタット併合群では 13.6%（3／22 例）に認められ、続発性副甲状腺機能亢進症、便秘及び血圧上昇（各 4.5%、1 例）であった。プラセボ群において治験薬と関連のある TEAE は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.1/41）。

重篤な TEAE はプラセボ群の 1 例（100.0%、1／1 例、浮動性めまい）のみに認められ、モリデュスタット併合群では認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.1/43）。中央判定委員会が判定した重篤な有害事象は、いずれの群でも認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.1/65）。

日本人集団における有効性及び安全性の結果は、全体集団と同様の傾向がみられ、日本人集団における忍容性は良好であった。

2.7.6.26.3 結論

評価期間における平均 Hb 値（治験実施医療機関測定）について、すべてのモリデュスタット群においてベースラインからの上昇が認められ、プラセボ群ではほとんど変化はみられなかった。投与回数の違い（1 日 1 回投与又は 1 日 2 回投与）による Hb 値の変化量の差異は認められなかった。モリデュスタットの血漿中トラフ濃度は、概して試験期間を通して安定し、用量とともに増加した。EPO 濃度については用量依存的な増加が認められ、モリデュスタットの作用機序が確認された。

すべてのモリデュスタット群において安全性及び忍容性は良好であり、プラセボ群と明らかな差異は認められなかった。重篤な TEAE のうち 2 例以上に認められたものは、モリデュスタット併合群では、不安定狭心症及び慢性腎臓病（各 2 例、2.0%）であり、CKD 患者で想定されるものであった。プラセボ群で 2 例以上に発現したものはなかった。エリスロポエチン製剤による治療のリスクとして知られている血栓塞栓事象に関しては、本試験はモリデュスタットの血栓塞栓事象に対する影響を特定するために計画された試験ではないものの、モリデュスタットと血栓塞栓事象の増加の関連を示唆するような結果は認められなかった。 なお、モリデュスタットの 75mg OD 群及び 50mg BID 群で中止した被験者の割合が高かったことから結果の解釈には注意を要する。

2.7.6.26.a 付録

2.7.6.26.a.1 付表 2

付表 2.7.6.26.a.1- 1 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF） 2

付表 2.7.6.26.a.1- 2 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF） 28

付表 2.7.6.26.a.1- 3 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF） 34

付表 2.7.6.26.a.1- 4 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、日本人集団） 42

付表 2.7.6.26.a.1- 5 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、日本人集団） 50

付表 2.7.6.26.a.1- 6 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、日本人集団） 52

2.7.6.26.a.1 付表

付表 2.7.6.26.a.1- 1 TEAE の発現例数及び発現割合 (SAF)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg OD N=19 (100%)	BAY 85-3934 50 mg OD N=21 (100%)	BAY 85-3934 75 mg OD N=22 (100%)	BAY 85-3934 25 mg BID N=19 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		13 (68.4%)	12 (57.1%)	15 (68.2%)	14 (73.7%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (5.3%)	0	1 (4.5%)	1 (5.3%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	1 (4.5%)	1 (5.3%)
Anaemia	貧血	1 (5.3%)	0	0	0
Leukopenia	白血球減少症	0	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	3 (15.8%)	1 (4.8%)	3 (13.6%)	3 (15.8%)
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	1 (4.5%)	1 (5.3%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	0	0	0
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0	1 (4.8%)	0	0
Cardiac failure	心不全	1 (5.3%)	0	0	0
Cardiac failure acute	急性心不全	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 50 mg BID N=20 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=101 (100%)	Placebo N=20 (100%)	Total N=121 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		13 (65.0%)	67 (66.3%)	16 (80.0%)	83 (68.6%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	3 (3.0%)	1 (5.0%)	4 (3.3%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	2 (2.0%)	0	2 (1.7%)
Anaemia	貧血	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Leukopenia	白血球減少症	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (10.0%)	12 (11.9%)	2 (10.0%)	14 (11.6%)
Angina unstable	不安定狭心症	0	2 (2.0%)	0	2 (1.7%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (5.0%)	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Cardiac failure	心不全	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Cardiac failure acute	急性心不全	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg OD N=19 (100%)	BAY 85-3934 50 mg OD N=21 (100%)	BAY 85-3934 75 mg OD N=22 (100%)	BAY 85-3934 25 mg BID N=19 (100%)
Cardiac disorders (cont'd)					
Cardiac failure chronic	慢性心不全	0	0	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (5.3%)	0	0	0
Extrasystoles	期外収縮	0	0	1 (4.5%)	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	0	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1 (5.3%)	0	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	0	0	1 (5.3%)
Tachycardia	頻脈	0	0	0	1 (5.3%)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	0	1 (4.5%)	0
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (5.3%)	0	0	0
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	0	0	0	0
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	0	0	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (5.3%)	0	0	0
Eye disorders	眼障害	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 50 mg BID N=20 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=101 (100%)	Placebo N=20 (100%)	Total N=121 (100%)
Cardiac disorders (cont'd)					
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1 (5.0%)	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Extrasystoles	期外収縮	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Tachycardia	頻脈	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (5.0%)	2 (2.0%)	4 (20.0%)	6 (5.0%)
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	1 (5.0%)	1 (1.0%)	3 (15.0%)	4 (3.3%)
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Eye disorders	眼障害	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg OD N=19 (100%)	BAY 85-3934 50 mg OD N=21 (100%)	BAY 85-3934 75 mg OD N=22 (100%)	BAY 85-3934 25 mg BID N=19 (100%)
Eye disorders (cont'd)					
Ocular hyperaemia	眼充血	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (31.6%)	3 (14.3%)	4 (18.2%)	2 (10.5%)
Constipation	便秘	2 (10.5%)	1 (4.8%)	2 (9.1%)	0
Diarrhoea	下痢	2 (10.5%)	2 (9.5%)	0	0
Nausea	悪心	0	1 (4.8%)	1 (4.5%)	0
Vomiting	嘔吐	2 (10.5%)	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (5.3%)	0	1 (4.5%)	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	1 (4.8%)	1 (4.5%)	0
Abdominal pain	腹痛	1 (5.3%)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	1 (4.8%)	0	0
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	0	0	0
Faeces soft	軟便	0	0	0	0
Flatulence	放屁	0	0	0	0
Gastric polyps	胃ポリープ	0	0	0	1 (5.3%)
Gastritis	胃炎	0	1 (4.8%)	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 50 mg BID N=20 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=101 (100%)	Placebo N=20 (100%)	Total N=121 (100%)
Eye disorders (cont'd)					
Ocular hyperaemia	眼充血	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (5.0%)	16 (15.8%)	6 (30.0%)	22 (18.2%)
Constipation	便秘	0	5 (5.0%)	1 (5.0%)	6 (5.0%)
Diarrhoea	下痢	0	4 (4.0%)	1 (5.0%)	5 (4.1%)
Nausea	悪心	0	2 (2.0%)	1 (5.0%)	3 (2.5%)
Vomiting	嘔吐	0	2 (2.0%)	1 (5.0%)	3 (2.5%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	2 (2.0%)	0	2 (1.7%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	2 (2.0%)	0	2 (1.7%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Faeces soft	軟便	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Flatulence	放屁	1 (5.0%)	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Gastric polyps	胃ポリープ	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Gastritis	胃炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg OD N=19 (100%)	BAY 85-3934 50 mg OD N=21 (100%)	BAY 85-3934 75 mg OD N=22 (100%)	BAY 85-3934 25 mg BID N=19 (100%)
Gastrointestinal disorders (cont'd)					
Gingival bleeding	歯肉出血	0	0	0	0
Mallory-Weiss syndrome	マロリー・ワイス症候群	0	0	0	0
Pancreatitis	膵炎	0	0	0	1 (5.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (10.5%)	2 (9.5%)	1 (4.5%)	2 (10.5%)
Oedema	浮腫	1 (5.3%)	0	0	1 (5.3%)
Asthenia	無力症	0	1 (4.8%)	0	0
Fatigue	疲労	0	2 (9.5%)	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	1 (5.3%)
Generalised oedema	全身性浮腫	0	0	1 (4.5%)	0
Pyrexia	発熱	1 (5.3%)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	0	2 (10.5%)
Biliary colic	胆道仙痛	0	0	0	1 (5.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 50 mg BID N=20 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=101 (100%)	Placebo N=20 (100%)	Total N=121 (100%)
Gastrointestinal disorders (cont'd)					
Gingival bleeding	歯肉出血	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Mallory-Weiss syndrome	マロリー・ワイス症候群	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Pancreatitis	膵炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (10.0%)	9 (8.9%)	2 (10.0%)	11 (9.1%)
Oedema	浮腫	2 (10.0%)	4 (4.0%)	0	4 (3.3%)
Asthenia	無力症	0	1 (1.0%)	1 (5.0%)	2 (1.7%)
Fatigue	疲労	0	2 (2.0%)	0	2 (1.7%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (1.0%)	1 (5.0%)	2 (1.7%)
Generalised oedema	全身性浮腫	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Pyrexia	発熱	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	2 (2.0%)	0	2 (1.7%)
Biliary colic	胆道仙痛	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg OD N=19 (100%)	BAY 85-3934 50 mg OD N=21 (100%)	BAY 85-3934 75 mg OD N=22 (100%)	BAY 85-3934 25 mg BID N=19 (100%)
Hepatobiliary disorders (cont'd)					
Cholecystitis	胆嚢炎	0	0	0	1 (5.3%)
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	0	0
Allergy to arthropod bite	節足動物咬傷アレルギー	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (15.8%)	4 (19.0%)	4 (18.2%)	1 (5.3%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (5.3%)	0	2 (9.1%)	1 (5.3%)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (5.3%)	2 (9.5%)	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	0	1 (4.5%)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	1 (4.5%)	0
Cystitis	膀胱炎	0	0	0	1 (5.3%)
Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	0	0	1 (4.5%)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	1 (4.5%)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 50 mg BID N=20 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=101 (100%)	Placebo N=20 (100%)	Total N=121 (100%)
Hepatobiliary disorders (cont'd)					
Cholecystitis	胆嚢炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (5.0%)	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Allergy to arthropod bite	節足動物咬傷アレルギー	1 (5.0%)	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5 (25.0%)	17 (16.8%)	8 (40.0%)	25 (20.7%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (15.0%)	7 (6.9%)	2 (10.0%)	9 (7.4%)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (5.0%)	4 (4.0%)	3 (15.0%)	7 (5.8%)
Bronchitis	気管支炎	0	1 (1.0%)	1 (5.0%)	2 (1.7%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (5.0%)	1 (1.0%)	1 (5.0%)	2 (1.7%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Cystitis	膀胱炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg OD N=19 (100%)	BAY 85-3934 50 mg OD N=21 (100%)	BAY 85-3934 75 mg OD N=22 (100%)	BAY 85-3934 25 mg BID N=19 (100%)
Infections and infestations (cont'd)					
Infected skin ulcer	感染性皮膚潰瘍	0	1 (4.8%)	0	0
Onychomycosis	爪真菌症	0	0	0	0
Periodontitis	歯周炎	0	1 (4.8%)	0	0
Post procedural infection	処置後感染	1 (5.3%)	0	0	0
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	1 (5.3%)	0	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	0	1 (4.8%)	0	0
Staphylococcal bacteraemia	ブドウ球菌性菌血症	0	0	1 (4.5%)	0
Urachal abscess	尿膜管膿瘍	0	0	1 (4.5%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (5.3%)	1 (4.8%)	1 (4.5%)	1 (5.3%)
Contusion	挫傷	0	0	1 (4.5%)	0
Accident	事故	0	0	0	0
Femur fracture	大腿骨骨折	1 (5.3%)	0	0	0
Foot fracture	足骨折	0	0	0	0
Foreign body in eye	眼内異物	0	1 (4.8%)	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 50 mg BID N=20 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=101 (100%)	Placebo N=20 (100%)	Total N=121 (100%)
Infections and infestations (cont'd)					
Infected skin ulcer	感染性皮膚潰瘍	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Onychomycosis	爪真菌症	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Periodontitis	歯周炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Post procedural infection	処置後感染	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Respiratory tract infection	気道感染	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Staphylococcal bacteraemia	ブドウ球菌性菌血症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Urachal abscess	尿膜管膿瘍	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (5.0%)	5 (5.0%)	1 (5.0%)	6 (5.0%)
Contusion	挫傷	1 (5.0%)	2 (2.0%)	0	2 (1.7%)
Accident	事故	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Femur fracture	大腿骨骨折	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Foot fracture	足骨折	1 (5.0%)	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Foreign body in eye	眼内異物	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg OD N=19 (100%)	BAY 85-3934 50 mg OD N=21 (100%)	BAY 85-3934 75 mg OD N=22 (100%)	BAY 85-3934 25 mg BID N=19 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications (cont'd)					
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	0	1 (5.3%)
Investigations	臨床検査	0	3 (14.3%)	2 (9.1%)	1 (5.3%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (4.8%)	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (4.8%)	1 (4.5%)	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	0	1 (4.5%)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	1 (4.8%)	0	0
Carotid bruit	頚動脈雑音	0	0	0	0
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	0	0	0	1 (5.3%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	0	1 (4.5%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 50 mg BID N=20 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=101 (100%)	Placebo N=20 (100%)	Total N=121 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications (cont'd)					
Rib fracture	肋骨骨折	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Investigations	臨床検査	1 (5.0%)	7 (6.9%)	3 (15.0%)	10 (8.3%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.0%)	1 (5.0%)	2 (1.7%)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	2 (2.0%)	0	2 (1.7%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (5.0%)	2 (2.0%)	0	2 (1.7%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (5.0%)	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Carotid bruit	頚動脈雑音	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg OD N=19 (100%)	BAY 85-3934 50 mg OD N=21 (100%)	BAY 85-3934 75 mg OD N=22 (100%)	BAY 85-3934 25 mg BID N=19 (100%)
Investigations (cont'd)					
Lipase increased	リパーゼ増加	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (10.5%)	5 (23.8%)	3 (13.6%)	2 (10.5%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (5.3%)	2 (9.5%)	0	0
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	0	1 (4.8%)	1 (4.5%)	0
Decreased appetite	食欲減退	1 (5.3%)	0	0	1 (5.3%)
Gout	痛風	0	0	1 (4.5%)	0
Hyperglycaemia	高血糖	0	1 (4.8%)	1 (4.5%)	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0	0	1 (5.3%)
Dehydration	脱水	0	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (4.8%)	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	1 (4.8%)	0	0
Iron deficiency	鉄欠乏	0	0	0	0
Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	0	1 (4.8%)	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 50 mg BID N=20 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=101 (100%)	Placebo N=20 (100%)	Total N=121 (100%)
Investigations (cont'd)					
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (5.0%)	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (5.0%)	13 (12.9%)	6 (30.0%)	19 (15.7%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (5.0%)	4 (4.0%)	3 (15.0%)	7 (5.8%)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	0	2 (2.0%)	2 (10.0%)	4 (3.3%)
Decreased appetite	食欲減退	0	2 (2.0%)	0	2 (1.7%)
Gout	痛風	0	1 (1.0%)	1 (5.0%)	2 (1.7%)
Hyperglycaemia	高血糖	0	2 (2.0%)	0	2 (1.7%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	1 (1.0%)	1 (5.0%)	2 (1.7%)
Dehydration	脱水	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Iron deficiency	鉄欠乏	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg OD N=19 (100%)	BAY 85-3934 50 mg OD N=21 (100%)	BAY 85-3934 75 mg OD N=22 (100%)	BAY 85-3934 25 mg BID N=19 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (10.5%)	2 (9.5%)	2 (9.1%)	2 (10.5%)
Back pain	背部痛	0	1 (4.8%)	1 (4.5%)	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	1 (4.5%)	0
Arthralgia	関節痛	1 (5.3%)	0	0	0
Chest wall mass	胸壁腫瘤	1 (5.3%)	0	0	0
Flank pain	側腹部痛	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (4.8%)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	0	1 (5.3%)
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	0	1 (5.3%)
Periarthritis	関節周囲炎	0	1 (4.8%)	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (5.3%)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 50 mg BID N=20 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=101 (100%)	Placebo N=20 (100%)	Total N=121 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	8 (7.9%)	2 (10.0%)	10 (8.3%)
Back pain	背部痛	0	2 (2.0%)	0	2 (1.7%)
Pain in extremity	四肢痛	0	1 (1.0%)	1 (5.0%)	2 (1.7%)
Arthralgia	関節痛	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Chest wall mass	胸壁腫瘤	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Flank pain	側腹部痛	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Osteoarthritis	変形性関節症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Periarthritis	関節周囲炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg OD N=19 (100%)	BAY 85-3934 50 mg OD N=21 (100%)	BAY 85-3934 75 mg OD N=22 (100%)	BAY 85-3934 25 mg BID N=19 (100%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (cont'd)					
Bladder transitional cell carcinoma	膀胱移行上皮癌	1 (5.3%)	0	0	0
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	1 (5.3%)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	1 (5.3%)	2 (9.5%)	3 (13.6%)	2 (10.5%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (5.3%)	0	2 (9.1%)	1 (5.3%)
Syncope	失神	0	0	0	1 (5.3%)
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	0	0	0	0
Cognitive disorder	認知障害	0	1 (4.8%)	0	0
Headache	頭痛	0	0	1 (4.5%)	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (4.8%)	0	0
Myoclonus	ミオクローヌス	0	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 50 mg BID N=20 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=101 (100%)	Placebo N=20 (100%)	Total N=121 (100%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (cont'd)					
Bladder transitional cell carcinoma	膀胱移行上皮癌	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (5.0%)	9 (8.9%)	6 (30.0%)	15 (12.4%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (5.0%)	5 (5.0%)	3 (15.0%)	8 (6.6%)
Syncope	失神	0	1 (1.0%)	1 (5.0%)	2 (1.7%)
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Cognitive disorder	認知障害	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Headache	頭痛	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Myoclonus	ミオクローヌス	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Sciatica	坐骨神経痛	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg OD N=19 (100%)	BAY 85-3934 50 mg OD N=21 (100%)	BAY 85-3934 75 mg OD N=22 (100%)	BAY 85-3934 25 mg BID N=19 (100%)
Psychiatric disorders (cont'd)					
Insomnia	不眠症	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	0	1 (5.3%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	0	0	0	1 (5.3%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (5.3%)
Nipple pain	乳頭痛	0	0	0	1 (5.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.3%)	1 (4.8%)	3 (13.6%)	1 (5.3%)
Cough	咳嗽	1 (5.3%)	1 (4.8%)	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	2 (9.1%)	0
Bronchospasm	気管支痙攣	0	0	1 (4.5%)	0
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	1 (5.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 50 mg BID N=20 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=101 (100%)	Placebo N=20 (100%)	Total N=121 (100%)
Psychiatric disorders (cont'd)					
Insomnia	不眠症	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (5.0%)	2 (2.0%)	2 (10.0%)	4 (3.3%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	1 (5.0%)	2 (2.0%)	2 (10.0%)	4 (3.3%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Nipple pain	乳頭痛	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.0%)	7 (6.9%)	0	7 (5.8%)
Cough	咳嗽	0	2 (2.0%)	0	2 (1.7%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	2 (2.0%)	0	2 (1.7%)
Bronchospasm	気管支痙攣	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Epistaxis	鼻出血	1 (5.0%)	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg OD N=19 (100%)	BAY 85-3934 50 mg OD N=21 (100%)	BAY 85-3934 75 mg OD N=22 (100%)	BAY 85-3934 25 mg BID N=19 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (10.5%)	2 (9.5%)	2 (9.1%)	2 (10.5%)
Pruritus	そう痒症	1 (5.3%)	0	2 (9.1%)	1 (5.3%)
Asteatosis	皮脂欠乏症	0	1 (4.8%)	0	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	0	0	0
Eczema	湿疹	0	1 (4.8%)	0	0
Onychoclasis	爪破損	1 (5.3%)	0	0	0
Rash	発疹	0	0	0	1 (5.3%)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (5.3%)	0	0	1 (5.3%)
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	0	0	0	1 (5.3%)
Cataract operation	白内障手術	1 (5.3%)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 50 mg BID N=20 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=101 (100%)	Placebo N=20 (100%)	Total N=121 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	8 (7.9%)	2 (10.0%)	10 (8.3%)
Pruritus	そう痒症	0	4 (4.0%)	0	4 (3.3%)
Asteatosis	皮脂欠乏症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Eczema	湿疹	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Onychoclasis	爪破損	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Rash	発疹	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	2 (2.0%)	0	2 (1.7%)
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Cataract operation	白内障手術	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg OD N=19 (100%)	BAY 85-3934 50 mg OD N=21 (100%)	BAY 85-3934 75 mg OD N=22 (100%)	BAY 85-3934 25 mg BID N=19 (100%)
Vascular disorders	血管障害	3 (15.8%)	1 (4.8%)	2 (9.1%)	3 (15.8%)
Hypertension	高血圧	3 (15.8%)	1 (4.8%)	2 (9.1%)	2 (10.5%)
Arterial occlusive disease	動脈閉塞性疾患	0	0	1 (4.5%)	0
Hypotension	低血圧	1 (5.3%)	0	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	0
Peripheral artery thrombosis	末梢動脈血栓症	0	0	0	1 (5.3%)
Peripheral venous disease	末梢静脈疾患	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 50 mg BID N=20 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=101 (100%)	Placebo N=20 (100%)	Total N=121 (100%)
Vascular disorders	血管障害	2 (10.0%)	11 (10.9%)	6 (30.0%)	17 (14.0%)
Hypertension	高血圧	2 (10.0%)	10 (9.9%)	5 (25.0%)	15 (12.4%)
Arterial occlusive disease	動脈閉塞性疾患	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Hypotension	低血圧	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Peripheral artery thrombosis	末梢動脈血栓症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Peripheral venous disease	末梢静脈疾患	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)

MedDRA Version 17.1 has been used for coding adverse events *(18.0 correctly)*. A subject with multiple adverse events within a system
organ class or preferred term is counted a single time for that system organ class or preferred term.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.1/4

付表 2.7.6.26.a.1- 2 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg OD N=19 (100%)	BAY 85-3934 50 mg OD N=21 (100%)	BAY 85-3934 75 mg OD N=22 (100%)	BAY 85-3934 25 mg BID N=19 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		2 (10.5%)	2 (9.5%)	5 (22.7%)	1 (5.3%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	1 (4.5%)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	1 (4.5%)	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	2 (9.1%)	0
Extrasystoles	期外収縮	0	0	1 (4.5%)	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	0	1 (4.5%)	0
Endocrine disorders	内分泌障害	0	0	0	0
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (10.5%)	0	1 (4.5%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 50 mg BID N=20 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=101 (100%)	Placebo N=20 (100%)	Total N=121 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		2 (10.0%)	12 (11.9%)	2 (10.0%)	14 (11.6%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	2 (2.0%)	0	2 (1.7%)
Extrasystoles	期外収縮	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (5.0%)	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	1 (5.0%)	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	3 (3.0%)	1 (5.0%)	4 (3.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg OD N=19 (100%)	BAY 85-3934 50 mg OD N=21 (100%)	BAY 85-3934 75 mg OD N=22 (100%)	BAY 85-3934 25 mg BID N=19 (100%)
Gastrointestinal disorders (cont'd)	便秘				
Constipation		1 (5.3%)	0	1 (4.5%)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	1 (4.5%)	0
Diarrhoea	下痢	1 (5.3%)	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	0	2 (9.5%)	1 (4.5%)	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	0	1 (4.5%)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (4.8%)	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (4.8%)	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 50 mg BID N=20 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=101 (100%)	Placebo N=20 (100%)	Total N=121 (100%)
Gastrointestinal disorders (cont'd)					
Constipation	便秘	0	2 (2.0%)	0	2 (1.7%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Diarrhoea	下痢	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Nausea	悪心	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Investigations	臨床検査	1 (5.0%)	4 (4.0%)	1 (5.0%)	5 (4.1%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (5.0%)	2 (2.0%)	0	2 (1.7%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (5.0%)	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (5.0%)	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg OD N=19 (100%)	BAY 85-3934 50 mg OD N=21 (100%)	BAY 85-3934 75 mg OD N=22 (100%)	BAY 85-3934 25 mg BID N=19 (100%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	2 (9.1%)	1 (5.3%)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	2 (9.1%)	1 (5.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (4.5%)	0
Pruritus	そう痒症	0	0	1 (4.5%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 50 mg BID N=20 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=101 (100%)	Placebo N=20 (100%)	Total N=121 (100%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	3 (3.0%)	0	3 (2.5%)
Dizziness	浮動性めまい	0	3 (3.0%)	0	3 (2.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Pruritus	そう痒症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)

MedDRA Version 17.1 has been used for coding adverse events *(18.0 correctly)*. A subject with multiple adverse events within a system
organ class or preferred term is counted a single time for that system organ class or preferred term.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.1/7

付表 2.7.6.26.a.1- 3 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg OD N=19 (100%)	BAY 85-3934 50 mg OD N=21 (100%)	BAY 85-3934 75 mg OD N=22 (100%)	BAY 85-3934 25 mg BID N=19 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		5 (26.3%)	1 (4.8%)	2 (9.1%)	5 (26.3%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (5.3%)	0	0	0
Anaemia	貧血	1 (5.3%)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	1 (5.3%)	0	1 (4.5%)	1 (5.3%)
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	1 (4.5%)	1 (5.3%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	0	0	0
Cardiac failure acute	急性心不全	0	0	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (5.3%)	0	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	0	1 (5.3%)
Gastric polyps	胃ポリープ	0	0	0	1 (5.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 50 mg BID N=20 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=101 (100%)	Placebo N=20 (100%)	Total N=121 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		1 (5.0%)	14 (13.9%)	5 (25.0%)	19 (15.7%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Anaemia	貧血	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (5.0%)	4 (4.0%)	2 (10.0%)	6 (5.0%)
Angina unstable	不安定狭心症	0	2 (2.0%)	0	2 (1.7%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (5.0%)	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Cardiac failure acute	急性心不全	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (1.0%)	1 (5.0%)	2 (1.7%)
Gastric polyps	胃ポリープ	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg OD N=19 (100%)	BAY 85-3934 50 mg OD N=21 (100%)	BAY 85-3934 75 mg OD N=22 (100%)	BAY 85-3934 25 mg BID N=19 (100%)
Gastrointestinal disorders (cont'd)	マロリー・ワイス症				
Mallory-Weiss syndrome	候群	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	0	1 (5.3%)
Cholecystitis	胆嚢炎	0	0	0	1 (5.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (5.3%)	1 (4.8%)	1 (4.5%)	0
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	1 (5.3%)	0	0	0
Staphylococcal bacteraemia	ブドウ球菌性菌血症	0	0	1 (4.5%)	0
Urachal abscess	尿膜管膿瘍	0	0	1 (4.5%)	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (4.8%)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (5.3%)	0	0	0
Femur fracture	大腿骨骨折	1 (5.3%)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 50 mg BID N=20 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=101 (100%)	Placebo N=20 (100%)	Total N=121 (100%)
Gastrointestinal disorders (cont'd)					
Mallory-Weiss syndrome	マロリー・ワイス症候群	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Cholecystitis	胆嚢炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	3 (3.0%)	0	3 (2.5%)
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Staphylococcal bacteraemia	ブドウ球菌性菌血症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Urachal abscess	尿膜管膿瘍	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Femur fracture	大腿骨骨折	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg OD N=19 (100%)	BAY 85-3934 50 mg OD N=21 (100%)	BAY 85-3934 75 mg OD N=22 (100%)	BAY 85-3934 25 mg BID N=19 (100%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (5.3%)	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	1 (5.3%)	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0
Flank pain	側腹部痛	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (5.3%)	0	0	0
Bladder transitional cell carcinoma	膀胱移行上皮癌	1 (5.3%)	0	0	0
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	1 (5.3%)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 50 mg BID N=20 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=101 (100%)	Placebo N=20 (100%)	Total N=121 (100%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (1.0%)	1 (5.0%)	2 (1.7%)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Flank pain	側腹部痛	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Bladder transitional cell carcinoma	膀胱移行上皮癌	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg OD N=19 (100%)	BAY 85-3934 50 mg OD N=21 (100%)	BAY 85-3934 75 mg OD N=22 (100%)	BAY 85-3934 25 mg BID N=19 (100%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	0	1 (5.3%)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0
Syncope	失神	0	0	0	1 (5.3%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	0	1 (5.3%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	0	0	0	1 (5.3%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	0	0	1 (5.3%)
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	0	0	0	1 (5.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 50 mg BID N=20 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=101 (100%)	Placebo N=20 (100%)	Total N=121 (100%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (1.0%)	1 (5.0%)	2 (1.7%)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	1 (5.0%)	1 (0.8%)
Syncope	失神	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (5.0%)	2 (2.0%)	0	2 (1.7%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	1 (5.0%)	2 (2.0%)	0	2 (1.7%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)

MedDRA Version 17.1 has been used for coding adverse events *(18.0 correctly)*. A subject with multiple adverse events within a system
organ class or preferred term is counted a single time for that system organ class or preferred term.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.1/9

付表 2.7.6.26.a.1- 4 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、日本人集団）

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg OD N=2 (100%)	BAY 85-3934 50 mg OD N=8 (100%)	BAY 85-3934 75 mg OD N=5 (100%)	BAY 85-3934 25 mg BID N=1 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		1 (50.0%)	4 (50.0%)	3 (60.0%)	1 (100.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	0	0
Cardiac failure chronic	慢性心不全	0	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	0	0	0	0
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (50.0%)	0	0	0
Constipation	便秘	1 (50.0%)	0	0	0
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	0	0	0
Faeces soft	軟便	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (50.0%)	1 (12.5%)	2 (40.0%)	1 (100.0%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 50 mg BID N=6 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=22 (100%)	Placebo N=1 (100%)	Total N=23 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		5 (83.3%)	14 (63.6%)	1 (100.0%)	15 (65.2%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (16.7%)	1 (4.5%)	0	1 (4.3%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1 (16.7%)	1 (4.5%)	0	1 (4.3%)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (16.7%)	1 (4.5%)	0	1 (4.3%)
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	1 (16.7%)	1 (4.5%)	0	1 (4.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (4.5%)	1 (100.0%)	2 (8.7%)
Constipation	便秘	0	1 (4.5%)	0	1 (4.3%)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	0	1 (100.0%)	1 (4.3%)
Faeces soft	軟便	0	0	1 (100.0%)	1 (4.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (50.0%)	8 (36.4%)	0	8 (34.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg OD N=2 (100%)	BAY 85-3934 50 mg OD N=8 (100%)	BAY 85-3934 75 mg OD N=5 (100%)	BAY 85-3934 25 mg BID N=1 (100%)
Infections and infestations (cont'd)					
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (50.0%)	0	2 (40.0%)	1 (100.0%)
Cystitis	膀胱炎	0	0	0	1 (100.0%)
Periodontitis	歯周炎	0	1 (12.5%)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (12.5%)	1 (20.0%)	0
Contusion	挫傷	0	0	1 (20.0%)	0
Foot fracture	足骨折	0	0	0	0
Foreign body in eye	眼内異物	0	1 (12.5%)	0	0
Investigations	臨床検査	0	2 (25.0%)	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	1 (12.5%)	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (12.5%)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	1 (20.0%)	1 (100.0%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 50 mg BID N=6 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=22 (100%)	Placebo N=1 (100%)	Total N=23 (100%)
Infections and infestations (cont'd)					
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (50.0%)	7 (31.8%)	0	7 (30.4%)
Cystitis	膀胱炎	0	1 (4.5%)	0	1 (4.3%)
Periodontitis	歯周炎	0	1 (4.5%)	0	1 (4.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7%)	3 (13.6%)	0	3 (13.0%)
Contusion	挫傷	1 (16.7%)	2 (9.1%)	0	2 (8.7%)
Foot fracture	足骨折	1 (16.7%)	1 (4.5%)	0	1 (4.3%)
Foreign body in eye	眼内異物	0	1 (4.5%)	0	1 (4.3%)
Investigations	臨床検査	0	2 (9.1%)	0	2 (8.7%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	1 (4.5%)	0	1 (4.3%)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (4.5%)	0	1 (4.3%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	2 (9.1%)	0	2 (8.7%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg OD N=2 (100%)	BAY 85-3934 50 mg OD N=8 (100%)	BAY 85-3934 75 mg OD N=5 (100%)	BAY 85-3934 25 mg BID N=1 (100%)
Metabolism and nutrition disorders (cont'd)					
Hyperglycaemia	高血糖	0	0	1 (20.0%)	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0	0	1 (100.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (12.5%)	1 (20.0%)	0
Back pain	背部痛	0	0	1 (20.0%)	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (12.5%)	0	0
Periarthritis	関節周囲炎	0	1 (12.5%)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	2 (25.0%)	0	0
Asteatosis	皮脂欠乏症	0	1 (12.5%)	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 50 mg BID N=6 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=22 (100%)	Placebo N=1 (100%)	Total N=23 (100%)
Metabolism and nutrition disorders (cont'd)					
Hyperglycaemia	高血糖	0	1 (4.5%)	0	1 (4.3%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	1 (4.5%)	0	1 (4.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	2 (9.1%)	0	2 (8.7%)
Back pain	背部痛	0	1 (4.5%)	0	1 (4.3%)
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (4.5%)	0	1 (4.3%)
Periarthritis	関節周囲炎	0	1 (4.5%)	0	1 (4.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	1 (100.0%)	1 (4.3%)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	1 (100.0%)	1 (4.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	2 (9.1%)	0	2 (8.7%)
Asteatosis	皮脂欠乏症	0	1 (4.5%)	0	1 (4.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg OD N=2 (100%)	BAY 85-3934 50 mg OD N=8 (100%)	BAY 85-3934 75 mg OD N=5 (100%)	BAY 85-3934 25 mg BID N=1 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders (cont'd)					
Eczema	湿疹	0	1 (12.5%)	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 50 mg BID N=6 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=22 (100%)	Placebo N=1 (100%)	Total N=23 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders (cont'd)					
Eczema	湿疹	0	1 (4.5%)	0	1 (4.3%)

MedDRA Version 17.1 has been used for coding adverse events *(18.0 correctly)*. A subject with multiple adverse events within a system
organ class or preferred term is counted a single time for that system organ class or preferred term.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.1/38

付表 2.7.6.26.a.1- 5 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、日本人集団）

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg OD N=2 (100%)	BAY 85-3934 50 mg OD N=8 (100%)	BAY 85-3934 75 mg OD N=5 (100%)	BAY 85-3934 25 mg BID N=1 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		1 (50.0%)	1 (12.5%)	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	0	0	0	0
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (50.0%)	0	0	0
Constipation	便秘	1 (50.0%)	0	0	0
Investigations	臨床検査	0	1 (12.5%)	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (12.5%)	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 50 mg BID N=6 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=22 (100%)	Placebo N=1 (100%)	Total N=23 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		1 (16.7%)	3 (13.6%)	0	3 (13.0%)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (16.7%)	1 (4.5%)	0	1 (4.3%)
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	1 (16.7%)	1 (4.5%)	0	1 (4.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (4.5%)	0	1 (4.3%)
Constipation	便秘	0	1 (4.5%)	0	1 (4.3%)
Investigations	臨床検査	0	1 (4.5%)	0	1 (4.3%)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (4.5%)	0	1 (4.3%)

MedDRA Version 17.1 has been used for coding adverse events *(18.0 correctly)*. A subject with multiple adverse events within a system
organ class or preferred term is counted a single time for that system organ class or preferred term.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.1/41

付表 2.7.6.26.a.1- 6 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、日本人集団）

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg OD N=2 (100%)	BAY 85-3934 50 mg OD N=8 (100%)	BAY 85-3934 75 mg OD N=5 (100%)	BAY 85-3934 25 mg BID N=1 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 50 mg BID N=6 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=22 (100%)	Placebo N=1 (100%)	Total N=23 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		0	0	1 (100.0%)	1 (4.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	1 (100.0%)	1 (4.3%)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	1 (100.0%)	1 (4.3%)

MedDRA Version 17.1 has been used for coding adverse events *(18.0 correctly)*. A subject with multiple adverse events within a system
organ class or preferred term is counted a single time for that system organ class or preferred term.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38680/Table 14.3.1/43

2.7.6.27 【国際共同試験】透析治療及び赤血球造血刺激因子製剤治療を受けている慢性腎臓病に伴う貧血を有する患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験 16208（報告書番号 PH-39007）

参照項目：5.3.5.1.2 PH-39007

2.7.6.27.1 試験計画の概要

試験の標題：

米国及び日本における、透析治療及び赤血球造血刺激因子製剤治療を受けている慢性腎臓病に伴う貧血を有する患者を対象とした経口モリデュスタットの有効性及び安全性をエポエチン　アルファ／ベータと比較する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間、第Ⅱ相試験

実施医療機関：35 施設（米国、日本）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅱ相
最初の被験者の組入れ日：2013 年 10 月 28 日 最後の被験者の完了日：　2015 年 12 月 15 日	

目的：

主要目的

モリデュスタットを 16 週間の用量漸増減投与した際の有効性をエポエチン　アルファ／ベータと比較し評価する。評価は、治験薬投与の最後の 4 週間（評価期間）のヘモグロビン（Hb）値を測定して実施する。

副次目的

- 用量漸増減で 16 週間投与した場合のモリデュスタットの安全性及び忍容性をエポエチン　アルファ／ベータと比較し評価する。
- 用量漸増減で 16 週間投与した場合のモリデュスタットの薬力学を評価する。
- 用量漸増減で 16 週間投与した場合のモリデュスタット及びその代謝物である M-1 の薬物動態を評価する。

探索的目的

鉄代謝のパラメータ、腎臓病の探索的バイオマーカー及び患者報告アウトカムのベースラインからの変化を評価する。

試験方法：

本試験は、透析治療を受けている慢性腎臓病（CKD）に伴う貧血を有する患者を対象として、エポエチン　アルファ／ベータとモリデュスタットの有効性、安全性及び忍容性を比較検討する多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間、第Ⅱ相試験である。

本試験は、エポエチン　アルファ又はエポエチン　ベータの投与（無作為化前の 8 週間で、週あたりの最大処方用量からの変化が 50%未満[i]で投与頻度が不変）を受けている透析患者を対象とした。

来院 1〔治験薬初回投与日（第 1 日）、ベースライン来院〕において、被験者をモリデュスタット

[i]治験実施計画書改訂 2 で 25%以下から 50%未満に変更

の開始用量1日1回 25、50、75又は150mg群、あるいは組入れ時のエポエチン　アルファ／ベータの用量を開始用量として継続投与する群のいずれかに無作為割付けした[ii]。無作為割付けは、脳卒中、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、深部静脈血栓症などの血栓塞栓事象（ただし血液透析血管アクセスの事象、すなわち動静脈瘻及び動静脈グラフト事象を除く）の既往の有無及びエポエチンアルファ／ベータへの低反応性（総用量260IU/kg/週以上）の有無を層別因子として行った。

開始用量は4週間投与することとした。この4週間で、Hb値は来院2（第8日）、来院3（第15日、安全性／任意の用量調節来院）及び来院4（第22日）で測定した。来院3（第15日）でHb値から用量の減量が必要と認めた場合はモリデュスタットの用量を減量することができるが、その後の2週間は被験者の安全性確保のために必要な場合を除き、用量変更はしないこととした。

治験薬投与開始4週以降の用量漸増減期には、4週間間隔で指定された用量調節来院時（来院5、7及び9：第29、57及び85日）にモリデュスタット又はエポエチン　アルファ／ベータの用量を、被験者のHb値及び前回の用量への忍容性を考慮して個々に決定した。治験責任（分担）医師は、音声／Web応答システム（IxRS）を介して、モリデュスタット又はエポエチン　アルファ／ベータ（各国の添付文書に準拠）を維持、漸増、漸減又は投与中断した。例外として、治験責任（分担）医師は臨床的判断を優先して用量調節できることとした。被験者は10.0g/dL以上11.0g/dL以下のHb値を達成、維持することを目的として指示された用量で、用量調節来院後の4週間投与を受けた。

用量調節来院から2週間後の来院（来院6及び来院8：第43日及び第71日）で各被験者のHb値を治験実施医療機関で測定した。被験者の安全確保に必要な場合を除き、モリデュスタット及びエポエチン　アルファ／ベータの用量変更は用量調節来院時にのみ可能とした。

評価期間は、16週間投与の最後の4週間（来院10～13：第92～113日）と定義した。評価期間中は有効性評価のためにHb値（治験実施医療機関測定）を毎週測定した。

緊急治療が必要な被験者は治験薬の投与を中止することとした。緊急治療は、赤血球を含む輸血、瀉血療法（Hb値が14.0g/dLを超えた場合）又はESA（ダルベポエチン、エポエチン　アルファ／ベータなど）の投与とした。

モリデュスタットの投与を受けた被験者について、薬物動態及び薬力学的作用〔エリスロポエチン（EPO）濃度の評価〕の解析のため、来院1から投与終了来院まで少数回採血を行い、治験薬投与から約1～3時間後、6～12時間後及びトラフ値を測定した。

16週目の治験薬投与終了（EOT）時に、被験者は8週間の追跡調査期間に入るか、又は、適格性を有する被験者は長期継続試験（試験16209）に登録することができた。

試験デザインの概観は、図 2.7.6.27-1に示す。

試験スケジュールは5.3.5.1.2 PH-39007/Table 7-5及び7－6を参照。

試験16209については、2.7.6.29に示す。

被験薬：
モリデュスタット5mg錠、25mg錠及び75mg錠
用法・用量

モリデュスタット開始用量25mg（25mg錠×1）、50mg（25mg錠×2）、75mg（75mg錠×1）又は150mg（75mg錠×2）を1日1回経口投与し、予定された用量調節来院時にIxRSを介して用量を漸増減した。調節後の用量範囲は、開始用量25mg群では15mg（5mg×3錠）、25mg、50mg及び75mg、開始用量50mg群では15mg、25mg、50mg、75mg、100mg（25mg錠×4）及び150mg、開始用量150mg群では50mg、75mg、100mg、150mg及び200mg（75mg錠×2＋25mg錠×2）とした。用量調節

[ii]治験実施計画書改訂4で150mg群を追加し、割付け比を1：1：1：1から1：1：1：6：1に変更

は、被験者の Hb 値及び前回の用量への忍容性に基づいて、以下のように設定した。

用量減量

- Hb 値が目標範囲の上限閾値（11.2g/dL）を上回る場合、1 段階下の用量に減量
- Hb 値の上昇が過剰な場合（すなわち、2 週間で 1.0g/dL を超える、又は 4 週間で 2.0g/dL を超える）、1 段階下の用量に減量

用量増量

- Hb 値が目標範囲の下限閾値（9.7g/dL）を下回る場合、1 段階上の用量に増量
  （開始用量 150mg 群のみが最高用量である 200mg に増量できる）

用量維持

- Hb 値が目標範囲（9.7g/dL 以上 11.2g/dL 以下）内で、Hb 値の上昇が過剰でない場合、同じ用量を維持

被験者が初めてモリデュスタット75mg以上に増量した場合、透析終了後 1時間以内の 安全性観察並びに心拍数及び血圧測定のため、透析ユニットにおいて初回投与を行った。また、初めてモリデュスタット200mgに増量した場合、安全性の確認のため、初回投与日に24時間自由行動下血圧モニタリング（ABPM）を実施した。更に、初回投与日とその次の透析の日において、透析開始前（治験薬服薬前）、透析開始30分後、透析終了予定30分前及び透析終了後1時間以内に被験者の血圧と心拍数を測定した。

投与期間

16 週間

対照薬：

エポエチン　アルファ／ベータ

用法・用量

エポエチン　アルファ／ベータを各被験者の組入れ前の投与方法に従って静脈内投与（IV）又は皮下投与（SC）を開始した。予定された用量調節来院日に IxRS を介して各国の添付文書に従い用量を漸増減した。用量の漸増減は被験者の Hb 値及び前回の用量への忍容性に基づいて設定した。エポエチン　アルファは米国及び日本で使用し、エポエチン　ベータは日本でのみ使用した。

投与期間

16 週間

選択・除外基準：

主な選択基準

- 男女を問わず、18 歳以上で、スクリーニング時に CKD に関連する貧血を有するもの
- 透析を受けているもの（無作為化前 3 ヵ月以上同じ透析方法で定期的に長期に血液透析を受けているものと定義）
- 動静脈シャント、人工血管、長期カテーテル、又は長期トンネル型カテーテルを透析用の血管アクセスとしているもの
- 静脈内又は皮下投与でエポエチン　アルファ（米国又は日本）又はエポエチン　ベータ（日本）による治療を受けていて、投与量が安定しているもの（無作為化前 8 週間以内の週あたりの最大処方量からの変化が 50%未満[iii]で、投与頻度に変更がないと定義）
- 少なくとも片側の腎臓を有するもの
- スクリーニング時の平均 Hb 値が 9.0g/dL 以上 11.5g/dL 以下[iv]のもの〔4 週間のスクリーニング期間中に治験実施医療機関測定のすべての Hb 値の平均値（2 日以上の間隔をあけて少なくとも 2 回の測定を行う）であること、かつ測定されたいずれの Hb 値も 9.0g/dL 未満あるいは 12.0g/dL を超えないこと、かつすべての測定値は同一の治験実施医療機関で測定すること、かつ Hb 値の最小値と最大値との差が 1.2g/dL 以下であること〕。Hb 値の選択基準を満たさなかった患者の再スクリーニングは、初回スクリーニング後 1 回のみ認められた。なお、Hb 値は 5～7 日間の間隔で測定することとし、最小間隔は 2 日間とした。少なくとも 1 回の測定は無作為化前 10 日以内に実施した。
- スクリーニング時、血清フェリチン濃度が 100μg/L 以上、又はトランスフェリン飽和度が 20%以上のもの
- 葉酸及びビタミン B12 の値が基準値下限を超えているもの。サプリメントの使用は許可される。葉酸及びビタミン B12 の選択基準を満たさなかった患者の再スクリーニングは、初回スクリーニング後 1 回のみ認められた。
- スクリーニング時のドライウエイトが 45kg 以上 125kg 以下のもの

主な除外基準

- 顕性消化管出血のような重大な急性又は慢性出血を有するもの
- 活動性の溶血が認められるもの又は溶血症候群と診断されたもの
- 骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫、骨髄線維症、又は赤芽球癆の既往歴があるもの
- ヘモジデローシス又はヘモクロマトーシスの既往歴があるもの
- 遺伝性異常ヘモグロビン症（貧血の主な原因となる以下の疾患を含むが、これらに限定されない：鎌状赤血球症、ベータサラセミア及び重症型サラセミアなど）のもの
- 侵襲的治療（例：眼内注射又はレーザー光凝固術）を必要とする新生血管加齢黄斑変性症又は糖尿病性増殖性網膜症などの増殖性の脈絡膜又は網膜疾患を有するもの
- 赤血球形成に影響を及ぼす可能性がある慢性炎症性疾患（例：全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、セリアック病）を有するもの
- 癌の既往又は現病歴があるもの、ただし上皮内子宮頸癌、治療済みの基底細胞癌、表在性膀胱腫瘍（Ta、Tis 及び T1）、又は根治から無作為割付けまでに 3 年を経過した癌を除く
- 同種移植（同種腎移植を含む）を受けて免疫抑制療法剤治療を受けているもの、又は次の 16

[iii] 治験実施計画書改訂 2 で 25%以下から 50%未満に変更

[iv] 治験実施計画書改訂 2 で「10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下」から「9.0g/dL 以上 11.5g/dL 以下」に変更

週間以内に腎移植を予定しているもの（待機リストに載っていても除外の対象とならない）

- 無作為化前の 8 週間以内にエポエチン　アルファ又はエポエチン　ベータ以外の ESA 治療を受けたもの
- 無作為化前 8 週間以内に免疫又は骨髄抑制を来しうる治療を受けたことがあるもの
- 無作為化前 7 日以内に、UDP グルクロン酸転移酵素 1A1（UGT1A1）阻害剤の投与を受けたもの
- 無作為化前 8 週間以内に赤血球輸血を受けたもの
- 最初のスクリーニング来院から過去 6 ヵ月間以内に心（脳）血管事象（例：不安定狭心症、心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血性発作、深部静脈血栓症、肺塞栓症）の既往歴があるもの
- 重度の肝機能不全〔基準値上限の 3 倍を超えるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、2mg/dL を超える総ビリルビン、又は Child Pugh 分類の B 又は C〕又は治験責任（分担）医師が活動性の肝炎を有すると判断するもの

有効性の評価項目：

主要評価項目

評価期間中（治験薬投与期間の最後の4週間）における治験実施医療機関測定の平均Hb値のベースラインからの変化量

副次評価項目

- 評価期間中のレスポンダーの割合：基準1（以下の3つの条件すべてを満たす）
  - 評価期間中の平均 Hb 値が目標範囲 10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下である（有効性の評価には、被験者が予定されている 4 つの Hb 値のうち少なくとも 2 つが測定されていることを必須とした）
  - 評価期間中に、50%以上の Hb 値が目標範囲 10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下である
  - 治験薬投与期間中に赤血球輸血を受けていない

  注：各来院日に2回以上治験実施医療機関測定のHb値を測定する必要はない。
- 評価期間中のレスポンダーの割合：基準2（以下の3つの条件すべてを満たす）
  - 評価期間中の平均 Hb 値が目標範囲 9.5g/dL 以上 11.5g/dL 以下である（有効性の評価には被験者が予定されている 4 つの Hb 値のうち少なくとも 2 つが測定されていることを必須とした）
  - 評価期間中に、50%以上の Hb 値が目標範囲 9.5g/dL 以上 11.5g/dL 以下である
  - 治験薬投与期間中に赤血球輸血を受けていない
- 治験薬投与期間中にHb値が目標範囲（10.0g/dL以上11.0g/dL以下）を達成した日数及び割合（目標Hb値を達成した日数／治験薬投与日数）
- 治験薬投与期間中にHb値が目標範囲（9.5g/dL以上11.5g/dL以下）を達成した日数及び割合（目標Hb値を達成した日数／治験薬投与日数）
- 治験薬投与期間中のHb値のベースラインからの変化
- 評価期間中に以下に該当した被験者数及びその割合
  - 50%以上の Hb 値が下限値 10.0g/dL を下回る
  - 平均 Hb 値が下限値 10.0g/dL を下回る
  - 50%以上の Hb 値が上限値 11.0g/dL を上回る
  - 平均 Hb 値が上限値 11.0g/dL を上回る
- 評価期間中に以下に該当した被験者数とその割合

- 50%以上のHb値が下限値9.5g/dLを下回る
- 平均Hb値が下限値9.5g/dLを下回る
- 50%以上のHb値が上限値11.5g/dLを上回る
- 平均Hb値が上限値11.5g/dLを上回る

- Hb値が13.0g/dLを超える、又は過剰な上昇が認められた被験者数と割合
- 治験薬の投与期間
- 治験薬の減量を要した被験者数及び割合
- 治験薬の増量を要した被験者数及び割合

薬物動態及び薬力学的作用の評価項目：

薬物動態：モリデュスタット及び代謝物M-1（N-グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度

薬力学的作用：エリスロポエチン（EPO）、網状赤血球数、赤血球数、ヘマトクリット及び中央検査機関測定のHb値

安全性の評価項目：

重篤な有害事象を含む有害事象、中央判定委員会が判定した重篤な有害事象〔死亡、及び次の事象による重篤な有害事象：高度の不整脈、血栓塞栓事象（血液透析の血管アクセス事象、すなわち動静脈シャント及び動静脈グラフトの事象は除く）、失神、症候性低血圧及び心不全〕、特に注目すべき事象（肝機能検査値異常及び入院を含む肝機能関連の有害事象）、心拍数（HR）、血圧（BP）、12誘導心電図（ECG）、ABPM[V]、臨床検査

中央判定委員が判定した重篤な有害事象は、独立した医学専門家で構成される中央判定委員会（CAC）により中央判定マニュアル（5.3.5.1.2 PH-39007/Section 16.1.4）に従って盲検下で判定を受けた。

探索的評価項目：

患者報告アウトカム〔Euro Quality of Life Five Dimensions（EQ-5D）、Treatment Satisfaction for Medication（TSQM）〕、鉄代謝パラメータ、腎機能及び腎機能低下に関するバイオマーカー

被験者数：

目標被験者数：188例

モリデュスタットの開始用量25mg：41例

モリデュスタットの開始用量50mg：41例

モリデュスタットの開始用量75mg：41例

モリデュスタットの開始用量150mg：24例

エポエチン　アルファ又はエポエチン　ベータ：41例

設定根拠：

被験者数は、エポエチン　ベータペゴル及びダルベポエチンを含む過去の第Ⅱ相試験を参考に、実施可能性を考慮して設定し、統計学的考察には基づいていない。

解析方法：

[V]治験実施計画書改訂4の後に試験に組入れられた被験者40例及び200mgへ用量漸増された被験者の初回投与日に実施

解析対象集団

- Modified intent-to-treat 解析対象集団（mITT）：無作為割付けされ、少なくとも 1 回治験薬を投与され、少なくとも 1 つのベースライン後の有効性評価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 回治験薬を投与されたすべての無作為割付けされた被験者
- 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：mITT のうち、評価期間中に少なくとも 2 つの Hb 値を有し、治験実施計画書からの重大な逸脱なく予定どおりに試験を完了した被験者
- 薬物動態解析対象集団（PKS）：モリデュスタット群に無作為割付けされ少なくとも 1 つの評価可能な PK の測定値を有するすべての被験者
- 薬力学解析対象集団（PDS）：モリデュスタット群に無作為割付けされ少なくとも 1 つの評価可能な PD の測定値を有するすべての被験者

有効性の解析

有効性の解析には、mITT 及び PPS を使用した。有効性の主要評価項目〔評価期間中における平均 Hb 値（治験実施医療機関測定）のベースラインからの変化量〕について、投与群ごとに要約統計量及び両側 95%信頼区間（CI）を算出した。ベースラインは、治験薬投与前のすべての Hb 値の平均値とした。各評価時期の Hb 値及びベースラインからの変化量の要約統計量も示した。

Hb 値の要約には、治験実施医療機関の Hb 値を主要評価として使用した。中央検査機関の Hb 値は補足的に要約した。

副次評価項目の解析では要約統計量を算出した。

本試験の解析は記述的であり、検証的な解析は行わなかった。

安全性の解析

安全性の解析には、SAF を使用した。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は初回の治験薬投与から EOT 来院後 3 日目までに発現した有害事象と定義した。有害事象及び TEAE は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.1 の基本語及び器官別大分類を用いてコード化し、集計した。重症度について軽度、中等度及び高度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

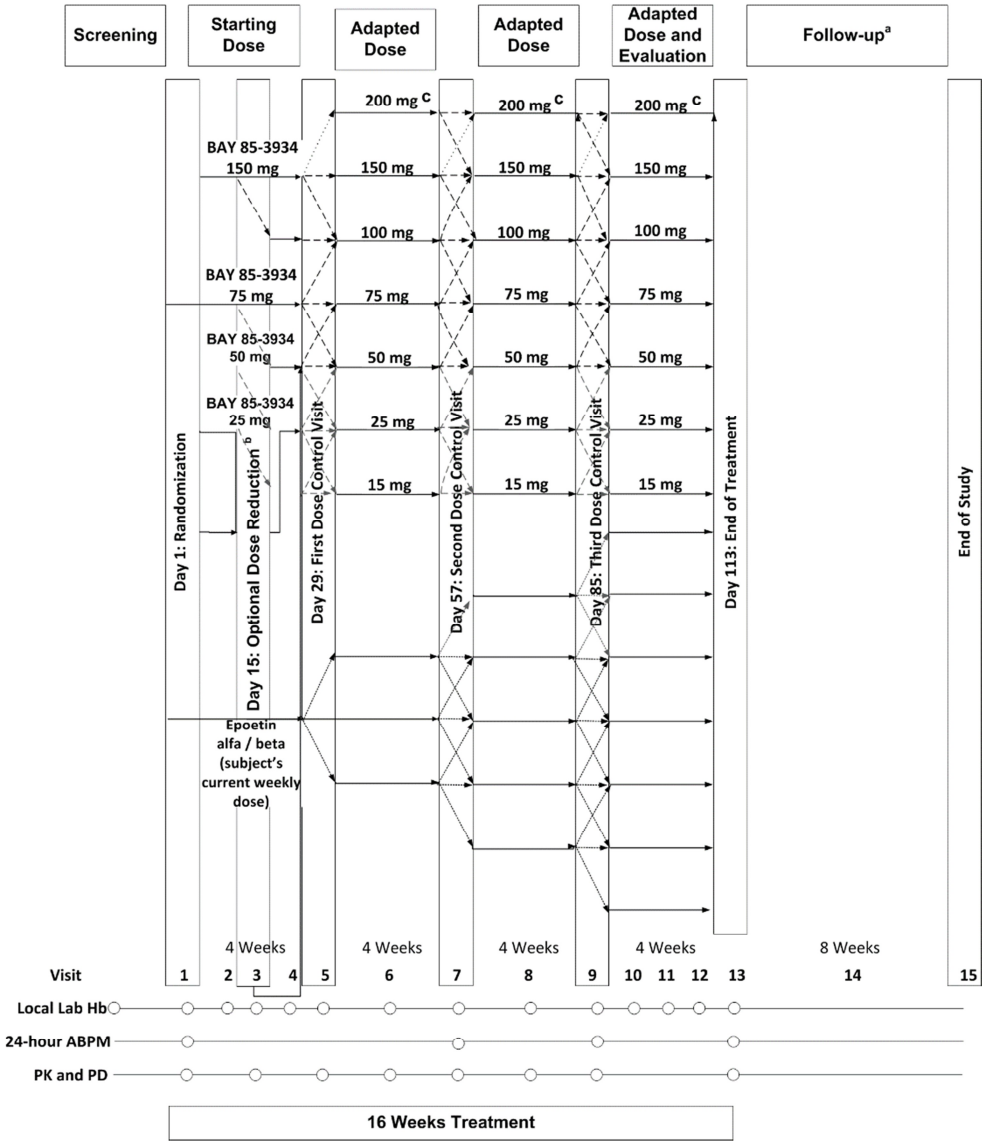
安全性の評価項目は記述的に要約した。

薬物動態及び薬力学的作用の解析

薬物動態学的評価及び薬力学的評価には、それぞれ PKS 及び PDS を使用した。実際の投与量ごとにモリデュスタットの血漿中薬物濃度の要約統計量を記載した。更に、全試験期間中のモリデュスタットの血漿中濃度推移を開始用量ごとに示した。薬力学的データは記述的な要約及び一覧表で示した。

探索的評価項目の解析

患者報告アウトカム（EQ-5D、TSQM）は mITT 及び PPS、その他の評価項目は SAF を用いた。探索的評価項目は記述的に要約した。



Abbreviations: ABPM = ambulatory blood pressure monitoring; BAY 85-3934 = Molidustat; Hb = hemoglobin; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic.

a. Subjects who did not enroll in the long-term extension study were followed up for a minimum of 8 weeks. Follow-up did not apply to subjects who enrolled in the extension study; for these subjects, Day 1 of the extension study was the day after Day 113 of this study (end of treatment).

b. A dose decrease was permitted for BAY 85-3934 treated subjects only.

c. Only the BAY 85-3934 150 mg OD starting dose arm may have up-titrated to a maximum of 200 mg OD.

Source: 5.3.5.1.2 PH-39007/Section 16.1.1

図 2.7.6.27-1 試験デザイン

2.7.6.27.2 成績

2.7.6.27.2.1 試験対象集団

2.7.6.27.2.1.1 被験者の内訳

347 例が本試験に組入れられ、適格性が確認された 199 例が無作為割付けされた。このうち 157 例（モリデュスタット併合群：モリデュスタット開始用量 25mg 群 44 例、モリデュスタット開始用量 50mg 群 40 例、モリデュスタット開始用量 75mg 群 44 例、モリデュスタット開始用量 150mg 群 29 例）がモリデュスタットの投与を受け、42 例がエポエチン　アルファ／ベータの投与を受けた。治験薬投与期を完了した被験者は、モリデュスタット併合群 104 例（66.2%）、エポエチン　アルファ／ベータ群（以下、エポエチン群）39 例（92.9％）であった（表 2.7.6.27-1、5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.1/1）。

スクリーニング脱落した 148 例で多かった脱落理由は、スクリーニング時の平均 Hb 値が基準を満たさなかったものであった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.1/2、Listing 16.2.1.1/1、16.2.4/1）。治験薬の投与を中止した被験者は、モリデュスタット併合群 53 例（33.8%）、エポエチン群 3 例（7.1%）であった。最も多い中止理由は有害事象で、モリデュスタット併合群 30 例（19.1%）、エポエチン群 2 例（4.8%）であった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.1/1）。

表 2.7.6.27-1 被験者の内訳（開始用量ごと、無作為割付けされた全被験者）

Disposition	Molidustat					Epoetin	Total
	25 mg OD N=44	50 mg OD N=40	75 mg OD N=44	150 mg OD N=29	Combined N=157	N=42	N=199
Number (%) of subjects							
Randomized	44 (100.0)	40 (100.0)	44 (100.0)	29 (100.0)	157 (100.0)	42 (100.0)	199 (100.0)
Not treated[a]	0	0	0	0	0	0	0
Treated[a]	44 (100.0)	40 (100.0)	44 (100.0)	29 (100.0)	157 (100.0)	42 (100.0)	199 (100.0)
Completed the treatment period[a]	30 (68.2)	24 (60.0)	30 (68.2)	20 (69.0)	104 (66.2)	39 (92.9)	143 (71.9)
Discontinued from the treatment period[a]	14 (31.8)	16 (40.0)	14 (31.8)	9 (31.0)	53 (33.8)	3 (7.1)	56 (28.1)
Primary reasons for discontinuation[a]							
Adverse event	7 (15.9)	10 (25.0)	10 (22.7)	3 (10.3)	30 (19.1)	2 (4.8)	32 (16.1)
Death	0	1 (2.5)	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
Withdrawal by subject	3 (6.8)	3 (7.5)	2 (4.5)	3 (10.3)	11 (7.0)	0	11 (5.5)
Protocol deviation	0	1 (2.5)	1 (2.3)	2 (6.9)	4 (2.5)	0	4 (2.0)
Protocol driven decision point	3 (6.8)	0	1 (2.3)	0	4 (2.5)	0	4 (2.0)
Rescue treatment	2 (4.5)	0	1 (2.3)	0	3 (1.9)	0	3 (1.5)
Subject received renal transplant	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
Other	1 (2.3)	1 (2.5)	0	1 (3.4)	3 (1.9)	1 (2.4)	4 (2.0)
Entered the extension study[a]	17 (38.6)	12 (30.0)	15 (34.1)	12 (41.4)	56 (35.7)	31 (73.8)	87 (43.7)
Entered the follow-up period[a]	25 (56.8)	24 (60.0)	25 (56.8)	14 (48.3)	88 (56.1)	11 (26.2)	99 (49.7)
Completed follow-up period[b]	25 (100.0)	24 (100.0)	24 (96.0)	14 (100.0)	87 (98.9)	11 (100.0)	98 (99.0)
Discontinued from the follow-up period[b]	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.1)	0	1 (1.0)
Primary reason for discontinuation from follow-up period[b]							
Withdrawal by subject	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.1)	0	1 (1.0)

Abbreviations: N=number

a: The denominator for percentages is the number of randomized subjects in the corresponding treatment groups.

b: The denominator for percentages is the number of subjects who entered follow-up period in the corresponding treatment groups.

Source: 5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.1/1

2.7.6.27.2.1.2 解析対象集団

無作為割付けした全被験者（199 例）を SAF 及び mITT とした。このうち、91 例を除いた 108 例を PPS とした。PPS からの主な除外理由は、治験実施手順からの逸脱〔65 例：モリデュスタット併合群 62 例（39.5%）、エポエチン群 3 例（7.1%）〕であった。このうち、ほとんどの被験者〔55 例：モリデュスタット併合群 52 例（33.1%）、エポエチン群 3 例（7.1%）〕は、試験が中止された、又は評価期間中に 2 つ以上の Hb 値が存在しなかったことにより、治験実施手順の逸脱と判断された（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.1/3）。

PKS 及び PDS にはいずれもモリデュスタットの投与を受けた全例（157 例）が採用された（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.1/4）。

2.7.6.27.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

mITT（199 例）における人口統計学的及びベースラインの特性を以下に示す。

男性は 60.3%〔120 例：モリデュスタット併合群 58.0%（91 例）、エポエチン群 69.0%（29 例）〕であった。年齢の平均値は 59.3 歳（モリデュスタット併合群 59.4 歳、エポエチン群 58.9 歳）であった。体重の平均値は 79.28kg（77.77kg、84.90kg）であった。約半数の被験者が白人〔102 例、51.3%：モリデュスタット併合群 84 例（53.5%）、18 例（42.9%）〕で、アジア人は 36 例〔18.1%： 29 例（18.5%）、7 例（16.7%）〕で、そのうち日本人は 32 例〔16.1%： 26 例（16.6%）、6 例（14.3%）〕であった（付表 2.7.6.27.a.1-1）。

ベースラインにおける Hb 値（治験実施医療機関測定）の平均値は、モリデュスタット併合群 10.47g/dL、エポエチン群 10.56g/dL であった。Hb 値が 10g/dL 未満であった被験者は全体で 49 例〔24.6%：モリデュスタット併合群 41 例（26.1%）、エポエチン群 8 例（19.0%）〕、Hb 値が 10g/dL 以上であった被験者は、全体で 150 例〔75.4%： 116 例（73.9%）、34 例（81.0%）〕であった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.1/17）。

CKD の主な病因は、糖尿病〔110 例（55.3%）：モリデュスタット併合群 86 例（54.8%）、エポエチン群 24 例（57.1%）〕及び高血圧〔66 例（33.2%）： 48 例（30.6%）、エポエチン群 18 例（42.9%）〕であった。透析開始から無作為割付けまでの期間の平均値は、5.07 年（5.00 年、5.30 年）であった。無作為割付けまでの CKD 罹患期間の平均値は、6.24 年（6.44 年、5.48 年）であった（付表 2.7.6.27.a.1-2）。

心血管リスクに関連する病歴のうち、多く認められた病歴は、高血圧〔191 例（96.0%）：モリデュスタット併合群 151 例（96.2%）、エポエチン群 40 例（95.2%）〕であり、次いでⅡ型糖尿病〔108 例（54.3%）： 86 例（54.8%）、22 例（52.4%）〕、高脂血症〔87 例（43.7%）： 67 例（42.7%）、20 例（47.6%）〕、肥満〔75 例（37.7%）： 57 例（36.3%）、18 例（42.9%）〕、冠動脈疾患〔42 例（21.1%）： 30 例（19.1%）、12 例（28.6%）〕、慢性心不全〔39 例（19.6%）： 29 例（18.5%）、10 例（23.8%）〕、心筋梗塞〔22 例（11.1%）： 16 例（10.2%）、6 例（14.3%）〕及び狭心症〔21 例（10.6%）： 14 例（8.9%）、7 例（16.7%）〕であった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.1/26）。

199 例全例が前治療薬を使用していた。よく用いられた前治療薬〔Anatomical Therapeutic Chemical（ATC）分類〕は、貧血治療剤〔モリデュスタット併合群 157 例（100.0%）、エポエチン群 42 例（100.0%）〕、ビタミン剤〔134 例（85.4%）、37 例（88.1%）〕、抗血栓剤〔106 例（67.5%）、34 例（81.0%）〕であった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.1/29）。

エポエチン　アルファによる前治療を受けていた被験者は全体で 175 例〔87.9%：モリデュスタット併合群 137 例（87.3%）、エポエチン群 38 例（90.5%）〕であった。エポエチン　ベー

タによる前治療を受けていた被験者は 24 例〔12.1%： 20 例（12.7%）、4 例（9.5%）〕であった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.1/29）。また、治験実施計画書で規定されたとおり、全例が ESA 製剤を使用していた（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.1/33）。

2.7.6.27.2.1.4 緊急治療を受けた被験者

試験期間中に、ヘモグロビン低値に対する緊急治療として赤血球輸血を受けた被験者は、モリデュスタット併合群で 11 例（7.0%）、エポエチン群で 2 例（4.8%）であった。緊急治療として ESA 投与を受けた被験者は、モリデュスタット併合群で 2 例（1.3%）、エポエチン群で 0 例（0%）であった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.1/46、14.1/49）。

2.7.6.27.2.2 有効性の結果

mITT における有効性評価の結果を以下に示す。

2.7.6.27.2.2.1 治験薬の投与状況

治験薬の服薬遵守率はモリデュスタット開始用量群のみ算出し、モリデュスタット併合群の平均値は 95.881%であった。投与期間（最後の治験薬投与日－最初の治験薬投与日＋1）の平均値は、モリデュスタット併合群 94.8 日及びエポエチン群 111.7 日であった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3/1、14.3/4）。

2.7.6.27.2.2.2 主要評価項目

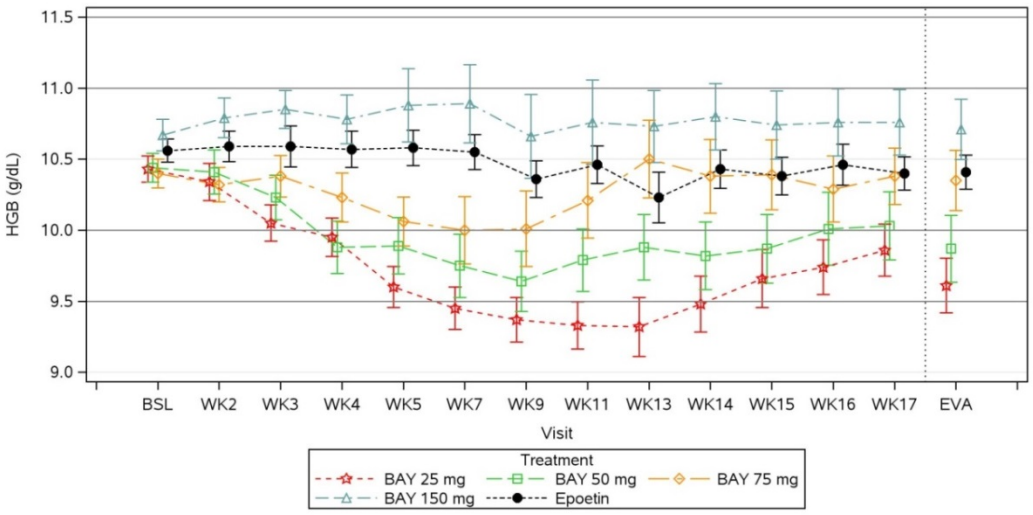
ベースライン、評価期間における治験実施医療機関で測定した Hb 値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.27-2 に、Hb 値及びベースラインからの変化量の推移をそれぞれ図 2.7.6.27-2 及び図 2.7.6.27-3 に示す。

ベースラインの平均 Hb 値は、すべての投与群で同様であった。評価期間における平均 Hb 値は各モリデュスタット開始用量群では 9.61g/dL～10.71g/dL の範囲にあり、エポエチン群では 10.41g/dL であった。評価期間の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の平均値は、各モリデュスタット開始用量群では－0.78g/dL～0.05g/dL の範囲にあり、エポエチン群では－0.19g/dL であった。エポエチン群の被験者では、投与開始時にエポエチンの用量が既に安定していたため、投与期間を通して、Hb 値の変化量はわずかであった。モリデュスタット投与群においては開始用量に依存した変化がみられ、評価期間における平均 Hb 値は、開始用量 25mg 群及び開始用量 50mg 群ではベースライン及び目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下）の下限を下回った。開始用量 75mg 群及び 150mg 群では、評価期間における平均 Hb 値は目標 Hb 値内であった。

表 2.7.6.27-2 開始用量群ごとの評価期間中における平均 Hb 値（g/dL）及びベースラインからの変化量（OC、mITT）

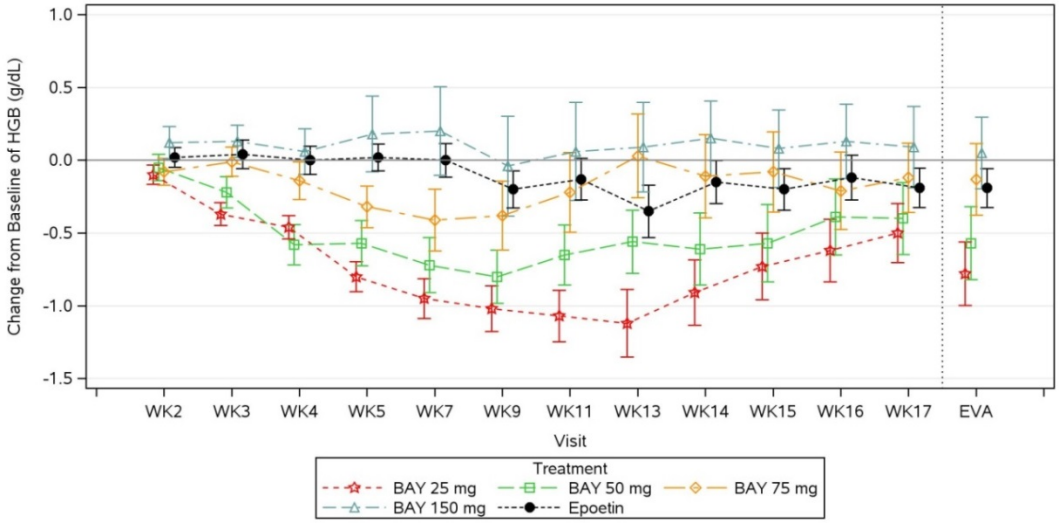
Visit	Molidustat 25 mg OD N=44	Molidustat 50 mg OD N=40	Molidustat 75 mg OD N=44	Molidustat 150 mg OD N=29	Molidustat Combined N=157	Epoetin N=42
Baseline[a], n	44	40	44	29	157	42
Mean	10.43	10.44	10.40	10.67	10.47	10.56
(SD)	(0.608)	(0.640)	(0.668)	(0.606)	(0.635)	(0.529)
95% CI	10.25, 10.62	10.23, 10.64	10.19, 10.60	10.44, 10.90	10.37, 10.57	10.39, 10.72
Median	10.56	10.52	10.41	10.77	10.55	10.61
Min, Max	9.2, 11.4	9.2, 11.5	9.2, 11.7	9.5, 11.5	9.2, 11.7	9.4, 11.9
Mean in evaluation period, n	32	27	32	20	111	39
Mean	9.61	9.87	10.35	10.71	10.09	10.41
(SD)	(1.084)	(1.223)	(1.203)	(0.946)	(1.191)	(0.748)
95% CI	9.22, 10.00	9.39, 10.36	9.92, 10.79	10.27, 11.16	9.86, 10.31	10.17, 10.65
Median	9.86	9.98	10.12	10.84	10.04	10.48
Min, Max	7.4, 11.3	7.8, 12.2	8.7, 12.9	9.2, 12.4	7.4, 12.9	7.9, 11.5
Change from baseline, n	32	27	32	20	111	39
Mean	-0.78	-0.57	-0.13	0.05	-0.39	-0.19
(SD)	(1.231)	(1.298)	(1.391)	(1.095)	(1.298)	(0.836)
95% CI	-1.23, -0.34	-1.08, -0.06	-0.63, 0.37	-0.47, 0.56	-0.64, -0.15	-0.46, 0.08
Median	-0.68	-0.48	-0.29	0.05	-0.30	-0.18
Min, Max	-3.7, 1.3	-3.3, 2.1	-2.3, 3.0	-2.0, 1.8	-3.7, 3.0	-2.8, 1.1

Abbreviations: CI = confidence interval; max = maximum; min = minimum; mITT = modified intent-to-treat, OC = observed cases; SD = standard deviation.
95% CI is calculated based on normal distribution.
a: Baseline is defined as the average of all values prior to first study medication.
Source: 5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.2.1/3



Abbreviations: BAY = BAY 85-3934 = Molidustat; BSL = baseline; EVA = mean in evaluation period; HGB = hemoglobin; mITT = modified intent-to-treat; OC = observed case; SE = standard error; WK = week.
Baseline is defined as the average of all values prior to first study medication.
Source: 5.3.5.1.2 PH-39007/Figure 14.2.1/3

図 2.7.6.27-2 開始用量群ごとの Hb 値（平均値±SE）の推移（OC、mITT）



Abbreviations: BAY = BAY 85-3934 = Molidustat; OC=Observed case; EVA=mean in evaluation period; HGB = hemoglobin; mITT = modified intent-to-treat; OC = observed case; SE = standard error; WK = week.
Baseline is defined as the average of all values prior to first study medication.
Source: 5.3.5.1.2 PH-39007/Figure 14.2.1/9

図 2.7.6.27-3 開始用量群ごとのベースラインからの Hb 値の変化量（平均値±SE）の推移（OC、mITT）

2.7.6.27.2.2.3 副次評価項目

2.7.6.27.2.2.3.1 レスポンダーの割合

評価期間中のレスポンダーの割合は、基準 1（Hb 値：10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下）では、モリデュスタット併合群 30.3%〔33／109 例：開始用量 25mg 群 43.3%（13／30 例）、50mg 群 22.2%（6／27 例）、75mg 群 18.8%（6／32 例）、150mg 群 40.0%（8／20 例）〕、エポエチン群 48.7%（19／39 例）であった。基準 2（Hb 値：9.5g/dL 以上 11.5g/dL 以下）では、モリデュスタット併合群 58.7%〔64 例：開始用量 25mg 群 66.7%（20 例）、50mg 群 51.9%（14 例）、75mg 群 53.1%（17 例）、150mg 群 65.0%（13 例）〕、エポエチン群 82.1%（32 例）であった（表 2.7.6.27-3）。

表 2.7.6.27-3 開始用量群ごとのレスポンダーの割合（mITT）

Response Criterion[a]	Treatment Group	N	Responder n/m (%)[b]	Molidustat − Epoetin difference (95% CI)[c]	Molidustat vs Epoetin OR (95% CI)[f]	Molidustat vs Epoetin OR (95% CI)[g]
Response criterion 1[d]	Molidustat					
	25 mg OD	44	13/30 (43.3%)	-5.4 (-28.2, 18.2)	0.807 (0.302, 2.155)	0.867 (0.273, 2.748)
	50 mg OD	40	6/27 (22.2%)	-26.5 (-46.8, -2.6)	0.288 (0.093, 0.893)	0.232 (0.063, 0.857)
	75 mg OD	44	6/32 (18.8%)	-30.0 (-49.1, -7.8)	0.243 (0.080, 0.739)	0.233 (0.069, 0.788)
	150 mg OD	29	8/20 (40.0%)	-8.7 (-33.4, 18.1)	0.749 (0.242, 2.314)	0.779 (0.241, 2.521)
	Combined	157	33/109 (30.3%)	-18.4 (-35.8, -0.9)	0.459 (0.215, 0.979)	0.437 (0.198, 0.963)
	Epoetin	42	19/39 (48.7%)	-	-	-
	Total	199	52/148 (35.1%)	-	-	-
Response criterion 2[e]	Molidustat					
	25 mg OD	44	20/30 (66.7%)	-15.4 (-36.2, 5.2)	0.423 (0.128, 1.402)	0.353 (0.080, 1.550)
	50 mg OD	40	14/27 (51.9%)	-30.2 (-51.3, -7.4)	0.217 (0.067, 0.703)	0.164 (0.039, 0.684)
	75 mg OD	44	17/32 (53.1%)	-28.9 (-48.9, -7.2)	0.234 (0.075, 0.725)	0.213 (0.061, 0.751)
	150 mg OD	29	13/20 (65.0%)	-17.1 (-41.5, 5.7)	0.437 (0.122, 1.563)	0.361 (0.089, 1.463)
	Combined	157	64/109 (58.7%)	-23.3 (-36.9, -6.3)	0.321 (0.128, 0.809)	0.268 (0.103, 0.701)
	Epoetin	42	32/39 (82.1%)	-	-	-
	Total	199	96/148 (64.9%)	-	-	-

Abbreviations: CI = confidence interval; OR = odds ratio
a: The observed data was be used to determine which subjects meet the response criteria.
b: n/m = number of responders / number of subjects having at least 2 of the 4 scheduled Hb values in evaluation period.
c: Analysis was based on the Miettinen and Nurminen method (an unconditional, asymptotic method), stratified by randomization stratification factor(s) with sample size weighting.
d: Response criterion 1 is defined as meeting all 3 of the following criteria: 1) Mean of the Hb levels in the target range of 10.0 - 11.0 g/dL, inclusive; 2) ≥ 50% of the Hb levels in the target range of 10.0 - 11.0 g/dL, inclusive; 3) No red blood cell-containing transfusion during active treatment.
e: Response criterion 2 is defined as meeting all 3 of the following criteria: 1) Mean of the Hb levels in the target range of 9.5 - 11.5 g/dL, inclusive; 2) ≥ 50% of the Hb levels in the target range of 9.5 - 11.5 g/dL, inclusive; 3) No red blood cell-containing transfusion during active treatment.
f: The odds ratio was based on logistics regression model. Covariates included: treatment group, baseline local Hb values. The model was stratified by the study randomization stratification factors.
g: The odds ratio was based on a logistics regression model. Covariates included: treatment group, baseline local Hb values, age, gender, duration of CKD, baseline transferrin saturation, and baseline ferritin values. The model was stratified by the study randomization stratification factors.
Source: 5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.2.1/27, Table 14.2.1/35

2.7.6.27.2.2.3.2 治験薬投与期間中に目標 Hb 値を達成した期間及び目標 Hb 値を達成した期間の割合

治験薬投与期間中に Hb 値が目標 Hb 値（基準 1：10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下）内に収まっている日数の平均値は、モリデュスタット併合群で 27.86 日（開始用量 25mg 群 31.42 日、50mg 群 23.31 日、75m 群 26.42 日、150mg 群 30.78 日）、エポエチン群で 50.60 日であり、目標 Hb 値（基準 1：10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下）内に収まっている日数の割合の平均値は、モリデュスタット併合群 30.94%（33.97%、26.59%、27.17%、37.91%）、エポエチン群 46.80%であっ

た。Hb 値が目標 Hb 値（基準 2：9.5g/dL 以上 11.5g/dL 以下）内に収まっている日数の平均値は、モリデュスタット併合群 52.79 日（開始用量 25mg 群 53.83 日、50mg 群 47.92 日、75mg 群 50.65 日、150mg 群 60.99 日）、エポエチン群 85.56 日であり、目標 Hb 値（基準 2：9.5g/dL 以上 11.5g/dL 以下）内に収まっている日数の割合の平均値は、モリデュスタット併合群 57.93%（59.63%、53.80%、52.78%、68.71%）、エポエチン群 79.52%であった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.2.1/37）。

2.7.6.27.2.2.3.3 投与期間中の Hb 値のベースラインからの変化

治験薬投与期間を通して、エポエチン群における Hb 値のベースラインからの変化はわずかであった。モリデュスタット開始用量群においては、ほとんどの来院日で開始用量に依存した Hb 値の変化がみられた。開始用量 25mg 群と 50mg 群では、投与開始後目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下）を下回る低下がみられたが、その後上昇する傾向がみられた。開始用量 75mg 群及び 150mg では、目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下）を下回る Hb 値の低下はみられず、それぞれ第 9 週から第 17 週、ベースラインから第 17 週において、エポエチン群の Hb 値における平均値と大きな差はみられなかった（図 2.7.6.27-2、5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.2.1/3）。

2.7.6.27.2.2.3.4 Hb 値が特定の基準に該当した被験者数及び割合

評価期間中の Hb 値の 50%以上が目標 Hb 値の下限値（10.0g/dL）を下回った被験者の割合は、モリデュスタット併合群で 39.4%（開始用量 25mg 群 46.7%、50mg 群 44.4%、75mg 群 40.6%、150mg 群 20.0%）、エポエチン群で 20.5%であり、モリデュスタット開始用量 150mg 群ではエポエチン群と同程度であった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.2.1/51）。

2.7.6.27.2.2.3.5 Hb 値が 13.0g/dL を超える、又は過剰な上昇が認められた被験者数及び割合

治験薬投与期間中に Hb 値が 13.0g/dL を超えた被験者数及び割合は、モリデュスタット併合群 10 例（6.4%）〔開始用量 25mg 群 0 例（0%）、50mg 群 1 例（2.6%）、75m 群 5 例（11.4%）、150mg 群 4 例（13.8%）〕で、エポエチン群では認められなかった。2 週間で 1.0g/dL を超える Hb 値の上昇が認められた被験者数は、モリデュスタット併合群 32 例（20.5%）〔6 例（13.6%）、7 例（17.9%）、11 例（25.0%）、8 例（27.6%）〕、エポエチン群 7／42 例（16.7%）であった。4 週間で 2.0g/dL を超える Hb 値の上昇が認められた被験者数は、モリデュスタット併合群 12 例（7.7%）〔2 例（4.5%）、3 例（7.7%）、3 例（6.8%）、4 例（13.8%）〕、エポエチン群 1 例（2.4%）であった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.2.1/57）。

2.7.6.27.2.2.3.6 用量調節

治験薬の増量を行った回数の平均値は、モリデュスタット併合群 0.9 回（開始用量 25mg 群 1.2 回、50mg 群 1.1 回、75m 群 0.8 回、150mg 群 0.2 回）、エポエチン群 0.7 回であった。減量を行った回数は、モリデュスタット併合群 0.4 回（0.1 回、0.3 回、0.6 回、0.9 回）、エポエチン群 0.6 回であった。用量調節を行った回数の平均は、モリデュスタット併合群 1.3 回（1.3 回、1.4 回、1.5 回、1.1 回）及びエポエチン群 1.3 回であった。用量調節を行わなかった被験者は、モリデュスタット併合群 39 例〔24.8%：13 例（29.5%）、7 例（17.5%）、8 例（18.2%）、11 例（37.9%）〕、エポエチン群 8 例（19.0%）であった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3/4）。

2.7.6.27.2.3 薬物動態及び薬力学的作用の結果

2.7.6.27.2.3.1 薬物動態

PKS において、来院ごとのモリデュスタット投与前の血漿中モリデュスタット濃度（トラフ濃度）の推移を表 2.7.6.27-4 及び図 2.7.6.27-4 に、来院ごとのモリデュスタット投与後の血漿中モリデュスタット濃度の推移を表 2.7.6.27-5 に示す。概して、各来院時の投与前のモリデュスタット及び M-1 の血漿中濃度は、試験期間を通して安定して推移し、用量の増加に伴い上昇した。トラフ濃度の個体間変動は大きかった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.4/1、Figure 14.4/1、Listing 16.2.5/4）。

表 2.7.6.27-4 モリデュスタットの血漿中トラフ濃度の推移（直前の投与量ごと、PKS）

	Molidustat Treatment																				
	15 mg OD			25 mg OD			50 mg OD			75 mg OD			100 mg OD			150 mg OD			200 mg OD		
Visit	N	gMean [µg/L]	gCV [%]	N	gMean [µg/L]	gCV [%]	N	gMean [µg/L]	gCV [%]	N	gMean [µg/L]	gCV [%]	N	gMean [µg/L]	gCV [%]	N	gMean [µg/L]	gCV [%]	N	gMean [µg/L]	gCV [%]
Wk 3	--	---	---	30	9.11	76.6	32	16.7	65.6	31	25.6	79.2	--	---	---	18	48.7	305	--	---	---
Wk 5	--	---	---	35	9.99	87.1	31	17.2	75.8	36	25.0	109	--	---	---	17	76.1	87.9	--	---	---
Wk 9	--	---	---	14	14.9	86.8	31	19.4	70.6	29	25.9	64.0	15	32.1	70.3	7	42.7	74.5	1-	NC	NC
Wk 13	4	6.82	180	11	13.7	55.7	14	17.2	80.2	31	23.7	80.6	15	31.6	127	8	40.5	80.7	3	47.0	73.1
EOT	5	5.04	149	14	10.2	66.9	11	17.4	81.6	19	29.0	108	16	22.4	94.7	13	43.8	163	3	69.5	75.0

Abbreviations: EOT = End of Treatment; gCV = geometric coefficient of variation; gMean = geometric mean; N = number of subjects; NC = Not Calculated; Wk = Week

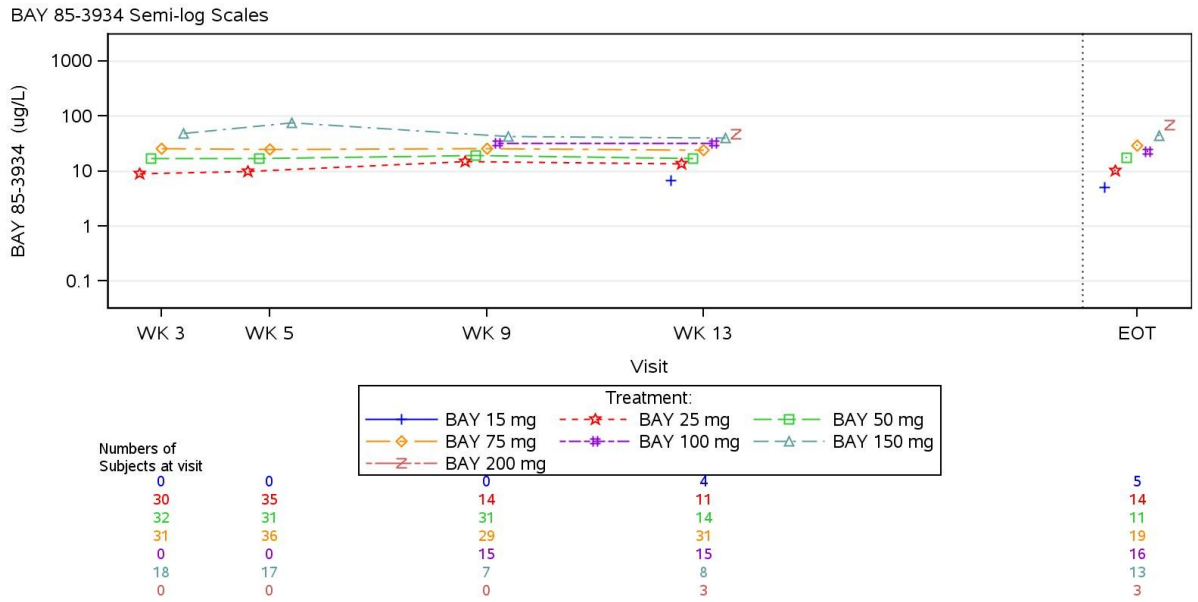
Source: 5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.4/1

表 2.7.6.27-5 モリデュスタット投与後の血漿中モリデュスタット濃度の推移（直前の投与量ごと、PKS）

	Molidustat Treatment																				
	15 mg			25 mg			50 mg			75 mg			100 mg			150 mg			200 mg		
Time after dosing	N	gMean [µg/L]	gCV [%]	N	gMean [µg/L]	gCV [%]	N	gMean [µg/L]	gCV [%]	N	gMean [µg/L]	gCV [%]	N	gMean [µg/L]	gCV [%]	N	gMean [µg/L]	gCV [%]	N	gMean [µg/L]	gCV [%]
BSL																					
1-3 h Wk 3	-	-	-	5	69.8	55.6	4	183	96.2	6	292	292.7	-	-	-	24	515	171.1	-	-	-
1-3 h Wk 5	-	-	-	37	61.8	138.3	37	105	160.4	38	225	223.9	-	-	-	21	325	233.0	-	-	-
1-3 h Wk 7	2	NC	NC	20	85.2	130.2	41	137	123.5	36	223	81.7	21	439	172.6	9	580	68.6	3	429	127.6
6-12 h Wk 9	2	NC	NC	10	27.6	61.9	25	53.2	100.9	23	79.2	75.5	15	84.6	89.2	8	62.5	136.3	3	167	96.8
1-3 h Wk 11	3	67.0	68.0	13	85.8	71.7	24	165	106.3	32	220	190.7	21	365	140.3	13	475	52.6	4	1174	26.2
6-12 h Wk 13	3	28.5	82.3	9	37.3	68.5	18	51.6	53.1	21	71.8	108.2	17	120	66.4	12	139	65.3	3	155	402.3
1-3 h EOT	7	80.3	24.4	14	119	85.8	16	177	102.7	23	331	91.1	20	357	115.4	17	312	174.6	4	558	90.5
1-3 h	1	NC	NC	-	-	-	1	NC	NC	8	162	1029	2	NC	NC	5	635	86.0	4	508	152.2

Abbreviations: BSL = baseline; EOT = End of Treatment; gCV = geometric coefficient of variation; gMean = geometric mean; N = number; NC = Not Calculated; Wk = Week

Source: 5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.4/2



Abbreviations: BAY = Molidustat; EOT = End of Treatment; WK = week

Source: 5.3.5.1.2 PH-39007/Figure 14.4/1

図 2.7.6.27-4 モリデュスタットの血漿中トラフ濃度の推移（直前の投与量ごと、片対数目盛り、幾何平均、PKS）

2.7.6.27.2.3.2 薬力学的作用

PDS において、ベースラインの血漿中 EPO 濃度の平均値は、すべてのモリデュスタット開始用量群で低かった（範囲：8.357IU/L～13.162IU/L）。概して、血漿中 EPO 濃度の平均値は、第 7 週及び第 11 週では、モリデュスタット投与 6～12 時間後において開始用量依存的に増加する傾向がみられた。第 7 週において、モリデュスタット 25mg、50mg、75mg、100mg 及び 150mg 投与 6～12 時間後の血漿中 EPO 濃度の平均値の範囲は、17.003～42.938IU/L であった。モリデュスタット 15mg 及び 200mg 投与後のデータは算出しなかった。トラフ時点の血漿中 EPO 濃度にばらつきが認められたが、蓄積する傾向はみられなかった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.4/3）。

2.7.6.27.2.4 安全性の結果

SAF における安全性評価の結果を以下に示す。

2.7.6.27.2.4.1 治験薬の曝露状況

治験薬の投与期間（平均値）は、モリデュスタット併合群 94.8 日（開始用量 25mg 群 95.3 日、50mg 群 91.8 日、75mg 群 97.5 日、150mg 群 94.3 日）、エポエチン群 111.7 日であった。累積投与量（平均値）は、モリデュスタット併合群 6589.6mg（3716.4mg、5595.6mg、7153.0mg、11465.5mg）、エポエチン群 1443.25IU/kg であった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3/1）。

2.7.6.27.2.4.2 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.27-6 に示す。

表 2.7.6.27-6 TEAEの要約（SAF）

	Molidustat						
	25 mg OD N=44 (100%)	50 mg OD N=40 (100%)	75 mg OD N=44 (100%)	150 mg OD N=29 (100%)	Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Any TEAE	33 (75.0%)	32 (80.0%)	36 (81.8%)	25 (86.2%)	126 (80.3%)	32 (76.2%)	158 (79.4%)
Any study drug-related TEAE	6 (13.6%)	13 (32.5%)	15 (34.1%)	7 (24.1%)	41 (26.1%)	4 (9.5%)	45 (22.6%)
Any TEAE related to procedures required by the protocol	2 (4.5%)	0	2 (4.5%)	0	4 (2.5%)	0	4 (2.0%)
Maximum intensity for any TEAE							
Mild	15 (34.1%)	12 (30.0%)	12 (27.3%)	11 (37.9%)	50 (31.8%)	12 (28.6%)	62 (31.2%)
Moderate	8 (18.2%)	15 (37.5%)	13 (29.5%)	7 (24.1%)	43 (27.4%)	13 (31.0%)	56 (28.1%)
Severe	10 (22.7%)	5 (12.5%)	11 (25.0%)	7 (24.1%)	33 (21.0%)	7 (16.7%)	40 (20.1%)
Maximum intensity for study drug-related TEAE							
Mild	1 (2.3%)	5 (12.5%)	7 (15.9%)	2 (6.9%)	15 (9.6%)	2 (4.8%)	17 (8.5%)
Moderate	5 (11.4%)	8 (20.0%)	4 (9.1%)	5 (17.2%)	22 (14.0%)	2 (4.8%)	24 (12.1%)
Severe	0	0	4 (9.1%)	0	4 (2.5%)	0	4 (2.0%)
Any Serious TEAE	8 (18.2%)	7 (17.5%)	13 (29.5%)	6 (20.7%)	34 (21.7%)	7 (16.7%)	41 (20.6%)
Any study drug-related serious TEAE	0	0	1 (2.3%)	1 (3.4%)	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Any study procedure-related serious TEAE	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Any TEAE resulting in death	0	1 (2.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Any study drug-related TEAE resulting in death	0	0	0	0	0	0	0
Any TEAE leading to drug withdrawn	7 (15.9%)	10 (25.0%)	9 (20.5%)	2 (6.9%)	28 (17.8%)	2 (4.8%)	30 (15.1%)
Any TEAE leading to dose reduction	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Any TEAE leading to dose interruption	4 (9.1%)	3 (7.5%)	11 (25.0%)	7 (24.1%)	25 (15.9%)	3 (7.1%)	28 (14.1%)

表 2.7.6.27-6 TEAE の要約（SAF）（続き）

	Molidustat						
	25 mg OD N=44 (100%)	50 mg OD N=40 (100%)	75 mg OD N=44 (100%)	150 mg OD N=29 (100%)	Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Any study drug-related TEAE leading to drug withdrawn	3 (6.8%)	6 (15.0%)	3 (6.8%)	1 (3.4%)	13 (8.3%)	0	13 (6.5%)
Any study drug-related TEAE leading to dose reduction	0	0	0	1 (3.4%)	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Any study drug-related TEAE leading to dose interruption	0	2 (5.0%)	3 (6.8%)	3 (10.3%)	8 (5.1%)	1 (2.4%)	9 (4.5%)

Abbreviations: AE = adverse event; N = number; SAF = safety analysis set; TEAE = treatment emergent adverse event.
TEAE: occurred or worsened on or after the first dose of study drug up to 3 days after end of study treatment visit.
Source: 5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.1/1

2.7.6.27.2.4.3 有害事象

いずれかの群で発現割合が 10%以上の TEAE を表 2.7.6.27-7 に、すべての TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE を付表 2.7.6.27.a.1-3 及び付表 2.7.6.27.a.1-4 に示す。

TEAE

モリデュスタット併合群における TEAE は 126／157 例（80.3%）に認められ、最も多く認められたものは、高血圧（17 例、10.8%）であり、次いでヘモグロビン減少（15 例、9.6%）、ヘモグロビン増加（13 例、8.3%）及び下痢（12 例、7.6%）であった。

エポエチン群における TEAE は 32／42 例（76.2%）に認められ、最も多く認められたものは高血圧（8 例、19.0%）であった。

治験薬と関連のある TEAE

モリデュスタット併合群における治験薬と関連のある TEAE は 41 例（26.1%）に認められ、最も多く認められたものは、ヘモグロビン減少及びヘモグロビン増加（各 8 例、5.1%）であった。

エポエチン群における治験薬と関連のある TEAE は 4 例（9.5%）に認められ、処置による低血圧、ヘモグロビン増加、呼吸困難及び高血圧が各 1 例（2.4%）に認められた。

表 2.7.6.27-7 TEAE（いずれかの投与群で 10%以上、SAF）

System organ class[a] Preferred term	器官別大分類 基本語	Molidustat 25 mg OD N=44 (100%)	Molidustat 50 mg OD N=40 (100%)	Molidustat 75 mg OD N=44 (100%)	Molidustat 150 mg OD N=29 (100%)	Molidustat Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event[b]		33 (75.0%)	32 (80.0%)	36 (81.8%)	25 (86.2%)	126 (80.3%)	32 (76.2%)	158 (79.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7 (15.9%)	6 (15.0%)	17 (38.6%)	6 (20.7%)	36 (22.9%)	7 (16.7%)	43 (21.6%)
Diarrhoea	下痢	1 (2.3%)	2 (5.0%)	9 (20.5%)	0	12 (7.6%)	2 (4.8%)	14 (7.0%)
Nausea	悪心	1 (2.3%)	0	3 (6.8%)	4 (13.8%)	8 (5.1%)	2 (4.8%)	10 (5.0%)
Vomiting	嘔吐	1 (2.3%)	0	2 (4.5%)	3 (10.3%)	6 (3.8%)	0	6 (3.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	12 (27.3%)	11 (27.5%)	8 (18.2%)	6 (20.7%)	37 (23.6%)	8 (19.0%)	45 (22.6%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (9.1%)	5 (12.5%)	0	0	9 (5.7%)	1 (2.4%)	10 (5.0%)
Investigations	臨床検査	9 (20.5%)	13 (32.5%)	13 (29.5%)	10 (34.5%)	45 (28.7%)	7 (16.7%)	52 (26.1%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	5 (11.4%)	4 (10.0%)	5 (11.4%)	1 (3.4%)	15 (9.6%)	2 (4.8%)	17 (8.5%)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	2 (4.5%)	2 (5.0%)	4 (9.1%)	5 (17.2%)	13 (8.3%)	2 (4.8%)	15 (7.5%)
Vascular disorders	血管障害	3 (6.8%)	6 (15.0%)	15 (34.1%)	3 (10.3%)	27 (17.2%)	11 (26.2%)	38 (19.1%)
Hypertension	高血圧	1 (2.3%)	3 (7.5%)	10 (22.7%)	3 (10.3%)	17 (10.8%)	8 (19.0%)	25 (12.6%)

a: Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number; SAF = safety analysis setMedDRA version 18.1 has been used for coding adverse events.

b: A subject with multiple adverse events within a system organ class or preferred term is counted a single time for that system organ class or preferred term.

Source: 5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.1/16

2.7.6.27.2.4.4 死亡

無作為割付けから治験薬の最終投与 30 日後までの期間における死亡は、モリデュスタット 50mg 群の 1 例（0.6%）に認められ、死因は心停止で、治験薬又は治験の手順と関連しないと判断された。エポエチン群では死亡は認められなかった（表 2.7.6.27-6、5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.1/34、14.3.2/1）。

2.7.6.27.2.4.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE は、モリデュスタット併合群 34／157 例（21.7%）、エポエチン群 7／42 例（16.7%）に認められた（付表 2.7.6.27.a.1-5）。

モリデュスタット併合群において最も多くみられた重篤な TEAE は、うっ血性心不全及び肺炎（各 3 例、1.9%）であった。治験薬と関連がある重篤な TEAE は、低血圧（開始用量 75mg 群）及び心電図 QT 延長（開始用量 150mg 群）各 1 例であった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.1/31）。

エポエチン群においてみられた重篤な TEAE は、急性心不全、心停止、びらん性胃炎、裂孔ヘルニア、乳房蜂巣炎、ヘモグロビン減少、低血圧及び四肢壊死（各 1 例、2.4%）であった。治験薬と関連がある重篤な TEAE は認められなかった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.1/31）。

2.7.6.27.2.4.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.27.2.4.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット併合群 28／157 例（17.8%）、エポエチン群 2／42 例（4.8%）に認められた。発現割合が 3%以上の治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット併合群ではヘモグロビン減少 11 例（7.0%）及び貧血 6 例（3.8%）であり、エポエチン群では心停止及びびらん性胃炎（各 1 例、2.4%）であった。モリデュスタット併合群のヘモグロビン減少（6 例）、貧血（3 例）、嘔吐、悪心、心電図Ｔ波逆転、低血圧、動悸及び倦怠感（各 1 例）は治験薬と関連があると判断された（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.1/40、14.3.2/4）。

2.7.6.27.2.4.6.2 治験薬の減量又は中断に至った有害事象

治験薬の減量に至った TEAE は、モリデュスタット開始用量 150mg 群の 1 例（ヘモグロビン増加）のみであった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.1/46）。

治験薬の中断に至った TEAE は、モリデュスタット併合群 25 例（15.9%）、エポエチン群 3 例（7.1%）に認められた。発現割合が 2%以上の治験薬の中断に至った TEAE は、モリデュスタット併合群ではヘモグロビン増加（7 例、4.5%）であり、エポエチン群ではヘモグロビン増加 2 例（4.8%）、急性心不全及びヘモグロビン減少各 1 例（2.4%）であった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.1/49）。

2.7.6.27.2.4.6.3 中央判定委員会が判定した重篤な有害事象

治験実施計画書で規定した重篤な有害事象として中央判定委員会に報告された事象は、モリデュスタット併合群 12／157 例（7.6%）及びエポエチン群 3／42 例（7.1%）に認められた。事象名〔治験責任（分担）医師が報告した事象名〕別には、モリデュスタット併合群では、血栓塞栓事象 6 例（3.8%）、心不全 5 例（3.2%）、高度の不整脈各 3 例（1.9%）、症候性低血圧 2 例（1.3%）、失神及び死亡各 1 例（0.6%）であった。エポエチン群では、高度の不整脈、症候性低血圧及び心不全各 1 例（2.4%）であった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.1/76）。

このうち、中央判定委員会が治験実施計画書で規定した重篤な有害事象であると判定した事象は、モリデュスタット併合群 9／157 例（5.7%）及びエポエチン群 2／42 例（4.8%）に認められた。その内訳は、モリデュスタット併合群では、心不全 5 例（3.2%）、血栓塞栓事象 3 例（1.9%）及び高度の不整脈、症候性低血圧、失神及び死亡各 1 例（0.6%）であった。エポエチン群では、症候性低血圧及び心不全各 1 例（2.4%）であった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.1/77）。

2.7.6.27.2.4.6.4 肝機能に関連する有害事象

肝機能検査異常及び肝機能関連の TEAE は認められなかった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.1/61）。

2.7.6.27.2.4.7 臨床検査

概して、血液生化学検査値に異常が認められた被験者は少なく、血液凝固検査値及びホルモン検査値に臨床的に意味のある変化は認められなかった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.4/1）。

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

各モリデュスタット投与群及びエポエチン群における、開始用量、最終用量及び累積投与量別の収縮期血圧及び拡張期血圧、並びに心拍数の要約統計量を 5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.5/1～14.3.5/10 に示す。

収縮期及び拡張期血圧において、各モリデュスタット投与群及びエポエチン群間で明らかな差はみられなかった。開始用量依存的な傾向及びモリデュスタットの各用量群とエポエチン群間の差は認められなかった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.5/1）。

投与前後の心拍数の変化はモリデュスタット併合群とエポエチン群とで同程度であり、血管拡張作用による反射性頻脈の可能性を示す所見は認められなかった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.5/4）。

各モリデュスタット投与群及びエポエチン群における心電図所見（中央判定）を 5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.5/11 に示す。心電図所見（中央判定）において、PR 及び QRS 間隔の投与前後での変化を開始用量別に比較した結果、モリデュスタット併合群とエポエチン群の間で差は認められなかった。QTcB 間隔及び QTcF 間隔の解析の結果、開始用量、最終用量及び累積投与量別の各モリデュスタット投与群とエポエチン群の比較において、QT 延長を示す所見は認められなかった。また、これらの評価では開始用量依存的な変化も確認されなかった。

2.7.6.27.2.5 日本人集団における結果

全体の割付け例数（199 例）のうち 26 例（16.6%）の日本人がモリデュスタットの投与を受け、6 例（14.3%）がエポエチンの投与を受けた。治験薬投与を完了した被験者は、モリデュスタット併合群 20／26 例（76.9%）〔範囲：60.0%（モリデュスタット開始用量 150mg 群）～100%（モリデュスタット開始用量 50mg 群）〕、エポエチン群 6／6 例（100%）であった。モリデュスタット併合群における治験薬投与中止の理由は、有害事象（3 例、11.5%）であり、次いで被験者の同意撤回（2 例、7.7%）、その他（1 例、3.8%）が多かった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.1/50）。

mITT の日本人集団（32 例）における結果を以下に示す。

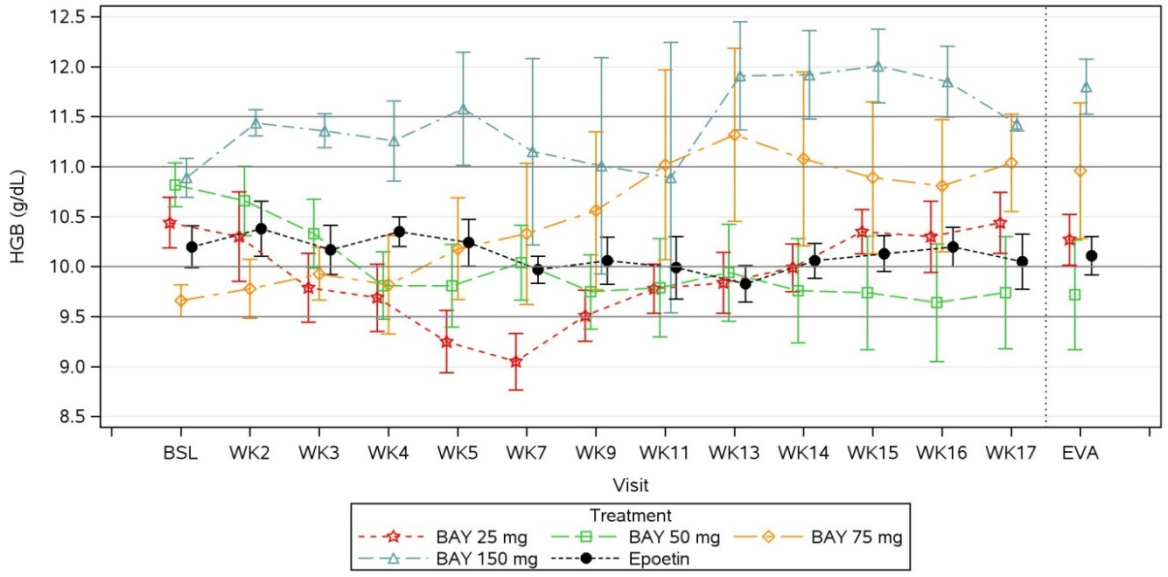
男性は 71.9%〔23 例：モリデュスタット併合群 69.2%（18 例）、エポエチン群 83.3%（5 例）〕であった。年齢の平均値は 66.1 歳（モリデュスタット併合群 66.0 歳、エポエチン群 66.5 歳）であった。体重の平均値は 55.51kg（モリデュスタット併合群 56.47kg、エポエチン群 51.32kg）であった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.1/55）。

ベースラインにおける Hb 値（治験実施医療機関測定）の平均値は、モリデュスタット併合群 10.45g/dL、エポエチン群 10.20g/dL であった。Hb 値が 10g/dL 未満であった被験者は日本人集団全体で 12 例〔37.5%：モリデュスタット併合群 8 例（30.8%）、エポエチン群 4 例（66.7%）〕、Hb 値が 10g/dL 以上であった被験者は、日本人集団全体で 20 例〔62.5%：モリデュスタット併合群 18 例（69.2%）、エポエチン群 2 例（33.3%）〕であった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.1/66）。

全体で 20%以上の被験者に認められた CKD の原疾患は、糖尿病（日本人集団全体の 34.4%：モリデュスタット併合群 38.5%、エポエチン群 16.7%）及び糸球体腎炎（21.9%：19.2%、33.3%）であった。透析開始から無作為割付けまでの期間の平均値は、7.34 年（モリデュスタット併合群 7.39 年、エポエチン群 7.15 年）であった。無作為割付けまでの CKD 罹患期間の平均値は、9.07 年（モリデュスタット併合群 9.39 年、エポエチン群 7.69 年）であった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.1/62）。

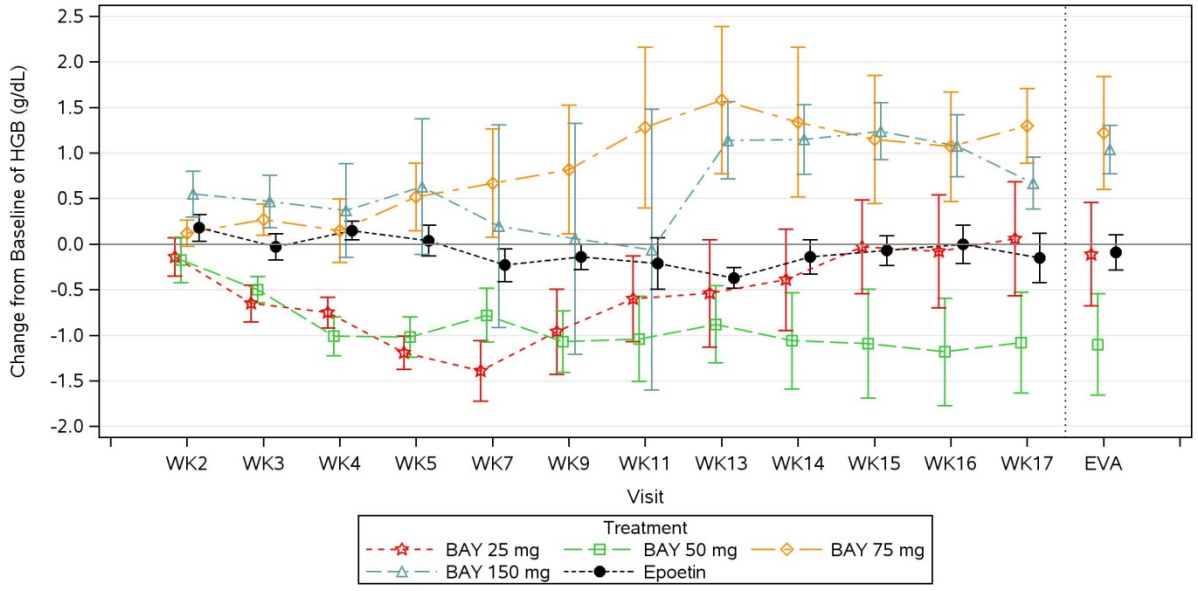
治験実施医療機関で測定した Hb 値（OC）及びベースラインからの変化量は、日本人のエポエチン群の平均 Hb 値は試験開始時から安定していた（図 2.7.6.27-5、図 2.7.6.27-6）。来院時ごとの Hb 値（平均値）は、モリデュスタット開始用量 25mg 群及び 50mg 群ではエポエチン群より低い、又は同程度であり、開始用量 75mg 及び 150mg 群ではエポエチン群より高かった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.2.1/65）。評価期間の平均 Hb 値のベースラインからの変化量は開始用量 25mg 群と 50mg 群ではエポエチン群と同程度であり、開始用量 150mg 群では目標 Hb 値を超える増加がみられた（図 2.7.6.27-5、図 2.7.6.27-6）。

採血方法について、国内外における透析間隔並びに日本人集団における採血時の体位（臥位、座位）の Hb 値に対する影響は特にみられなかった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.2.5/1、14.2.5/2、14.2.5/3）。



Abbreviations: BAY = BAY 85-3934 = Molidustat; BSL = baseline; EVA = mean at evaluation period; HGB = hemoglobin; mITT = modified intent-to-treat; OC = observed case; WK = week.
Source: 5.3.5.1.2 PH-39007/Figure 14.2.1/46

図 2.7.6.27-5 開始用量群ごとの Hb 値（平均値±SE）の推移（OC、mITT、日本人集団）



Abbreviations: BAY = BAY 85-3934 = Molidustat; EVA = mean at evaluation period; HGB = hemoglobin; mITT = modified intent-to-treat; OC = observed case; WK = week

Source: 5.3.5.1.2 PH-39007/Figure 14.2.152

図 2.7.6.27-6 開始用量群ごとのベースラインからの Hb 値の変化量（平均値±SE）の推移（OC、mITT、日本人集団）

EPO 濃度は、モリデュスタットの投与を受けた被験者のみで評価した。試験終了時における日本人集団のトラフ濃度は、6.390IU/L～38.083IU/L の範囲であった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.4/12、14.4/13）。

TEAE は、モリデュスタット併合群では 22／26 例（84.6%）、エポエチン群では 3／6 例（50.0%）に認められた。モリデュスタット併合群において発現割合が 10%以上であった TEAE は、鼻咽頭炎（7 例、26.9%）、疲労（3 例、11.5%）及びヘモグロビン増加（3 例、11.5%）であった。エポエチン群において認められた TEAE は、鼻咽頭炎、胃腸炎及び高血圧（各 1 例、16.7%）であった（付表 2.7.6.27.a.1-6）。

治験薬と関連のある TEAE は、モリデュスタット併合群では 5 例（19.2%）、エポエチン群では 1 例（16.7%）に認められた（付表 2.7.6.27.a.1-7）。

重篤な TEAE は、モリデュスタット併合群では 19.2%（5／26 例）、エポエチン群の日本人では認められなかった（付表 2.7.6.27.a.1-8）。死亡例は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット併合群では 3／26 例（11.5%）に認められ、エポエチン群では認められなかった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.1/132）。治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット併合群では、動悸、倦怠感、動静脈グラフト部位感染及び大脳動脈塞栓症（各 1 例、3.8%）であった（5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.1/132）。

日本人集団における有効性及び安全性の結果は、全体集団と同様の傾向がみられ、日本人集団における忍容性は良好であった。

2.7.6.27.3 結論

評価期間において、治験実施医療機関で測定した平均 Hb 値に対するモリデュスタットの用量反応関係が認められた。モリデュスタット開始用量 25mg 群及び 50mg 群における評価期間中の平均 Hb 値は、ベースライン及び目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下）の下限を下回ったが、モリデュスタット開始用量 75mg 及び 150mg 群並びにエポエチン群における平均 Hb 値はベースライン及び目標 Hb 値に近い値を示した。モリデュスタット開始用量 25mg 群及び 50mg 群における治験実施医療機関で測定した Hb 値及び赤血球生成（網状赤血球、赤血球、ヘマトクリット及び鉄代謝）マーカーのプロファイルから、安定した ESA 治療を受けている被験者に対し、モリデュスタット開始用量 25mg 及び 50mg は、初期のヘモグロビン減少を回避するのに十分な用量ではないことが示唆された。モリデュスタット開始用量群における EPO 濃度は用量依存的に増加した。

概して、モリデュスタットの血漿中トラフ濃度は、試験期間を通して安定し、用量とともに増加した。本試験デザインはモリデュスタットの連続投与が可能であったが、モリデュスタット開始用量 25mg 及び 50mg の被験者では用量が安定するまでの用量調節期間が十分ではなかった可能性があった。

モリデュスタット開始用量が高い群において、TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE が多い傾向がみられたが、有害事象の発現に特定の傾向は認められなかった。重篤な TEAE は、モリデュスタット併合群 34 例（21.7%）、エポエチン群 7 例（16.7%）に認められ、死亡は、モリデュスタット 50mg 群の 1 例のみに認められた。中央判定委員会が判定した重篤な有害事象は、モリデュスタット併合群 9 例及びエポエチン群 2 例に認められた。

2.7.6.27.a 付録

2.7.6.27.a.1 付表 2

付表 2.7.6.27.a.1-1 人口統計学的特性（mITT） 2

付表 2.7.6.27.a.1-2 ベースラインにおける疾患特性（mITT） 12

付表 2.7.6.27.a.1-3 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF） 20

付表 2.7.6.27.a.1-4 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF） 58

付表 2.7.6.27.a.1-5 重篤な TEAE（SAF） 68

付表 2.7.6.27.a.1-6 日本人集団における TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、日本人集団） 82

付表 2.7.6.27.a.1-7 日本人集団における治験薬の関連のある TEAE（SAF、日本人集団） 94

付表 2.7.6.27.a.1-8 日本人集団における重篤な TEAE（SAF、日本人集団） 98

2.7.6.27.a.1 付表

付表 2.7.6.27.a.1-1 人口統計学的特性 (mITT)

	BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Age (year)				
n	44	40	44	29
mean	62.7	58.7	58.1	57.7
SD	10.69	12.71	12.47	14.31
min	37	34	26	25
median	65.5	59.0	59.0	58.0
max	85	80	79	77
Age group				
18 - 65 years	22 (50.0%)	26 (65.0%)	31 (70.5%)	20 (69.0%)
> 65 years	22 (50.0%)	14 (35.0%)	13 (29.5%)	9 (31.0%)
Age group by quartiles over all subjects of the study				
<25th (52.0 years)	6 (13.6%)	11 (27.5%)	11 (25.0%)	6 (20.7%)
25th -< 50th (52.0 -< 61.0 years)	10 (22.7%)	10 (25.0%)	15 (34.1%)	9 (31.0%)
50th -< 75th (61.0 -< 68.0 years)	11 (25.0%)	9 (22.5%)	9 (20.5%)	6 (20.7%)
≥75th (68.0 years)	17 (38.6%)	10 (25.0%)	9 (20.5%)	8 (27.6%)

	BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Age (year)			
n	157	42	199
mean	59.4	58.9	59.3
SD	12.48	9.12	11.83
min	25	38	25
median	61.0	59.5	60.0
max	85	73	85
Age group			
18 - 65 years	99 (63.1%)	31 (73.8%)	130 (65.3%)
> 65 years	58 (36.9%)	11 (26.2%)	69 (34.7%)
Age group by quartiles over all subjects of the study			
<25th (52.0 years)	34 (21.7%)	9 (21.4%)	43 (21.6%)
25th -< 50th (52.0 -< 61.0 years)	44 (28.0%)	13 (31.0%)	57 (28.6%)
50th -< 75th (61.0 -< 68.0 years)	35 (22.3%)	11 (26.2%)	46 (23.1%)
≥75th (68.0 years)	44 (28.0%)	9 (21.4%)	53 (26.6%)

	BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Gender				
Male	26 (59.1%)	23 (57.5%)	24 (54.5%)	18 (62.1%)
Female	18 (40.9%)	17 (42.5%)	20 (45.5%)	11 (37.9%)
Race				
White	20 (45.5%)	19 (47.5%)	28 (63.6%)	17 (58.6%)
Black	13 (29.5%)	13 (32.5%)	8 (18.2%)	6 (20.7%)
Asian	10 (22.7%)	8 (20.0%)	6 (13.6%)	5 (17.2%)
American Indian or Alaska Native	0	0	1 (2.3%)	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (2.3%)	0	0	1 (3.4%)
Not Reported	0	0	1 (2.3%)	0
Japan	8 (18.2%)	7 (17.5%)	6 (13.6%)	5 (17.2%)
Non-Japan	36 (81.8%)	33 (82.5%)	38 (86.4%)	24 (82.8%)
Asian	10 (22.7%)	8 (20.0%)	6 (13.6%)	5 (17.2%)
Non-Asian	34 (77.3%)	32 (80.0%)	38 (86.4%)	24 (82.8%)
Ethnicity				
Not Hispanic or Latino	31 (70.5%)	22 (55.0%)	24 (54.5%)	17 (58.6%)
Hispanic or Latino	13 (29.5%)	17 (42.5%)	20 (45.5%)	12 (41.4%)
Not Reported	0	1 (2.5%)	0	0

	BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Gender			
Male	91 (58.0%)	29 (69.0%)	120 (60.3%)
Female	66 (42.0%)	13 (31.0%)	79 (39.7%)
Race			
White	84 (53.5%)	18 (42.9%)	102 (51.3%)
Black	40 (25.5%)	17 (40.5%)	57 (28.6%)
Asian	29 (18.5%)	7 (16.7%)	36 (18.1%)
American Indian or Alaska Native	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Not Reported	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Japan	26 (16.6%)	6 (14.3%)	32 (16.1%)
Non-Japan	131 (83.4%)	36 (85.7%)	167 (83.9%)
Asian	29 (18.5%)	7 (16.7%)	36 (18.1%)
Non-Asian	128 (81.5%)	35 (83.3%)	163 (81.9%)
Ethnicity			
Not Hispanic or Latino	94 (59.9%)	28 (66.7%)	122 (61.3%)
Hispanic or Latino	62 (39.5%)	14 (33.3%)	76 (38.2%)
Not Reported	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)

	BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Height (cm)				
n	44	40	44	29
mean	166.43	163.66	167.23	166.46
SD	9.845	11.603	8.916	9.174
min	140.0	144.8	144.8	150.0
median	167.60	162.80	167.60	166.00
max	185.4	185.4	190.5	182.9
Weight (kg)				
n	44	40	44	29
mean	79.03	77.10	78.38	75.89
SD	19.724	17.600	18.758	22.900
min	44.8	44.0	48.0	46.0
median	74.95	77.60	74.00	72.00
max	118.5	124.0	121.8	121.0
Weight category				
< 50 kg	2 (4.5%)	2 (5.0%)	1 (2.3%)	4 (13.8%)
50 -< 70 kg	15 (34.1%)	11 (27.5%)	15 (34.1%)	9 (31.0%)
70 -< 90 kg	13 (29.5%)	19 (47.5%)	16 (36.4%)	9 (31.0%)
≥ 90 kg	14 (31.8%)	8 (20.0%)	12 (27.3%)	7 (24.1%)

	BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Height (cm)			
n	157	42	199
mean	165.95	169.66	166.74
SD	9.965	10.239	10.112
min	140.0	152.0	140.0
median	165.10	170.00	167.00
max	190.5	188.0	190.5
Weight (kg)			
n	157	42	199
mean	77.77	84.90	79.28
SD	19.419	23.319	20.451
min	44.0	47.4	44.0
median	74.70	90.25	76.00
max	124.0	123.0	124.0
Weight category			
< 50 kg	9 (5.7%)	2 (4.8%)	11 (5.5%)
50 -< 70 kg	50 (31.8%)	10 (23.8%)	60 (30.2%)
70 -< 90 kg	57 (36.3%)	8 (19.0%)	65 (32.7%)
≥ 90 kg	41 (26.1%)	22 (52.4%)	63 (31.7%)

	BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Weight category by quartiles over all subjects of the study				
<25th (62.2 kg)	9 (20.5%)	10 (25.0%)	9 (20.5%)	10 (34.5%)
25th -< 50th (62.2 -< 76.0 kg)	14 (31.8%)	9 (22.5%)	14 (31.8%)	8 (27.6%)
50th -< 75th (76.0 -< 93.3 kg)	10 (22.7%)	14 (35.0%)	10 (22.7%)	6 (20.7%)
≥75th (93.3 kg)	11 (25.0%)	7 (17.5%)	11 (25.0%)	5 (17.2%)
Body mass index (kg/m^2)				
n	44	40	44	29
mean	28.57	28.90	28.09	27.55
SD	6.837	6.262	6.696	8.606
min	17.8	18.9	18.5	17.4
median	27.00	28.20	26.55	24.70
max	43.9	46.5	44.5	46.6
Body mass index category				
< 20 kg/m^2	2 (4.5%)	1 (2.5%)	4 (9.1%)	5 (17.2%)
20 -< 25 kg/m^2	15 (34.1%)	10 (25.0%)	13 (29.5%)	10 (34.5%)
25 -< 30 kg/m^2	10 (22.7%)	13 (32.5%)	12 (27.3%)	5 (17.2%)
≥ 30 kg/m^2	17 (38.6%)	16 (40.0%)	15 (34.1%)	9 (31.0%)

	BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Weight category by quartiles over all subjects of the study			
<25th (62.2 kg)	38 (24.2%)	11 (26.2%)	49 (24.6%)
25th -< 50th (62.2 -< 76.0 kg)	45 (28.7%)	4 (9.5%)	49 (24.6%)
50th -< 75th (76.0 -< 93.3 kg)	40 (25.5%)	11 (26.2%)	51 (25.6%)
≥75th (93.3 kg)	34 (21.7%)	16 (38.1%)	50 (25.1%)
Body mass index (kg/m^2)			
n	157	42	199
mean	28.33	29.46	28.57
SD	6.969	7.657	7.115
min	17.4	15.5	15.5
median	26.70	28.90	27.00
max	46.6	47.3	47.3
Body mass index category			
< 20 kg/m^2	12 (7.6%)	5 (11.9%)	17 (8.5%)
20 -< 25 kg/m^2	48 (30.6%)	7 (16.7%)	55 (27.6%)
25 -< 30 kg/m^2	40 (25.5%)	11 (26.2%)	51 (25.6%)
≥ 30 kg/m^2	57 (36.3%)	19 (45.2%)	76 (38.2%)

	BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
History of cigarette smoking				
Never	26 (59.1%)	25 (62.5%)	27 (61.4%)	13 (44.8%)
Former	15 (34.1%)	13 (32.5%)	12 (27.3%)	10 (34.5%)
Current	3 (6.8%)	2 (5.0%)	5 (11.4%)	6 (20.7%)
Alcohol Consumption				
Abstinent	36 (81.8%)	28 (70.0%)	32 (72.7%)	25 (86.2%)
Light	8 (18.2%)	10 (25.0%)	11 (25.0%)	4 (13.8%)
Moderate	0	2 (5.0%)	1 (2.3%)	0
Heavy	0	0	0	0

	BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
History of cigarette smoking			
Never	91 (58.0%)	26 (61.9%)	117 (58.8%)
Former	50 (31.8%)	10 (23.8%)	60 (30.2%)
Current	16 (10.2%)	6 (14.3%)	22 (11.1%)
Alcohol Consumption			
Abstinent	121 (77.1%)	35 (83.3%)	156 (78.4%)
Light	33 (21.0%)	7 (16.7%)	40 (20.1%)
Moderate	3 (1.9%)	0	3 (1.5%)
Heavy	0	0	0

Source: 5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.1/6

付表 2.7.6.27.a.1-2 ベースラインにおける疾患特性（mITT）

	BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Duration of CKD prior to randomization (years)				
n	44	40	44	29
mean	7.85	6.28	6.18	4.92
SD	6.812	6.034	5.971	5.474
min	0.6	0.5	0.6	0.4
median	6.69	3.79	4.28	2.79
max	33.7	23.1	26.5	20.5
Duration of CKD prior to randomization				
<2	6 (13.6%)	7 (17.5%)	8 (18.2%)	10 (34.5%)
2-5	13 (29.5%)	17 (42.5%)	21 (47.7%)	9 (31.0%)
>5-10	14 (31.8%)	9 (22.5%)	7 (15.9%)	5 (17.2%)
>10	11 (25.0%)	7 (17.5%)	8 (18.2%)	5 (17.2%)

	BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Duration of CKD prior to randomization (years)			
n	157	42	199
mean	6.44	5.48	6.24
SD	6.174	4.262	5.827
min	0.4	0.4	0.4
median	4.52	4.50	4.52
max	33.7	15.0	33.7
Duration of CKD prior to randomization			
<2	31 (19.7%)	11 (26.2%)	42 (21.1%)
2-5	60 (38.2%)	12 (28.6%)	72 (36.2%)
>5-10	35 (22.3%)	12 (28.6%)	47 (23.6%)
>10	31 (19.7%)	7 (16.7%)	38 (19.1%)

	BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Etiology of CKD				
Autoimmune Disease	2 (4.5%)	3 (7.5%)	1 (2.3%)	1 (3.4%)
Cardiac Diseases	0	0	0	0
Diabetes	29 (65.9%)	16 (40.0%)	25 (56.8%)	16 (55.2%)
Glomerulonephritis	3 (6.8%)	2 (5.0%)	2 (4.5%)	2 (6.9%)
Hypertension	10 (22.7%)	21 (52.5%)	10 (22.7%)	7 (24.1%)
Infection	0	0	1 (2.3%)	0
Polycystic Kidney Disease	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	1 (3.4%)
Others	2 (4.5%)	0	0	0
Unknown	1 (2.3%)	1 (2.5%)	5 (11.4%)	2 (6.9%)

	BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Etiology of CKD			
Autoimmune Disease	7 (4.5%)	1 (2.4%)	8 (4.0%)
Cardiac Diseases	0	0	0
Diabetes	86 (54.8%)	24 (57.1%)	110 (55.3%)
Glomerulonephritis	9 (5.7%)	2 (4.8%)	11 (5.5%)
Hypertension	48 (30.6%)	18 (42.9%)	66 (33.2%)
Infection	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Polycystic Kidney Disease	3 (1.9%)	0	3 (1.5%)
Others	2 (1.3%)	1 (2.4%)	3 (1.5%)
Unknown	9 (5.7%)	1 (2.4%)	10 (5.0%)

	BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Start of hemodialysis therapy prior to randomization (years)				
n	44	40	44	29
mean	6.27	5.24	3.85	4.50
SD	5.928	5.591	3.646	5.284
min	0.6	0.5	0.2	0.4
median	5.05	3.25	2.55	2.80
max	32.9	23.1	14.7	20.0
Start of hemodialysis therapy prior to randomization				
< 1 years	4 (9.1%)	4 (10.0%)	5 (11.4%)	7 (24.1%)
1 - <3 years	12 (27.3%)	14 (35.0%)	19 (43.2%)	11 (37.9%)
≥ 3 years	28 (63.6%)	22 (55.0%)	20 (45.5%)	11 (37.9%)
Dialysis frequency (times per week)				
2 times per week	0	0	2 (4.5%)	2 (6.9%)
3 times per week	44 (100.0%)	40 (100.0%)	40 (90.9%)	26 (89.7%)
4 times per week	0	0	2 (4.5%)	1 (3.4%)

	BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Start of hemodialysis therapy prior to randomization (years)			
n	157	42	199
mean	5.00	5.30	5.07
SD	5.202	4.012	4.967
min	0.2	0.3	0.2
median	3.00	4.05	3.20
max	32.9	14.2	32.9
Start of hemodialysis therapy prior to randomization			
< 1 years	20 (12.7%)	3 (7.1%)	23 (11.6%)
1 - <3 years	56 (35.7%)	11 (26.2%)	67 (33.7%)
≥ 3 years	81 (51.6%)	28 (66.7%)	109 (54.8%)
Dialysis frequency (times per week)			
2 times per week	4 (2.5%)	1 (2.4%)	5 (2.5%)
3 times per week	150 (95.5%)	41 (97.6%)	191 (96.0%)
4 times per week	3 (1.9%)	0	3 (1.5%)

	BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Dialysis vascular access				
Native arteriovenous fistula	34 (77.3%)	35 (87.5%)	30 (68.2%)	27 (93.1%)
Synthetic graft	9 (20.5%)	3 (7.5%)	9 (20.5%)	1 (3.4%)
Long-term catheters	0	0	3 (6.8%)	0
Long-term tunnelled catheters	1 (2.3%)	2 (5.0%)	2 (4.5%)	1 (3.4%)
Prior ESA dose (IU/kg/week) prior to randomization				
n	44	40	44	29
mean	104.47	108.20	116.82	134.06
SD	72.436	131.046	94.709	83.555
min	12.5	12.7	12.1	31.7
median	92.98	95.15	83.57	107.14
max	377.0	856.8	448.5	391.3

	BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Dialysis vascular access			
Native arteriovenous fistula	126 (80.3%)	32 (76.2%)	158 (79.4%)
Synthetic graft	22 (14.0%)	7 (16.7%)	29 (14.6%)
Long-term catheters	3 (1.9%)	2 (4.8%)	5 (2.5%)
Long-term tunnelled catheters	6 (3.8%)	1 (2.4%)	7 (3.5%)
Prior ESA dose (IU/kg/week) prior to randomization			
n	157	42	199
mean	114.35	103.19	111.99
SD	97.858	88.691	95.889
min	12.1	4.9	4.9
median	96.12	77.40	93.75
max	856.8	392.1	856.8

Source: 5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.1/13

付表 2.7.6.27.a.1-3 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		33 (75.0%)	32 (80.0%)	36 (81.8%)	25 (86.2%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	6 (13.6%)	4 (10.0%)	3 (6.8%)	0
Anaemia	貧血	4 (9.1%)	4 (10.0%)	3 (6.8%)	0
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1 (2.3%)	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (2.3%)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	5 (11.4%)	2 (5.0%)	7 (15.9%)	6 (20.7%)
Tachycardia	頻脈	1 (2.3%)	0	0	2 (6.9%)
Cardiac failure acute	急性心不全	0	0	0	2 (6.9%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (2.3%)	0	2 (4.5%)	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	0	2 (4.5%)	0
Angina pectoris	狭心症	0	0	2 (4.5%)	0
Atrial fibrillation	心房細動	2 (4.5%)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		126 (80.3%)	32 (76.2%)	158 (79.4%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	13 (8.3%)	0	13 (6.5%)
Anaemia	貧血	11 (7.0%)	0	11 (5.5%)
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Cardiac disorders	心臓障害	20 (12.7%)	4 (9.5%)	24 (12.1%)
Tachycardia	頻脈	3 (1.9%)	1 (2.4%)	4 (2.0%)
Cardiac failure acute	急性心不全	2 (1.3%)	1 (2.4%)	3 (1.5%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	3 (1.9%)	0	3 (1.5%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Angina pectoris	狭心症	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Atrial fibrillation	心房細動	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Cardiac disorders (cont'd)	心臓障害				
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	1 (2.3%)	0	0	1 (3.4%)
Cardiac arrest	心停止	0	1 (2.5%)	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	1 (2.3%)	0
Arteriospasm coronary	冠動脈攣縮	0	1 (2.5%)	0	0
Bradycardia	徐脈	0	0	1 (2.3%)	0
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	0	1 (2.3%)	0
Cardiac flutter	心粗動	0	0	0	0
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	0	0	1 (2.3%)	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0	0	1 (2.3%)	0
Palpitations	動悸	0	0	0	1 (3.4%)
Pulseless electrical activity	無脈性電気活動	1 (2.3%)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0
Ear pain	耳痛	0	0	1 (2.3%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Cardiac disorders (cont'd)	心臓障害			
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Cardiac arrest	心停止	1 (0.6%)	1 (2.4%)	2 (1.0%)
Angina unstable	不安定狭心症	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Arteriospasm coronary	冠動脈攣縮	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Bradycardia	徐脈	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Bundle branch block right	右脚ブロック	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Cardiac flutter	心粗動	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Palpitations	動悸	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Pulseless electrical activity	無脈性電気活動	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (1.3%)	1 (2.4%)	3 (1.5%)
Ear pain	耳痛	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Ear and labyrinth disorders (cont'd)	耳および迷路障害				
Tinnitus	耳鳴	1 (2.3%)	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	0	3 (7.5%)	1 (2.3%)	0
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	0	3 (7.5%)	1 (2.3%)	0
Eye disorders	眼障害	1 (2.3%)	1 (2.5%)	1 (2.3%)	1 (3.4%)
Cataract	白内障	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0
Eye pruritus	眼そう痒症	0	0	0	0
Eye swelling	眼部腫脹	0	0	0	0
Glaucoma	緑内障	0	0	0	1 (3.4%)
Visual impairment	視力障害	0	1 (2.5%)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7 (15.9%)	6 (15.0%)	17 (38.6%)	6 (20.7%)
Diarrhoea	下痢	1 (2.3%)	2 (5.0%)	9 (20.5%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Ear and labyrinth disorders (cont'd)	耳および迷路障害			
Tinnitus	耳鳴	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Vertigo	回転性めまい	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Endocrine disorders	内分泌障害	4 (2.5%)	0	4 (2.0%)
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	4 (2.5%)	0	4 (2.0%)
Eye disorders	眼障害	4 (2.5%)	2 (4.8%)	6 (3.0%)
Cataract	白内障	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Eye pruritus	眼そう痒症	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Eye swelling	眼部腫脹	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Glaucoma	緑内障	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Visual impairment	視力障害	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	36 (22.9%)	7 (16.7%)	43 (21.6%)
Diarrhoea	下痢	12 (7.6%)	2 (4.8%)	14 (7.0%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Gastrointestinal disorders (cont'd)	胃腸障害				
Nausea	悪心	1 (2.3%)	0	3 (6.8%)	4 (13.8%)
Vomiting	嘔吐	1 (2.3%)	0	2 (4.5%)	3 (10.3%)
Constipation	便秘	1 (2.3%)	1 (2.5%)	2 (4.5%)	0
Abdominal pain	腹痛	1 (2.3%)	1 (2.5%)	0	1 (3.4%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	2 (6.9%)
Haemorrhoids	痔核	0	0	2 (4.5%)	0
Toothache	歯痛	1 (2.3%)	1 (2.5%)	0	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (2.3%)	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	1 (2.3%)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	1 (2.3%)	0
Dysphagia	嚥下障害	0	1 (2.5%)	0	0
Erosive oesophagitis	びらん性食道炎	0	1 (2.5%)	0	0
Food poisoning	食中毒	0	0	1 (2.3%)	0
Gastritis	胃炎	0	0	0	1 (3.4%)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Gastrointestinal disorders (cont'd)	胃腸障害			
Nausea	悪心	8 (5.1%)	2 (4.8%)	10 (5.0%)
Vomiting	嘔吐	6 (3.8%)	0	6 (3.0%)
Constipation	便秘	4 (2.5%)	1 (2.4%)	5 (2.5%)
Abdominal pain	腹痛	3 (1.9%)	1 (2.4%)	4 (2.0%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	4 (2.5%)	0	4 (2.0%)
Haemorrhoids	痔核	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Toothache	歯痛	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Dry mouth	口内乾燥	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Dyspepsia	消化不良	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Dysphagia	嚥下障害	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Erosive oesophagitis	びらん性食道炎	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Food poisoning	食中毒	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Gastritis	胃炎	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Gastrointestinal disorders (cont'd)	胃腸障害				
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	1 (2.3%)	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (2.3%)	0	0	0
Gingival pain	歯肉痛	0	0	0	0
Gingival swelling	歯肉腫脹	0	0	0	0
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0	0	1 (2.3%)	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	0	0
Ileus	イレウス	0	0	1 (2.3%)	0
Pancreatitis	膵炎	0	1 (2.5%)	0	0
Periodontal disease	歯周病	0	0	1 (2.3%)	0
Rectal discharge	直腸分泌物	1 (2.3%)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.3%)	5 (12.5%)	5 (11.4%)	5 (17.2%)
Fatigue	疲労	1 (2.3%)	2 (5.0%)	2 (4.5%)	0
Asthenia	無力症	0	1 (2.5%)	0	1 (3.4%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Gastrointestinal disorders (cont'd)	胃腸障害			
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Gingival pain	歯肉痛	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Gingival swelling	歯肉腫脹	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Ileus	イレウス	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Pancreatitis	膵炎	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Periodontal disease	歯周病	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Rectal discharge	直腸分泌物	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	16 (10.2%)	3 (7.1%)	19 (9.5%)
Fatigue	疲労	5 (3.2%)	0	5 (2.5%)
Asthenia	無力症	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
General disorders and administration site conditions (cont'd)	一般・全身障害および投与部位の状態				
Malaise	倦怠感	0	0	0	1 (3.4%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	1 (2.3%)	0
Pyrexia	発熱	0	1 (2.5%)	0	1 (3.4%)
Catheter site haemorrhage	カテーテル留置部位出血	0	0	1 (2.3%)	0
Catheter site ulcer	カテーテル留置部位潰瘍	0	0	1 (2.3%)	0
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	0	0	1 (2.3%)	0
Device dislocation	医療機器位置異常	0	0	0	1 (3.4%)
Device occlusion	医療機器閉塞	0	0	0	1 (3.4%)
Energy increased	活力増進	0	0	1 (2.3%)	0
Oedema	浮腫	0	0	0	1 (3.4%)
Pain	疼痛	0	0	0	1 (3.4%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	1 (2.5%)	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (2.3%)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
General disorders and administration site conditions (cont'd)	一般・全身障害および投与部位の状態			
Malaise	倦怠感	1 (0.6%)	1 (2.4%)	2 (1.0%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (0.6%)	1 (2.4%)	2 (1.0%)
Pyrexia	発熱	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Catheter site haemorrhage	カテーテル留置部位出血	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Catheter site ulcer	カテーテル留置部位潰瘍	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Chest pain	胸痛	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Device dislocation	医療機器位置異常	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Device occlusion	医療機器閉塞	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Energy increased	活力増進	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Oedema	浮腫	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Pain	疼痛	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Hepatobiliary disorders (cont'd)	肝胆道系障害				
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	1 (2.3%)	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	12 (27.3%)	11 (27.5%)	8 (18.2%)	6 (20.7%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (9.1%)	5 (12.5%)	0	0
Pneumonia	肺炎	0	2 (5.0%)	0	2 (6.9%)
Urinary tract infection	尿路感染	2 (4.5%)	1 (2.5%)	0	0
Bronchitis	気管支炎	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0
Arteriovenous graft site infection	動静脈グラフト部位感染	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (2.3%)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	1 (2.5%)	0	1 (3.4%)
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	0	0	0	1 (3.4%)
Appendicitis	虫垂炎	0	0	1 (2.3%)	0
Breast cellulitis	乳房蜂巣炎	0	0	0	0
Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	0	0	1 (2.3%)	0
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	1 (2.3%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Hepatobiliary disorders (cont'd)	肝胆道系障害			
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	37 (23.6%)	8 (19.0%)	45 (22.6%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	9 (5.7%)	1 (2.4%)	10 (5.0%)
Pneumonia	肺炎	4 (2.5%)	0	4 (2.0%)
Urinary tract infection	尿路感染	3 (1.9%)	1 (2.4%)	4 (2.0%)
Bronchitis	気管支炎	2 (1.3%)	1 (2.4%)	3 (1.5%)
Arteriovenous graft site infection	動静脈グラフト部位感染	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.6%)	1 (2.4%)	2 (1.0%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Appendicitis	虫垂炎	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Breast cellulitis	乳房蜂巣炎	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Infections and infestations (cont'd)	感染症および寄生虫症				
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (2.3%)	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (2.3%)	0	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	0	1 (2.5%)	0	0
Device related sepsis	医療機器関連敗血症	0	0	1 (2.3%)	0
Diabetic foot infection	糖尿病性足感染	1 (2.3%)	0	0	0
Escherichia sepsis	大腸菌性敗血症	1 (2.3%)	0	0	0
Furuncle	せつ	0	0	1 (2.3%)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	0	1 (3.4%)
Influenza	インフルエンザ	0	1 (2.5%)	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	1 (2.5%)	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	0	0	0
Otitis media	中耳炎	0	0	0	1 (3.4%)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	0	0	0	1 (3.4%)
Postoperative wound infection	術後創感染	1 (2.3%)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Infections and infestations (cont'd)	感染症および寄生虫症			
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Device related infection	医療機器関連感染	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Device related sepsis	医療機器関連敗血症	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Diabetic foot infection	糖尿病性足感染	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Escherichia sepsis	大腸菌性敗血症	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Furuncle	せつ	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Influenza	インフルエンザ	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Otitis media	中耳炎	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Postoperative wound infection	術後創感染	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Infections and infestations (cont'd)	感染症および寄生虫症				
Respiratory moniliasis	呼吸器モニリア症	0	0	0	1 (3.4%)
Shunt infection	シャント感染	0	0	0	1 (3.4%)
Skin infection	皮膚感染	0	0	0	0
Stitch abscess	縫合糸膿瘍	0	0	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	0	0	0	1 (3.4%)
Tuberculosis	結核	0	0	0	1 (3.4%)
Viral infection	ウイルス感染	1 (2.3%)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	7 (15.9%)	7 (17.5%)	7 (15.9%)	6 (20.7%)
Vascular access complication	血管確保合併症	4 (9.1%)	0	2 (4.5%)	1 (3.4%)
Procedural hypotension	処置による低血圧	0	1 (2.5%)	2 (4.5%)	1 (3.4%)
Arteriovenous fistula site complication	動静脈瘻部位合併症	0	1 (2.5%)	1 (2.3%)	1 (3.4%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	1 (2.3%)	1 (3.4%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Infections and infestations (cont'd)	感染症および寄生虫症			
Respiratory moniliasis	呼吸器モニリア症	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Shunt infection	シャント感染	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Skin infection	皮膚感染	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Stitch abscess	縫合糸膿瘍	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Tuberculosis	結核	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Viral infection	ウイルス感染	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	27 (17.2%)	4 (9.5%)	31 (15.6%)
Vascular access complication	血管確保合併症	7 (4.5%)	1 (2.4%)	8 (4.0%)
Procedural hypotension	処置による低血圧	4 (2.5%)	1 (2.4%)	5 (2.5%)
Arteriovenous fistula site complication	動静脈瘻部位合併症	3 (1.9%)	0	3 (1.5%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications (cont'd)	傷害、中毒および処置合併症				
Procedural pain	処置による疼痛	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0
Accident	事故	1 (2.3%)	0	0	0
Anastomotic stenosis	吻合部狭窄	1 (2.3%)	0	0	0
Arteriovenous fistula occlusion	動静脈瘻閉塞	0	0	0	0
Arteriovenous fistula site haemorrhage	動静脈瘻部位出血	1 (2.3%)	0	0	0
Contusion	挫傷	0	0	0	1 (3.4%)
Eye contusion	眼挫傷	0	0	0	1 (3.4%)
Fall	転倒	0	1 (2.5%)	0	0
Femur fracture	大腿骨骨折	0	1 (2.5%)	0	0
Fractured coccyx	尾骨骨折	0	1 (2.5%)	0	0
Hip fracture	股関節部骨折	0	1 (2.5%)	0	0
Muscle contusion	筋挫傷	0	0	1 (2.3%)	0
Procedural dizziness	処置によるめまい	0	0	0	1 (3.4%)
Procedural vomiting	処置による嘔吐	0	1 (2.5%)	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications (cont'd)	傷害、中毒および処置合併症			
Procedural pain	処置による疼痛	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Accident	事故	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Anastomotic stenosis	吻合部狭窄	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Arteriovenous fistula occlusion	動静脈瘻閉塞	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Arteriovenous fistula site haemorrhage	動静脈瘻部位出血	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Contusion	挫傷	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Eye contusion	眼挫傷	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Fall	転倒	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Femur fracture	大腿骨骨折	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Fractured coccyx	尾骨骨折	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Hip fracture	股関節部骨折	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Muscle contusion	筋挫傷	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Procedural dizziness	処置によるめまい	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Procedural vomiting	処置による嘔吐	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications (cont'd)	傷害、中毒および処置合併症				
Shunt stenosis	シャント狭窄	0	1 (2.5%)	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	0	1 (2.3%)	0
Sunburn	サンバーン	0	0	0	1 (3.4%)
Vascular graft thrombosis	血管グラフト血栓症	0	0	0	1 (3.4%)
Wound	創傷	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	9 (20.5%)	13 (32.5%)	13 (29.5%)	10 (34.5%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	5 (11.4%)	4 (10.0%)	5 (11.4%)	1 (3.4%)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	2 (4.5%)	2 (5.0%)	4 (9.1%)	5 (17.2%)
Blood pressure decreased	血圧低下	2 (4.5%)	0	0	1 (3.4%)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	2 (5.0%)	0	1 (3.4%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	0	2 (4.5%)	1 (3.4%)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	1 (2.5%)	1 (2.3%)	1 (3.4%)
Blood bicarbonate decreased	血中重炭酸塩減少	0	1 (2.5%)	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications (cont'd)	傷害、中毒および処置合併症			
Shunt stenosis	シャント狭窄	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Sunburn	サンバーン	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Vascular graft thrombosis	血管グラフト血栓症	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Wound	創傷	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Investigations	臨床検査	45 (28.7%)	7 (16.7%)	52 (26.1%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	15 (9.6%)	2 (4.8%)	17 (8.5%)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	13 (8.3%)	2 (4.8%)	15 (7.5%)
Blood pressure decreased	血圧低下	3 (1.9%)	0	3 (1.5%)
Blood pressure increased	血圧上昇	3 (1.9%)	0	3 (1.5%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	3 (1.9%)	0	3 (1.5%)
Lipase increased	リパーゼ増加	3 (1.9%)	0	3 (1.5%)
Blood bicarbonate decreased	血中重炭酸塩減少	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Investigations (cont'd)	臨床検査				
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (2.3%)	0
Breath sounds abnormal	呼吸音異常	1 (2.3%)	0	0	0
Electrocardiogram ST-T change	心電図ＳＴ－Ｔ変化	0	0	0	0
Electrocardiogram T wave inversion	心電図Ｔ波逆転	0	1 (2.5%)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.5%)	0	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	0	0	1 (2.3%)	0
Venous pressure increased	静脈圧上昇	1 (2.3%)	0	0	0
Weight decreased	体重減少	0	1 (2.5%)	0	0
Weight increased	体重増加	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Investigations (cont'd)	臨床検査			
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Breath sounds abnormal	呼吸音異常	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Electrocardiogram ST-T change	心電図ＳＴ－Ｔ変化	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Electrocardiogram T wave inversion	心電図Ｔ波逆転	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Venous pressure increased	静脈圧上昇	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Weight decreased	体重減少	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Weight increased	体重増加	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	3 (6.8%)	5 (12.5%)	7 (15.9%)	3 (10.3%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	1 (2.5%)	3 (6.8%)	1 (3.4%)
Fluid overload	水分過負荷	0	3 (7.5%)	1 (2.3%)	1 (3.4%)
Hypoglycaemia	低血糖	1 (2.3%)	1 (2.5%)	0	0
Decreased appetite	食欲減退	0	0	0	1 (3.4%)
Dehydration	脱水	0	0	1 (2.3%)	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	0	1 (2.3%)	0
Fluid retention	体液貯留	0	0	1 (2.3%)	0
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	0	0	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	0	0	0	1 (3.4%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (2.5%)	0	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	0	1 (2.5%)	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (2.3%)	0	0	0
Increased appetite	食欲亢進	0	0	1 (2.3%)	0
Lactose intolerance	ラクトース不耐性	0	0	0	0
Malnutrition	栄養障害	1 (2.3%)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	18 (11.5%)	4 (9.5%)	22 (11.1%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	5 (3.2%)	1 (2.4%)	6 (3.0%)
Fluid overload	水分過負荷	5 (3.2%)	0	5 (2.5%)
Hypoglycaemia	低血糖	2 (1.3%)	1 (2.4%)	3 (1.5%)
Decreased appetite	食欲減退	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Dehydration	脱水	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Fluid retention	体液貯留	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Increased appetite	食欲亢進	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Lactose intolerance	ラクトース不耐性	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Malnutrition	栄養障害	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Metabolism and nutrition disorders (cont'd)	代謝および栄養障害				
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	0	0	0	1 (3.4%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	0	0	1 (2.3%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	9 (20.5%)	1 (2.5%)	3 (6.8%)	5 (17.2%)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (2.3%)	0	0	2 (6.9%)
Pain in extremity	四肢痛	2 (4.5%)	0	0	1 (3.4%)
Back pain	背部痛	2 (4.5%)	1 (2.5%)	0	0
Arthralgia	関節痛	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0
Muscular weakness	筋力低下	1 (2.3%)	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (2.3%)	0	0	1 (3.4%)
Foot deformity	足変形	0	0	1 (2.3%)	0
Joint swelling	関節腫脹	0	0	0	1 (3.4%)
Myalgia	筋肉痛	0	0	1 (2.3%)	0
Neck pain	頚部痛	1 (2.3%)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Metabolism and nutrition disorders (cont'd)	代謝および栄養障害			
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	18 (11.5%)	8 (19.0%)	26 (13.1%)
Muscle spasms	筋痙縮	3 (1.9%)	3 (7.1%)	6 (3.0%)
Pain in extremity	四肢痛	3 (1.9%)	3 (7.1%)	6 (3.0%)
Back pain	背部痛	3 (1.9%)	2 (4.8%)	5 (2.5%)
Arthralgia	関節痛	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Muscular weakness	筋力低下	1 (0.6%)	1 (2.4%)	2 (1.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Foot deformity	足変形	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Joint swelling	関節腫脹	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Myalgia	筋肉痛	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Neck pain	頚部痛	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (cont'd)	筋骨格系および結合組織障害				
Trigger finger	弾発指	0	0	0	1 (3.4%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (2.3%)	0
Metastatic renal cell carcinoma	遠隔転移を伴う腎細胞癌	0	0	1 (2.3%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	6 (13.6%)	7 (17.5%)	6 (13.6%)	2 (6.9%)
Dizziness	浮動性めまい	0	3 (7.5%)	3 (6.8%)	0
Headache	頭痛	2 (4.5%)	2 (5.0%)	1 (2.3%)	0
Syncope	失神	0	0	3 (6.8%)	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (2.3%)	1 (2.5%)	0	0
Burning sensation	灼熱感	0	0	1 (2.3%)	0
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	1 (2.3%)	0	0	0
Cerebral artery embolism	大脳動脈塞栓症	1 (2.3%)	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (2.3%)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (cont'd)	筋骨格系および結合組織障害			
Trigger finger	弾発指	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Metastatic renal cell carcinoma	遠隔転移を伴う腎細胞癌	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	21 (13.4%)	3 (7.1%)	24 (12.1%)
Dizziness	浮動性めまい	6 (3.8%)	1 (2.4%)	7 (3.5%)
Headache	頭痛	5 (3.2%)	2 (4.8%)	7 (3.5%)
Syncope	失神	3 (1.9%)	0	3 (1.5%)
Sciatica	坐骨神経痛	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Burning sensation	灼熱感	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Cerebral artery embolism	大脳動脈塞栓症	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Nervous system disorders (cont'd)	神経系障害				
Dizziness postural	体位性めまい	0	1 (2.5%)	0	0
Metabolic encephalopathy	代謝性脳症	0	0	0	1 (3.4%)
Paraesthesia	錯感覚	0	0	1 (2.3%)	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1 (2.3%)	0	0	0
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	1 (3.4%)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (4.5%)	0	4 (9.1%)	2 (6.9%)
Insomnia	不眠症	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	2 (6.9%)
Anxiety	不安	1 (2.3%)	0	2 (4.5%)	0
Depression	うつ病	0	0	0	1 (3.4%)
Panic attack	パニック発作	0	0	0	1 (3.4%)
Restlessness	落ち着きのなさ	0	0	1 (2.3%)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (2.5%)	0	0
Urinary incontinence	尿失禁	0	1 (2.5%)	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Nervous system disorders (cont'd)	神経系障害			
Dizziness postural	体位性めまい	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Metabolic encephalopathy	代謝性脳症	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Paraesthesia	錯感覚	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Psychiatric disorders	精神障害	8 (5.1%)	0	8 (4.0%)
Insomnia	不眠症	4 (2.5%)	0	4 (2.0%)
Anxiety	不安	3 (1.9%)	0	3 (1.5%)
Depression	うつ病	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Panic attack	パニック発作	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Restlessness	落ち着きのなさ	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.6%)	1 (2.4%)	2 (1.0%)
Urinary incontinence	尿失禁	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Renal and urinary disorders (cont'd)	腎および尿路障害				
Urinary retention	尿閉	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	0	1 (2.3%)	0
Endometrial hyperplasia	子宮内膜増殖症	0	0	1 (2.3%)	0
Vaginal haemorrhage	膣出血	0	0	1 (2.3%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (13.6%)	3 (7.5%)	8 (18.2%)	2 (6.9%)
Cough	咳嗽	3 (6.8%)	0	2 (4.5%)	1 (3.4%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (2.3%)	1 (2.5%)	2 (4.5%)	1 (3.4%)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0
Epistaxis	鼻出血	2 (4.5%)	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0
Wheezing	喘鳴	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0
Nasal congestion	鼻閉	0	0	1 (2.3%)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	1 (2.5%)	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Renal and urinary disorders (cont'd)	腎および尿路障害			
Urinary retention	尿閉	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Endometrial hyperplasia	子宮内膜増殖症	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Vaginal haemorrhage	膣出血	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (12.1%)	3 (7.1%)	22 (11.1%)
Cough	咳嗽	6 (3.8%)	1 (2.4%)	7 (3.5%)
Dyspnoea	呼吸困難	5 (3.2%)	2 (4.8%)	7 (3.5%)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Epistaxis	鼻出血	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Productive cough	湿性咳嗽	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Wheezing	喘鳴	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Nasal congestion	鼻閉	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (cont'd)	呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Pulmonary oedema	肺水腫	0	0	1 (2.3%)	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	0	1 (2.3%)	0
Vasomotor rhinitis	血管運動性鼻炎	0	1 (2.5%)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (6.8%)	2 (5.0%)	5 (11.4%)	1 (3.4%)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	2 (4.5%)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	2 (4.5%)	0
Pruritus generalised	全身性そう痒症	0	0	1 (2.3%)	1 (3.4%)
Rash	発疹	0	1 (2.5%)	1 (2.3%)	0
Rash generalised	全身性皮疹	0	0	1 (2.3%)	1 (3.4%)
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (2.5%)	0	0
Palmoplantar keratoderma	掌蹠角皮症	0	0	1 (2.3%)	0
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	1 (2.3%)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (cont'd)	呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Pulmonary oedema	肺水腫	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Vasomotor rhinitis	血管運動性鼻炎	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	11 (7.0%)	0	11 (5.5%)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Pruritus	そう痒症	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Rash	発疹	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Rash generalised	全身性皮疹	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Palmoplantar keratoderma	掌蹠角皮症	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	0	1 (2.3%)	0
Tooth extraction	抜歯	0	0	1 (2.3%)	0
Ureteral stent insertion	尿管ステント挿入	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	3 (6.8%)	6 (15.0%)	15 (34.1%)	3 (10.3%)
Hypertension	高血圧	1 (2.3%)	3 (7.5%)	10 (22.7%)	3 (10.3%)
Hypotension	低血圧	2 (4.5%)	0	3 (6.8%)	0
Extremity necrosis	四肢壊死	0	0	0	0
Haematoma	血腫	0	1 (2.5%)	0	0
Hot flush	ほてり	0	1 (2.5%)	0	0
Malignant hypertension	悪性高血圧	0	0	1 (2.3%)	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	0	0	1 (2.3%)	0
Venous occlusion	静脈閉塞	0	1 (2.5%)	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (0.6%)	1 (2.4%)	2 (1.0%)
Tooth extraction	抜歯	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Ureteral stent insertion	尿管ステント挿入	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Vascular disorders	血管障害	27 (17.2%)	11 (26.2%)	38 (19.1%)
Hypertension	高血圧	17 (10.8%)	8 (19.0%)	25 (12.6%)
Hypotension	低血圧	5 (3.2%)	2 (4.8%)	7 (3.5%)
Extremity necrosis	四肢壊死	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Haematoma	血腫	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Hot flush	ほてり	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Malignant hypertension	悪性高血圧	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Venous occlusion	静脈閉塞	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)

MedDRA Version 18.1 has been used for coding adverse events. A subject with multiple adverse events within a system organ class or preferred term is counted a single time for that system organ class or preferred term.

Source: 5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.1/10

付表 2.7.6.27.a.1-4 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		6 (13.6%)	13 (32.5%)	15 (34.1%)	7 (24.1%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	2 (5.0%)	2 (4.5%)	0
Anaemia	貧血	0	2 (5.0%)	2 (4.5%)	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (2.5%)	1 (2.3%)	1 (3.4%)
Arteriospasm coronary	冠動脈攣縮	0	1 (2.5%)	0	0
Bradycardia	徐脈	0	0	1 (2.3%)	0
Palpitations	動悸	0	0	0	1 (3.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (4.5%)	1 (2.5%)	2 (4.5%)	0
Diarrhoea	下痢	0	1 (2.5%)	1 (2.3%)	0
Nausea	悪心	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0
Constipation	便秘	0	0	1 (2.3%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		41 (26.1%)	4 (9.5%)	45 (22.6%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	4 (2.5%)	0	4 (2.0%)
Anaemia	貧血	4 (2.5%)	0	4 (2.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (1.9%)	0	3 (1.5%)
Arteriospasm coronary	冠動脈攣縮	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Bradycardia	徐脈	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Palpitations	動悸	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (3.2%)	0	5 (2.5%)
Diarrhoea	下痢	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Nausea	悪心	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Constipation	便秘	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Gastrointestinal disorders (cont'd)	胃腸障害				
Dry mouth	口内乾燥	1 (2.3%)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	1 (2.3%)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (2.3%)	1 (3.4%)
Energy increased	活力増進	0	0	1 (2.3%)	0
Fatigue	疲労	0	0	1 (2.3%)	0
Malaise	倦怠感	0	0	0	1 (3.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (3.4%)
Procedural hypotension	処置による低血圧	0	0	0	1 (3.4%)
Investigations	臨床検査	2 (4.5%)	7 (17.5%)	8 (18.2%)	6 (20.7%)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	0	1 (2.5%)	4 (9.1%)	3 (10.3%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	2 (4.5%)	3 (7.5%)	3 (6.8%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Gastrointestinal disorders (cont'd)	胃腸障害			
Dry mouth	口内乾燥	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Vomiting	嘔吐	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Energy increased	活力増進	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Fatigue	疲労	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Malaise	倦怠感	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6%)	1 (2.4%)	2 (1.0%)
Procedural hypotension	処置による低血圧	1 (0.6%)	1 (2.4%)	2 (1.0%)
Investigations	臨床検査	23 (14.6%)	1 (2.4%)	24 (12.1%)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	8 (5.1%)	1 (2.4%)	9 (4.5%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	8 (5.1%)	0	8 (4.0%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Investigations (cont'd)	臨床検査				
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (2.5%)	0	1 (3.4%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	0	1 (2.3%)	1 (3.4%)
Electrocardiogram T wave inversion	心電図Ｔ波逆転	0	1 (2.5%)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.5%)	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	0	0	0	1 (3.4%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	1 (2.3%)	0
Increased appetite	食欲亢進	0	0	1 (2.3%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	0	2 (5.0%)	3 (6.8%)	0
Dizziness	浮動性めまい	0	2 (5.0%)	2 (4.5%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Investigations (cont'd)	臨床検査			
Blood pressure increased	血圧上昇	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Electrocardiogram T wave inversion	心電図Ｔ波逆転	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Increased appetite	食欲亢進	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	5 (3.2%)	0	5 (2.5%)
Dizziness	浮動性めまい	4 (2.5%)	0	4 (2.0%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Nervous system disorders (cont'd)	神経系障害				
Syncope	失神	0	0	1 (2.3%)	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	1 (2.3%)	0
Restlessness	落ち着きのなさ	0	0	1 (2.3%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (2.3%)	0
Pruritus	そう痒症	0	0	1 (2.3%)	0
Vascular disorders	血管障害	3 (6.8%)	1 (2.5%)	4 (9.1%)	0
Hypertension	高血圧	1 (2.3%)	0	2 (4.5%)	0
Hypotension	低血圧	2 (4.5%)	0	2 (4.5%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Nervous system disorders (cont'd)	神経系障害			
Syncope	失神	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Restlessness	落ち着きのなさ	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Pruritus	そう痒症	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Vascular disorders	血管障害	8 (5.1%)	1 (2.4%)	9 (4.5%)
Hypertension	高血圧	3 (1.9%)	1 (2.4%)	4 (2.0%)
Hypotension	低血圧	4 (2.5%)	0	4 (2.0%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Vascular disorders (cont'd)	血管障害				
Hot flush	ほてり	0	1 (2.5%)	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Vascular disorders (cont'd)	血管障害			
Hot flush	ほてり	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)

MedDRA Version 18.1 has been used for coding adverse events. A subject with multiple adverse events within a system organ class or preferred term is counted a single time for that system organ class or preferred term.

Source: 5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.1/19

付表 2.7.6.27.a.1-5 重篤な TEAE (SAF)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		8 (18.2%)	7 (17.5%)	13 (29.5%)	6 (20.7%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (4.5%)	0	0	0
Anaemia	貧血	1 (2.3%)	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (2.3%)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	3 (6.8%)	1 (2.5%)	4 (9.1%)	2 (6.9%)
Cardiac failure acute	急性心不全	0	0	0	2 (6.9%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (2.3%)	0	2 (4.5%)	0
Cardiac arrest	心停止	0	1 (2.5%)	0	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	0	1 (2.3%)	0
Atrial fibrillation	心房細動	1 (2.3%)	0	0	0
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	0	0	1 (2.3%)	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0	0	1 (2.3%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		34 (21.7%)	7 (16.7%)	41 (20.6%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Anaemia	貧血	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Cardiac disorders	心臓障害	10 (6.4%)	2 (4.8%)	12 (6.0%)
Cardiac failure acute	急性心不全	2 (1.3%)	1 (2.4%)	3 (1.5%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	3 (1.9%)	0	3 (1.5%)
Cardiac arrest	心停止	1 (0.6%)	1 (2.4%)	2 (1.0%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Atrial fibrillation	心房細動	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Cardiac disorders (cont'd)	心臓障害				
Pulseless electrical activity	無脈性電気活動	1 (2.3%)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	2 (4.5%)	1 (3.4%)
Gastritis	胃炎	0	0	0	1 (3.4%)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	0	0	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	1 (2.3%)	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	0	0
Ileus	イレウス	0	0	1 (2.3%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.5%)	0	1 (3.4%)
Device dislocation	医療機器位置異常	0	0	0	1 (3.4%)
Device occlusion	医療機器閉塞	0	0	0	1 (3.4%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Cardiac disorders (cont'd)	心臓障害			
Pulseless electrical activity	無脈性電気活動	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (1.9%)	2 (4.8%)	5 (2.5%)
Gastritis	胃炎	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Ileus	イレウス	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Device dislocation	医療機器位置異常	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Device occlusion	医療機器閉塞	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
General disorders and administration site conditions (cont'd)	一般・全身障害および投与部位の状態				
Pyrexia	発熱	0	1 (2.5%)	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (2.3%)	0	0	0
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	1 (2.3%)	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (4.5%)	2 (5.0%)	7 (15.9%)	3 (10.3%)
Pneumonia	肺炎	0	1 (2.5%)	0	2 (6.9%)
Appendicitis	虫垂炎	0	0	1 (2.3%)	0
Arteriovenous graft site infection	動静脈グラフト部位感染	0	0	1 (2.3%)	0
Breast cellulitis	乳房蜂巣炎	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	0	1 (2.3%)	0
Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	0	0	1 (2.3%)	0
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	1 (2.3%)	0
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (2.3%)	0
Device related infection	医療機器関連感染	0	1 (2.5%)	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
General disorders and administration site conditions (cont'd)	一般・全身障害および投与部位の状態			
Pyrexia	発熱	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	14 (8.9%)	1 (2.4%)	15 (7.5%)
Pneumonia	肺炎	3 (1.9%)	0	3 (1.5%)
Appendicitis	虫垂炎	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Arteriovenous graft site infection	動静脈グラフト部位感染	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Breast cellulitis	乳房蜂巣炎	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Bronchitis	気管支炎	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Device related infection	医療機器関連感染	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Infections and infestations (cont'd)	感染症および寄生虫症				
Device related sepsis	医療機器関連敗血症	0	0	1 (2.3%)	0
Diabetic foot infection	糖尿病性足感染	1 (2.3%)	0	0	0
Escherichia sepsis	大腸菌性敗血症	1 (2.3%)	0	0	0
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	0	0	0	1 (3.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	3 (7.5%)	1 (2.3%)	1 (3.4%)
Femur fracture	大腿骨骨折	0	1 (2.5%)	0	0
Hip fracture	股関節部骨折	0	1 (2.5%)	0	0
Shunt stenosis	シャント狭窄	0	1 (2.5%)	0	0
Vascular access complication	血管確保合併症	0	0	1 (2.3%)	0
Vascular graft thrombosis	血管グラフト血栓症	0	0	0	1 (3.4%)
Investigations	臨床検査	0	0	0	1 (3.4%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Infections and infestations (cont'd)	感染症および寄生虫症			
Device related sepsis	医療機器関連敗血症	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Diabetic foot infection	糖尿病性足感染	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Escherichia sepsis	大腸菌性敗血症	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	5 (3.2%)	0	5 (2.5%)
Femur fracture	大腿骨骨折	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Hip fracture	股関節部骨折	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Shunt stenosis	シャント狭窄	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Vascular access complication	血管確保合併症	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Vascular graft thrombosis	血管グラフト血栓症	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Investigations	臨床検査	1 (0.6%)	1 (2.4%)	2 (1.0%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Investigations (cont'd)	臨床検査				
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	0	0	1 (3.4%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (2.3%)	2 (5.0%)	0	0
Fluid overload	水分過負荷	0	2 (5.0%)	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (2.3%)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (4.5%)	0	0	0
Arthralgia	関節痛	1 (2.3%)	0	0	0
Back pain	背部痛	1 (2.3%)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (2.3%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Investigations (cont'd)	臨床検査			
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	3 (1.9%)	0	3 (1.5%)
Fluid overload	水分過負荷	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Arthralgia	関節痛	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Back pain	背部痛	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (cont'd)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
Metastatic renal cell carcinoma	遠隔転移を伴う腎細胞癌	0	0	1 (2.3%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	1 (3.4%)
Cerebral artery embolism	大脳動脈塞栓症	1 (2.3%)	0	0	0
Metabolic encephalopathy	代謝性脳症	0	0	0	1 (3.4%)
Syncope	失神	0	0	1 (2.3%)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	0	1 (2.3%)	0
Endometrial hyperplasia	子宮内膜増殖症	0	0	1 (2.3%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (cont'd)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
Metastatic renal cell carcinoma	遠隔転移を伴う腎細胞癌	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (1.9%)	0	3 (1.5%)
Cerebral artery embolism	大脳動脈塞栓症	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Metabolic encephalopathy	代謝性脳症	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Syncope	失神	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Endometrial hyperplasia	子宮内膜増殖症	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	2 (1.3%)	0	2 (1.0%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=40 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=44 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=29 (100%)
Vascular disorders	血管障害	0	0	2 (4.5%)	0
Hypotension	低血圧	0	0	1 (2.3%)	0
Extremity necrosis	四肢壊死	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	1 (2.3%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=157 (100%)	Epoetin N=42 (100%)	Total N=199 (100%)
Vascular disorders	血管障害	2 (1.3%)	2 (4.8%)	4 (2.0%)
Hypotension	低血圧	1 (0.6%)	1 (2.4%)	2 (1.0%)
Extremity necrosis	四肢壊死	0	1 (2.4%)	1 (0.5%)
Hypertension	高血圧	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)

MedDRA Version 18.1 has been used for coding adverse events. A subject with multiple adverse events within a system organ class or preferred term is counted a single time for that system organ class or preferred term.

Source: 5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.1/25

付表 2.7.6.27.a.1-6 日本人集団における TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、日本人集団）

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=8 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=7 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=5 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		6 (75.0%)	6 (85.7%)	5 (83.3%)	5 (100.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (12.5%)	0	0	0
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1 (12.5%)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	1 (16.7%)	1 (20.0%)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0	0	1 (16.7%)	0
Palpitations	動悸	0	0	0	1 (20.0%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (12.5%)	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	1 (12.5%)	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	0	2 (28.6%)	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=26 (100%)	Epoetin N=6 (100%)	Total N=32 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		22 (84.6%)	3 (50.0%)	25 (78.1%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (7.7%)	0	2 (6.3%)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Palpitations	動悸	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Tinnitus	耳鳴	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Endocrine disorders	内分泌障害	2 (7.7%)	0	2 (6.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=8 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=7 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=5 (100%)
Endocrine disorders (cont'd)	内分泌障害				
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	0	2 (28.6%)	0	0
Eye disorders	眼障害	1 (12.5%)	0	0	0
Cataract	白内障	1 (12.5%)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	2 (28.6%)	2 (33.3%)	0
Abdominal pain	腹痛	0	1 (14.3%)	0	0
Constipation	便秘	0	1 (14.3%)	0	0
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0	0	1 (16.7%)	0
Ileus	イレウス	0	0	1 (16.7%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (12.5%)	2 (28.6%)	0	2 (40.0%)
Fatigue	疲労	1 (12.5%)	2 (28.6%)	0	0
Malaise	倦怠感	0	0	0	1 (20.0%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=26 (100%)	Epoetin N=6 (100%)	Total N=32 (100%)
Endocrine disorders (cont'd)	内分泌障害			
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	2 (7.7%)	0	2 (6.3%)
Eye disorders	眼障害	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Cataract	白内障	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (15.4%)	0	4 (12.5%)
Abdominal pain	腹痛	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Constipation	便秘	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Ileus	イレウス	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (19.2%)	0	5 (15.6%)
Fatigue	疲労	3 (11.5%)	0	3 (9.4%)
Malaise	倦怠感	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=8 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=7 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=5 (100%)
General disorders and administration site conditions (cont'd)	一般・全身障害および投与部位の状態				
Oedema	浮腫	0	0	0	1 (20.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (50.0%)	6 (85.7%)	1 (16.7%)	2 (40.0%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (37.5%)	4 (57.1%)	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (12.5%)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	1 (14.3%)	0	1 (20.0%)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (12.5%)	1 (14.3%)	0	0
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	0	0	0	1 (20.0%)
Arteriovenous graft site infection	動静脈グラフト部位感染	0	0	1 (16.7%)	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (12.5%)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	1 (14.3%)	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	1 (20.0%)
Shunt infection	シャント感染	0	0	0	1 (20.0%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=26 (100%)	Epoetin N=6 (100%)	Total N=32 (100%)
General disorders and administration site conditions (cont'd)	一般・全身障害および投与部位の状態			
Oedema	浮腫	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	13 (50.0%)	2 (33.3%)	15 (46.9%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	7 (26.9%)	1 (16.7%)	8 (25.0%)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (3.8%)	1 (16.7%)	2 (6.3%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (7.7%)	0	2 (6.3%)
Urinary tract infection	尿路感染	2 (7.7%)	0	2 (6.3%)
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Arteriovenous graft site infection	動静脈グラフト部位感染	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Influenza	インフルエンザ	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Pneumonia	肺炎	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Shunt infection	シャント感染	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=8 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=7 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=5 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	2 (28.6%)	1 (16.7%)	1 (20.0%)
Eye contusion	眼挫傷	0	0	0	1 (20.0%)
Fractured coccyx	尾骨骨折	0	1 (14.3%)	0	0
Shunt stenosis	シャント狭窄	0	1 (14.3%)	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	0	1 (16.7%)	0
Investigations	臨床検査	1 (12.5%)	0	2 (33.3%)	3 (60.0%)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	0	0	2 (33.3%)	1 (20.0%)
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (12.5%)	0	0	1 (20.0%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (20.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5%)	0	0	1 (20.0%)
Muscular weakness	筋力低下	1 (12.5%)	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	0	1 (20.0%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=26 (100%)	Epoetin N=6 (100%)	Total N=32 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (15.4%)	0	4 (12.5%)
Eye contusion	眼挫傷	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Fractured coccyx	尾骨骨折	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Shunt stenosis	シャント狭窄	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Investigations	臨床検査	6 (23.1%)	0	6 (18.8%)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	3 (11.5%)	0	3 (9.4%)
Blood pressure decreased	血圧低下	2 (7.7%)	0	2 (6.3%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (7.7%)	0	2 (6.3%)
Muscular weakness	筋力低下	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=8 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=7 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=5 (100%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (25.0%)	1 (14.3%)	0	0
Cerebral artery embolism	大脳動脈塞栓症	1 (12.5%)	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (12.5%)	0	0	0
Headache	頭痛	0	1 (14.3%)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	0	1 (20.0%)
Insomnia	不眠症	0	0	0	1 (20.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (14.3%)	1 (16.7%)	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	0	1 (16.7%)	0
Vasomotor rhinitis	血管運動性鼻炎	0	1 (14.3%)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (25.0%)	0	1 (16.7%)	1 (20.0%)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	2 (25.0%)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=26 (100%)	Epoetin N=6 (100%)	Total N=32 (100%)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (11.5%)	0	3 (9.4%)
Cerebral artery embolism	大脳動脈塞栓症	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Headache	頭痛	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Insomnia	不眠症	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (7.7%)	0	2 (6.3%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Vasomotor rhinitis	血管運動性鼻炎	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (15.4%)	0	4 (12.5%)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	2 (7.7%)	0	2 (6.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=8 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=7 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=5 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders (cont'd)	皮膚および皮下組織障害				
Pruritus generalised	全身性そう痒症	0	0	0	1 (20.0%)
Rash	発疹	0	0	1 (16.7%)	0
Rash generalised	全身性皮疹	0	0	0	1 (20.0%)
Vascular disorders	血管障害	0	0	1 (16.7%)	0
Hypertension	高血圧	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	0	0	1 (16.7%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=26 (100%)	Epoetin N=6 (100%)	Total N=32 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders (cont'd)	皮膚および皮下組織障害			
Pruritus generalised	全身性そう痒症	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Rash	発疹	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Rash generalised	全身性皮疹	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Vascular disorders	血管障害	1 (3.8%)	1 (16.7%)	2 (6.3%)
Hypertension	高血圧	0	1 (16.7%)	1 (3.1%)
Hypotension	低血圧	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)

MedDRA Version 18.1 has been used for coding adverse events. A subject with multiple adverse events within a system organ class or preferred term is counted a single time for that system organ class or preferred term.

Source: 5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.1/102

付表 2.7.6.27.a.1-7 日本人集団における治験薬の関連のある TEAE（SAF、日本人集団）

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=8 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=7 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=5 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		0	0	3 (50.0%)	2 (40.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	0	1 (20.0%)
Palpitations	動悸	0	0	0	1 (20.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (20.0%)
Malaise	倦怠感	0	0	0	1 (20.0%)
Investigations	臨床検査	0	0	2 (33.3%)	1 (20.0%)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	0	0	2 (33.3%)	1 (20.0%)
Vascular disorders	血管障害	0	0	1 (16.7%)	0
Hypertension	高血圧	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=26 (100%)	Epoetin N=6 (100%)	Total N=32 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		5 (19.2%)	1 (16.7%)	6 (18.8%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Palpitations	動悸	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Malaise	倦怠感	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Investigations	臨床検査	3 (11.5%)	0	3 (9.4%)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	3 (11.5%)	0	3 (9.4%)
Vascular disorders	血管障害	1 (3.8%)	1 (16.7%)	2 (6.3%)
Hypertension	高血圧	0	1 (16.7%)	1 (3.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=8 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=7 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=5 (100%)
Vascular disorders (cont'd)	血管障害				
Hypotension	低血圧	0	0	1 (16.7%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=26 (100%)	Epoetin N=6 (100%)	Total N=32 (100%)
Vascular disorders (cont'd)	血管障害			
Hypotension	低血圧	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)

MedDRA Version 18.1 has been used for coding adverse events. A subject with multiple adverse events within a system organ class or preferred term is counted a single time for that system organ class or preferred term.

Source: 5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.1/111

付表 2.7.6.27.a.1-8 日本人集団における重篤な TEAE（SAF、日本人集団）

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=8 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=7 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=5 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		1 (12.5%)	1 (14.3%)	2 (33.3%)	1 (20.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	1 (16.7%)	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0	0	1 (16.7%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	1 (16.7%)	0
Ileus	イレウス	0	0	1 (16.7%)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	1 (16.7%)	1 (20.0%)
Arteriovenous graft site infection	動静脈グラフト部位感染	0	0	1 (16.7%)	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	1 (20.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (14.3%)	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=26 (100%)	Epoetin N=6 (100%)	Total N=32 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		5 (19.2%)	0	5 (15.6%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Ileus	イレウス	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (7.7%)	0	2 (6.3%)
Arteriovenous graft site infection	動静脈グラフト部位感染	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Pneumonia	肺炎	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=8 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=7 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 150 mg N=5 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications (cont'd)	傷害、中毒および処置合併症				
Shunt stenosis	シャント狭窄	0	1 (14.3%)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	1 (12.5%)	0	0	0
Cerebral artery embolism	大脳動脈塞栓症	1 (12.5%)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=26 (100%)	Epoetin N=6 (100%)	Total N=32 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications (cont'd)	傷害、中毒および処置合併症			
Shunt stenosis	シャント狭窄	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)
Cerebral artery embolism	大脳動脈塞栓症	1 (3.8%)	0	1 (3.1%)

MedDRA Version 18.1 has been used for coding adverse events. A subject with multiple adverse events within a system organ class or preferred term is counted a single time for that system organ class or preferred term.

Source: 5.3.5.1.2 PH-39007/Table 14.3.1/117

2.7.6.28 【国際共同試験】赤血球造血刺激因子製剤の治療中及び透析導入前の保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験 15261（報告書番号 PH-38998）

参照項目：5.3.5.1.3 PH-38998

2.7.6.28.1 試験計画の概要

試験の標題：

欧州及びアジア太平洋地域における、ダルベポエチン治療を受けている、透析導入前の保存期慢性腎臓病患者を対象に、貧血の維持療法を目的とした経口モリデュスタットの有効性と安全性をダルベポエチン アルファと比較する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間、第Ⅱ相試験

実施医療機関：47 施設（オーストラリア、ブルガリア、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、ポーランド、韓国、ルーマニア、スペイン、英国）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2014 年 1 月 28 日

最後の被験者の完了日： 2015 年 11 月 23 日

開発のフェーズ：第Ⅱ相

目的：

主要目的

モリデュスタットを用量漸増減で 16 週間投与した際の有効性をダルベポエチン アルファ（以下、ダルベポエチン）と比較し評価する。治験薬投与の最後の 4 週間（評価期間）のヘモグロビン（Hb）値を評価する。

副次目的

- 用量漸増減でモリデュスタットを 16 週間投与した際の安全性及び忍容性をダルベポエチンと比較し評価する。
- 用量漸増減でモリデュスタットを 16 週間投与した際の薬力学的作用を評価する。
- 用量漸増減でモリデュスタットを 16 週間投与した際のモリデュスタット及び必要に応じてその代謝物（M-1）の薬物動態を評価する。

探索的目的

腎機能及び慢性腎臓病（CKD）の悪化に関連するパラメータ、鉄代謝のパラメータ及び患者報告アウトカムを評価する。

試験方法：

本試験は、多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間、第Ⅱ相試験である。

スクリーニングで適格性が確認された被験者は、次回のダルベポエチンの規定投与日まで待機し、無作為割付け（モリデュスタット開始用量への切り替え又はダルベポエチン）された。

治験薬投与期間は、治験薬投与開始日から投与終了時来院までの 16 週間とした。

来院 1（第 1 日、治験薬初回投与日、ベースライン来院）に、被験者をモリデュスタット群（25、50 又は 75mg の開始用量）又はダルベポエチン群に 1：1：1：1 の割付比で無作為割付けした。無作為割付けの層別因子は、脳卒中、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、深部静脈血栓症などの血栓塞栓事象（ただし血液透析血管アクセスの事象、すなわち動静脈シャント及び動静脈グラフト事象を除く）の既往の有無及びダルベポエチンへの低反応性（前治療での総投与量 1.8μg/kg/week 以上）の有無とした。

開始用量での投与期間は 4 週間とし、治験薬投与 1 週間後〔来院 2（第 8 日、安全性の確認）〕及び 2 週間後〔来院 3（第 15 日、安全性の確認及び任意の用量調節来院）〕に Hb 値を測定した。モリデュスタット群のみ、Hb 値の過剰上昇が認められた場合に限り、減量できることとした。以降、治験薬投与開始後 4 週間までの用量調節は、緊急時（治験薬を減量又は中断しなければ被験者の安全が危ぶまれる状況）を除いて行わないこととした。

4 週間ごとの用量調節来院〔来院 4、6、8（第 1、2、3 ヵ月）〕で治験薬（モリデュスタット又はダル

ベポエチン）の用量調節を行った。用量はHb値〔当該用量調節来院時又は前の来院時に測定したHb値（治験実施医療機関測定）〕及び直前の用量に対する忍容性を考慮して個別に調節することとし、治験実施計画書に規定した用量調節のアルゴリズムに従って、音声／Web応答システム（IxRS）を介して行った。例外として、治験責任（分担）医師は臨床的判断を優先して用量調節できることとした。被験者は次回来院までの4週間でHb値が10.0g/dL以上12.0g/dL以下の目標値を達成又は維持できる用量の投与を受けた。用量調節来院以外で用量変更はできないこととしたが、緊急時は例外とした。

試験期間中のどの時点においても、モリデュスタット又はダルベポエチンの投与中断は、Hb値が13.0g/dL超又は急激な上昇（2週間で1.0g/dL超の上昇）が認められた場合にできることとした。

評価期間は治験薬投与期間の最後の4週間〔来院9～12（第13～16週）〕とし、有効性評価のためHb値（治験実施医療機関測定）を毎週測定した。

モリデュスタットの投与を受けた被験者について、薬物動態及び薬力学的作用〔エリスロポエチン（EPO）濃度の評価〕の解析のため、ベースラインから投与終了時来院まで少数回採血を行い、ベースライン、治験薬投与後1～3時間、6～12時間及びトラフ値を測定した。

緊急治療を要する被験者は試験を中止した。Hb低値に対する緊急治療は、赤血球を含む輸血又はESAの投与（ダルベポエチン群の被験者へのダルベポエチンの投与は除く）とした。Hb値の急激な上昇を認めた場合の緊急治療は瀉血療法とした。

追跡調査期間は評価期間での4回目のHb値の評価後（第16週終了時）、8週間とした。被験者は希望すれば欧州及びアジア太平洋地域の長期継続試験（試験15653）に登録することができた（注：試験15653に登録された被験者は試験15261の追跡調査期間へ移行しない）。

本試験のデザインを図 2.7.6.28-1に示す。試験スケジュールは5.3.5.1.3 PH-38998/Table 7-5及びTable 7-6を参照。試験15653については2.7.6.30を参照。

被験薬：

モリデュスタット5mg錠、25mg錠及び75mg錠

用法・用量

開始用量：25、50又は75mgを1日1回経口投与した。

用量調節用量：15mg（5mg錠×3）、25mg（25mg錠×1）、50mg（25mg錠×2）、75mg（75mg錠×1）、100mg（25mg錠×4）又は150mg（75mg錠×2）を1日1回経口投与した。

用量調節来院でIxRSを介して用量調節を行った。用量調節は被験者のHb値及び直前の用量に対する忍容性に基づいて行った。Hb値が前回の測定値と1.2g/dL以上の差を認めた場合、同日にHb値の再測定を行うこととし、用量調節には2つのHb値の平均値を用いた。被験者が初めてモリデュスタット75mg以上に増量した場合、治験薬投与後3～4時間まで治験実施医療機関に滞在し、安全性の確認のため、血圧を測定した。

用量減量

- Hb値が目標範囲の上限閾値（11.7g/dL）を上回る場合、1段階下の用量に減量
- Hb値が急激な上昇（2週間で1.0g/dLを超える上昇、又は4週間で2.0g/dLを超える上昇）を認めた場合、1段階下の用量に減量

用量増量

- Hb値が目標範囲の下限閾値（10.2g/dL）を下回る場合、1段階上の用量に増量

用量維持

- Hb値が目標範囲（10.2g/dL以上11.7g/dL以下）内で、Hb値の急激な上昇が認められない場合、同じ用量を維持

投与期間

16週間

対照薬：

ダルベポエチン　アルファ

用法・用量

ダルベポエチンは各国の添付文書に従って静脈内投与（IV）又は皮下投与（SC）した。開始用量は各国の添付文書に従って定めた、被験者の投与開始時点での投与量とした。用量調節来院で IxRS を介して各国の添付文書に従い用量を漸増減した。用量は、被験者の Hb 値及び直前の用量への忍容性に基づいて設定した。

投与期間

16 週間

選択・除外基準：

主な選択基準

- 18 歳以上で、スクリーニング時に腎性貧血が認められるもの
- 推算糸球体ろ過量（eGFR）が 60mL/min/1.73m^{2}未満のもの〔Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）又は松尾らの換算式で計算したもの〕
- 透析中ではなく、投与期間中（少なくとも無作為割付けから 16 週間）に透析が開始されないと予測されるもの
- ダルベポエチンの IV 又は SC 投与を 1 週間に 1 回、2 週間に 1 回又は 1 ヵ月に 1 回受けており、無作為割付け前 8 週間以内に 1 回を超える用量調節が行われていないもの
- 少なくとも片側の腎臓を有するもの
- スクリーニング時の平均 Hb 値〔スクリーニング時に治験実施医療機関で測定したすべての Hb 値（少なくとも 2 回以上の測定を 2 日以上あけて行うこと）の平均値〕が 9.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下[i]の範囲かつ 9.0g/dL 未満の測定値がないこと、同一被験者についてのすべての測定値は同一の治験実施医療機関で測定すること、最小値と最大値の差が 1.2g/dL 以下であること。Hb 値の選択基準を満たさなかった被験者は、初回のスクリーニングから 4 週間以降であれば 1 回のみ再スクリーニングを受けることができた。なお、Hb 値は 5～7 日間の間隔で測定することとし、最小間隔は 2 日間とした。
- スクリーニング時の血清フェリチンが 100μg/L 以上かつ 1,000μg/L 未満、又はトランスフェリン飽和度が 20%以上のもの。再スクリーニングは 1 回のみ認めた。鉄の補充は可能とした。
- 葉酸及びビタミン B12 の値が基準値下限を超えているもの。葉酸及びビタミン B12 の値が選択基準を満たさなかった被験者は、初回のスクリーニングから 4 週間以降であれば 1 回のみ再スクリーニングを受けることができた。
- スクリーニング時の体重が 45kg 以上 125kg 以下のもの

主な除外基準

- 重大な急性出血又は慢性出血（例：顕性消化管出血）を有するもの
- 活動性溶血が認められるもの、又は溶血症候群と診断されたもの
- 試験期間中に侵襲的治療（眼内注射又はレーザー光凝固術）を必要とする可能性がある増殖性の脈絡膜又は網膜疾患（例：新生血管加齢黄斑変性症、糖尿病性増殖性網膜症）を有するもの
- 赤血球の形成に影響を及ぼす可能性がある慢性炎症性疾患（例：全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、セリアック病）を有するもの
- 癌の既往又は現病歴があるもの、ただし上皮内子宮頸癌、治療済みの基底細胞癌、表在性膀胱腫

[i] 治験実施計画書改訂 1 により、「10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下」から「9.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下」に変更した。

瘍（Ta、Tis 及び T1）又は根治から無作為割付けまでに 3 年を経過した癌を除く

- 同種移植（同種腎移植を含む）を受けて免疫抑制療法剤治療を受けているもの、又は次の 16 週間以内に腎移植を予定しているもの（待機リストに載っていても除外の対象とならない）
- モリデュスタットの投与を受けたことがあるもの
- 無作為割付け前 8 週間以内にダルベポエチン以外の赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の治療を受けたもの
- 無作為割付け前 7 日間以内に UDP グルクロン酸転移酵素 1A1（UGT1A1）阻害薬の投与を受けたもの
- 無作為割付け前 8 週間以内に赤血球を含む輸血を受けたもの
- 初回のスクリーニング来院前 6 ヵ月間以内に心（脳）血管事象（例：不安定狭心症、心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、深部静脈血栓症、肺塞栓症）の既往歴があるもの
- 重度の肝機能不全〔基準値上限の 3 倍を超えるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、γ - グルタミルトランスフェラーゼ、2mg/dL を超える総ビリルビン、又は Child-Pugh 分類の B 又は C〕又は治験責任（分担）医師が活動性の肝炎を有すると判断するもの

有効性の評価項目：

主要評価項目

- 評価期間中（治験薬投与期間の最後の 4 週間）における平均 Hb 値（治験実施医療機関測定）のベースラインからの変化量

副次評価項目

- レスポンダーの割合

レスポンダーは、以下に示す 3 つの基準をすべて満たす被験者と定義した（Hb 値は治験実施医療機関測定の値を採用した）。

- 評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）内である（ただし、評価期間中の 4 回の測定のうち 2 つ以上の測定値が得られていること）
- 評価期間中の 50%以上の Hb 値が目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）内である
- 治験薬投与期間中に赤血球を含む輸血を行っていない

注：各来院日に 2 回以上 Hb 値（治験実施医療機関測定）を測定する必要はない。

- 治験薬投与期間に目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）を達成した期間（日数）及び目標 Hb 値を達成した期間の割合（目標 Hb 値を達成した日数／治験薬を投与した日数）
- 治験薬投与期間中の Hb 値のカテゴリー別の被験者数及び割合

Hb 値を以下のカテゴリーに分類した。

- 目標 Hb 値未満（10.0g/dL 未満）
- 目標 Hb 値内（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）
- 目標 Hb 値超（12.0g/dL 超）

- 評価期間中に Hb 値が以下の基準を満たした被験者数及び割合
  - 50%以上の Hb 値が下限値 10.0g/dL 未満
  - 平均 Hb 値が下限値 10.0g/dL 未満
  - 50%以上の Hb 値が上限値 12.0g/dL 超
  - 平均 Hb 値が上限値 12.0g/dL 超
- Hb 値が 13.0g/dL 超又は急激な上昇（治験薬投与期間の任意の 2 週間で 1g/dL を超える上昇、又は 4 週間で 2g/dL を超える上昇）を認めた被験者数及び割合
- 用量ごと〔用量別（開始用量、用量調節来院で決定した用量、最終用量）〕の投与状況及びそれぞれの用量での投与期間

- 用量調節
  - 増量又は減量した被験者数及び割合
  - 増量を要した被験者数及び割合
  - 減量を要した被験者数及び割合

薬物動態及び薬力学的作用の評価項目：

薬物動態：モリデュスタット〔及び必要に応じて代謝物 M-1（N-グルクロン酸抱合体）〕の血漿中濃度

薬力学的作用：EPO、網状赤血球数、赤血球数、ヘマトクリット、Hb 値（中央検査機関測定）

安全性の評価項目：

中央判定委員会が判定した重篤な有害事象〔死亡及び次に該当する重篤な有害事象：高度の不整脈、血栓塞栓事象（ただし血液透析血管アクセスの事象、すなわち動静脈シャント及び動静脈グラフト事象を除く）、失神、症候性低血圧及び心不全〕、特に注目すべき事象〔肝機能に関連する有害事象（肝機能検査値の異常を含む）及びあらゆる入院（社会的理由を除く）〕、有害事象（重篤な有害事象を含む）、心拍数及び血圧、ECG、臨床検査

中央判定委員会が判定した重篤な有害事象は、独立した医学専門家で構成される中央判定委員会（Central Adjudication Committee、CAC）により、中央判定マニュアルに従って盲検下で判定を受けた。

その他の評価項目：

患者報告アウトカム〔EuroQoL Five Dimensions（EQ-5D）及び Treatment Satisfaction for Medication（TSQM）〕、末期腎不全への移行、腎機能に関するパラメータ、鉄代謝パラメータ、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）、腎機能及び腎機能低下に関するバイオマーカー

被験者数：

目標被験者数：

120 例

- モリデュスタットの開始用量 25mg：30 例
- モリデュスタットの開始用量 50mg：30 例
- モリデュスタットの開始用量 75mg：30 例
- ダルベポエチン：30 例

設定根拠：

被験者数は、エポエチン　ベータ　ペゴル及びダルベポエチンを含む過去の第Ⅱ相試験を参考に、実施可能性を考慮して設定し、統計学的な検討に基づいたものではない。

解析方法：

解析対象集団

- Modified intent-to-treat 解析対象集団（mITT）：無作為割付けされ、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けており、少なくとも 1 つのベースライン後の有効性評価項目が得られた被験者
- 安全性解析対象集団（SAF）：無作為割付けされ、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた被験者
- 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：mITT のうち評価期間に少なくとも 2 つの Hb 値があり、治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を完了した被験者
- 薬物動態解析対象集団（PKS）：モリデュスタット群に無作為割付けされ、少なくとも 1 つの薬物動態の評価可能な測定値のある被験者
- 薬力学解析対象集団（PDS）：無作為割付けされ、少なくとも 1 つの薬力学の評価可能な測定値のある被験者

有効性の解析

有効性の解析には mITT 及び PPS を用いた。有効性主要評価項目〔評価期間中における平均 Hb 値（治

験実施医療機関測定）のベースラインからの変化量〕について、投与群ごとに要約統計量及び両側95%信頼区間（1標本t統計量を用いる）を算出した。ベースラインのHb値は、治験薬投与前のすべてのHb値の平均値とした。なお、Hb値を除くベースラインは初回の治験薬投与前に測定した欠測値のない最新の測定値と定義した。また、各規定来院時の測定値及びベースラインからの変化量を経時的に要約した。Hb値の要約には、治験実施医療機関測定の値を主要評価として使用した。中央検査機関の測定値は補足的に要約した。

副次評価項目の解析では要約統計量を用いた。

本試験の解析は記述的であり、検証的な解析は行わなかった。

安全性の解析

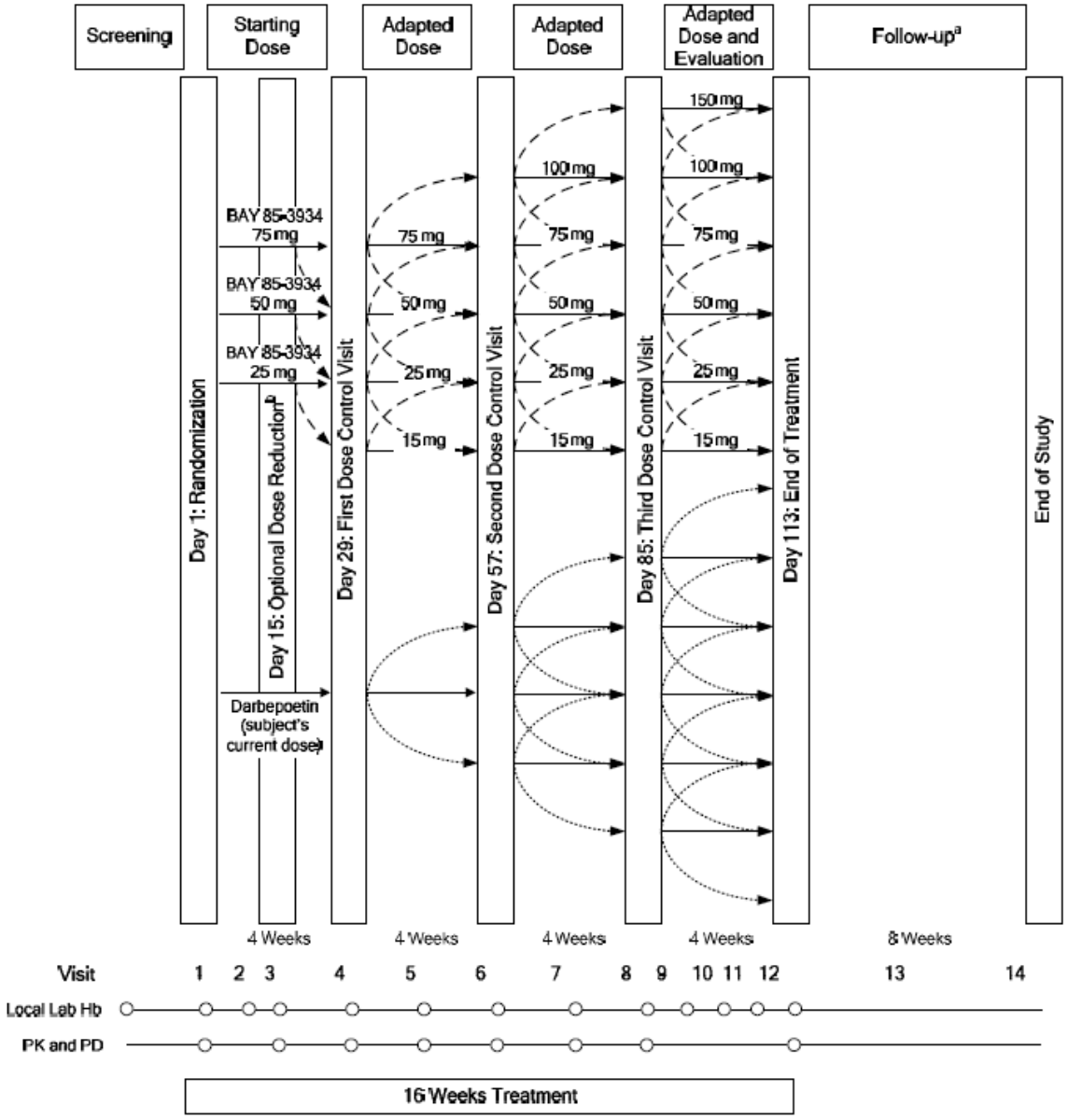
安全性の解析にはSAFを用いた。投与群ごとに要約統計量を算出した。有害事象はICH国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.1を用いてコーディングし、集計した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬投与開始から投与終了時来院後3日までに発現した有害事象と定義した。

薬物動態及び薬力学的作用の解析

薬物動態及び薬力学的作用の評価項目の解析にはそれぞれPKS及びPDSを用いた。モリデュスタット及び必要に応じて代謝物M-1の全身曝露並びに治療効果とモリデュスタットの曝露量との関連性を記述的に要約した。薬力学的作用の評価項目について要約統計量を算出した。

その他の評価項目の解析

患者報告アウトカム（EQ-5D、TSQM）の解析にはmITT及びPPS、その他の評価項目の解析にはSAFを用いることとし、記述的に要約した。



Abbreviations: Hb=hemoglobin; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics.

BAY 85-3934=molidustat.

Note: At any time during the study, a subject's dose of molidustat or darbepoetin could be suspended when Hb was too high (> 13.0 g/dL or if the rise in Hb is > 1.0 g/dL in 2 weeks).

a. Subjects who opt out of the long-term extension study will be followed up for a minimum of 8 weeks. Follow-up does not apply to subjects who opt in to the extension study; for these subjects, Day 113 of this study (end of treatment) will be Day 1 of the extension study.

b. Only the dose of molidustat can be decreased on Day 15 as subjects on darbepoetin were on a stable dose at study entry.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38998/Section 16.1.1

図 2.7.6.28-1 試験デザイン

2.7.6.28.2 成績

2.7.6.28.2.1 試験対象集団

2.7.6.28.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.28-1 に示す。

196 例[ii]が本試験に組入れられた。このうち 124 例が無作為割付けされた。モリデュスタット群に 92 例〔74.2%（開始用量 25mg 群：30 例、50mg 群：30 例、75mg 群：32 例）〕、ダルベポエチン群に 32 例（25.8%）が割付けられ、全例が治験薬の投与を受けた。99 例（79.8%）が治験薬投与期を完了した（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.1/1）。

スクリーニング脱落した 72 例の主な脱落理由は、フェリチン値及びトランスフェリン値が基準を満たさなかったものが 21 例、スクリーニング時の平均 Hb 値が基準を満たさなかったものが 20 例であった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.1/2、Listing 16.2.1.1/1）。

治験薬投与を中止した被験者の割合はモリデュスタット併合群（21.7%）のほうがダルベポエチン群（15.6%）より高かった。モリデュスタット開始用量群別にみると、25mg 群では 30.0%、50mg 群では 16.7%、75mg 群では 18.8%であった。全体で最も多い中止理由は有害事象（モリデュスタット併合群 8.7%、ダルベポエチン群 3.1%）であった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.1/1）。

---

ii 被験者番号 [redacted] 及び [redacted] は監査で実施医療機関における GCP 違反が指摘されたためすべての解析から除外した。これらの 2 例は本試験の組入れ例数及び割付け例数に含まない。

表 2.7.6.28-1 被験者の内訳（無作為割付けされた全被験者）

	Molidustat					
Disposition	**25 mg N=30**	**50 mg N=30**	**75 mg N=32**	**Combined N=92**	**Darbepoetin N=32**	**Total N=124**
Number (%) of subjects						
Randomized	30 (100.0%)	30 (100.0%)	32 (100.0%)	92 (100.0%)	32 (100.0%)	124 (100.0%)
Non-treated [a]	0	0	0	0	0	0
Treated [a]	30 (100.0%)	30 (100.0%)	32 (100.0%)	92 (100.0%)	32 (100.0%)	124 (100.0%)
Completed the treatment period [a]	21 (70.0%)	25 (83.3%)	26 (81.3%)	72 (78.3%)	27 (84.4%)	99 (79.8%)
Discontinued from the treatment period [a]	9 (30.0%)	5 (16.7%)	6 (18.8%)	20 (21.7%)	5 (15.6%)	25 (20.2%)
Primary reason for discontinuation from treatment period [a]						
Sponsor decision	0	1 (3.3%)	0	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Adverse event	2 (6.7%)	4 (13.3%)	2 (6.3%)	8 (8.7%)	1 (3.1%)	9 (7.3%)
Death	1 (3.3%)	0	0	1 (1.1%)	1 (3.1%)	2 (1.6%)
Withdrawal by subject	1 (3.3%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Physician decision	1 (3.3%)	0	1 (3.1%)	2 (2.2%)	1 (3.1%)	3 (2.4%)
Protocol violation	1 (3.3%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Protocol driven decision point	3 (10.0%)	0	3 (9.4%)	6 (6.5%)	2 (6.3%)	8 (6.5%)
Rescue treatment	0	0	0	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)
Subject started dialysis	1 (3.3%)	0	2 (6.3%)	3 (3.3%)	1 (3.1%)	4 (3.2%)
Dose suspension ≥ 6 consecutive weeks	2 (6.7%)	0	1 (3.1%)	3 (3.3%)	0	3 (2.4%)
Entered extension study [a]	18 (60.0%)	17 (56.7%)	17 (53.1%)	52 (56.5%)	25 (78.1%)	77 (62.1%)
Entered follow-up period [a]	8 (26.7%)	12 (40.0%)	14 (43.8%)	34 (37.0%)	5 (15.6%)	39 (31.5%)
Completed follow-up period [b]	8 (100.0%)	10 (83.3%)	14 (100.0%)	32 (94.1%)	5 (100.0%)	37 (94.9%)
Discontinued from the follow-up period [b]	0	2 (16.7%)	0	2 (5.9%)	0	2 (5.1%)
Primary reasons for discontinuation from follow-up period [b]						
Lost to follow-up	0	1 (8.3%)	0	1 (2.9%)	0	1 (2.6%)
Other	0	1 (8.3%)	0	1 (2.9%)	0	1 (2.6%)

Abbreviations: N=number

a: The denominator for percentages is the number of randomized subjects in the corresponding dose groups.

b: The denominator for percentages is the number of subjects entered follow-up period in the corresponding dose groups.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.1/1

2.7.6.28.2.1.2 解析対象集団

無作為割付けされた 124 例（モリデュスタット併合群 92 例、ダルベポエチン群 32 例）が mITT 及び SAF に採用された。mITT のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱のあった被験者 32 例を除く 92 例（モリデュスタット併合群 66 例、ダルベポエチン群 26 例）が PPS に採用された。PPS からの主な除外理由は、治験実施手順の逸脱が 25 例〔モリデュスタット併合群 20 例（21.7％）、ダルベポエチン群 5 例（15.6％）〕であった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.1/4）。これは主に中止基準に該当し治験薬投与を中止した又は評価期間中に 2 つ以上の Hb 値が得られなかったことによるものであった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.1/3）。

モリデュスタット併合群の 92 例全例が PKS 及び PDS に採用された。

2.7.6.28.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

mITT における人口統計学的特性及びベースラインの特性を以下に示す。

人口統計学的特性はいずれの群もおおむね同様であった。年齢の平均値は、モリデュスタット併合群 67.6 歳、ダルベポエチン群 68.8 歳であった。男性はモリデュスタット併合群 45 例（48.9％）、ダルベポエチン群 18 例（56.3％）であった。モリデュスタット開始用量 25mg 群は他の開始用量群より男性の割合が低かった（25mg 群 40.0％、50mg 群 56.7％、75mg 群 50.0％）。人種は、白人が 94 例（75.8％）〔モリデュスタット併合群 69 例（75.0％）、ダルベポエチン群 25 例（78.1％）〕、アジア人が 28 例（22.6％）〔22 例（23.9％）、6 例（18.8％）〕であった。アジア人のうち、日本人は 23 例（18.5％）〔17 例（18.5％）、6 例（18.8％）〕であった。非ヒスパニック／非ラテン系が 92.7％（94.6％、87.5％）、65 歳超は 63.7％（59.8％、75.0％）であった（付表 2.7.6.28.a.1-1）。

ベースラインにおける Hb 値（治験実施医療機関測定）の平均値は、モリデュスタット併合群 10.75g/dL、ダルベポエチン群 10.85g/dL であった。Hb 値が 10g/dL 未満であった被験者は 18 例〔14.5％、モリデュスタット併合群 13 例（14.1％）、ダルベポエチン群 5 例（15.6％）〕であった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.1/15）。

ベースラインにおける eGFR の平均値は 20.753mL/min/1.73m^2 であり、モリデュスタット開始用量 25mg 群では 20.025mL/min/1.73m^2、50mg 群では 17.674mL/min/1.73m^2、75mg 群では 23.261mL/min/1.73m^2、ダルベポエチン群では 21.929mL/min/1.73m^2 であった。eGFR の値より、大部分の被験者は CKD のステージ 5（50 例、40.3％）又はステージ 4（48 例、38.7％）であった（付表 2.7.6.28.a-1-2）。

無作為割付けまでの CKD 罹患期間の平均値は、モリデュスタット併合群 6.68 年（範囲：0.4～33.5 年）、ダルベポエチン群 5.81 年（0.2～19.5 年）であった。CKD の主な病因は、高血圧 44 例（35.5％）〔モリデュスタット併合群 31 例（33.7％）、ダルベポエチン群 13 例（40.6％）〕及び糖尿病 41 例（33.1％）〔31 例（33.7％）、10 例（31.3％）〕であった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.1/12）。

すべての被験者が CKD 及びその他の病歴を有していた。主な病歴（基本語）は高血圧 119 例（96.0％）〔モリデュスタット併合群 88 例（95.7％）、ダルベポエチン群 31 例（96.9％）〕であった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.1/21）。

CKD に関連する糖尿病、心不全、高血圧及び心血管リスク因子は 122 例（98.4％）〔モリデュスタット群 90 例（97.8％）、ダルベポエチン群 32 例（100.0％）〕に認められ、いずれの群でも同様の割合であった。主な病歴は、高血圧（高血圧、高血圧性血管障害、本態性高血圧症）120 例（96.8％）〔89 例（96.7％）、31 例（96.9％）〕及び糖尿病 67 例（54.0％）〔51 例

（55.4%）、16 例（50.0%）〕であった。主な心血管関連の病歴は心筋虚血 44 例（35.5%）〔31 例（33.7%）、13 例（40.6%）〕であった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.1/24）。

124 例全例が前治療薬を使用していた。よく用いられた前治療薬〔Anatomical Therapeutic Chemical（ATC）分類〕は、貧血治療剤〔モリデュスタット併合群 92 例（100.0%）、ダルベポエチン群 32 例（100.0%）〕、レニンーアンジオテンシン系作用薬〔75 例（81.5%）、24 例（75.0%）〕、泌尿器官用剤〔68 例（73.9%）、20 例（62.5%）〕であった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.1/27）。また、治験実施計画書で規定されたとおり、全例が ESA 製剤を使用していた（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.1/31）。

2.7.6.28.2.1.4 緊急治療を受けた被験者

試験期間中に緊急治療を受けた被験者は、モリデュスタット併合群 15／92 例（16.3%）、ダルベポエチン群 4／32 例（12.5%）であった。赤血球を含む輸血を受けた被験者は、モリデュスタット併合群 1 例（1.1%）、ダルベポエチン群 1 例（3.1%）であった。ESA 投与を受けた被験者は、モリデュスタット併合群 14 例（15.2%）、ダルベポエチン群 4 例（12.5%）であった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.1/44、14.1/47）。

2.7.6.28.2.2 有効性の結果

mITT における有効性評価の結果を以下に示す。

2.7.6.28.2.2.1 治験薬の投与状況

mITT において、治験薬の服薬遵守率はいずれの群も高く、モリデュスタット併合群の平均値は 100.093％であった。ダルベポエチン群の服薬遵守率は算出しなかった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3/4）。

用量ごと（開始用量、用量調節後の用量、最終用量を含む）の投与状況及び各用量での投与期間については、2.7.6.28.2.2.3.6 を参照。

2.7.6.28.2.2.2 主要評価項目

評価期間中における平均 Hb 値（治験実施医療機関測定）及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.28-2 に示す。

ベースラインでは、Hb 値（治験実施医療機関測定）の平均値はいずれの群も同様であり、モリデュスタット開始用量 25mg 群では 10.85g/dL、50mg 群では 10.74g/dL、75mg 群では 10.66g/dL、ダルベポエチン群は 10.85g/dL であった。評価期間中における平均 Hb 値（治験実施医療機関測定）のベースラインからの変化量（平均値）は、モリデュスタット開始用量 25mg 群は 0.09g/dL、50mg 群は 0.39g/dL、75mg 群は 0.87g/dL に対し、ダルベポエチン群は 0.18g/dL であった。Hb 値の維持に対するモリデュスタットの効果は、特にモリデュスタット開始用量 25mg 群及び 50mg 群において、ダルベポエチンと同様であることが示唆された。

各モリデュスタット開始用量群において、Hb 値の平均値は試験期間を通して目標 Hb 値を維持した（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.2.1/3）。用量調節は 1 ヵ月に 1 回であったにもかかわらず、評価期間中の平均 Hb 値は開始用量に対し用量依存的な増加が認められ、特にモリデュスタット開始用量 75mg 群では顕著に増加した。なお、本試験では用量調節を許容しており、用量反応性に関する結論は限定的である。

表 2.7.6.28-2 開始用量群ごとの評価期間中における平均 Hb 値（g/dL）（治験実施医療機関測定）及びベースラインからの変化量（OC、mITT）

	Molidustat				
	25 mg N=30	50 mg N=30	75 mg N=32	Combined N=92	Darbepoetin N=32
Baseline [a]					
N	30	30	32	92	32
Mean	10.85	10.74	10.66	10.75	10.85
(SD)	(0.732)	(0.689)	(0.748)	(0.720)	(0.680)
95% CI of mean	10.57, 11.12	10.48, 10.99	10.39, 10.93	10.60,10.89	10.61, 11.10
Median	10.85	10.78	10.72	10.73	11.04
Min, max	9.3, 12.1	8.8, 12.0	9.4, 11.9	8.8, 12.1	9.6, 11.9
Mean in evaluation period					
N	26	26	28	80	28
Mean	11.09	11.21	11.53	11.28	11.08
(SD)	(0.962)	(0.755)	(0.740)	(0.835)	(0.669)
95% CI of mean	10.70, 11.48	10.91, 11.52	11.25, 11.82	11.10,11.47	10.82, 11.34
Median	11.50	11.31	11.73	11.51	11.05
Min, max	9.1, 12.3	9.7, 12.6	9.9, 12.7	9.1, 12.7	9.8, 13.3
Change from baseline at mean in evaluation period					
N	26	26	28	80	28
Mean	0.09	0.39	0.87	0.46	0.18
(SD)	(1.096)	(0.561)	(0.824)	(0.904)	(0.777)
95% CI of mean	-0.35, 0.54	0.16, 0.62	0.55, 1.19	0.26, 0.66	-0.12, 0.48
Median	0.12	0.47	0.72	0.54	0.13
Min, max	-2.4, 1.9	-0.6, 1.5	-0.7, 2.7	-2.4, 2.7	-2.1, 2.1

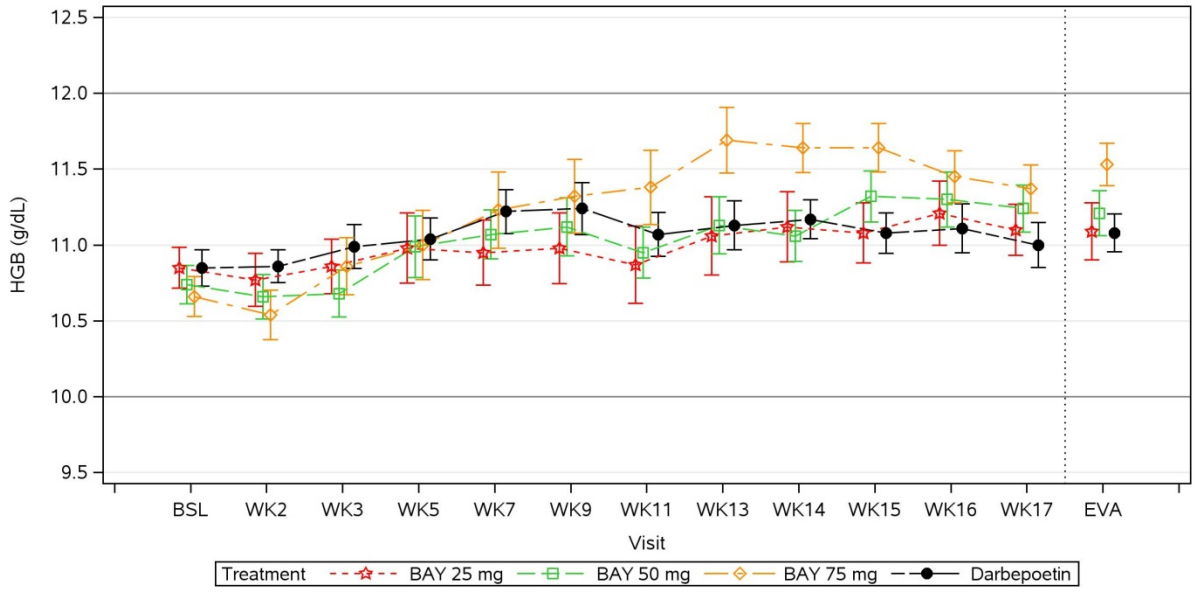
Abbreviations: CI=confidence interval, max=maximum, min=minimum, mITT=Modified Intent-To-Treat, OC=observed case, SD=standard deviation

a: Baseline is defined as the average of all values prior to first study medication.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.2.1/3

各来院時における Hb 値の推移を図 2.7.6.28-2 に、Hb 値のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.28-3 に示す。

モリデュスタット群において、初回の用量調節来院〔来院 4（第 5 週）〕で用量依存的な Hb 値の増加が認められたが、モリデュスタット開始用量 25mg 群での Hb 値の増加量はわずかであった。しかしながら、第 5 週では、すべてのモリデュスタット開始用量群において、Hb 値の標準誤差（SE）はわずかに大きかったものの、平均 Hb 値はダルベポエチン群と同様であり、これは Hb に対する薬力学的効果（切り替え前のダルベポエチンの効果に依存しない Hb 値の維持）が第 4 週の時点で多くの被験者に認められたことが示唆された。第 5 週以降は、各モリデュスタット開始用量群に、用量調節の結果、異なる用量を投与された被験者が含まれるため、モリデュスタット開始用量に対する用量反応性の解釈には注意が必要である。

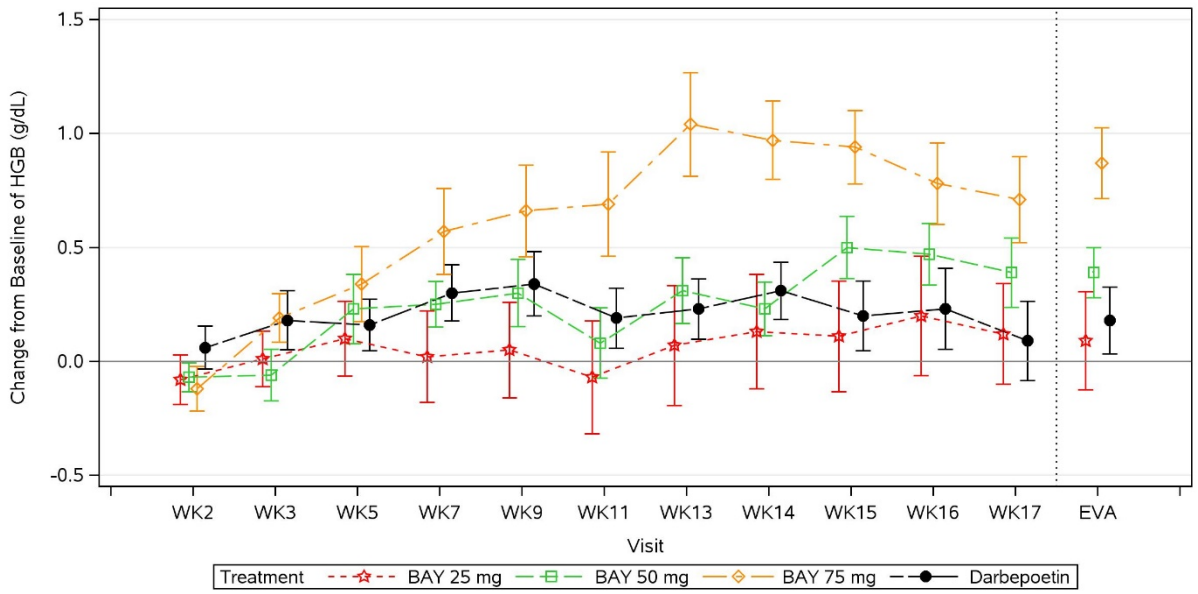


Abbreviations: BAY=BAY 85-3934=molidustat; BSL=baseline; EVA=mean at Evaluation Period; OC=observed case; WK=week

Baseline is defined as the average of all values prior to first study medication.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38998/Figure 14.2.1/3

図 2.7.6.28-2 開始用量群ごとの Hb 値（平均値±SE）の推移（OC、mITT）



Abbreviations: BAY=BAY 85-3934=molidustat; EVA=mean at Evaluation Period; OC=observed case; WK=week

Baseline is defined as the average of all values prior to first study medication.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38998/Figure 14.2.1/9

図 2.7.6.28-3 開始用量群ごとのベースラインからの Hb 値の変化量（平均値±SE）の推移（OC、mITT）

2.7.6.28.2.2.3 副次評価項目

2.7.6.28.2.2.3.1 レスポンダーの割合

mITT において、評価期間中のレスポンダーの割合はモリデュスタット併合群で 70.5%〔55／78 例、開始用量 25mg 群 70.8%（17／24 例）、50mg 群 80.8%（21／26 例）、75mg 群 60.7%（17／28 例）〕、ダルベポエチン群で 89.3%（25／28 例）であった（表 2.7.6.28-3）。

表 2.7.6.28-3 評価期間中の開始用量ごとのレスポンダーの割合（OC、mITT）

Dose group	N	Responder [a] n/m (%) [b]	Molidustat - Darbepoetin Difference (95% CI) [c]
Molidustat			
25 mg	30	17/ 24 (70.8%)	-18.5 (-44.2, 9.4)
50 mg	30	21/ 26 (80.8%)	-8.5 (-34.9, 17.5)
75 mg	32	17/ 28 (60.7%)	-28.6 (-53.3, -0.7)
Combined	92	55/ 78 (70.5%)	-18.8 (-39.5, 2.8)
Darbepoetin	32	25/ 28 (89.3%)	

Abbreviations: CI=confidence interval, Hb=hemoglobin, mITT=Modified Intent-To-Treat
a: Response criterion is defined as meeting all 3 of the following criteria: 1) Mean of the Hb levels in the target range of 10.0 to 12.0 g/dL, inclusive; 2) ≥ 50% of the Hb levels in the target range of 10.0 to 12.0 g/dL, inclusive; 3) No red blood cell-containing transfusion during active treatment. The observed data will be used to determine whether subjects meet the response criteria.
b: n/m=Number of responders / number of subjects having at least 2 of the 4 scheduled Hb values in evaluation period;
c: Based on Miettinen and Nurminen method (an unconditional, asymptotic method), stratified by randomization stratification factor(s) with sample size weighting. If the observed number of subjects is less than 5 subjects who met response criteria in any one of compared groups (or less than 5 subjects non-met response criteria in any one of compared groups), exact unconditional confidence limits for the proportion difference are presented in 95% CI of difference. If there were no subjects of some stratification level in one of the compared groups (but total observed subjects are more than 5), Miettinen and Nurminen method (an unconditional, asymptotic method) without stratification factors was used.
Source: 5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.2.1/25

2.7.6.28.2.2.3.2 治験薬投与期間中に目標 Hb 値を達成した期間及び目標 Hb 値を達成した期間の割合

mITT において、治験薬投与期間中に目標 Hb 値を達成した期間の平均値及び割合は、モリデュスタット併合群で 68.85 日〔治験薬投与期間の 64.35%、モリデュスタット開始用量 25mg 群 69.75 日（66.49%）、50mg 群 76.65 日（70.65%）、75mg 群 60.68 日（56.43%）〕、ダルベポエチン群で 83.87 日（82.93%）であった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.2.1/35）。

2.7.6.28.2.2.3.3 治験薬投与期間中の Hb 値のカテゴリー

評価期間中の Hb 値（治験実施医療機関測定）のカテゴリー別の被験者の割合を開始用量ごとに表 2.7.6.28-4 に示す。

mITT において、評価期間中に目標 Hb 値を達成した被験者の割合はモリデュスタット併合群で 70.0%（56／80 例）、ダルベポエチン群で 89.3%（25／28 例）であった。評価期間を除いた来院時でもダルベポエチン群のほうが目標 Hb 値を達成した被験者の割合が高い傾向が認められた。

目標 Hb 値を達成した被験者の割合は、モリデュスタット開始用量 50mg 群では第 5 週から第 9 週にかけて減少し、第 13 週では維持していたが、25mg 群及び 75mg 群では第 5 週から第 13 週まで減少が認められた（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.2.1/43）。

表 2.7.6.28-4 評価期間中の Hb 値のカテゴリー別の被験者の割合（OC、mITT）

		Molidustat				
		25 mg N=30	50 mg N=30	75 mg N=32	Combined N=92	Darbepoetin N=32
Baseline	Number of subjects	30	30	32	92	32
	< 10.0 g/dL	3 (10.0%)	2 (6.7%)	8 (25.0%)	13 (14.1%)	5 (15.6%)
	10.0 – 12.0 g/dL	26 (86.7%)	28 (93.3%)	24 (75.0%)	78 (84.8%)	27 (84.4%)
	> 12.0 g/dL	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)
Mean in evaluation period	Number of subjects	26	26	28	80	28
	< 10.0 g/dL	5 (19.2%)	2 (7.7%)	2 (7.1%)	9 (11.3%)	2 (7.1%)
	10.0 – 12.0 g/dL	17 (65.4%)	21 (80.8%)	18 (64.3%)	56 (70.0%)	25 (89.3%)
	> 12.0 g/dL	4 (15.4%)	3 (11.5%)	8 (28.6%)	15 (18.8%)	1 (3.6%)

Abbreviations: mITT=modified Intent-To-Treat
Note: Table includes all subjects having at least one Hb measurement in the evaluation period.
Source: 5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.2.1/43

2.7.6.28.2.2.3.4 評価期間中に Hb 値が特定の基準に該当した被験者数及び割合

mITT において、評価期間中に Hb 値が特定の基準に該当した被験者数及び割合を開始用量群ごとに表 2.7.6.28-5 に示す。

いずれの基準においても、モリデュスタット併合群及びダルベポエチン群で特定の基準を満たした被験者の割合に大きな差は認められなかった。しかしながら、モリデュスタット開始用量 75mg 群で、Hb 値が目標上限値の 12.0g/dL を超えた割合が 50%超であった被験者の割合及び平均 Hb 値が上限値の 12.0g/dL を超えた被験者の割合は、その他の用量群及びダルベポエチン群と比較して高かった。モリデュスタット開始用量群において、平均 Hb 値が下限値の 10.0g/dL 未満であった被験者の割合は開始用量 25mg 群で 16.7%（4／24 例）と最も高く、50mg と 75mg 群はそれぞれ 7.7%（2／26 例）及び 7.1%（2／28 例）と同様であった。平均 Hb 値が上限値の 12.0g/dL を超えた割合が 50%超であった被験者は、モリデュスタット併合群で 12.8%（10／78 例）とダルベポエチン群 3.6%（1／28 例）より顕著に高かった。

表 2.7.6.28-5 評価期間中に Hb 値が特定の基準を満たした被験者数及び割合（OC、mITT）

Specific Hb Criterion	Treatment Group	N	n/m (%) [a]	Molidustat - Darbepoetin Difference (95% CI) [b]
1: >50% of the Hb levels below the lower limit of 10.0 g/dL	BAY 85-3934			
	25 mg	30	2/24 (8.3%)	1.2 (-25.8, 28.3)
	50 mg	30	1/26 (3.8%)	-3.3 (-29.8, 23.9)
	75 mg	32	1/28 (3.6%)	-3.6 (-30.7, 23.9)
	Combined	92	4/78 (5.1%)	-2.0 (-23.4, 19.6)
	Darbepoetin	32	2/28 (7.1%)	
2: Mean of the Hb levels below the lower limit of 10.0 g/dL	BAY 85-3934			
	25 mg	30	4/24 (16.7%)	9.5 (-17.8, 35.9)
	50 mg	30	2/26 (7.7%)	0.5 (-26.0, 27.6)
	75 mg	32	2/28 (7.1%)	0.0 (-27.3, 27.3)
	Combined	92	8/78 (10.3%)	3.1 (-18.4, 24.6)
	Darbepoetin	32	2/28 (7.1%)	
3: >50% of the Hb levels above the upper limit of 12.0 g/dL	BAY 85-3934			
	25 mg	30	2/24 (8.3%)	4.8 (-22.5, 31.7)
	50 mg	30	1/26 (3.8%)	0.3 (-26.5, 27.3)
	75 mg	32	7/28 (25.0%)	21.4 (-6.5, 47.0)
	Combined	92	10/78 (12.8%)	9.2 (-12.4, 30.5)
	Darbepoetin	32	1/28 (3.6%)	
4: Mean of the Hb levels above the upper limit of 12.0 g/dL	BAY 85-3934			
	25 mg	30	3/24 (12.5%)	8.9 (-18.4, 35.5)
	50 mg	30	3/26 (11.5%)	8.0 (-18.8, 34.5)
	75 mg	32	8/28 (28.6%)	25.0 (-2.9, 50.2)
	Combined	92	14/78 (17.9%)	14.4 (-7.2, 35.4)
	Darbepoetin	32	1/28 (3.6%)	

Abbreviations: CI=confidence interval, Hb=hemoglobin, mITT=modified Intent-To-Treat

[a] n/m=Number of subjects meeting specific criterion / number of subjects having at least 2 of the 4 scheduled Hb values in evaluation period. The observed data will be used to determine whether subjects meet the criteria.

[b] Based on Miettinen and Nurminen method (an unconditional, asymptotic method), stratified by randomization stratification factor(s) with sample size weighting. If the observed number of subjects are less than 5 subjects met response criteria in any one of compared groups (or less than 5 subjects non-met response criteria in any one of compared groups), exact unconditional confidence limits for the proportion difference are presented in 95% CI of difference. If no subjects at only one compared of groups of some stratification level (but total observed subjects are more than the before-mentioned 5 subjects), Miettinen and Nurminen method (an unconditional, asymptotic method) without stratification factors.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.2.1/49

2.7.6.28.2.2.3.5 Hb 値が 13.0g/dL 超又は急激な上昇を認めた被験者数及び割合

mITT において、治験薬投与期間の Hb 値が 13.0g/dL 超又は急激な上昇を認めた被験者数及び割合は、モリデュスタット併合群 28／92 例〔30.4%、開始用量 25mg 群 5／30 例（16.7%）、50mg 群 9／30 例（30.0%）、75mg 群 14／32 例（43.8%）〕、ダルベポエチン群 7／32 例（21.9%）であり、それぞれの用量群で臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.2.1/55）。

2.7.6.28.2.2.3.6 用量ごとの投与状況及び用量調節

mITT における開始用量群ごとの治験薬の投与状況を 5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3/4 に示す。SAF における治験薬の曝露状況及び投与期間については 2.7.6.28.2.4.1 に示す。

モリデュスタット開始用量群ごとの投与期間の平均値は、開始用量 25mg 群 56.5 日、50mg 群 59.1 日、75mg 群 46.0 日であった。総投与量の平均値は、開始用量 25mg 群 2679.2mg、50mg 群 4700.0mg、75mg 群 6914.4mg であり、用量調節を行っていたものの開始用量が高いほど総投与量も多かった。ダルベポエチン群の総投与量の平均値は 3.48μg/kg であった。

治験薬投与を中断した被験者はモリデュスタット併合群 15 例（16.3%）、ダルベポエチン群 0 例であった。開始用量 50mg 群では、他の開始用量群より投与中断の割合が低かった（6.7%）。

増量又は減量を行った回数の平均値は、モリデュスタット併合群 1.3 回（開始用量 25mg 群 1.0 回、50mg 群 1.2 回、75mg 群 1.7 回）、ダルベポエチン群 0.5 回であった。用量調節を行わなかった被験者は、開始用量 25mg 群 7 例（23.3%）、50mg 群 9 例（30.0%）、75mg 群 2 例（6.3%）、ダルベポエチン群 22 例（68.8%）であった。

増量を要した被験者数は、開始用量 25mg 群 10／30 例（33.3%）、50mg 群 8／30 例（26.7%）、75mg 群 11／32 例（34.4%）、ダルベポエチン群 5／32 例（15.6%）であった。

減量を要した被験者数は、開始用量 25mg 群 14 例（46.7%）、50mg 群 15 例（50.0%）、75mg 群 24 例（75.0%）、ダルベポエチン群 6 例（18.8%）であった。

2.7.6.28.2.3 薬物動態及び薬力学的作用の結果

2.7.6.28.2.3.1 薬物動態

来院ごとのモリデュスタット投与前の血漿中モリデュスタット濃度（トラフ濃度）の推移を表 2.7.6.28-6 及び図 2.7.6.28-4 に、来院ごとのモリデュスタット投与後の血漿中モリデュスタット濃度の推移を表 2.7.6.28-7 に示す。

モリデュスタットのトラフ濃度の幾何平均は試験期間を通して一定であり、血漿中モリデュスタット濃度は用量依存的に上昇した。被験者間のトラフ濃度のばらつきは大きかった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.4/1）。

表 2.7.6.28-6 モリデュスタットの血漿中トラフ濃度の推移（直前の投与量ごと、PKS）

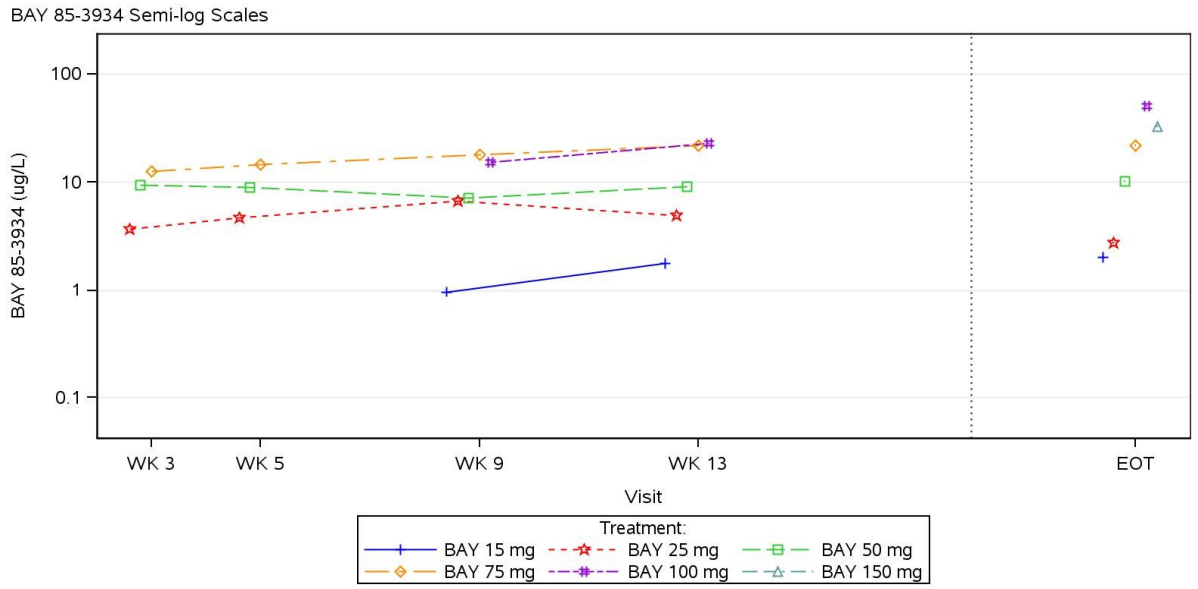
	Molidustat 15 mg OD			Molidustat 25 mg OD			Molidustat 50 mg OD			Molidustat 75 mg OD			Molidustat 100 mg OD			Molidustat 150 mg OD		
Visit	n	gMean (μg/L)	gCV (%)	n	gMean (μg/L)	gCV (%)	n	gMean (μg/L)	gCV (%)	n	gMean (μg/L)	gCV (%)	n	gMean (μg/L)	gCV (%)	n	gMean (μg/L)	gCV (%)
Week 3	--	---	---	26	3.67	99.5	24	9.40	132	25	12.7	90.6	--	--	--	--	--	--
Week 5	--	---	---	23	4.69	69.1	21	8.97	131	22	14.6	97.5	--	--	--	--	--	--
Week 9	4	0.96	528	20	6.67	87.6	16	7.17	119	13	18.1	78.4	3	15.2	35.3	--	--	--
Week 13	5	1.80	67.0	16	4.97	80.0	16	9.11	152	9	21.7	66.9	5	22.9	43.5	--	--	--
EOT	4	2.04	398	10	2.78	95.1	7	10.3	48.7	4	21.9	60.7	4	50.5	97.4	3	32.5	47.5

Abbreviations: EOT=end of treatment, gCV: geometric coefficient of variation, gMean: geometric mean, N: number of subjects, OD: once daily
Note: Actual treatment refers to subjects' most recent dose.
Source: 5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.4/1

表 2.7.6.28-7 モリデュスタット投与後の血漿中モリデュスタット濃度の推移（直前の投与量ごと、PKS）

	Molidustat																	
	15 mg OD			25 mg OD			50 mg OD			75 mg OD			100 mg OD			150 mg OD		
Time after dosing	n	gMean (µg/L)	gCV (%)	n	gMean (µg/L)	gCV (%)	n	gMean (µg/L)	gCV (%)	n	gMean (µg/L)	gCV (%)	n	gMean (µg/L)	gCV (%)	n	gMean (µg/L)	gCV (%)
Baseline																		
1-3 h	--	--	--	29	117	133	26	261	85.5	32	382	198	--	--	--	--	--	--
6-12 h	--	--	--	29	23.4	127	28	34.3	111	30	87.7	95.7	--	--	--	--	--	--
Week 3																		
1-3 h	--	--	--	29	108	181	29	152	345	28	341	206	--	--	--	--	--	--
Week 5																		
1-3 h	5	42.7	145	25	154	139	26	234	194	19	460	106	6	513	51.4	--	--	--
Week 7																		
6-12 h	7	9.72	240	23	22.7	89.5	27	40.0	79.1	15	72.8	86.8	7	71.8	75.7	--	--	--
Week 9																		
1-3 h	10	61.1	107	21	151	116	21	200	146	12	446	179	8	170	143	3	891	86.7
Week 11																		
6-12 h	11	17.4	180	19	30.0	72.1	22	51.9	118	11	66.8	64.3	8	51.9	79.1	3	318	80.6
Week 13																		
1-3 h	16	68.2	255	17	148	65.3	19	233	117	6	406	150	8	603	54.4	3	474	99.5
EOT																		
1-3 h	10	59.8	169	13	118	92.7	8	207	283	4	561	114	5	523	65.3	4	563	42.5
6-12 h	11	19.1	78.9	13	26.1	107	7	46.1	134	4	82.4	35.1	5	131	89.9	4	99.2	32.8

Abbreviations: EOT: end of treatment; gCV: geometric coefficient of variation; gMean: geometric mean; N: number of subjects; OD: once daily
Source: 5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.4/2



BAY=BAY 85-3934=molidustat; EOT=End of Treatment; WK=week

Most recent dose means last dose taken before PK measured at trough.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38998/Figure 14.4/1

図 2.7.6.28-4 モリデュスタットの血漿中トラフ濃度の推移（幾何平均、PKS）

2.7.6.28.2.3.2 薬力学的作用

ベースラインの血漿中 EPO 濃度の平均値は各モリデュスタット開始用量群で同様であった（範囲：13.890IU/L～16.829IU/L）。初回の投与 6～12 時間後、血漿中 EPO 濃度のベースラインに対する比の平均値は、モリデュスタット開始用量 25mg 群では 1.816、50mg 群では 1.821、75mg 群では 2.420 であり、用量依存的な増加が認められた（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.4/8）。第 3、5、9、13、17 週において、血漿中 EPO 濃度のトラフ値は測定直前のモリデュスタット投与量との関連は認められず、第 3 週から第 17 週までほとんど変化はなかったが、測定直前のモリデュスタット 100mg 投与例では第 13 週で、150mg 投与例では第 13 週及び第 17 週でわずかに増加が認められた。EPO の蓄積は認められなかった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.4/3、14.4/5）。

治験薬投与後 6～12 時間での直前のモリデュスタット投与量ごとの血漿中 EPO 濃度の平均値は来院ごとのばらつきが認められ、範囲は 15mg 投与例 14.749IU/L～16.879IU/L、25mg 投与例 14.796IU/L～20.713IU/L、50mg 投与例 21.344IU/L～31.196IU/L、75mg 投与例 22.730IU/L～72.248IU/L、100mg 投与例 21.660IU/L～37.148IU/L、150mg 投与例 57.505IU/L～67.110IU/L であった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.4/4）。

2.7.6.28.2.4 安全性の結果

SAF における安全性評価の結果を以下に示す。

2.7.6.28.2.4.1 治験薬の曝露状況

SAF における投与期間（最後の治験薬投与日－最初の治験薬投与日＋1）の平均値はモリデュスタット併合群 105.0 日、ダルベポエチン群 103.2 日であった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table

14.3/1）。モリデュスタット開始用量 25mg 群では 102.6 日、50mg 群 104.6 日、75mg 群 107.7 日であった。モリデュスタットの総投与量の平均値は、25mg 群 2679.2mg、50mg 群 4700.0mg、75mg 群 6914.4mg であった。

2.7.6.28.2.4.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.28-8 に示す。

TEAE は、モリデュスタット併合群では 64／92 例（69.6%）、ダルベポエチン群では 17／32 例（53.1%）に認められた。モリデュスタット開始用量群別にみると、TEAE は 25mg 群では 20／30 例（66.7%）、50mg 群で 23／30 例（76.7%）、75mg 群で 21／32 例（65.6%）に認められた。大部分の TEAE は軽度又は中等度であった。治験薬と関連のある TEAE は、モリデュスタット併合群では 8 例（8.7%）に認められ、ダルベポエチン群では認められなかった。治験実施計画書で規定された手順と関連のある TEAE は、モリデュスタット開始用量 25mg 群 2 例（腎性貧血及び胸水 1 例、咳嗽 1 例）にのみ認められた（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/22）。

死亡はモリデュスタット併合群 1 例（1.1%）、ダルベポエチン群 1 例（3.1%）に認められ、いずれも治験薬との関連はないと判断された。重篤な TEAE は、モリデュスタット併合群では 19 例（20.7%）、ダルベポエチン群では 6 例（18.8%）に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE はモリデュスタット併合群では 10 例（10.9%）、ダルベポエチン群では 2 例（6.3%）に認められた。

表 2.7.6.28-8 TEAE の要約 (SAF)

	Molidustat					
	25 mg N=30	50 mg N=30	75 mg N=32	Combined N=92	Darbepoetin N=32	Total N=124
Number of subjects (%) with treatment-emergent adverse events (TEAE)						
Any TEAE	20 (66.7%)	23 (76.7%)	21 (65.6%)	64 (69.6%)	17 (53.1%)	81 (65.3%)
Any study drug-related TEAE	1 (3.3%)	3 (10.0%)	4 (12.5%)	8 (8.7%)	0	8 (6.5%)
Any TEAE related to procedures required by the protocol	2 (6.7%)	0	0	2 (2.2%)	0	2 (1.6%)
Maximum intensity for any TEAE						
Mild	8 (26.7%)	14 (46.7%)	8 (25.0%)	30 (32.6%)	7 (21.9%)	37 (29.8%)
Moderate	10 (33.3%)	8 (26.7%)	11 (34.4%)	29 (31.5%)	6 (18.8%)	35 (28.2%)
Severe	2 (6.7%)	1 (3.3%)	2 (6.3%)	5 (5.4%)	4 (12.5%)	9 (7.3%)
Maximum intensity for study drug-related TEAE						
Mild	1 (3.3%)	2 (6.7%)	3 (9.4%)	6 (6.5%)	0	6 (4.8%)
Moderate	0	0	1 (3.1%)	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Severe	0	1 (3.3%)	0	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Any serious TEAE	5 (16.7%)	7 (23.3%)	7 (21.9%)	19 (20.7%)	6 (18.8%)	25 (20.2%)
Any study drug-related serious TEAE	0	1 (3.3%)	0	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Any study procedure-related serious TEAE	1 (3.3%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Any TEAE resulting in death	1 (3.3%)	0	0	1 (1.1%)	1 (3.1%)	2 (1.6%)
Any study drug-related TEAE resulting in death	0	0	0	0	0	0
Any TEAE leading to drug withdrawn	4 (13.3%)	4 (13.3%)	2 (6.3%)	10 (10.9%)	2 (6.3%)	12 (9.7%)
Any TEAE leading to dose reduction	0	0	0	0	0	0
Any TEAE leading to dose interruption	0	1 (3.3%)	2 (6.3%)	3 (3.3%)	1 (3.1%)	4 (3.2%)
Any study drug-related TEAE leading to drug withdrawn	0	1 (3.3%)	1 (3.1%)	2 (2.2%)	0	2 (1.6%)
Any study drug-related TEAE leading to dose reduction	0	0	0	0	0	0
Any study drug-related TEAE leading to dose interruption	0	1 (3.3%)	0	1 (1.1%)	0	1(0.8%)

Abbreviations: AE=adverse event, SAE=serious adverse event, SAF=safety analysis, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Notes: Pre-treatment AE is defined as an adverse event occurred or worsened on or after date of informed consent and before the first dose of study drug.
TEAE is defined as an adverse event occurred or worsened on or after the first dose of study drug until 3 days after EOT visit.
Source: 5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/1

2.7.6.28.2.4.3 有害事象

いずれかの群で 10%超に発現した TEAE を表 2.7.6.28-9 に、すべての TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE を付表 2.7.6.28.a.1-3、付表 2.7.6.28.a.1-4 に示す。

モリデュスタット併合群でよくみられた TEAE（基本語）は高血圧 14／92 例（15.2%）、慢性腎臓病 10／92 例（10.9%）及び末梢性浮腫 8／92 例（8.7%）であった。ダルベポエチン群でよくみられた TEAE は高血圧 4／32 例（12.5%）、末梢性浮腫及び肺炎各 2／32 例（6.3%）であった。5%超の被験者に認められた TEAE について、慢性腎臓病及び浮動性めまいを除いてモリデュスタット併合群とダルベポエチン群とで発現割合に明らかな差はなく、開始用量に対する用量依存的な作用も認められなかった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/10）。

モリデュスタット併合群とダルベポエチン群で発現割合の差が大きかった TEAE は、慢性腎臓病であり、モリデュスタット併合群で 10／92 例〔10.9%、開始用量 25mg 群及び 50mg 群で各 2／30 例（6.7%）、75mg 群で 6／32 例（18.8%）〕に認められ、ダルベポエチン群では認められなかった。そのうち、重篤と判断された慢性腎臓病は開始用量 25mg 群及び 50mg 群で各 2／30 例（6.7％）、75mg 群で 3／32 例（9.4％）に認められた（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/25）。ベースラインからの eGFR の変化量について各群で大きな差はなく、末期腎不全へ進行した被験者の割合は、モリデュスタット併合群では 8.7%、ダルベポエチン群では 9.4%であった。モリデュスタット併合群とダルベポエチン群で慢性腎臓病の発現割合が異なったのは、eGFR の群間差や腎臓病のステージが終末期に推移したことによるものではなく、試験デザインによる影響が一因として考えられた（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.2.4/1）。

治験薬と関連のある TEAE はモリデュスタット併合群 8／92 例（8.7%）に認められ、ダルベポエチン群では認められなかった（表 2.7.6.28-8）。最もよくみられた治験薬と関連のある TEAE は心電図 QT 延長 2／92 例（2.2%、いずれもモリデュスタット開始用量 75mg 群）であった。治験薬と関連のある TEAE のうち 6／124 例（4.8%）は軽度であり、中等度及び高度の治験薬と関連のある TEAE は各 1／124 例（0.8%）に認められた（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/1）。

表 2.7.6.28-9 TEAE（いずれかの開始用量群で 10%超、SAF）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Molidustat				Darbepoetin	Total
		25 mg N=30	50 mg N=30	75 mg N=32	Combined N=92	N=32	N=124
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		20 (66.7%)	23 (76.7%)	21 (65.6%)	64 (69.6%)	17 (53.1%)	81 (65.3%)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**4 (13.3%)**	**1 (3.3%)**	**1 (3.1%)**	**6 (6.5%)**	**0**	**6 (4.8%)**
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**4 (13.3%)**	**6 (20.0%)**	**5 (15.6%)**	**15 (16.3%)**	**6 (18.8%)**	**21 (16.9%)**
Diarrhoea	下痢	1 (3.3%)	4 (13.3%)	0	5 (5.4%)	1 (3.1%)	6 (4.8%)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**3 (10.0%)**	**8 (26.7%)**	**5 (15.6%)**	**16 (17.4%)**	**3 (9.4%)**	**19 (15.3%)**
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (6.7%)	4 (13.3%)	2 (6.3%)	8 (8.7%)	2 (6.3%)	10 (8.1%)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**7 (23.3%)**	**7 (23.3%)**	**3 (9.4%)**	**17 (18.5%)**	**7 (21.9%)**	**24 (19.4%)**
Investigations	**臨床検査**	**3 (10.0%)**	**7 (23.3%)**	**6 (18.8%)**	**16 (17.4%)**	**0**	**16 (12.9%)**
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**4 (13.3%)**	**8 (26.7%)**	**2 (6.3%)**	**14 (15.2%)**	**4 (12.5%)**	**18 (14.5%)**
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**3 (10.0%)**	**4 (13.3%)**	**5 (15.6%)**	**12 (13.0%)**	**2 (6.3%)**	**14 (11.3%)**
Nervous system disorders	**神経系障害**	**3 (10.0%)**	**5 (16.7%)**	**2 (6.3%)**	**10 (10.9%)**	**1 (3.1%)**	**11 (8.9%)**
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**5 (16.7%)**	**4 (13.3%)**	**7 (21.9%)**	**16 (17.4%)**	**1 (3.1%)**	**17 (13.7%)**
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	2 (6.7%)	2 (6.7%)	6 (18.8%)	10 (10.9%)	0	10 (8.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**5 (16.7%)**	**3 (10.0%)**	**2 (6.3%)**	**10 (10.9%)**	**3 (9.4%)**	**13 (10.5%)**
Vascular disorders	**血管障害**	**5 (16.7%)**	**7 (23.3%)**	**7 (21.9%)**	**19 (20.7%)**	**5 (15.6%)**	**24 (19.4%)**
Hypertension	高血圧	3 (10.0%)	6 (20.0%)	5 (15.6%)	14 (15.2%)	4 (12.5%)	18 (14.5%)

Abbreviations: AE=adverse event, N=number, SAF=safety analysis, SOC=system organ class

Note: MedDRA Version 18.1 has been used for coding adverse events. Every subject was counted a single time for each applicable specific AE / preferred term. A subject with multiple AEs within a SOC was counted a single time for that SOC.

Note: For SOC under which no preferred terms are listed in this table, incidence was <10% for all preferred terms in the SOC.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/16

2.7.6.28.2.4.4 死亡

無作為割付けから治験薬の最終投与後 30 日までに 2 例（モリデュスタット併合群及びダルベポエチン群各 1 例）が死亡した（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.2/1）。死亡に至った TEAE は、モリデュスタット開始用量 25mg 群の気管支肺炎（1 例）及びダルベポエチン群の脳炎（1 例）であった。いずれも治験薬又は治験実施計画書で規定された治験手順との関連はないと判断された。

2.7.6.28.2.4.5 重篤な TEAE

重篤な TEAE を付表 2.7.6.28.a.1-5 に示す。

重篤な TEAE は、モリデュスタット併合群 19／92 例（20.7%）、ダルベポエチン群 6／32 例（18.8%）に認められた。重篤な TEAE の発現割合は、モリデュスタット開始用量に対する用量依存性は認められなかったが、総投与量に対する用量依存性が認められ、四分位ごとの発現割合は、第 1 四分位で 8.7%、第 2 四分位で 21.7%、第 3 四分位で 13.0%、第 4 四分位で 39.1%であった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/26）。よくみられた重篤な TEAE は、モリデュスタット併合群では慢性腎臓病 7 例（7.6%）、胸水及び肺炎各 2 例（2.2%）、ダルベポエチン群では肺炎 2 例（6.3%）であった。重篤な TEAE のうち治験薬と関連があると判断された事象は、低ナトリウム血症 1 例（モリデュスタット開始用量 50mg 群）であった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/31）。

2.7.6.28.2.4.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.28.2.4.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット併合群 10／92 例（10.9%）、ダルベポエチン群 2／32 例（6.3%）に認められた（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/40）。モリデュスタットの開始用量に対する用量依存性は認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE のうち、低ナトリウム血症 1 例（モリデュスタット開始用量 50mg 群）及び不眠症 1 例（75mg 群）は治験薬と関連があると判断された。治験薬の投与中止に至った TEAE のうち、低ナトリウム血症 1 例（50mg 群）及び疲労（75mg 群）1 例を除くすべての事象は回復した（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.2/4）。

2.7.6.28.2.4.6.2 治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象

治験薬の投与中断に至った TEAE は、モリデュスタット併合群 3／92 例（3.3%）、ダルベポエチン群 1／32 例（3.1%）に認められた（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/49）。このうち、ヘモグロビン増加 1 例（モリデュスタット開始用量 50mg 群）は治験薬と関連があると判断された（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/58）。治験薬の投与中断に至った TEAE の発現割合について、モリデュスタットの開始用量に対する用量依存性は認められなかった。

治験薬の減量に至った TEAE は認められなかった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/46）。

2.7.6.28.2.4.6.3 中央判定委員会が判定した重篤な有害事象

治験実施計画書で規定した重篤な有害事象として中央判定委員会に報告された事象〔治験責任（分担）医師が報告した事象名別〕は、モリデュスタット併合群 3 例（死亡、高度の不整脈、血栓塞栓事象、症候性低血圧及び心不全各 1 例）及びダルベポエチン群 2 例（死亡及び血栓塞栓事象各 1 例）に認められた。これらの事象は治験責任（分担）医師により治験薬との関連はないと判断された（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/76、14.3.2/5）

このうち、中央判定委員会が治験実施計画書で規定した重篤な有害事象であると判定した事象は、モリデュスタット併合群 2 例（死亡 1 例、並びに症候性低血圧及び失神 1 例）及びダルベポ

エチン群 2 例（死亡及び血栓塞栓事象各 1 例〕に認められた（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/77）。

2.7.6.28.2.4.6.4 肝機能関連の有害事象

肝機能関連の TEAE は認められなかった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/61）。

2.7.6.28.2.4.7 臨床検査

いずれの投与群においても、臨床検査値の臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.4/1、14.3.4/8）。

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

いずれの投与群においても、バイタルサイン及び ECG の臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.5/1、14.3.5/11）。

ECG（中央判定）について、補正 QT 時間（QTc）の解析では臨床的に意味のある ECG 所見は認められず、また、モリデュスタット併合群とダルベポエチン群で臨床的に意味のある差は認められなかった。モリデュスタット併合群の Fridericia 法の補正 QT（QTcF）のベースラインからの平均変化量は、ダルベポエチン群と比較して、約 4msec 大きかった。平均心拍数は試験期間を通して基準値の範囲であり、ベースラインからの変化について傾向や投与群間の差は認められなかった。多くの被験者はベースライン時に 1 度 AV ブロック又は QRS 延長が認められたが、PR 及び QRS 間隔の平均値は正常所見であった。PR 間隔又は QRS 間隔について治験薬の影響は認められなかった（5.3.5.1.3 PH-38998/Section 16.2.8.3 Dialogue_15261_ECG_ABPM_Report-17JUN2016 – amended）。

2.7.6.28.2.5 日本人集団の結果の要約

無作為割付けされた 124 例のうち日本人は 23 例であった。このうちモリデュスタット群に 17 例（開始用量 25mg 群：6 例、50mg 群：6 例、75mg 群：5 例）、ダルベポエチン群に 6 例が無作為割付けされ、全例が治験薬の投与を受けた。20 例が治験薬投与期を完了した（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.1/48）。

日本人全例が mITT 及び SAF に採用された（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.1/51）。人口統計学的及びベースラインの特性は全体集団とほぼ同様であったが、日本人集団のほうが男性被験者の割合が高く、モリデュスタット併合群 10 例（58.8%）、ダルベポエチン群 5 例（83.3%）であった。mITT において、日本人集団の年齢の平均値は、モリデュスタット併合群 68.3 歳、ダルベポエチン群 72.8 歳であった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.1/53）。

各来院時における Hb 値の推移を図 2.7.6.28-5 に、Hb 値のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.28-6 に示す。

mITT において、日本人集団のベースラインにおける Hb 値（治験実施医療機関測定）の平均値は、モリデュスタット併合群 10.64g/dL、ダルベポエチン群 10.34g/dL であった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.2.1/63）。モリデュスタット開始用量 25mg 群（6 例）の平均 Hb 値（治験実施医療機関測定）は第 7、9、11 週に目標 Hb 値の下限を下回った。その他の開始用量群では全体集団と同様であり、平均 Hb 値（治験実施医療機関測定）は目標 Hb 値の範囲を維持していた。モリデュスタット併合群 3 例（17.6%）及びダルベポエチン群 2 例（33.3%）が試験期間中に ESA 治療を受けた（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.1/91）。

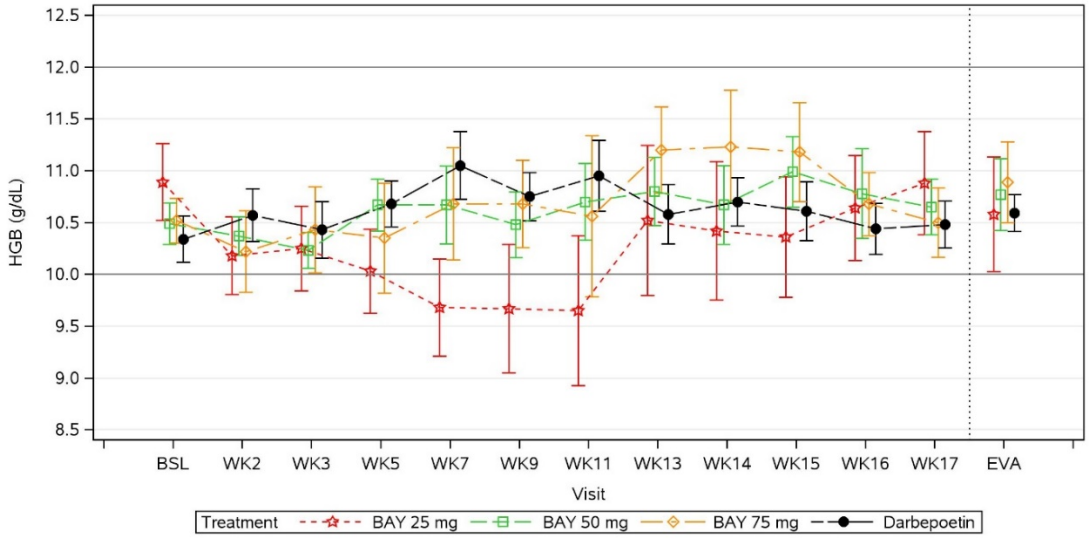
表 2.7.6.28-10 開始用量群ごとの評価期間中における平均 Hb 値（g/dL）及びベースラインからの変化量（OC、mITT、日本人集団）

	Molidustat				
	25 mg N=6	50 mg N=6	75 mg N=5	Combined N=17	Darbepoetin N=6
Baseline[a]					
n	6	6	5	17	6
Mean (SD)	10.89 (0.906)	10.49 (0.490)	10.52 (0.480)	10.64 (0.652)	10.34 (0.548)
95% CI of mean	9.94, 11.84	9.97, 11.00	9.92, 11.12	10.30, 10.97	9.77, 10.92
Median	10.93	10.32	10.70	10.70	10.37
Min, max	10.93, 11.9	10.1, 11.4	9.9, 11.1	9.3, 11.9	9.6, 11.1
Mean in evaluation period					
n	5	6	4	15	6
Mean (SD)	10.58 (1.236)	10.77 (0.847)	10.89 (0.783)	10.74 (0.917)	10.59 (0.435)
95% CI of mean	9.04, 12.11	9.88, 11.66	9.65, 12.14	10.23, 11.25	10.13, 11.04
Median	10.78	10.83	10.94	10.83	10.75
Min, max	9.1, 12.0	9.7, 11.7	9.9, 11.8	9.1, 12.0	9.8, 10.9
Change from baseline at mean in evaluation period					
n	5	6	4	15	6
Mean (SD)	-0.62 (1.458)	0.28 (0.605)	0.42 (0.539)	0.02 (1.011)	0.24 (0.399)
95% CI of mean	-2.43, 1.19	-0.35, 0.92	-0.44, 1.28	-0.54, 0.58	-0.18, 0.66
Median	-0.79	0.25	0.33	0.18	0.15
Min, max	-2.4, 1.2	-0.4, 1.1	-0.1, 1.1	-2.4, 1.2	-0.1, 1.0
Percentage change from baseline at mean in evaluation period					
n	5	6	4	15	6
Mean (SD)	-5.29 (12.890)	2.67 (5.868)	3.99 (5.073)	0.37 (9.095)	2.44 (3.992)
95% CI of mean	-21.29, 10.72	-3.49, 8.83	-4.08, 12.06	-4.67, 5.41	-1.75, 6.63
Median	-6.84	2.25	3.24	1.79	1.46
Min, max	-20.3, 11.6	-4.1, 10.5	-0.5, 9.9	-20.3, 11.6	-1.3, 10.1

Abbreviations: CI=confidence interval, max=maximum, min=minimum, mITT=Modified Intent-To-Treat, OC=observed case, SD=standard deviation

a: Baseline is defined as the average of all values at baseline visit prior to first study medication.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.2.1/63

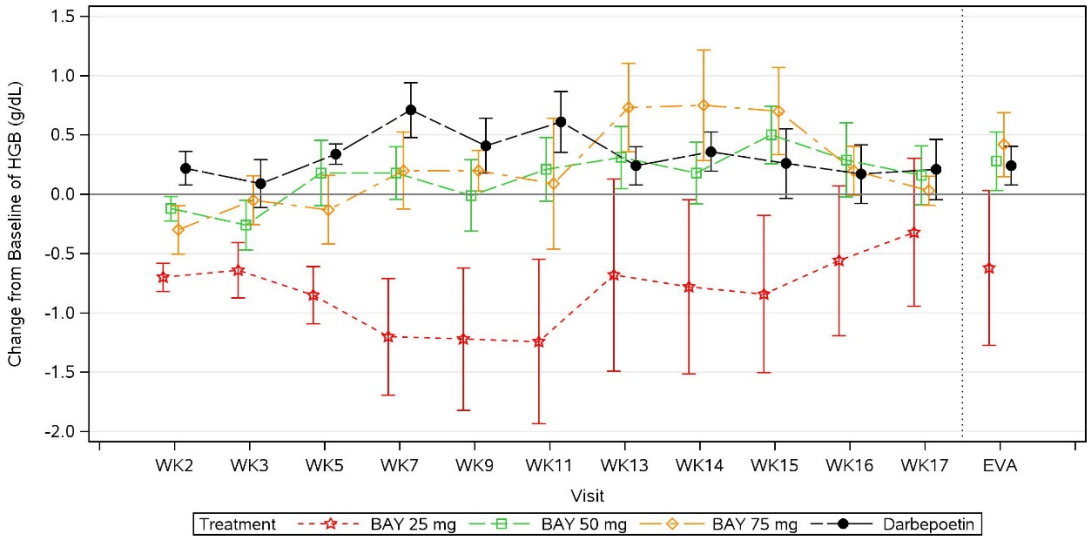


Abbreviations: BAY=BAY 85-3934=molidustat; BSL=baseline; EVA=mean at Evaluation Period; OC=observed case; WK=week

Baseline is defined as the average of all values prior to first study medication.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38998/Figure 14.2.1/42

図 2.7.6.28-5 開始用量群ごとの Hb 値（平均値±SE）の推移（OC、mITT、日本人集団）



Abbreviations: BAY=BAY 85-3934=molidustat; EVA=mean at Evaluation Period; OC=observed case; WK=week

Baseline is defined as the average of all values prior to first study medication.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38998/Figure 14.2.1/48

図 2.7.6.28-6 開始用量群ごとのベースラインからの Hb 値の変化量（平均値±SE）の推移（OC、mITT、日本人集団）

薬力学パラメータについて、日本人集団と外国人集団の結果はおおむね同様であった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.4/13、Figure 14.4/9、Table 14.4/21、Figure 14.4/14）。それぞれのパラメータについて、外国人集団と比較すると、日本人集団でばらつきがより大きかった。

SAF における日本人集団での投与期間の平均値は、モリデュスタット併合群 103.9 日、ダルベポエチン群 110.7 日であった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3/13）。モリデュスタット開始用量 25mg 群では 105.7 日、50mg 群 111.7 日、75mg 群 92.4 日であった。モリデュスタットの総投与量の平均値は、25mg 群 3780.8mg、50mg 群 6458.3mg、75mg 群 7405.0mg であった。

SAF において、日本人集団の TEAE は 17／23 例（73.9%）に認められ、それぞれモリデュスタット併合群 13／17 例（76.5%）、ダルベポエチン群 4／6 例（66.7%）であった（付表 2.7.6.28.a.1-6）。重症度は高度が 1 例（胸水、モリデュスタット開始用量 75mg 群）に認められ、その他の TEAE はいずれも軽度又は中等度であった。治験薬と関連のある TEAE は 5 例（21.7%）に認められた（付表 2.7.6.28.a.1-7）。死亡は認められなかった（5.3.5.1.3 PH-38998/Listing 16.2.7/1）。重篤な TEAE は、モリデュスタット併合群 4 例（23.5%）、ダルベポエチン群 1 例（16.7%）に認められ（付表 2.7.6.28.a.1-8）、いずれも治験薬との関連はないと判断された。治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット併合群 2 例（11.8%）、ダルベポエチン群 1 例（16.7%）に認められ、治験薬の投与中断に至った TEAE は、モリデュスタット併合群 1 例（5.9%）にのみ認められた（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/90）。中央判定委員会が治験実施計画書で規定した重篤な有害事象であると判定した事象は認められなかった（5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/165）。

有効性及び安全性評価項目について、日本人集団の結果は全体集団と同様であった。しかしながら、本試験に組入れられた日本人は少数であったため、日本人集団の結果の解釈には注意が必要である。

2.7.6.28.3 結論

いずれの開始用量群でもモリデュスタット群の大部分の被験者は、試験期間を通して目標 Hb 値を維持していた。評価期間中の平均 Hb 値に対して、モリデュスタットの効果は特に低い開始用量群（25mg 群及び 50mg 群）においてダルベポエチンの効果と同様であることが示唆された。血漿中 EPO 濃度は、モリデュスタットの用量依存的な増加が認められ、モリデュスタットの作用機序が確認された。網状赤血球数、赤血球数及びヘマトクリットについてもモリデュスタットの用量依存的な増加が認められた。TEAE の発現割合は、モリデュスタット併合群（69.6%）のほうがダルベポエチン群（53.1%）より高かった。モリデュスタット併合群で TEAE の発現割合が高かったのは、本試験はオープン試験であることと、ダルベポエチン群の被験者は安定した用量でダルベポエチンの投与を継続していたことに起因すると考えられた。モリデュスタット併合群において、CKD の悪化が認められた被験者の発現割合はダルベポエチン群より高かったが、腎機能を示すパラメータの悪化との関連は認められなかった。更に、安全性評価について、モリデュスタットはすべての開始用量群において忍容性が良好であり、ダルベポエチン群と同様の結果であった。

2.7.6.28.a 付録

2.7.6.28.a.1 付表 2

付表 2.7.6.28.a.1-1 人口統計学的特性（mITT） 2

付表 2.7.6.28.a.1-2 ベースラインにおける疾患特性（mITT） 7

付表 2.7.6.28.a.1-3 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF） 10

付表 2.7.6.28.a.1-4 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF） 36

付表 2.7.6.28.a.1-5 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF） 40

付表 2.7.6.28.a.1-6 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、日本人集団） 48

付表 2.7.6.28.a.1-7 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、日本人集団） 60

付表 2.7.6.28.a.1-8 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、日本人集団） 64

2.7.6.28.a.1 付表

付表 2.7.6.28.a.1-1 人口統計学的特性（mITT）

	BAY 85-3934 25 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=32 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=92 (100%)	Darbepoetin N=32 (100%)	Total N=124 (100%)
Age (year)						
n	30	30	32	92	32	124
mean	65.5	64.5	72.5	67.6	68.8	67.9
SD	8.82	10.18	10.63	10.46	8.74	10.03
min	44	41	44	41	47	41
median	67.5	64.0	75.0	68.5	70.5	69.0
max	84	88	86	88	83	88
Age group						
18 - 65 years	12 (40.0%)	16 (53.3%)	9 (28.1%)	37 (40.2%)	8 (25.0%)	45 (36.3%)
> 65 years	18 (60.0%)	14 (46.7%)	23 (71.9%)	55 (59.8%)	24 (75.0%)	79 (63.7%)
Age group by quartiles over all subjects of the study						
<25th (63.0 years)	9 (30.0%)	13 (43.3%)	5 (15.6%)	27 (29.3%)	6 (18.8%)	33 (26.6%)
25th -< 50th (63.0 -< 70.0 years)	11 (36.7%)	8 (26.7%)	5 (15.6%)	24 (26.1%)	8 (25.0%)	32 (25.8%)
50th -< 75th (70.0 -< 76.0 years)	7 (23.3%)	6 (20.0%)	6 (18.8%)	19 (20.7%)	13 (40.6%)	32 (25.8%)
≥75th (76.0 years)	3 (10.0%)	3 (10.0%)	16 (50.0%)	22 (23.9%)	5 (15.6%)	27 (21.8%)

2.7.6.28.a 付録

	BAY 85-3934 25 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=32 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=92 (100%)	Darbepoetin N=32 (100%)	Total N=124 (100%)
Gender						
Male	12 (40.0%)	17 (56.7%)	16 (50.0%)	45 (48.9%)	18 (56.3%)	63 (50.8%)
Female	18 (60.0%)	13 (43.3%)	16 (50.0%)	47 (51.1%)	14 (43.8%)	61 (49.2%)
Race						
White	21 (70.0%)	23 (76.7%)	25 (78.1%)	69 (75.0%)	25 (78.1%)	94 (75.8%)
Black	0	0	1 (3.1%)	1 (1.1%)	1 (3.1%)	2 (1.6%)
Asian	9 (30.0%)	7 (23.3%)	6 (18.8%)	22 (23.9%)	6 (18.8%)	28 (22.6%)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
Not Reported	0	0	0	0	0	0
Japan	6 (20.0%)	6 (20.0%)	5 (15.6%)	17 (18.5%)	6 (18.8%)	23 (18.5%)
Non-Japan	24 (80.0%)	24 (80.0%)	27 (84.4%)	75 (81.5%)	26 (81.3%)	101 (81.5%)
Asian	9 (30.0%)	7 (23.3%)	6 (18.8%)	22 (23.9%)	6 (18.8%)	28 (22.6%)
Non-Asian	21 (70.0%)	23 (76.7%)	26 (81.3%)	70 (76.1%)	26 (81.3%)	96 (77.4%)
Ethnicity						
Not Hispanic or Latino	30 (100.0%)	25 (83.3%)	32 (100.0%)	87 (94.6%)	28 (87.5%)	115 (92.7%)
Hispanic or Latino	0	4 (13.3%)	0	4 (4.3%)	3 (9.4%)	7 (5.6%)
Not Reported	0	1 (3.3%)	0	1 (1.1%)	1 (3.1%)	2 (1.6%)

2.7.6.28.a 付録

	BAY 85-3934 25 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=32 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=92 (100%)	Darbepoetin N=32 (100%)	Total N=124 (100%)
Height (cm)						
n	30	30	32	92	32	124
mean	163.63	164.07	161.35	162.98	164.58	163.39
SD	9.574	8.576	10.948	9.744	8.457	9.422
min	145.0	145.0	141.0	141.0	149.2	141.0
median	163.95	163.00	163.50	163.90	165.00	164.00
max	184.0	180.0	180.0	184.0	190.0	190.0
Weight (kg)						
n	30	30	32	92	32	124
mean	77.45	77.33	71.48	75.33	74.75	75.18
SD	17.425	21.376	14.427	17.925	16.913	17.603
min	45.0	45.1	45.1	45.0	46.2	45.0
median	78.60	75.50	70.65	74.25	73.00	73.35
max	120.0	124.0	98.6	124.0	109.0	124.0
Weight category						
< 50 kg	1 (3.3%)	3 (10.0%)	1 (3.1%)	5 (5.4%)	1 (3.1%)	6 (4.8%)
50 -< 70 kg	11 (36.7%)	9 (30.0%)	15 (46.9%)	35 (38.0%)	13 (40.6%)	48 (38.7%)
70 -< 90 kg	13 (43.3%)	9 (30.0%)	14 (43.8%)	36 (39.1%)	11 (34.4%)	47 (37.9%)
≥ 90 kg	5 (16.7%)	9 (30.0%)	2 (6.3%)	16 (17.4%)	7 (21.9%)	23 (18.5%)

2.7.6.28.a 付録

	BAY 85-3934 25 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=32 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=92 (100%)	Darbepoetin N=32 (100%)	Total N=124 (100%)
Weight category by quartiles over all subjects of the study						
<25th (61.7 kg)	6 (20.0%)	7 (23.3%)	10 (31.3%)	23 (25.0%)	8 (25.0%)	31 (25.0%)
25th -< 50th (61.7 -< 73.4 kg)	7 (23.3%)	7 (23.3%)	8 (25.0%)	22 (23.9%)	9 (28.1%)	31 (25.0%)
50th -< 75th (73.4 -< 86.1 kg)	8 (26.7%)	7 (23.3%)	8 (25.0%)	23 (25.0%)	8 (25.0%)	31 (25.0%)
≥75th (86.1 kg)	9 (30.0%)	9 (30.0%)	6 (18.8%)	24 (26.1%)	7 (21.9%)	31 (25.0%)
Body mass index (kg/m^2)						
n	30	30	32	92	32	124
mean	28.90	28.45	27.34	28.21	27.48	28.02
SD	5.916	6.374	4.142	5.513	5.229	5.429
min	18.5	17.2	18.2	17.2	20.0	17.2
median	27.50	28.10	27.45	27.70	27.30	27.55
max	40.1	41.9	35.8	41.9	37.8	41.9
Body mass index category						
< 20 kg/m^2	2 (6.7%)	3 (10.0%)	1 (3.1%)	6 (6.5%)	0	6 (4.8%)
20 -< 25 kg/m^2	6 (20.0%)	4 (13.3%)	8 (25.0%)	18 (19.6%)	12 (37.5%)	30 (24.2%)
25 -< 30 kg/m^2	10 (33.3%)	12 (40.0%)	14 (43.8%)	36 (39.1%)	10 (31.3%)	46 (37.1%)
≥ 30 kg/m^2	12 (40.0%)	11 (36.7%)	9 (28.1%)	32 (34.8%)	10 (31.3%)	42 (33.9%)

2.7.6.28.a 付録

	BAY 85-3934 25 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=32 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=92 (100%)	Darbepoetin N=32 (100%)	Total N=124 (100%)
History of cigarette smoking						
Never	17 (56.7%)	19 (63.3%)	21 (65.6%)	57 (62.0%)	22 (68.8%)	79 (63.7%)
Former	8 (26.7%)	7 (23.3%)	7 (21.9%)	22 (23.9%)	8 (25.0%)	30 (24.2%)
Current	5 (16.7%)	4 (13.3%)	4 (12.5%)	13 (14.1%)	2 (6.3%)	15 (12.1%)
Alcohol Consumption						
Abstinent	25 (83.3%)	15 (50.0%)	24 (75.0%)	64 (69.6%)	22 (68.8%)	86 (69.4%)
Light	5 (16.7%)	14 (46.7%)	8 (25.0%)	27 (29.3%)	9 (28.1%)	36 (29.0%)
Moderate	0	1 (3.3%)	0	1 (1.1%)	1 (3.1%)	2 (1.6%)
Heavy	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.1.3 PH-38998/Table14.1/6

付表 2.7.6.28.a.1-2 ベースラインにおける疾患特性（mITT）

	BAY 85-3934 25 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=32 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=92 (100%)	Darbepoetin N=32 (100%)	Total N=124 (100%)
Duration of CKD prior to randomization (years)						
n	30	27	30	87	31	118
mean	6.55	8.15	5.49	6.68	5.81	6.45
SD	7.239	7.769	3.389	6.401	5.011	6.058
min	0.4	0.4	1.2	0.4	0.2	0.2
median	4.79	6.19	4.85	5.07	4.08	4.94
max	33.5	31.9	14.4	33.5	19.5	33.5
Duration of CKD prior to randomization						
<2	8 (26.7%)	8 (26.7%)	4 (12.5%)	20 (21.7%)	9 (28.1%)	29 (23.4%)
2-5	8 (26.7%)	3 (10.0%)	12 (37.5%)	23 (25.0%)	8 (25.0%)	31 (25.0%)
>5-10	9 (30.0%)	7 (23.3%)	9 (28.1%)	25 (27.2%)	7 (21.9%)	32 (25.8%)
>10	5 (16.7%)	9 (30.0%)	5 (15.6%)	19 (20.7%)	7 (21.9%)	26 (21.0%)
Missing	0	3 (10.0%)	2 (6.3%)	5 (5.4%)	1 (3.1%)	6 (4.8%)

	BAY 85-3934 25 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=32 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=92 (100%)	Darbepoetin N=32 (100%)	Total N=124 (100%)
Etiology of CKD						
Autoimmune Disease	2 (6.7%)	4 (13.3%)	4 (12.5%)	10 (10.9%)	3 (9.4%)	13 (10.5%)
Cardiac Diseases	1 (3.3%)	0	0	1 (1.1%)	1 (3.1%)	2 (1.6%)
Diabetes	12 (40.0%)	6 (20.0%)	13 (40.6%)	31 (33.7%)	10 (31.3%)	41 (33.1%)
Glomerulonephritis	3 (10.0%)	0	1 (3.1%)	4 (4.3%)	3 (9.4%)	7 (5.6%)
Hypertension	10 (33.3%)	15 (50.0%)	6 (18.8%)	31 (33.7%)	13 (40.6%)	44 (35.5%)
Infections	4 (13.3%)	2 (6.7%)	2 (6.3%)	8 (8.7%)	3 (9.4%)	11 (8.9%)
Polycystic Kidney Disease	0	2 (6.7%)	1 (3.1%)	3 (3.3%)	2 (6.3%)	5 (4.0%)
Others	2 (6.7%)	6 (20.0%)	2 (6.3%)	10 (10.9%)	2 (6.3%)	12 (9.7%)
Unknown	2 (6.7%)	2 (6.7%)	3 (9.4%)	7 (7.6%)	1 (3.1%)	8 (6.5%)

	BAY 85-3934 25 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=32 (100%)	BAY 85-3934 Combined N=92 (100%)	Darbepoetin N=32 (100%)	Total N=124 (100%)
eGFR (mL/min/1.73 m^2) [a] at screening						
n	30	30	31	91	31	122
mean	20.025	17.674	23.261	20.353	21.929	20.753
SD	10.4051	8.8648	13.8266	11.3699	12.0731	11.5225
min	5.82	6.75	7.00	5.82	8.02	5.82
median	18.106	14.304	19.891	18.087	18.985	18.165
max	49.55	36.66	52.13	52.13	51.87	52.13
eGFR category [a] at screening						
< 15 (mL/min/1.73 m^2)	12 (40.0%)	15 (50.0%)	12 (37.5%)	39 (42.4%)	11 (34.4%)	50 (40.3%)
15 -< 30 (mL/min/1.73 m^2)	14 (46.7%)	11 (36.7%)	10 (31.3%)	35 (38.0%)	13 (40.6%)	48 (38.7%)
30 -< 45 (mL/min/1.73 m^2)	3 (10.0%)	4 (13.3%)	6 (18.8%)	13 (14.1%)	5 (15.6%)	18 (14.5%)
45 -< 60 (mL/min/1.73 m^a)	1 (3.3%)	0	3 (9.4%)	4 (4.3%)	2 (6.3%)	6 (4.8%)
≥ 60 (mL/min/1.73 m^a)	0	0	0	0	0	0
Missing	0	0	1 (3.1%)	1 (1.1%)	1 (3.1%)	2 (1.6%)
Prior ESA dose (µg/kg/week) prior to randomization						
n	30	30	32	92	32	124
mean	0.210	0.202	0.244	0.219	0.249	0.227
SD	0.2003	0.1309	0.2636	0.2056	0.1622	0.1951
min	0.02	0.03	0.03	0.02	0.02	0.02
median	0.147	0.193	0.192	0.176	0.221	0.188
max	0.66	0.57	1.33	1.33	0.64	1.33

[a] eGFR is calculated using MDRD formula.
Source: 5.3.5.1.3 PH-38998/Table14.1/12

付表 2.7.6.28.a.1-3 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=32 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		20 (66.7%)	23 (76.7%)	21 (65.6%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
Anaemia	貧血	0	0	0
Leukopenia	白血球減少症	0	1 (3.3%)	0
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1 (3.3%)	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	1 (3.3%)	0
Cardiac disorders	心臓障害	4 (13.3%)	1 (3.3%)	1 (3.1%)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	2 (6.7%)	0	0
Cardiac arrest	心停止	1 (3.3%)	0	0
Cardiac failure	心不全	0	0	1 (3.1%)
Sinus arrhythmia	洞性不整脈	1 (3.3%)	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=92 (100%)	Darbepoetin N=32 (100%)	Total N=124 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		64 (69.6%)	17 (53.1%)	81 (65.3%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (2.2%)	1 (3.1%)	3 (2.4%)
Anaemia	貧血	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)
Leukopenia	白血球減少症	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Cardiac disorders	心臓障害	6 (6.5%)	0	6 (4.8%)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	2 (2.2%)	0	2 (1.6%)
Cardiac arrest	心停止	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Cardiac failure	心不全	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Sinus arrhythmia	洞性不整脈	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=32 (100%)
Cardiac disorders (cont'd)	心臓障害			
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	1 (3.3%)	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (3.1%)
Ichthyosis	魚鱗癬	0	0	1 (3.1%)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (3.3%)	0	0
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	1 (3.3%)	0	0
Eye disorders	眼障害	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	1 (3.3%)	0
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	1 (3.3%)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (13.3%)	6 (20.0%)	5 (15.6%)
Diarrhoea	下痢	1 (3.3%)	4 (13.3%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=92 (100%)	Darbepoetin N=32 (100%)	Total N=124 (100%)
Cardiac disorders (cont'd)	心臓障害			
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Ichthyosis	魚鱗癬	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Eye disorders	眼障害	2 (2.2%)	0	2 (1.6%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	15 (16.3%)	6 (18.8%)	21 (16.9%)
Diarrhoea	下痢	5 (5.4%)	1 (3.1%)	6 (4.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=32 (100%)
Gastrointestinal disorders (cont'd)	胃腸障害			
Nausea	悪心	2 (6.7%)	1 (3.3%)	1 (3.1%)
Constipation	便秘	2 (6.7%)	0	2 (6.3%)
Vomiting	嘔吐	1 (3.3%)	0	2 (6.3%)
Abdominal adhesions	腹部癒着	0	0	1 (3.1%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (3.3%)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0
Anal haemorrhage	肛門出血	1 (3.3%)	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	0
Enterocolitis	腸炎	0	0	0
Flatulence	放屁	1 (3.3%)	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	1 (3.3%)	0
Gastrointestinal pain	消化器痛	0	0	0
Glossodynia	舌痛	0	0	0
Ileus	イレウス	0	0	1 (3.1%)
Oedematous pancreatitis	浮腫性膵炎	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=92 (100%)	Darbepoetin N=32 (100%)	Total N=124 (100%)
Gastrointestinal disorders (cont'd)	胃腸障害			
Nausea	悪心	4 (4.3%)	1 (3.1%)	5 (4.0%)
Constipation	便秘	4 (4.3%)	0	4 (3.2%)
Vomiting	嘔吐	3 (3.3%)	0	3 (2.4%)
Abdominal adhesions	腹部癒着	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Abdominal pain	腹痛	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)
Anal haemorrhage	肛門出血	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)
Enterocolitis	腸炎	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)
Flatulence	放屁	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Gastrointestinal pain	消化器痛	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)
Glossodynia	舌痛	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)
Ileus	イレウス	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Oedematous pancreatitis	浮腫性膵炎	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=32 (100%)
Gastrointestinal disorders (cont'd)	胃腸障害			
Umbilical hernia	臍ヘルニア	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (10.0%)	8 (26.7%)	5 (15.6%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (6.7%)	4 (13.3%)	2 (6.3%)
Asthenia	無力症	0	2 (6.7%)	1 (3.1%)
Fatigue	疲労	0	1 (3.3%)	1 (3.1%)
Chest pain	胸痛	2 (6.7%)	0	0
Chills	悪寒	0	1 (3.3%)	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	0	1 (3.1%)
Oedema	浮腫	0	0	1 (3.1%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (3.3%)	0	0
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	1 (3.3%)	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	7 (23.3%)	7 (23.3%)	3 (9.4%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (6.7%)	2 (6.7%)	2 (6.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=92 (100%)	Darbepoetin N=32 (100%)	Total N=124 (100%)
Gastrointestinal disorders (cont'd)	胃腸障害			
Umbilical hernia	臍ヘルニア	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	16 (17.4%)	3 (9.4%)	19 (15.3%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	8 (8.7%)	2 (6.3%)	10 (8.1%)
Asthenia	無力症	3 (3.3%)	0	3 (2.4%)
Fatigue	疲労	2 (2.2%)	1 (3.1%)	3 (2.4%)
Chest pain	胸痛	2 (2.2%)	0	2 (1.6%)
Chills	悪寒	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Oedema	浮腫	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	17 (18.5%)	7 (21.9%)	24 (19.4%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	6 (6.5%)	1 (3.1%)	7 (5.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=32 (100%)
Infections and infestations (cont'd)	感染症および寄生虫症			
Pneumonia	肺炎	2 (6.7%)	1 (3.3%)	0
Bronchitis	気管支炎	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	2 (6.3%)
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	1 (3.1%)
Cystitis	膀胱炎	1 (3.3%)	0	0
Encephalitis	脳炎	0	0	0
Infected fistula	感染性瘻孔	1 (3.3%)	0	0
Infection	感染	0	1 (3.3%)	0
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (3.3%)	0
Rhinitis	鼻炎	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	1 (3.3%)	0
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=92 (100%)	Darbepoetin N=32 (100%)	Total N=124 (100%)
Infections and infestations (cont'd)	感染症および寄生虫症			
Pneumonia	肺炎	3 (3.3%)	2 (6.3%)	5 (4.0%)
Bronchitis	気管支炎	2 (2.2%)	1 (3.1%)	3 (2.4%)
Urinary tract infection	尿路感染	2 (2.2%)	0	2 (1.6%)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Cystitis	膀胱炎	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Encephalitis	脳炎	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)
Infected fistula	感染性瘻孔	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Infection	感染	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Rhinitis	鼻炎	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)
Tonsillitis	扁桃炎	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=32 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (3.3%)	2 (6.7%)	1 (3.1%)
Contusion	挫傷	0	1 (3.3%)	0
Thermal burn	熱傷	1 (3.3%)	0	0
Traumatic haematoma	外傷性血腫	0	1 (3.3%)	0
Wound	創傷	0	0	0
Wrist fracture	手首関節骨折	0	0	1 (3.1%)
Investigations	臨床検査	3 (10.0%)	7 (23.3%)	6 (18.8%)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (3.3%)	1 (3.1%)
Electrocardiogram PR prolongation	心電図ＰＲ延長	1 (3.3%)	0	1 (3.1%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	0	2 (6.3%)
Weight increased	体重増加	0	1 (3.3%)	1 (3.1%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	1 (3.3%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=92 (100%)	Darbepoetin N=32 (100%)	Total N=124 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (4.3%)	2 (6.3%)	6 (4.8%)
Contusion	挫傷	1 (1.1%)	1 (3.1%)	2 (1.6%)
Thermal burn	熱傷	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Traumatic haematoma	外傷性血腫	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Wound	創傷	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)
Wrist fracture	手首関節骨折	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Investigations	臨床検査	16 (17.4%)	0	16 (12.9%)
Blood pressure increased	血圧上昇	2 (2.2%)	0	2 (1.6%)
Electrocardiogram PR prolongation	心電図ＰＲ延長	2 (2.2%)	0	2 (1.6%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	2 (2.2%)	0	2 (1.6%)
Weight increased	体重増加	2 (2.2%)	0	2 (1.6%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=32 (100%)
Investigations (cont'd)	臨床検査			
Blood chloride decreased	血中クロール減少	0	1 (3.3%)	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.3%)	0	0
Blood pressure decreased	血圧低下	0	0	1 (3.1%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	1 (3.3%)	0
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	0	1 (3.3%)	0
Lipase increased	リパーゼ増加	0	1 (3.3%)	0
Mycobacterium tuberculosis complex test positive	結核菌群検査陽性	1 (3.3%)	0	0
Pancreatic enzymes increased	膵酵素増加	0	0	1 (3.1%)
Serum ferritin decreased	血清フェリチン減少	0	1 (3.3%)	0
Venous pressure jugular increased	頚静脈圧上昇	0	0	1 (3.1%)
Weight decreased	体重減少	0	1 (3.3%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=92 (100%)	Darbepoetin N=32 (100%)	Total N=124 (100%)
Investigations (cont'd)	臨床検査			
Blood chloride decreased	血中クロール減少	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Mycobacterium tuberculosis complex test positive	結核菌群検査陽性	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Pancreatic enzymes increased	膵酵素増加	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Serum ferritin decreased	血清フェリチン減少	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Venous pressure jugular increased	頚静脈圧上昇	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Weight decreased	体重減少	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=32 (100%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	4 (13.3%)	8 (26.7%)	2 (6.3%)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	0	3 (10.0%)	1 (3.1%)
Hypoglycaemia	低血糖	1 (3.3%)	0	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	2 (6.7%)	0
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	0	1 (3.3%)	1 (3.1%)
Acidosis	アシドーシス	0	1 (3.3%)	0
Decreased appetite	食欲減退	1 (3.3%)	0	0
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	0	1 (3.3%)	0
Gout	痛風	1 (3.3%)	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (3.3%)	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	1 (3.3%)	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	1 (3.3%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=92 (100%)	Darbepoetin N=32 (100%)	Total N=124 (100%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	14 (15.2%)	4 (12.5%)	18 (14.5%)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	4 (4.3%)	2 (6.3%)	6 (4.8%)
Hypoglycaemia	低血糖	1 (1.1%)	2 (6.3%)	3 (2.4%)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	2 (2.2%)	0	2 (1.6%)
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	2 (2.2%)	0	2 (1.6%)
Acidosis	アシドーシス	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Decreased appetite	食欲減退	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Gout	痛風	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=32 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (10.0%)	4 (13.3%)	5 (15.6%)
Back pain	背部痛	1 (3.3%)	0	2 (6.3%)
Arthralgia	関節痛	2 (6.7%)	0	1 (3.1%)
Arthritis	関節炎	0	0	0
Flank pain	側腹部痛	0	1 (3.3%)	0
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0	0	1 (3.1%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	0	1 (3.1%)
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (3.3%)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	1 (3.3%)	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	1 (3.3%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=92 (100%)	Darbepoetin N=32 (100%)	Total N=124 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	12 (13.0%)	2 (6.3%)	14 (11.3%)
Back pain	背部痛	3 (3.3%)	1 (3.1%)	4 (3.2%)
Arthralgia	関節痛	3 (3.3%)	0	3 (2.4%)
Arthritis	関節炎	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)
Flank pain	側腹部痛	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Gouty arthritis	痛風性関節炎	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.2%)	0	2 (1.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=32 (100%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (cont'd)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
Lipoma	脂肪腫	1 (3.3%)	0	0
Refractory anaemia with an excess of blasts	芽球増加を伴う不応性貧血	0	1 (3.3%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	3 (10.0%)	5 (16.7%)	2 (6.3%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (3.3%)	3 (10.0%)	1 (3.1%)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	0	1 (3.3%)	0
Haemorrhagic stroke	出血性卒中	0	0	0
Headache	頭痛	1 (3.3%)	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (3.3%)	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	1 (3.3%)	0
Somnolence	傾眠	0	0	1 (3.1%)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (6.7%)	1 (3.3%)	2 (6.3%)
Insomnia	不眠症	2 (6.7%)	0	2 (6.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=92 (100%)	Darbepoetin N=32 (100%)	Total N=124 (100%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (cont'd)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
Lipoma	脂肪腫	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Refractory anaemia with an excess of blasts	芽球増加を伴う不応性貧血	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Nervous system disorders	神経系障害	10 (10.9%)	1 (3.1%)	11 (8.9%)
Dizziness	浮動性めまい	5 (5.4%)	0	5 (4.0%)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Haemorrhagic stroke	出血性卒中	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)
Headache	頭痛	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Sciatica	坐骨神経痛	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Somnolence	傾眠	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Psychiatric disorders	精神障害	5 (5.4%)	1 (3.1%)	6 (4.8%)
Insomnia	不眠症	4 (4.3%)	1 (3.1%)	5 (4.0%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=32 (100%)
Psychiatric disorders (cont'd)	精神障害			
Initial insomnia	初期不眠症	0	1 (3.3%)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	5 (16.7%)	4 (13.3%)	7 (21.9%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	2 (6.7%)	2 (6.7%)	6 (18.8%)
Renal impairment	腎機能障害	2 (6.7%)	0	1 (3.1%)
Renal failure	腎不全	0	2 (6.7%)	0
Acute kidney injury	急性腎不全	0	0	0
Azotaemia	高窒素血症	1 (3.3%)	0	0
Urethral stenosis	尿道狭窄	1 (3.3%)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	1 (3.3%)	0	0
Prostatitis	前立腺炎	0	1 (3.3%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=92 (100%)	Darbepoetin N=32 (100%)	Total N=124 (100%)
Psychiatric disorders (cont'd)	精神障害			
Initial insomnia	初期不眠症	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	16 (17.4%)	1 (3.1%)	17 (13.7%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	10 (10.9%)	0	10 (8.1%)
Renal impairment	腎機能障害	3 (3.3%)	0	3 (2.4%)
Renal failure	腎不全	2 (2.2%)	0	2 (1.6%)
Acute kidney injury	急性腎不全	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)
Azotaemia	高窒素血症	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Urethral stenosis	尿道狭窄	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (2.2%)	0	2 (1.6%)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Prostatitis	前立腺炎	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=32 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (16.7%)	3 (10.0%)	2 (6.3%)
Cough	咳嗽	2 (6.7%)	1 (3.3%)	0
Pleural effusion	胸水	2 (6.7%)	0	1 (3.1%)
Epistaxis	鼻出血	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (3.3%)	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	1 (3.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (6.7%)	1 (3.3%)	3 (9.4%)
Pruritus	そう痒症	0	1 (3.3%)	2 (6.3%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	1 (3.3%)	0	0
Prurigo	痒疹	0	0	1 (3.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=92 (100%)	Darbepoetin N=32 (100%)	Total N=124 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (10.9%)	3 (9.4%)	13 (10.5%)
Cough	咳嗽	3 (3.3%)	1 (3.1%)	4 (3.2%)
Pleural effusion	胸水	3 (3.3%)	0	3 (2.4%)
Epistaxis	鼻出血	2 (2.2%)	0	2 (1.6%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	6 (6.5%)	1 (3.1%)	7 (5.6%)
Pruritus	そう痒症	3 (3.3%)	0	3 (2.4%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Prurigo	痒疹	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=32 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders (cont'd)	皮膚および皮下組織障害			
Urticaria	蕁麻疹	1 (3.3%)	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	1 (3.3%)	0
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	0	0	0
Dialysis device insertion	透析機器挿入	0	1 (3.3%)	0
Haemodialysis	血液透析	0	0	0
Peritoneal dialysis	腹膜透析	0	1 (3.3%)	0
Tooth extraction	抜歯	0	1 (3.3%)	0
Vascular disorders	血管障害	5 (16.7%)	7 (23.3%)	7 (21.9%)
Hypertension	高血圧	3 (10.0%)	6 (20.0%)	5 (15.6%)
Hypotension	低血圧	2 (6.7%)	1 (3.3%)	1 (3.1%)
Pallor	蒼白	0	0	1 (3.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=92 (100%)	Darbepoetin N=32 (100%)	Total N=124 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders (cont'd)	皮膚および皮下組織障害			
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (1.1%)	1 (3.1%)	2 (1.6%)
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)
Dialysis device insertion	透析機器挿入	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Haemodialysis	血液透析	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)
Peritoneal dialysis	腹膜透析	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Tooth extraction	抜歯	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Vascular disorders	血管障害	19 (20.7%)	5 (15.6%)	24 (19.4%)
Hypertension	高血圧	14 (15.2%)	4 (12.5%)	18 (14.5%)
Hypotension	低血圧	4 (4.3%)	1 (3.1%)	5 (4.0%)
Pallor	蒼白	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)

MedDRA Version 18.1 has been used for coding adverse events. A subject with multiple adverse events within a system organ class or preferred term is counted a single time for that system organ class or preferred term.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/10

付表 2.7.6.28.a.1-4 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=32 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		1 (3.3%)	3 (10.0%)	4 (12.5%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (3.3%)	1 (3.1%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	1 (3.3%)	0
Nausea	悪心	0	0	1 (3.1%)
Vomiting	嘔吐	0	0	1 (3.1%)
Investigations	臨床検査	0	1 (3.3%)	2 (6.3%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	0	2 (6.3%)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	0	1 (3.3%)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (3.3%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=92 (100%)	Darbepoetin N=32 (100%)	Total N=124 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		8 (8.7%)	0	8 (6.5%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (2.2%)	0	2 (1.6%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Nausea	悪心	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Vomiting	嘔吐	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Investigations	臨床検査	3 (3.3%)	0	3 (2.4%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	2 (2.2%)	0	2 (1.6%)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=32 (100%)
Metabolism and nutrition disorders (cont'd)	代謝および栄養障害			
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	1 (3.3%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	1 (3.3%)	0	1 (3.1%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (3.3%)	0	0
Somnolence	傾眠	0	0	1 (3.1%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	1 (3.1%)
Insomnia	不眠症	0	0	1 (3.1%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	1 (3.1%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	0	0	1 (3.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=92 (100%)	Darbepoetin N=32 (100%)	Total N=124 (100%)
Metabolism and nutrition disorders (cont'd)	代謝および栄養障害			
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (2.2%)	0	2 (1.6%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Somnolence	傾眠	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Insomnia	不眠症	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)

MedDRA Version 18.1 has been used for coding adverse events. A subject with multiple adverse events within a system organ class or preferred term is counted a single time for that system organ class or preferred term.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/19

付表 2.7.6.28.a.1-5 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=32 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		5 (16.7%)	7 (23.3%)	7 (21.9%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (3.3%)	0	0
Cardiac arrest	心停止	1 (3.3%)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (3.3%)	0	1 (3.1%)
Abdominal adhesions	腹部癒着	0	0	1 (3.1%)
Diarrhoea	下痢	1 (3.3%)	0	0
Ileus	イレウス	0	0	1 (3.1%)
Oedematous pancreatitis	浮腫性膵炎	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (3.1%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	1 (3.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=92 (100%)	Darbepoetin N=32 (100%)	Total N=124 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		19 (20.7%)	6 (18.8%)	25 (20.2%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Cardiac arrest	心停止	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (2.2%)	1 (3.1%)	3 (2.4%)
Abdominal adhesions	腹部癒着	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Diarrhoea	下痢	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Ileus	イレウス	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Oedematous pancreatitis	浮腫性膵炎	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=32 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (6.7%)	0	0
Pneumonia	肺炎	2 (6.7%)	0	0
Encephalitis	脳炎	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	2 (6.7%)	0
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	0	1 (3.3%)	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	1 (3.3%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (3.3%)	1 (3.1%)
Flank pain	側腹部痛	0	1 (3.3%)	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	0	1 (3.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=92 (100%)	Darbepoetin N=32 (100%)	Total N=124 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (2.2%)	3 (9.4%)	5 (4.0%)
Pneumonia	肺炎	2 (2.2%)	2 (6.3%)	4 (3.2%)
Encephalitis	脳炎	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (2.2%)	0	2 (1.6%)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (2.2%)	0	2 (1.6%)
Flank pain	側腹部痛	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=32 (100%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (3.3%)	0
Refractory anaemia with an excess of blasts	芽球増加を伴う不応性貧血	0	1 (3.3%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (3.3%)	0
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	0	1 (3.3%)	0
Haemorrhagic stroke	出血性卒中	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	3 (10.0%)	3 (10.0%)	3 (9.4%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	2 (6.7%)	2 (6.7%)	3 (9.4%)
Acute kidney injury	急性腎不全	0	0	0
Azotaemia	高窒素血症	1 (3.3%)	0	0
Renal failure	腎不全	0	1 (3.3%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=92 (100%)	Darbepoetin N=32 (100%)	Total N=124 (100%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Refractory anaemia with an excess of blasts	芽球増加を伴う不応性貧血	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (1.1%)	1 (3.1%)	2 (1.6%)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Haemorrhagic stroke	出血性卒中	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	9 (9.8%)	1 (3.1%)	10 (8.1%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	7 (7.6%)	0	7 (5.6%)
Acute kidney injury	急性腎不全	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)
Azotaemia	高窒素血症	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Renal failure	腎不全	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=30 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=32 (100%)
Renal and urinary disorders (cont'd)	腎および尿路障害			
Renal impairment	腎機能障害	1 (3.3%)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.3%)	0	1 (3.1%)
Pleural effusion	胸水	1 (3.3%)	0	1 (3.1%)
Vascular disorders	血管障害	1 (3.3%)	0	0
Hypotension	低血圧	1 (3.3%)	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=92 (100%)	Darbepoetin N=32 (100%)	Total N=124 (100%)
Renal and urinary disorders (cont'd)	腎および尿路障害			
Renal impairment	腎機能障害	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.2%)	0	2 (1.6%)
Pleural effusion	胸水	2 (2.2%)	0	2 (1.6%)
Vascular disorders	血管障害	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Hypotension	低血圧	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)

MedDRA Version 18.1 has been used for coding adverse events. A subject with multiple adverse events within a system organ class or preferred term is counted a single time for that system organ class or preferred term.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/25

付表 2.7.6.28.a.1-6 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、日本人集団）

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=5 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		4 (66.7%)	4 (66.7%)	5 (100.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (16.7%)	0	0
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1 (16.7%)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (16.7%)	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	1 (16.7%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (16.7%)	2 (40.0%)
Constipation	便秘	0	0	2 (40.0%)
Enterocolitis	腸炎	0	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	1 (16.7%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=17 (100%)	Darbepoetin N=6 (100%)	Total N=23 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		13 (76.5%)	4 (66.7%)	17 (73.9%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (17.6%)	1 (16.7%)	4 (17.4%)
Constipation	便秘	2 (11.8%)	0	2 (8.7%)
Enterocolitis	腸炎	0	1 (16.7%)	1 (4.3%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=5 (100%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (20.0%)
Oedema	浮腫	0	0	1 (20.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (16.7%)	2 (33.3%)	1 (20.0%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	2 (33.3%)	1 (20.0%)
Bronchitis	気管支炎	1 (16.7%)	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	0
Contusion	挫傷	0	0	0
Investigations	臨床検査	0	2 (33.3%)	2 (40.0%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	0	2 (40.0%)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (16.7%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=17 (100%)	Darbepoetin N=6 (100%)	Total N=23 (100%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)
Oedema	浮腫	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (23.5%)	1 (16.7%)	5 (21.7%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (17.6%)	0	3 (13.0%)
Bronchitis	気管支炎	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)
Tonsillitis	扁桃炎	0	1 (16.7%)	1 (4.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (16.7%)	1 (4.3%)
Contusion	挫傷	0	1 (16.7%)	1 (4.3%)
Investigations	臨床検査	4 (23.5%)	0	4 (17.4%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	2 (11.8%)	0	2 (8.7%)
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=5 (100%)
Investigations (cont'd)	臨床検査			
Electrocardiogram PR prolongation	心電図ＰＲ延長	0	0	1 (20.0%)
Serum ferritin decreased	血清フェリチン減少	0	1 (16.7%)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	1 (20.0%)
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	0	0	1 (20.0%)
Hypoglycaemia	低血糖	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (20.0%)
Back pain	背部痛	1 (16.7%)	0	1 (20.0%)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	1 (16.7%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=17 (100%)	Darbepoetin N=6 (100%)	Total N=23 (100%)
Investigations (cont'd)	臨床検査			
Electrocardiogram PR prolongation	心電図ＰＲ延長	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)
Serum ferritin decreased	血清フェリチン減少	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (5.9%)	1 (16.7%)	2 (8.7%)
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)
Hypoglycaemia	低血糖	0	1 (16.7%)	1 (4.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (17.6%)	0	3 (13.0%)
Back pain	背部痛	2 (11.8%)	0	2 (8.7%)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=5 (100%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (16.7%)	0	0
Lipoma	脂肪腫	1 (16.7%)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (20.0%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0
Somnolence	傾眠	0	0	1 (20.0%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	2 (40.0%)
Insomnia	不眠症	0	0	2 (40.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (16.7%)	2 (40.0%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	0	0	2 (40.0%)
Acute kidney injury	急性腎不全	0	0	0
Renal failure	腎不全	0	1 (16.7%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=17 (100%)	Darbepoetin N=6 (100%)	Total N=23 (100%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)
Lipoma	脂肪腫	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (17.6%)	0	3 (13.0%)
Dizziness	浮動性めまい	2 (11.8%)	0	2 (8.7%)
Somnolence	傾眠	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (11.8%)	0	2 (8.7%)
Insomnia	不眠症	2 (11.8%)	0	2 (8.7%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	3 (17.6%)	1 (16.7%)	4 (17.4%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	2 (11.8%)	0	2 (8.7%)
Acute kidney injury	急性腎不全	0	1 (16.7%)	1 (4.3%)
Renal failure	腎不全	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=5 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7%)	0	2 (40.0%)
Pleural effusion	胸水	1 (16.7%)	0	1 (20.0%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	1 (20.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (16.7%)	0	2 (40.0%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	0	0
Prurigo	痒疹	0	0	1 (20.0%)
Pruritus	そう痒症	0	0	1 (20.0%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (16.7%)	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	1 (16.7%)	0
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=17 (100%)	Darbepoetin N=6 (100%)	Total N=23 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (17.6%)	0	3 (13.0%)
Pleural effusion	胸水	2 (11.8%)	0	2 (8.7%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (17.6%)	1 (16.7%)	4 (17.4%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	1 (16.7%)	1 (4.3%)
Prurigo	痒疹	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)
Pruritus	そう痒症	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (5.9%)	1 (16.7%)	2 (8.7%)
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	0	1 (16.7%)	1 (4.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=5 (100%)
Surgical and medical procedures (cont'd)	外科および内科処置			
Dialysis device insertion	透析機器挿入	0	1 (16.7%)	0
Haemodialysis	血液透析	0	0	0
Peritoneal dialysis	腹膜透析	0	1 (16.7%)	0
Tooth extraction	抜歯	0	1 (16.7%)	0

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=17 (100%)	Darbepoetin N=6 (100%)	Total N=23 (100%)
Surgical and medical procedures (cont'd)	外科および内科処置			
Dialysis device insertion	透析機器挿入	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)
Haemodialysis	血液透析	0	1 (16.7%)	1 (4.3%)
Peritoneal dialysis	腹膜透析	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)
Tooth extraction	抜歯	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)

MedDRA Version 18.1 has been used for coding adverse events. A subject with multiple adverse events within a system organ class or preferred term is counted a single time for that system organ class or preferred term.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/99

付表 2.7.6.28.a.1-7 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、日本人集団）

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=5 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (60.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (16.7%)	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	1 (16.7%)	0
Investigations	臨床検査	0	0	2 (40.0%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	0	2 (40.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (16.7%)	0	1 (20.0%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (16.7%)	0	0
Somnolence	傾眠	0	0	1 (20.0%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	1 (20.0%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=17 (100%)	Darbepoetin N=6 (100%)	Total N=23 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		5 (29.4%)	0	5 (21.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)
Investigations	臨床検査	2 (11.8%)	0	2 (8.7%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	2 (11.8%)	0	2 (8.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (11.8%)	0	2 (8.7%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)
Somnolence	傾眠	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=5 (100%)
Psychiatric disorders (cont'd)	精神障害			
Insomnia	不眠症	0	0	1 (20.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	1 (20.0%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	0	0	1 (20.0%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=17 (100%)	Darbepoetin N=6 (100%)	Total N=23 (100%)
Psychiatric disorders (cont'd)	精神障害			
Insomnia	不眠症	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)

MedDRA Version 18.1 has been used for coding adverse events. A subject with multiple adverse events within a system organ class or preferred term is counted a single time for that system organ class or preferred term.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/108

付表 2.7.6.28.a.1-8 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、日本人集団）

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 25 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 50 mg N=6 (100%)	BAY 85-3934 75 mg N=5 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (40.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (16.7%)	1 (20.0%)
Acute kidney injury	急性腎不全	0	0	0
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	0	0	1 (20.0%)
Renal failure	腎不全	0	1 (16.7%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7%)	0	1 (20.0%)
Pleural effusion	胸水	1 (16.7%)	0	1 (20.0%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=17 (100%)	Darbepoetin N=6 (100%)	Total N=23 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		4 (23.5%)	1 (16.7%)	5 (21.7%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (11.8%)	1 (16.7%)	3 (13.0%)
Acute kidney injury	急性腎不全	0	1 (16.7%)	1 (4.3%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)
Renal failure	腎不全	1 (5.9%)	0	1 (4.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (11.8%)	0	2 (8.7%)
Pleural effusion	胸水	2 (11.8%)	0	2 (8.7%)

MedDRA Version 18.1 has been used for coding adverse events. A subject with multiple adverse events within a system organ class or preferred term is counted a single time for that system organ class or preferred term.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38998/Table 14.3.1/114

2.7.6.29 【国際共同試験】透析治療及び赤血球造血刺激因子製剤治療を受けている慢性腎臓病に伴う貧血を有する患者を対象とした長期継続第Ⅱ相試験：試験 16209（報告書番号 PH-39318）

参照項目：5.3.5.1.4 PH-39318

2.7.6.29.1 試験計画の概要

試験の標題：

米国及び日本における、透析治療を受けている慢性腎臓病に伴う貧血を有する患者を対象とした経口モリデュスタットの長期投与における有効性及び安全性をエポエチン アルファ／ベータと比較する多施設共同、非盲検、実薬対照、並行群間、長期継続、第Ⅱ相試験

実施医療機関：26 施設（米国、日本）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2014 年 3 月 13 日

最後の被験者の完了日： 2016 年 11 月 16 日 [i]

開発のフェーズ：第Ⅱ相

目的：

主要目的

- ベースラインから各評価時点までのヘモグロビン（Hb）値の変化により、モリデュスタットの有効性をエポエチン アルファ／ベータと比較し評価する。
- 特に注目すべき事象、中央判定委員会が判定した重篤な有害事象、重篤な有害事象を基に、モリデュスタットの安全性及び忍容性をエポエチン アルファ／ベータと比較し評価する。

副次目的

- その他の有効性変数について、モリデュスタットとエポエチン アルファ／ベータを比較し評価する。
- その他の安全性変数について、モリデュスタットとエポエチン アルファ／ベータを比較し評価する。

探索的目的

- 患者報告アウトカム（PRO）について、モリデュスタットとエポエチン アルファ／ベータを比較し評価する。

試験方法：

本試験は、透析治療を受けている慢性腎臓病（CKD）に伴う腎性貧血を有する患者を対象として、モリデュスタットの有効性、安全性及び忍容性をエポエチン アルファ／ベータと比較した、多施設共同、非盲検、実薬対照、並行群間、長期継続、第Ⅱ相試験である。

本試験は、試験 16208（主試験）の治験薬投与終了（EOT）来院を完了した被験者を対象とした。主試験の治験薬投与（第 16 週）を完了していない被験者は、本試験では不適格とした。

主試験における最終投与日の翌日を本試験の第 1 日とし、被験者は主試験で割付けられた治験薬を引き続き投与された。

用量調節は 4 週間（±1 週間）ごとに行われた。用量調節来院時に、モリデュスタット又はエポエチ

[i] 本試験は、[redacted]ことから、治験依頼者により中止が決定された。

ン　アルファ／ベータの用量を、各被験者の Hb 値及び前回の用量への忍容性を考慮して決定した。各用量調節来院後の 4 週間の用量について、治験責任（分担）医師は、音声／Web 応答システム（IxRS）を介して、モリデュスタット又はエポエチン　アルファ／ベータ（各国の添付文書に準拠）を維持、漸増、漸減又は投与中断した。例外として、Hb 値が過剰に上昇した場合、治験責任（分担）医師は臨床的判断を優先して用量調節できることとした。被験者は 10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下の目標 Hb 値を達成、維持することを目的として指示された用量で、用量調節来院後の 4 週間投与を受けた。

治験実施医療機関測定の Hb 値に加えて、12 週間ごとに中央検査機関により臨床検査を測定した。

緊急治療が必要な被験者は治験薬の投与を中止することとした。なお、緊急治療は、腎疾患による貧血に対する赤血球を含む輸血、瀉血療法（Hb 値が 14.0g/dL を超えた場合）又は ESA（ダルベポエチン、エポエチン　アルファ／ベータなど）の投与とした。

試験デザインは図 2.7.6.29-1 に示す。試験スケジュールは、5.3.5.1.4 PH-39318/Table 7-3 及び 7-4 を参照。

試験 16208 については、2.7.6.27 に示す。

被験薬：

モリデュスタット 5mg 錠、25mg 錠、75mg 錠

用法・用量

主試験に準じてモリデュスタット 15mg（5mg 錠×3）、25mg、50mg（25mg 錠×2）、75mg、100mg（25mg 錠×4）、150mg（75mg 錠×2）又は 200mg（75mg 錠×2＋25mg 錠×2）を 1 日 1 回透析前に経口投与した。予定された用量調節来院時に治験実施計画書に規定したアルゴリズムに従い IxRS を介して用量を漸増減した。調節後の用量範囲は、15mg、25mg、50mg、75mg、100mg、150mg 及び 200mg とした。用量調節は、被験者の Hb 値及び前回の用量への忍容性に基づいて、以下のように設定した。

用量減量

- Hb 値が目標 Hb 値上限の閾値（11.2g/dL）を上回る場合、1 段階下の用量に減量
- Hb 値の上昇が過剰な場合（すなわち、2 週間で 1.0g/dL を超える、又は 4 週間で 2.0g/dL を超える）、1 段階下の用量に減量又は治験薬の投与を中断

用量増量

- Hb 値が目標範囲下限の閾値（9.7g/dL）を下回る場合、1 段階上の用量に増量
- 用量維持
- Hb 値が 9.7g/dL 以上 11.2g/dL 以下で、Hb 値の上昇が過剰でない場合、同じ用量を維持

被験者が初めてモリデュスタット 75mg 以上に増量した場合、又は初めてモリデュスタット 200mg に増量した場合、安全性の確認のため、心拍数及び血圧を測定した。

投与期間

6 ヵ月から最長 36 ヵ月まで

対照薬：

エポエチン　アルファ／ベータ

用法・用量

主試験に準じて、エポエチン　アルファ／ベータを静脈内投与（IV）又は皮下投与（SC）した。予定された用量調節来院日に IxRS を介して各国の添付文書に従い用量を漸増減した。

用量の漸増減は被験者の Hb 値及び前回の用量への忍容性に基づいて設定した。

エポエチン　アルファは米国及び日本で使用し、エポエチン　ベータは日本でのみ使用した。

投与期間

6 ヵ月から最長 36 ヵ月まで

選択・除外基準：

主な選択基準

- 主試験に参加し、連続して6週間を超える治験薬の投与中断がなく治験薬投与を完了したもの。主試験におけるEOT来院（第113日）を完了したもの
- 動静脈シャント、人工血管、長期カテーテル、又は長期トンネル型カテーテルを透析用の血管アクセスとしているもの
- 主試験でモリデュスタット又はエポエチン　アルファ／ベータの16週間投与を完了した際の評価期間中〔16週間の投与の最後の4週間（来院10～13：第92日～第113日）〕の平均Hb値が、9.0g/dL以上11.5g/dL以下のもの

主な除外基準

- 腎臓移植又はその他のあらゆる臓器移植が今後6ヵ月以内に予定されているもの（待機リストに載っている患者は除外の対象とはならない）
- 主試験の除外基準に抵触する病歴及び手術歴が更新されたもの
- 免疫抑制又は骨髄抑制療法による治療をベースライン前7日以内に受けたことがあるもの
- ベースライン前7日以内に、ウリジン-ジフォスフェイト-グルクロノシルトランスフェラーゼ1ファミリーに属するポリペプチドA1（UGT1A1）阻害剤の投与を受けたもの
- 主試験の除外基準に抵触する心血管イベントが新たに発現したもの
- 重度の調律異常又は伝導障害〔50bpm未満又は110bpmを超える心拍数（HR）、心房粗動、500msecを超えるQT延長、ペースメーカーによる処置がない状態で発現する第3度の房室（AV）ブロック〕が認められるもの
- NYHAクラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全を有するもの
- 重度の肝機能不全〔基準値上限（ULN）の3倍を超えるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、又は2mg/dLを超える総ビリルビン、又はChild Pugh分類のB又はC〕又は治験責任（分担）医師が活動性の肝炎を有すると判断するもの
- 主試験で発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象が継続しているもの

有効性の評価項目：

主要評価項目

治験実施医療機関測定の平均Hb値のベースラインからの変化量

副次評価項目

- 試験期間中のレスポンダーの割合：基準1（以下の3つの条件すべてを満たす）
  - 試験期間中の平均Hb値が目標範囲10.0g/dL以上11.0g/dL以下である
  - 試験期間中に、50%以上のHb値が目標範囲10.0g/dL以上11.0g/dL以下である
  - 治験薬投与期間中に赤血球輸血を受けていない
- 試験期間中のレスポンダーの割合：基準2（以下の3つの条件すべてを満たす）
  - 試験期間中の平均Hb値が目標範囲9.5g/dL以上11.5g/dL以下である
  - 試験期間中に、50%以上のHb値が目標範囲9.5g/dL以上11.5g/dL以下である
  - 治験薬投与期間中に赤血球輸血を受けていない
- 治験薬投与期間中にHb値が目標範囲（10.0g/dL以上11.0g/dL以下）を達成した期間（日数）及び目標Hb値を達成した期間の割合（目標Hb値を達成した／治験薬投与日数）
- 治験薬投与期間中にHb値が目標範囲（9.5g/dL以上11.5g/dL以下））を達成した期間（日数）及び目標Hb値を達成した期間の割合（目標Hb値内にあった日数／治験薬投与日数）
- Hb値が特定の基準に該当した被験者数及び割合
- 治験薬の投与期間

- 治験薬の減量を要した被験者数及び割合
- 治験薬の増量を要した被験者数及び割合
- 各時点における測定値及びベースラインからの変化量
  - 網状赤血球数
  - 赤血球数及びヘマトクリット
  - Hb 値（中央検査機関測定）

安全性の評価項目：

重篤な有害事象を含む有害事象、中央判定委員会が判定した重篤な有害事象〔死亡、及び次の事象による重篤な有害事象：高度の不整脈、血栓塞栓事象（血液透析の血管アクセス事象、すなわち動静脈シャント及び動静脈グラフトの事象は除く）、失神、症候性低血圧及び心不全〕、特に注目すべき事象（肝機能検査値異常及び入院を含む肝機能関連の有害事象）、HR、血圧（BP）、臨床検査、ホルモンパラメータ（副甲状腺ホルモン及び甲状腺刺激ホルモン）

中央判定委員会が判定した重篤な有害事象は、独立した医学専門家で構成される中央判定委員会（CAC）により中央判定マニュアル（5.3.5.1.4 PH-39318/Section 16.1.4）に従って盲検下で判定を受けた。

探索的及びその他の評価項目：

患者報告アウトカム〔Euro Quality of Life Five Dimensions（EQ-5D）、Kidney Disease Quality of Life Short Form（KDQOL-SF）〕、鉄代謝パラメータ、腎機能及び腎機能低下に関するバイオマーカー

被験者数：

目標被験者数：

最大 188 例

設定根拠：

被験者数は、実施可能性に基づき設定した。主試験において同意取得し、主試験を完了した被験者を本試験に組入れることとし、統計学的考察には基づいていない。すべての被験者の同意を取得した場合の被験者数は最大 188 例（モリデュスタット群 147 例、エポエチン群 41 例）であった。

解析方法：

解析対象集団

- Modified intent-to-treat 解析対象集団（mITT）：組入れ後、少なくとも 1 回治験薬を投与され、少なくとも 1 つのベースライン後の Hb 値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 回治験薬を投与されたすべての被験者

有効性の解析

有効性の解析には、mITT を使用した。有効性の主要評価項目は、ベースライン後の各来院時点について平均変化量の両側 95%信頼区間（CI）を含めて要約統計量を示した。ベースラインは、主試験の評価期間における平均 Hb 値とした。ベースラインを含む各来院ごとの Hb 値の要約統計量を算出した。更に、モリデュスタット群とエポエチン群間の差（両側 95%CI）を示した。中央検査機関測定の Hb 値は補足的に要約した。

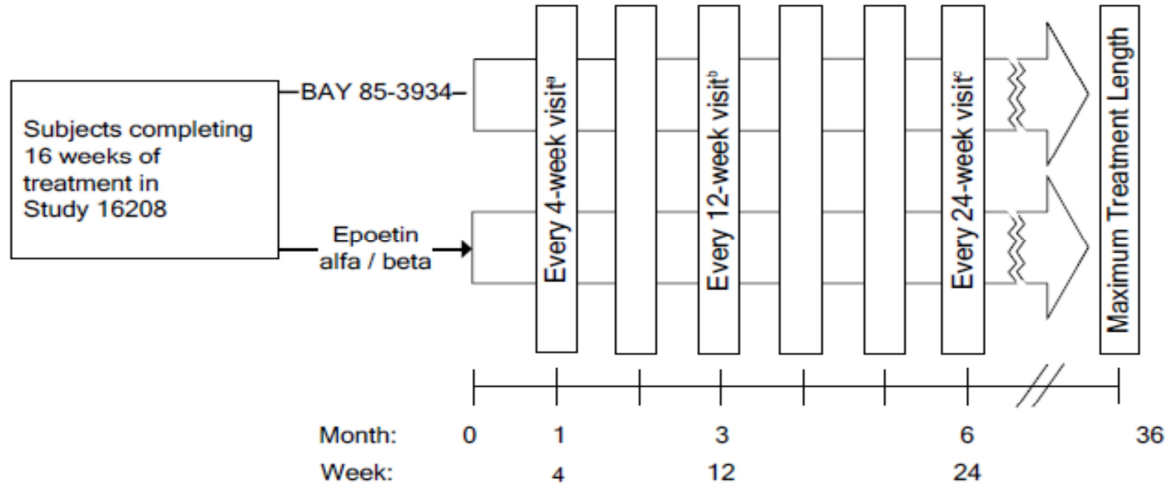
安全性の解析

安全性の解析には、SAF を使用した。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は初回の治験薬投与から EOT 来院後 3 日目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）Version 19.1 の基本語及び器官別大分類を用いてコード化し、集計した。重症度について軽度、中等度及び高度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

安全性の評価項目は記述的に要約した。

探索的評価項目の解析

患者報告アウトカム（EQ-5D、KDQOL-SF）の解析には mITT を用いた。探索的評価項目及びその他の評価項目は記述的に要約した。



a. Every 4 (± 1) weeks: hemoglobin and dose decision.
b. Every 12 (± 1) weeks: hemoglobin, dose decision, and central laboratory tests.
c. Every 24 (± 1) weeks: hemoglobin, dose decision, patient-reported outcomes, central laboratory tests, and electrocardiograms.

BAY 85-3934=molidustat

Source: 5.3.5.1.4 PH-39318/Section 16.1.1

図 2.7.6.29-1 試験デザイン

2.7.6.29.2 成績

2.7.6.29.2.1 試験対象集団

2.7.6.29.2.1.1 被験者の内訳

88 例が本試験に組入れられ、適格性が確認された 87 例が主試験と同じ治験薬の投与を受け、モリデュスタット群 57 例、エポエチン群 30 例であった（表 2.7.6.29-1）。スクリーニング脱落した 1 例は、スクリーニング時の平均 Hb 値が基準を満たさなかった（5.3.5.1.4 PH-39318/Listing 16.2.1/1）。

治験薬投与期を中止した被験者は、モリデュスタット群 57 例（100%）、エポエチン群 30 例（100%）であり、治験薬の投与を中止した主な理由は、治験依頼者による試験の中止 30 例（34.5%）〔モリデュスタット群 14 例（24.6%）、エポエチン群 16 例（53.3%）〕、次いで治験実施計画書で規定した中止イベント（緊急治療の実施、腎移植、12 週間以上連続した治験薬の投与中断）17 例（19.5%）〔10 例（17.5%）、7 例（23.3%）〕、有害事象 15 例（17.2%）〔13 例（22.8%）、2 例（6.7%）〕であった。

表 2.7.6.29-1 被験者の内訳（組入れられた全被験者）

Disposition	Molidustat	Epoetin alfa / beta	Total
All enrolled subjects	-	-	88
Screen Failures [a]	-	-	1 (1.1%) [a]
Non-treated [a]	0	0	0
Treated [a]	57	30	87 (98.9%) [a]
Completed treatment [b]	0	0	0
Discontinued treatment [b]	57 (100.0%)	30 (100.0%)	87 (100.0%)
Primary reason for discontinuation [c]			
Adverse Event	13 (22.8%)	2 (6.7%)	15 (17.2%)
Death	5 (8.8%)	1 (3.3%)	6 (6.9%)
Withdrawal By Subject	5 (8.8%)	1 (3.3%)	6 (6.9%)
Protocol Violation	8 (14.0%)	0	8 (9.2%)
Lost To Follow-Up	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Study Terminated By Sponsor	14 (24.6%)	16 (53.3%)	30 (34.5%)
New Site	1 (1.8%)	3 (10.0%)	4 (4.6%)
Protocol Driven Decision Point	10 (17.5%)	7 (23.3%)	17 (19.5%)
Completed follow-up period [b]	41 (71.9%)	22 (73.3%)	63 (72.4%)
Discontinued from the follow-up period [b]	4 (7.0%)	6 (20.0%)	10 (11.5%)
Primary reason for discontinuation from follow-up period [c]			
Adverse Event	1 (25.0%)	0	1 (10.0%)
Withdrawal By Subject	0	2 (33.3%)	2 (20.0%)
Protocol Violation	1 (25.0%)	0	1 (10.0%)
Lost To Follow-Up	1 (25.0%)	2 (33.3%)	3 (30.30%)
New Site	1 (25.0%)	2 (33.3%)	3 (30.0%)

All Enrolled Subjects = subjects who signed informed consent.
Note: New Site refers to the discontinuation of the treatment/study due to change of dialysis center.
a: The denominator for percentages is the number of subjects enrolled.
b: The denominator for percentages is the number of subjects treated.
c: The denominator for percentages is the number of subjects discontinued.
Source: 5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.1/1

2.7.6.29.2.1.2 解析対象集団

組入れられた 88 例のうち、スクリーニング不適格であった 1 例を除いた 87 例(モリデュスタット群 57 例、エポエチン群 30 例)を SAF とし、そのうちベースライン及びベースライン後の Hb 値が存在しなかったモリデュスタット群の 1 例を除く 86 例を mITT とした（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.1/2）。

2.7.6.29.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

mITT（86 例）において、男性は 65.1%（モリデュスタット群 58.9%、エポエチン群 76.7%）であった。年齢の平均値は、60.0 歳（60.6 歳、58.8 歳）であった。体重の平均値は、81.74 kg（80.62kg、83.81 kg）であった。約半数の被験者が白人〔42 例（48.8%）：モリデュスタット群 28 例（50.0%）、エポエチン群 14 例（46.7%）〕であり、アジア人は 16 例〔18.6%：10 例（17.9%）、6 例（20.0%）〕で、そのうち日本人は 14 例〔16.3%：9 例（16.1%）、5 例（16.7%）〕であった（付表 2.7.6.29.a.1-1）。

mITT において、ベースラインにおける Hb 値（治験実施医療機関測定）の平均値は、モリデュスタット群 10.47g/dL、エポエチン群 10.49g/dL で、Hb 値が 10g/dL 未満であった被験者は、全体で 18 例〔20.7%：モリデュスタット群 12 例（21.1%）、エポエチン群 6 例（20.0%）〕であった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.1/7）。

mITT における CKD の主な病因は、糖尿病〔48 例（55.8%）：モリデュスタット群 30 例（53.6%）、エポエチン群 18 例（60.0%）〕及び高血圧〔31 例（36.0%）：19 例（33.9%）、12 例（40.0%）〕であった（付表 2.7.6.29.a.1-2）。

2.7.6.29.2.1.4 緊急治療を受けた被験者

mITT において、試験期間中に、緊急治療を受けた被験者は、モリデュスタット群 20／56 例（35.7%）、エポエチン群 3／30 例（10.0%）であった。緊急治療として赤血球輸血を受けた被験者は、モリデュスタット群 4 例（7.1%）、エポエチン群 1 例（3.3%）であった。緊急治療として ESA 投与を受けた被験者は、モリデュスタット群 18 例（32.1%）、エポエチン群 3 例（10.0%）であった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.1/23）。

2.7.6.29.2.2 有効性の結果

mITT における有効性評価の結果を以下に示す。

2.7.6.29.2.2.1 治験薬の投与状況

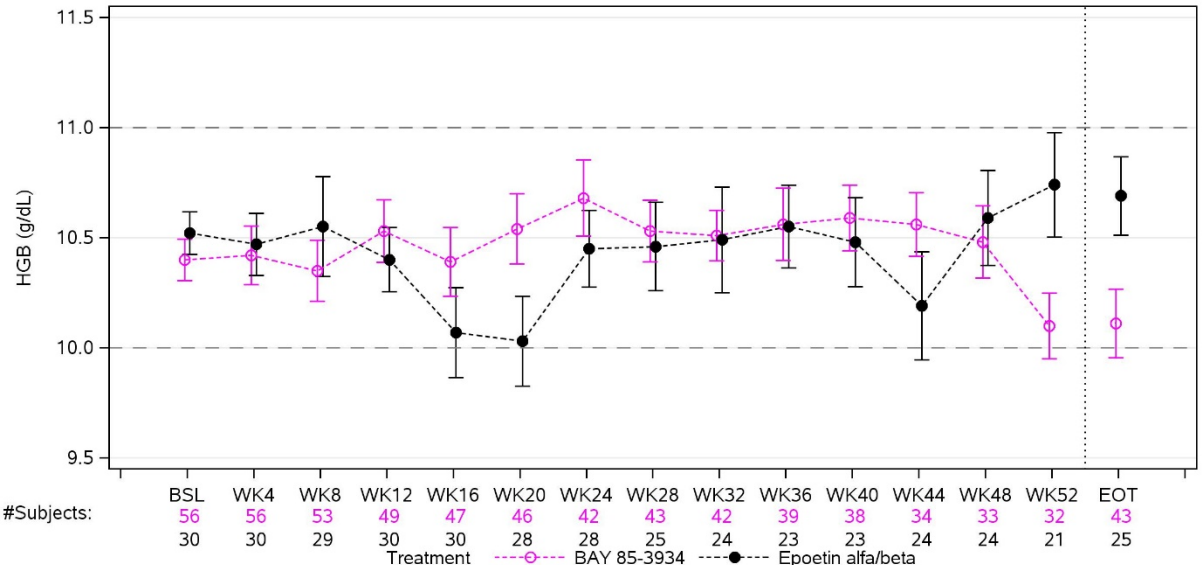
SAF において、治験薬の服薬遵守率はモリデュスタット群のみ算出し、平均値は 90.67%であった。

2.7.6.29.2.2.2 主要評価項目

ベースライン及び各来院における治験実施医療機関で測定した Hb 値及びベースラインからの変化量（OC）を 5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.2.1/1 に、第 52 週までの Hb 値の推移を図 2.7.6.29-2 に、ベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.29-3 に示す。

ベースラインの Hb 値（平均値）は、モリデュスタット群（10.40g/dL）及びエポエチン群（10.52g/dL）で同様であった。ベースラインから EOT 来院までの Hb 値（平均値）は、モリデュスタット群 10.37g/dL、エポエチン群 10.52g/dL で、いずれの投与群でも目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下）の範囲内であった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.2.1/1）。

各来院における Hb 値のベースラインからの変化量の平均値は、モリデュスタット群における第 88 週、第 92 週及び第 96 週、エポエチン群における第 104 週を除き、0.5g/dL 未満であった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.2.1/5）。

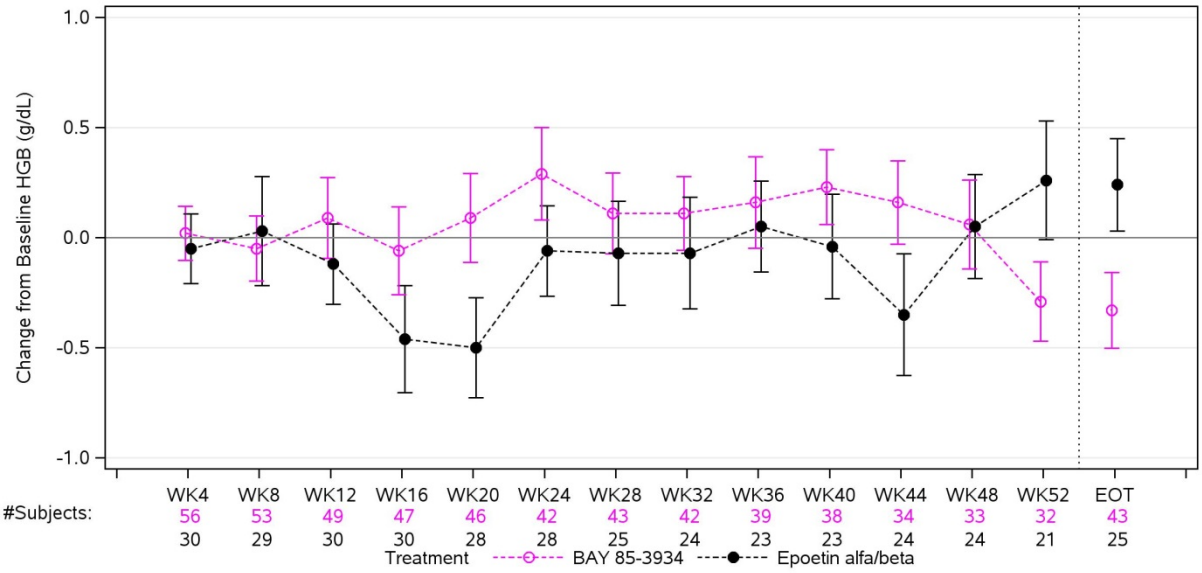


Abbreviations: BAY 85-3934=molidustat; BSL=Baseline; EOT=End of treatment; HGB=hemoglobin; OC=Observed case

Note: Baseline is based on average of scheduled hemoglobin values from parent study Visits 10 to 13 (evaluation period).

Source: 5.3.5.1.4 PH-39318/Figure 14.2.1/1

図 2.7.6.29-2 Hb 値（平均値±SE）の推移（OC、mITT）



Abbreviations: BAY 85-3934=molidustat; BSL=Baseline; EOT=End of treatment; HGB=hemoglobin; OC=Observed case

Note: Baseline is based on average of scheduled hemoglobin values from parent study Visits 10 to 13 (evaluation period).

Source: 5.3.5.1.4 PH-39318/Figure 14.2.1/3

図 2.7.6.29-3 ベースラインからの Hb 値の変化量（平均値±SE）の推移（OC、mITT）

2.7.6.29.2.2.3 副次評価項目

2.7.6.29.2.2.3.1 レスポンダーの割合

レスポンダーの割合は、基準 1（目標 Hb 値が 10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下）では、モリデュスタット群 33.9%（19／56 例）、エポエチン群 40.0%（12／30 例）であった。基準 2（目標 Hb 値が 9.5g/dL 以上 11.5g/dL 以下）では、モリデュスタット群 82.1%（46 例）、エポエチン群 86.7%（26 例）であった（表 2.7.6.29-2、表 2.7.6.29-3）。

表 2.7.6.29-2 レスポンダーの割合：Hb 値の目標範囲 10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下（mITT）

Response criterion	Molidustat (N=56)	Epoetin alfa/beta (N=30)	Total (N=86)	Molidustat - Epoetin alfa/beta Difference (%) (95% CI) [b]
Responder, n(%)[a]	19 (33.9%)	12 (40.0%)	31 (36.0%)	-6.1 (-27.5, 14.6)
Criterion 1	43 (76.8%)	21 (70.0%)	64 (74.4%)	
Criterion 2	22 (39.3%)	12 (40.0%)	34 (39.5%)	
Criterion 3	52 (92.9%)	29 (96.7%)	81 (94.2%)	

Abbreviations: CI=confidence interval, N=number

a: Response criterion is defined as meeting all 3 of the following criteria:
1) Mean of the Hb levels in the target range of 10.0 to 11.0 g/dL, inclusive, during the study;
2) ≥ 50% of the Hb levels in the target range of 10.0 to 11.0 g/dL, inclusive, during the study;
3) No red blood cell-containing transfusion during active treatment. All of the observed data at each post-baseline visit during the study are used to determine whether subjects meet the response criteria.

b: Based on Miettinen and Nurminen method (an unconditional, asymptotic method). If the observed number of subjects are less than 5 subjects met response criteria in any one of compared groups (or less than 5 subjects non-met response criteria in any one of compared groups), exact unconditional confidence limits for the proportion difference are presented in 95% CI of difference.

Source: 5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.2.1/9

表 2.7.6.29-3 レスポンダーの割合：Hb 値の目標範囲 9.5g/dL 以上 11.5g/dL 以下（mITT）

Response criterion	Molidustat (N=56)	Epoetin alfa/beta (N=30)	Total (N=86)	Molidustat - Epoetin alfa / beta Difference (%) (95% CI)[b]
Responder, n(%) [a]	46 (82.1%)	26 (86.7%)	72 (83.7%)	-4.5 (-26.5, 17.7)
Criterion 1	51 (91.1%)	29 (96.7%)	80 (93.0%)	
Criterion 2	52 (92.9%)	28 (93.3%)	80 (93.0%)	
Criterion 3	52 (92.9%)	29 (96.7%)	81 (94.2%)	

Abbreviations: CI=confidence interval, N=number

a: Response criterion is defined as meeting all three of the following criteria:
1) Mean of the Hb levels in the target range of 9.5 to 11.5 g/dL, inclusive, during the study;
2) ≥ 50% of the Hb levels in the target range of 9.5 to 11.5 g/dL, inclusive, during the study;
3) No red blood cell-containing transfusion during active treatment. All of the observed data at each post-baseline visit during the study are used to determine whether subjects meet the response criteria.

b: Based on Miettinen and Nurminen method (an unconditional, asymptotic method). If the observed number of subjects are less than five subjects met response criteria in any one of compared groups (or less than five subjects non-met response criteria in any one of compared groups), exact unconditional confidence limits for the proportion difference are presented in 95% CI of difference.

Source: 5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.2.1/11

2.7.6.29.2.2.3.2 治験薬投与期間中に目標 Hb 値を達成した期間及び目標 Hb 値を達成した期間の割合

試験期間中に Hb 値が目標 Hb 値（基準 1：10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下）内に収まっていた日数の平均値は、モリデュスタット群 159.95 日、エポエチン群 212.49 日であり、目標 Hb 値内に収まっていた日数の割合の平均値は、モリデュスタット群 40.67%、エポエチン群 44.59%であった。Hb 値が目標 Hb 値（基準 2：9.5g/dL 以上 11.5g/dL 以下）内に収まっていた日数の平均値は、モリデュスタット群 273.27 日、エポエチン群 367.46 日であり、目標 Hb 値内に収まっていた日数の割合の平均値は、モリデュスタット群 69.82%、エポエチン群 76.25%であった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.2.1/15、14.2.1/16）。

2.7.6.29.2.2.3.3 治験薬投与期間中の Hb 値のカテゴリー

Hb 値が目標 Hb 値（基準 1：10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下）内であった被験者の割合は、第 16 週、第 32 週、第 40 週、第 44 週及び第 52 週でモリデュスタット群がエポエチン群に比べて 10%以上高く、第 4 週及び第 12 週ではエポエチン群がモリデュスタット群に比べて 10%以上高かった。目標 Hb 値（基準 2：9.5g/dL 以上 11.5g/dL 以下）内であった被験者の割合も同様の傾向がみられた（付図 2.7.6.29.a1-1、付図 2.7.6.29.a1-2、5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.2.1/17、14.2.1/18）。

2.7.6.29.2.2.3.4 Hb 値が特定の基準に該当した被験者数及び割合

試験期間中に Hb 値の 50%以上が目標 Hb 値の下限値（10.0g/dL）を下回った被験者の割合、及び平均 Hb 値が目標 Hb 値の下限値（10.0g/dL）を下回った被験者の割合〔いずれもモリデュスタット群 16.1%（9／56 例）、エポエチン群 13.3%（4／30 例）〕は、モリデュスタット群及びエポエチン群のいずれでも同程度であった。Hb 値の 50%以上が目標 Hb 値の上限値（11.0g/dL）を上回った被験者の割合は、モリデュスタット群 7.1%（4 例）、エポエチン群 13.1%（4 例）であった。平均 Hb 値が目標 Hb 値の上限値（11.0g/dL）を上回った被験者の割合は、モリデュスタット群 7.1%（4 例）、エポエチン群 16.7%（5 例）であった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.2.1/19）。

2.7.6.29.2.2.3.5 Hb 値が 13.0g/dL を超える、又は過剰な上昇が認められた被験者数及び割合

試験期間中に Hb 値が 13.0g/dL を超えた被験者数及び割合は、モリデュスタット群 4／56 例（7.1%）及びエポエチン群 2／30 例（6.7%）であった。4 週間で 2.0g/dL を超える Hb 値の上昇が認められた被験者数及び割合は、モリデュスタット群 5 例（8.9%）、エポエチン群 5 例（16.7%）であった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.2.1/21）。

2.7.6.29.2.2.3.6 用量調節

SAF において、治験薬の増量を行った回数の平均値は、モリデュスタット群 2.7 回、エポエチン群 4.1 回であった。治験薬の減量を行った回数の平均値は、モリデュスタット群 3.2 回、エポエチン群 3.9 回であった。治験薬の増量を行わなかった被験者は、モリデュスタット群 13 例（22.8%）、エポエチン群 7 例（23.3%）であった。治験薬の減量を行わなかった被験者は、モリデュスタット群 19 例（33.3%）、エポエチン群 6 例（20.0%）であった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.3/1）。

2.7.6.29.2.2.3.7 網状赤血球数、赤血球数及びヘマトクリット

mITT において、試験期間中、モリデュスタット群及びエポエチン群における網状赤血球数、赤血球数及びヘマトクリット値の変動はわずかであった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.2.3/1～14.1/4、Figure 14.2.3/1～14.2.3/8）。

2.7.6.29.2.3 安全性の結果

SAF における安全性評価の結果を以下に示す。

2.7.6.29.2.3.1 治験薬の曝露状況

治験薬の投与期間（最後の治験薬投与日－本試験における最初の治験薬投与日＋1 日と定義）の平均値及び中央値（範囲）は、モリデュスタット群では 358.7 日及び 359.0 日（3～728 日）、エポエチン群では 473.0 日及び 509.5 日（57～783 日）であった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.3/2）。平均 1 日投与量は、モリデュスタット群 69.69mg、エポエチン群 1087.42IU であり、累積投与量（平均値）は、それぞれ 22730.9mg 及び 515837.1IU であった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.3/1）。

2.7.6.29.2.3.2 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.29-4 に示す。

表 2.7.6.29-4 TEAE の要約 (SAF)

	Molidustat N=57	Epoetin alfa / beta N=30	Total N=87
Number of subjects (%) with any TEAEs			
Any TEAE	52 (91.2%)	28 (93.3%)	80 (92.0%)
Any study drug-related TEAE	11 (19.3%)	4 (13.3%)	15 (17.2%)
Any TEAE related to procedures required by the protocol	2 (3.5%)	1 (3.3%)	3 (3.4%)
Maximum intensity for any TEAE			
Mild	10 (17.5%)	4 (13.3%)	14 (16.1%)
Moderate	19 (33.3%)	11 (36.7%)	30 (34.5%)
Severe	23 (40.4%)	13 (43.3%)	36 (41.4%)
Maximum intensity for study drug-related TEAE			
Mild	4 (7.0%)	3 (10.0%)	7 (8.0%)
Moderate	5 (8.8%)	0	5 (5.7%)
Severe	2 (3.5%)	1 (3.3%)	3 (3.4%)
Any serious TEAE	29 (50.9%)	11 (36.7%)	40 (46.0%)
Any study drug-related serious TEAE	3 (5.3%)	0	3 (3.4%)
Any study procedure-related serious TEAE	0	0	0
Any TEAE resulting in death	5 (8.8%)	1 (3.3%)	6 (6.9%)
Any study drug-related TEAE resulting in death	0	0	0
Any TEAE leading to drug withdrawn	13 (22.8%)	2 (6.7%)	15 (17.2%)
Any TEAE leading to dose reduction	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Any TEAE leading to dose interruption	8 (14.0%)	5 (16.7%)	13 (14.9%)
Any study drug-related TEAE leading to drug withdrawn	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Any study drug-related TEAE leading to dose reduction	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Any study drug-related TEAE leading to dose interruption	2 (3.5%)	1 (3.3%)	3 (3.4%)
Number of subjects (%) during follow-up with adverse events			
Any AE	10 (17.5%)	5 (16.7%)	15 (17.2%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Maximum intensity for any AE			
Mild	6 (10.5%)	3 (10.0%)	9 (10.3%)
Moderate	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Severe	2 (3.5%)	2 (6.7%)	4 (4.6%)
Any AE with outcome death	0	0	0
Any SAE	4 (7.0%)	2 (6.7%)	6 (6.9%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0

Abbreviations: AE: adverse event, N=number of subjects, SAE=serious adverse event, SAF=safety analysis set; TEAE=treatment-emergent adverse event
TEAE is defined as an adverse event occurred or worsened on or after the first dose of study drug until 3 days after end of study treatment visit.
Follow-up AE is defined as an adverse event occurred or worsened after 3 days after end of study treatment visit.
Source: 5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.3.1/1

2.7.6.29.2.3.3 有害事象

いずれかの群で発現割合が 10%以上の TEAE を表 2.7.6.29-5 に、すべての TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE を付表 2.7.6.29.a.1-3、付表 2.7.6.29.a.1-4 に示す。

TEAE

モリデュスタット群における TEAE は 52／57 例（91.2%）に認められ、最も多く認められたものは、下痢（10 例、17.5%）であり、次いで高カリウム血症（9 例、15.8%）、咳嗽及び体重減少（各 8 例、14.0%）、悪心及び高血圧（各 7 例、12.3%）であった。

エポエチン群における TEAE は 28／30 例（93.3%）に認められ、最も多く認められたものは、悪心及び便秘（各 5 例、16.7%）であった。

治験薬と関連のある TEAE

モリデュスタット群における治験薬と関連のある TEAE は 11 例（19.3%）に認められ、最も多く認められたものは、ヘモグロビン増加（3 例、5.3%）であった。

エポエチン群における治験薬と関連のある TEAE は 4 例（13.3%）に認められ、ヘモグロビン増加、血圧上昇、下痢及び高血圧が各 1 例（3.3%）に認められた。

表 2.7.6.29-5 TEAE（いずれかの投与群で 10%以上、SAF）

System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Molidustat N=57	Epoetin alfa / beta N=30	Total N=87
Number (%) of subjects with at least one TEAE		52 (91.2%)	28 (93.3%)	80 (92.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	12 (21.1%)	8 (26.7%)	20 (23.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	28 (49.1%)	17 (56.7%)	45 (51.7%)
Diarrhoea	下痢	10 (17.5%)	4 (13.3%)	14 (16.1%)
Nausea	悪心	7 (12.3%)	5 (16.7%)	12 (13.8%)
Constipation	便秘	5 (8.8%)	5 (16.7%)	10 (11.5%)
Vomiting	嘔吐	6 (10.5%)	4 (13.3%)	10 (11.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	23 (40.4%)	18 (60.0%)	41 (47.1%)
Arteriovenous fistula site complication	動静脈瘻部位合併症	6 (10.5%)	4 (13.3%)	10 (11.5%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	25 (43.9%)	15 (50.0%)	40 (46.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (40.4%)	9 (30.0%)	32 (36.8%)
Cough	咳嗽	8 (14.0%)	3 (10.0%)	11 (12.6%)
Dyspnoea	呼吸困難	6 (10.5%)	1 (3.3%)	7 (8.0%)
Investigations	臨床検査	18 (31.6%)	13 (43.3%)	31 (35.6%)
Weight decreased	体重減少	8 (14.0%)	2 (6.7%)	10 (11.5%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	23 (40.4%)	7 (23.3%)	30 (34.5%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	9 (15.8%)	1 (3.3%)	10 (11.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	13 (22.8%)	12 (40.0%)	25 (28.7%)
Pain in extremity	四肢痛	4 (7.0%)	4 (13.3%)	8 (9.2%)
Back pain	背部痛	6 (10.5%)	1 (3.3%)	7 (8.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (1.8%)	4 (13.3%)	5 (5.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	12 (21.1%)	12 (40.0%)	24 (27.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	16 (28.1%)	7 (23.3%)	23 (26.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	15 (26.3%)	7 (23.3%)	22 (25.3%)
Pruritus	そう痒症	6 (10.5%)	1 (3.3%)	7 (8.0%)
Vascular disorders	血管障害	11 (19.3%)	6 (20.0%)	17 (19.5%)
Hypertension	高血圧	7 (12.3%)	4 (13.3%)	11 (12.6%)
Psychiatric disorders	精神障害	9 (15.8%)	2 (6.7%)	11 (12.6%)

Abbreviations: N=number of subjects, SAF=safety analysis set; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event

MedDRA Version 19.1 has been used for coding adverse events. A subject with multiple adverse events within a system organ class or preferred term is counted a single time for that system organ class or preferred term.

Source: 5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.3.1/5

2.7.6.29.2.3.4 死亡

第 1 日から EOT 来院後 3 日までに、モリデュスタット群 5／57 例（8.8%）、エポエチン群 1／30 例（3.3%）が死亡した。モリデュスタット群で認められた事象は、心停止（3 例）、腸管虚血及び移植血管合併症（各 1 例）で、エポエチン群では心肺停止（1 例）であった。いずれも治験薬との関連はないと判断された。EOT 来院から 30 日までの期間における死亡は認められなかった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.3.1/12、14.3.2/1）。

2.7.6.29.2.3.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE は、モリデュスタット群で 29／57 例（50.9%）、エポエチン群で 11／30 例（36.7%）に認められた（付表 2.7.6.29.a.1-5）。

モリデュスタット群において最も多くみられた重篤な TEAE は、心停止、蜂巣炎及び肺炎（各 3 例、5.3%）、次いで腸管虚血、代謝性脳症、高カリウム血症及び肺塞栓症（各 2 例、3.5%）であった。

エポエチン群において最も多くみられた重篤な TEAE は、敗血症、壊疽、狭心症及び脳梗塞（各 2 例、6.7%）であった。

モリデュスタット群の 3 例に治験薬と関連のある重篤な TEAE が 4 件（腎性貧血、左脚ブロック、心電図 QT 延長及び脳血管発作）みられたが、エポエチン群ではみられなかった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.3.1/10）。

2.7.6.29.2.3.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.29.2.3.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット群 13／57 例（22.8%）、エポエチン群 2／30 例（6.7%）に認められた。発現割合が 3%以上の治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット群では貧血（3 例、5.3%）及び腸管虚血（2 例、3.5%）、エポエチン群では肺炎及び敗血症（各 1 例、3.3%）であった。モリデュスタット群の貧血及び腎性貧血の各 1 例（1.8%）は治験薬と関連があると判断された（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.3.1/13、14.3.1.17、14.3.2/4）。

2.7.6.29.2.3.6.2 治験薬の減量又は中断に至った有害事象

治験薬の減量に至った TEAE は、モリデュスタット群ではヘモグロビン増加及びリパーゼ増加が各 1／57 例（1.8%）であり、エポエチン群では認められなかった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.3.1/15）。

治験薬の投与中断に至った TEAE は、モリデュスタット群 8／57 例（14.0%）、エポエチン群 5／30 例（16.7%）に認められた。治験薬と関連のある治験薬の投与中断に至った TEAE は、モリデュスタット群ではヘモグロビン増加 2 例（3.5%）であり、エポエチン群ではヘモグロビン増加 1 例（3.3%）であった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.3.1/16、14.3.1/19）。

2.7.6.29.2.3.6.3 中央判定委員会が判定した重篤な有害事象

治験実施計画書で規定した重篤な有害事象として中央判定委員会に報告された事象は、モリデュスタット群 12／57 例（21.1%）、エポエチン群 3／30 例（10.0%）に認められた。事象名〔治験責任（分担）医師が報告した事象名〕別には、モリデュスタット群では、血栓塞栓事象 8 例（14.0%）、死亡 5 例（8.8%）、高度の不整脈 3 例（5.3%）、失神及び心不全各 1 例（1.8%）であった。エポエチン群では、血栓塞栓事象 2 例（6.7%）、死亡及び高度の不整脈各 1 例（3.3%）であった。主要心血管イベント（MACE）は、モリデュスタット群 7 例（12.3%）、エポエチン群 3 例（10.0%）であった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.3.1/27）。

このうち、中央判定委員会が治験実施計画書で規定した重篤な有害事象であると判定した事象は、モリデュスタット群 8／57 例（14.0%）、エポエチン群 3／30 例（10.0%）に認められた。その内訳は、モリデュスタット群では、血栓塞栓事象 6 例（10.5%）、死亡 5 例（8.8%）及び高度の不整脈を伴う重篤な有害事象 1 例（1.8%）であり、エポエチン群では、血栓塞栓事象 2 例（6.7%）、死亡、高度の不整脈を伴う重篤な有害事象各 1 例（3.3%）であった。このうち治

験責任（分担）医師により治験薬との関連があると判断された有害事象はなかった。MACE はモリデュスタット群 6 例（10.5%）、エポエチン群 3 例（10.0%）であった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.3.1/31、14.3.2/6）。

2.7.6.29.2.3.6.4 肝機能に関連する有害事象

肝機能検査異常及び入院を含む肝機能関連の TEAE は認められなかった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.3.1/20、14.3.2/10、14.3.2/13）。

2.7.6.29.2.3.7 臨床検査

概して、血液生化学検査値に異常が認められた被験者は少なく、血液学的検査値、血液凝固検査値及びホルモン測定値に臨床的に意味のある変動は認められなかった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.3.4/1）。

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

試験期間中、モリデュスタット群及びエポエチン群共に、収縮期血圧及び拡張期血圧に臨床的に意味のある変動は認められなかった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.3.5/1）。

ベースラインから EOT までの間、モリデュスタット群及びエポエチン群共に、バイタルサインに臨床的に意味のある変動は認められなかった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.3.5/2、14.3.5/3）。

2.7.6.29.2.4 日本人集団における結果

全組入れ例数（86 例）のうち 14 例（16.3%）の日本人が組入れられた。本試験に組入れられた日本人集団が少なかったため、結果の解釈においては注意を要する。

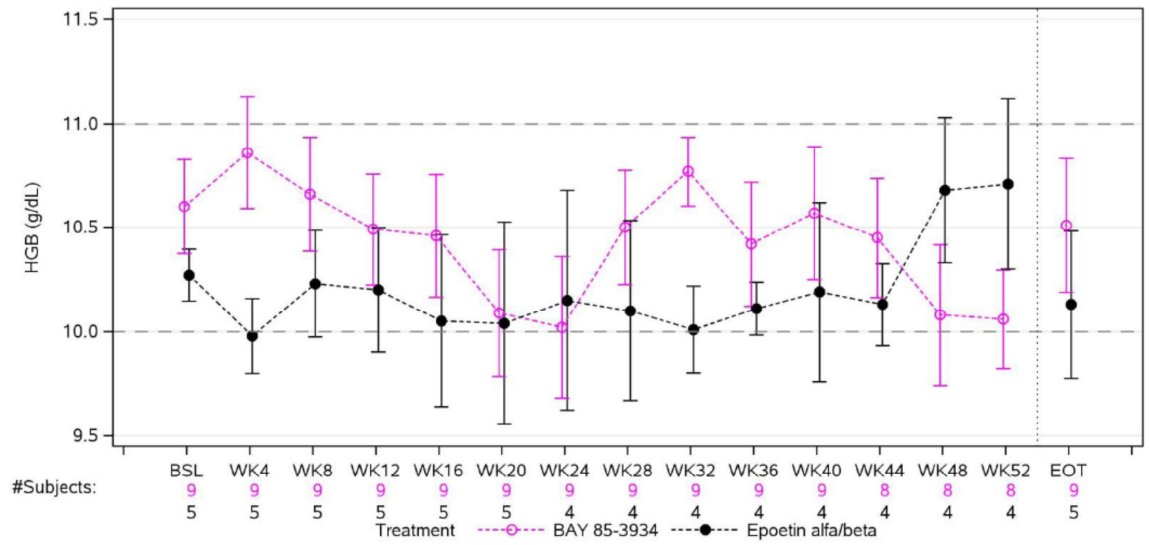
9 例の日本人被験者がモリデュスタットの投与を受け、5 例がエポエチンの投与を受けた。モリデュスタット群における治験薬投与中止の主な理由は、治験依頼者による試験の中止（5／9 例、55.6%）であり、次いで有害事象（3 例、33.3%）であった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table J14.1/1）。

mITT の日本人集団において、男性は 78.6%〔11 例：モリデュスタット群 77.8%（7 例）、エポエチン群 80.0%（4 例）〕であった。年齢の平均値は 69.2 歳（70.2 歳、67.4 歳）であった。体重の平均値は 55.61kg（58.87kg、49.76kg）であった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table J14.1/3）。

mITT の日本人集団において、ベースラインの Hb 値（治験実施医療機関測定）の平均値は、モリデュスタット群 10.79g/dL、エポエチン群 10.32g/dL であった。ベースラインにおける Hb 値が 10g/dL 未満であった被験者は日本人集団全体の 14.3%〔2 例：モリデュスタット群 1 例(11.1%)、エポエチン群 1 例(20.0%)〕、Hb 値が 10g/dL 以上 11.0g/dL 以下であった被験者は、日本人集団全体の 64.3%〔9 例：5 例（55.6%）、4 例（80.0%）〕、Hb 値が 11.0g/dL 超の被験者は、日本人集団全体の 21.4%〔3 例：3 例（33.3%）、0 例（0.0%）〕であった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table J14.1/7）。

mITT の日本人集団の 20%以上の被験者に認められた CKD の原疾患は、糸球体腎炎〔日本人集団全体 4 例（28.6%）：モリデュスタット群 2 例（22.2%）、エポエチン群 2 例（40.0%）〕であった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table J14.1/6）。

mITT の日本人集団における治験実施医療機関で測定した Hb 値（OC）及びベースラインからの変化量を、図 2.7.6.29-4、図 2.7.6.29-5、5.3.5.1.4 PH-39318/Table J14.2.1/1 及び J14.2.1/5 に示す。

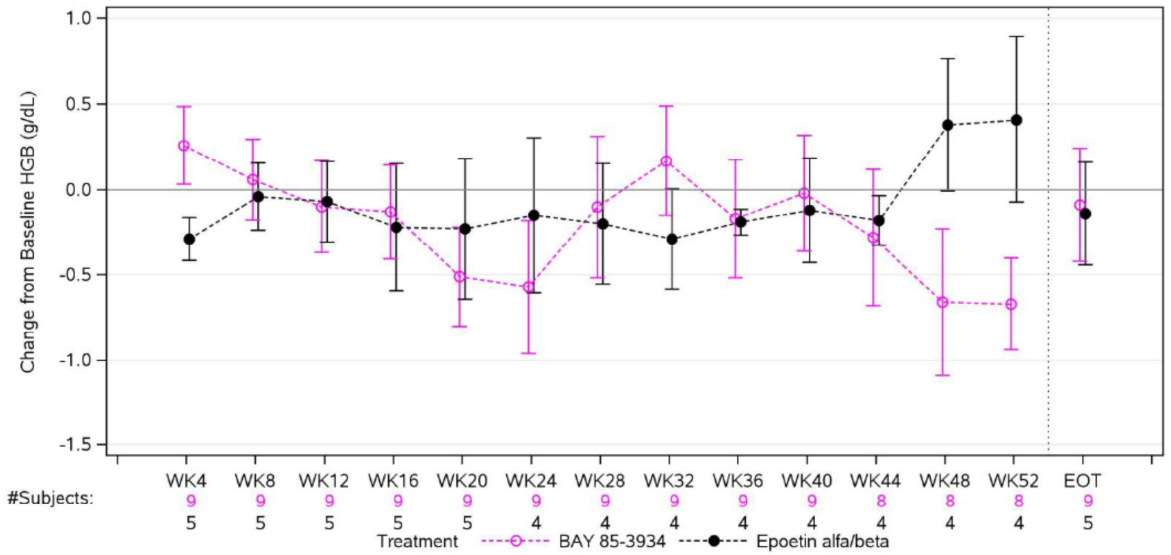


Abbreviations: BAY 85-3934=molidustat; BSL=Baseline; EOT=End of treatment; HGB=hemoglobin; OC=Observed case

Note: Baseline is based on average of scheduled hemoglobin values from parent study Visits 10 to 13 (evaluation period).

Source: 5.3.5.1.4 PH-39318/Figure J14.2.1/1

図 2.7.6.29-4 Hb 値（平均値±SE）の推移（OC、mITT、日本人集団）



Abbreviations: BAY 85-3934=molidustat; BSL=Baseline; EOT=End of treatment; HGB=hemoglobin; OC=Observed case

Note: Baseline is based on average of scheduled hemoglobin values from parent study Visits 10 to 13 (evaluation period).

Source: 5.3.5.1.4 PH-39318/Figure J14.2.1/3

図 2.7.6.29-5 ベースラインからの Hb 値の変化量（平均値±SE）の推移（OC、mITT、日本人集団）

SAF の日本人集団における TEAE は、モリデュスタット群では 9／9 例（100%）、エポエチン群では 5／5 例（100%）に認められた。モリデュスタット群において発現割合が 30%以上であった TEAE は、上気道感染（4 例、44.4%）、インフルエンザ及びシャント狭窄（各 3 例、33.3%）であった。エポエチン群において発現割合が 30%以上であった TEAE は、狭心症（2 例、40.0%）であった（付表 2.7.6.29.a.1-6）。

治験薬と関連のある TEAE は、モリデュスタット群及びエポエチン群のいずれにも認められなかった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table J14.3.1/1、J14.3.1/6）。

重篤な TEAE は、モリデュスタット群では 6 例（66.7%）、エポエチン群では 3 例（60.0%）に認められた（付表 2.7.6.29.a.1-7）。死亡に至った TEAE は認められなかった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table J14.3.1/1）。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット群では 3 例（33.3%）、エポエチン群 1 例（20.0%）に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット群では、心房粗動、原発性副腎機能不全及び大脳動脈塞栓症（各 1 例、11.1%）で、エポエチン群では肺炎（1 例、20.0%）であった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table J14.3.1/1、J14.3.1/13）。

治験薬の減量又は治験薬の投与中断に至った TEAE は認められなかった（5.3.5.1.4 PH-39318/Table J14.3.1/15、J14.3.1/16）。

中央判定委員会に報告された事象は、モリデュスタット群で 1 例（11.1%）に認められた脳卒中で、本事象は中央判定委員会により治験実施計画書で規定した重篤な有害事象であると判定された（5.3.5.1.4 PH-39318/Table J14.3.1/27、J14.3.1/31）。

日本人集団における有効性及び安全性の結果は全体集団と同様の傾向がみられ、特定の傾向は認められなかった。

2.7.6.29.3 結論

長期継続投与試験において、モリデュスタット群において治験実施医療機関で測定した平均 Hb 値は、試験期間を通して 10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下の範囲であった。モリデュスタットの Hb 値に対する作用は、エポエチンの作用と同様であった。また、モリデュスタットの忍容性は良好であり、有害事象の発現に特定の傾向は認められなかった。

2.7.6.29.a 付録

2.7.6.29.a.1 付表及び付図..... 2

付表 2.7.6.29.a.1-1 人口統計学的特性（mITT）..... 2

付表 2.7.6.29.a.1-2 ベースラインにおける疾患特性（mITT）..... 6

付図 2.7.6.29.a.1-1 Hb 値（治験実施医療機関測定）が目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下）を達成した被験者の分布（mITT）..... 8

付図 2.7.6.29.a.1-2 Hb 値（治験実施医療機関測定）が目標 Hb 値（9.5g/dL 以上 11.5g/dL 以下）を達成した被験者の分布（mITT）..... 9

付表 2.7.6.29.a.1-3 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）..... 10

付表 2.7.6.29.a.1-4 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）..... 33

付表 2.7.6.29.a.1-5 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）..... 36

付表 2.7.6.29.a.1-6 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、日本人集団）..... 44

付表 2.7.6.29.a.1-7 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、日本人集団）..... 51

2.7.6.29.a.1 付表及び付図

付表 2.7.6.29.a.1-1 人口統計学的特性（mITT）

	BAY 85-3934 N=56 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=86 (100%)
Age (year)[a]			
n	56	30	86
mean	60.6	58.8	60.0
SD	12.00	9.08	11.05
min	25	39	25
median	63.5	59.0	62.0
max	82	74	82
Age group[a]			
18 - 64 years	32 (57.1%)	21 (70.0%)	53 (61.6%)
>= 65 years	24 (42.9%)	9 (30.0%)	33 (38.4%)
Age group by quartiles over all subjects of the study[a]			
< 25^{th} (53.0 years)	10 (17.9%)	8 (26.7%)	18 (20.9%)
25^{th} -< 50^{th} (53.0 -< 62.0 years)	15 (26.8%)	9 (30.0%)	24 (27.9%)
50^{th} -< 75^{th} (62.0 -< 68.0 years)	14 (25.0%)	7 (23.3%)	21 (24.4%)
≥ 75^{th} (68.0 years)	17 (30.4%)	6 (20.0%)	23 (26.7%)

	BAY 85-3934 N=56 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=86 (100%)
Gender			
Male	33 (58.9%)	23 (76.7%)	56 (65.1%)
Female	23 (41.1%)	7 (23.3%)	30 (34.9%)
Race			
White	28 (50.0%)	14 (46.7%)	42 (48.8%)
Black	15 (26.8%)	10 (33.3%)	25 (29.1%)
Asian	10 (17.9%)	6 (20.0%)	16 (18.6%)
American Indian or Alaska Native	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
Not Reported	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
Japan	9 (16.1%)	5 (16.7%)	14 (16.3%)
Non-Japan	47 (83.9%)	25 (83.3%)	72 (83.7%)
Ethnicity			
Not Hispanic or Latino	35 (62.5%)	18 (60.0%)	53 (61.6%)
Hispanic or Latino	20 (35.7%)	12 (40.0%)	32 (37.2%)
Not Reported	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)

	BAY 85-3934 N=56 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=86 (100%)
Height (cm)[a]			
n	56	30	86
mean	166.24	170.21	167.62
SD	9.940	10.224	10.159
min	140.0	152.0	140.0
median	167.30	170.20	167.60
max	182.9	188.0	188.0
Weight (kg) at baseline			
n	55	30	85
mean	80.62	83.81	81.74
SD	19.841	25.226	21.797
min	47.9	46.5	46.5
median	79.20	90.00	80.00
max	131.0	128.0	131.0
Weight category at baseline			
< 50 kg	4 (7.1%)	3 (10.0%)	7 (8.1%)
50 -< 70 kg	13 (23.2%)	7 (23.3%)	20 (23.3%)
70 -< 90 kg	23 (41.1%)	5 (16.7%)	28 (32.6%)
≥ 90 kg	15 (26.8%)	15 (50.0%)	30 (34.9%)
Missing	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)

	BAY 85-3934 N=56 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=86 (100%)
Weight category by quartiles over all subjects of the study			
< 25th (65.0 kg)	12 (21.4%)	9 (30.0%)	21 (24.4%)
25th -< 50th (65.0 -< 80.4 kg)	18 (32.1%)	4 (13.3%)	22 (25.6%)
50th -< 75th (80.4 -< 96.0 kg)	14 (25.0%)	5 (16.7%)	19 (22.1%)
≥ 75th (96.0 kg)	11 (19.6%)	12 (40.0%)	23 (26.7%)
Missing	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
Body mass index (kg/m^2) at baseline			
n	55	30	85
mean	29.30	28.68	29.08
SD	7.671	7.729	7.651
min	17.1	15.7	15.7
median	27.70	27.55	27.70
max	49.4	45.9	49.4
Body mass index category at baseline			
< 20 kg/m^2	2 (3.6%)	4 (13.3%)	6 (7.0%)
20 -< 25 kg/m^2	18 (32.1%)	6 (20.0%)	24 (27.9%)
25 -< 30 kg/m^2	11 (19.6%)	8 (26.7%)	19 (22.1%)
≥ 30 kg/m^2	24 (42.9%)	12 (40.0%)	36 (41.9%)
Missing	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)

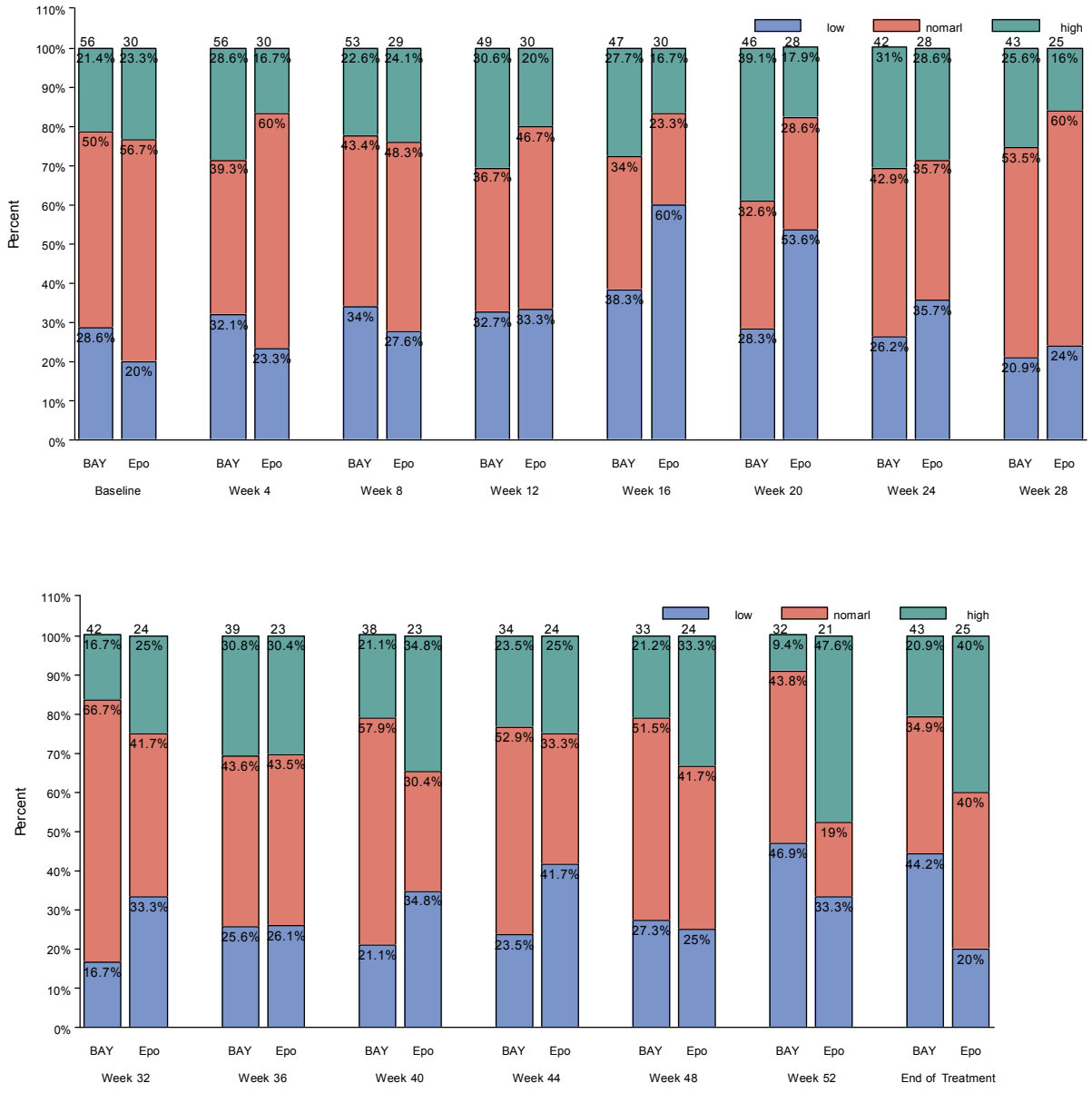
[a] Age and height are from baseline of parent studies.
Note: Baseline is defined as Day 1 of extension study.
Note: For summary statistics of continuous variables, n is based on the non-missing observations.
Source: 5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.1/3 Output Name: t_16209_140103

付表 2.7.6.29.a.1-2 ベースラインにおける疾患特性（mITT）

Pre-treatment Disease Characteristics	BAY 85-3934 N=56 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=86 (100%)
Etiology of CKD			
Autoimmune disease	1 (1.8%)	1 (3.3%)	2 (2.3%)
Cardiac diseases	0	0	0
Diabetes	30 (53.6%)	18 (60.0%)	48 (55.8%)
Glomerulonephritis	3 (5.4%)	2 (6.7%)	5 (5.8%)
Hypertension	19 (33.9%)	12 (40.0%)	31 (36.0%)
Infection	0	0	0
Ischemic kidney disease	0	0	0
Polycystic kidney disease	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)
Metabolic disorder	0	0	0
Others	6 (10.7%)	0	6 (7.0%)

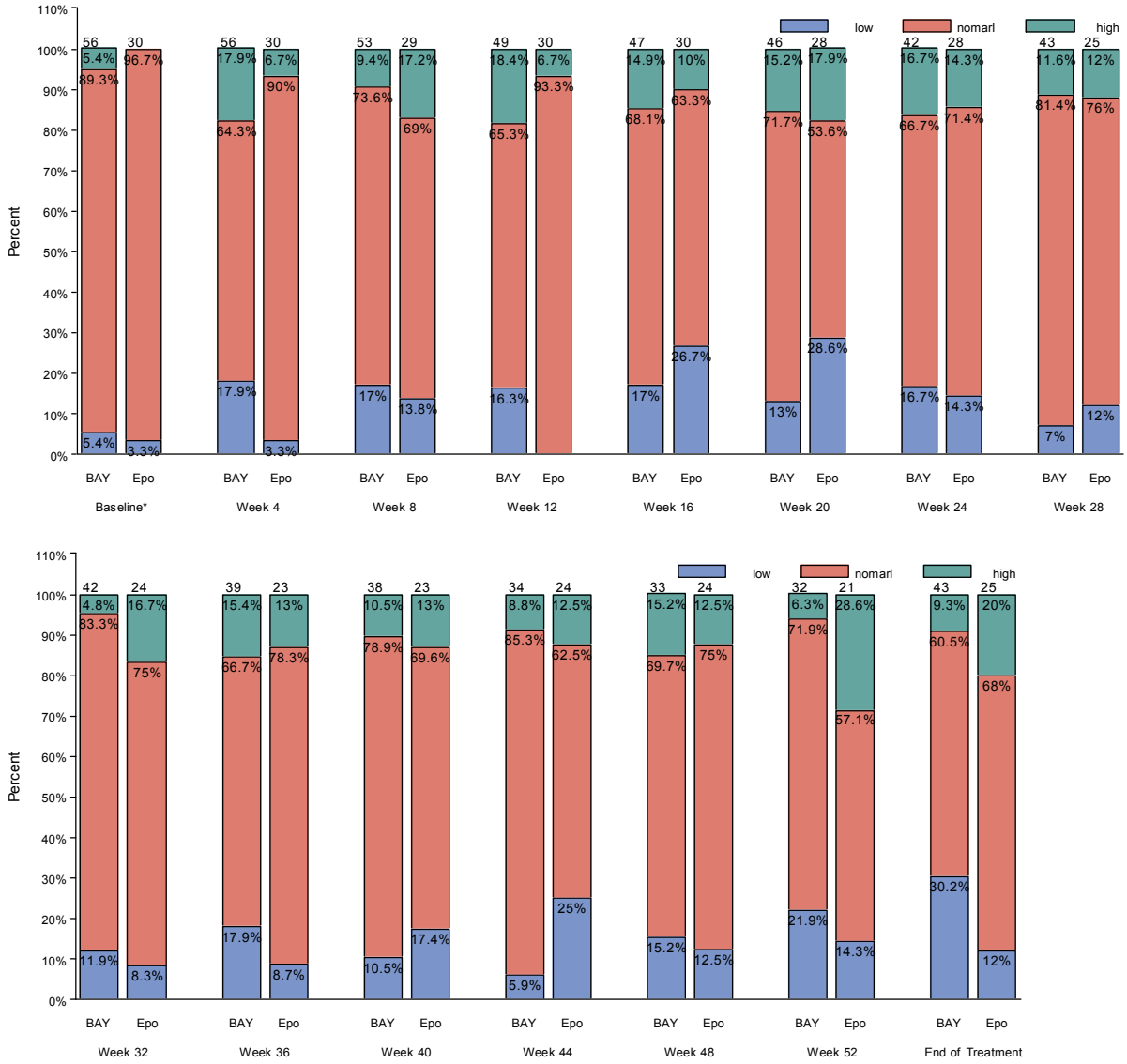
Pre-treatment Disease Characteristics	BAY 85-3934 N=56 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=86 (100%)
Dialysis frequency (times per week)			
2 times per week	0	0	0
3 times per week	56 (100.0%)	30 (100.0%)	86 (100.0%)
4 times per week	0	0	0
Dialysis vascular access			
Native arteriovenous fistula	46 (82.1%)	28 (93.3%)	74 (86.0%)
Synthetic graft	9 (16.1%)	2 (6.7%)	11 (12.8%)
Long-term catheters	0	0	0
Long-term tunnelled catheters	1 (1.8%)	0	1 (1.2%)

Source: 5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.1/5



Low = Below 10.0 g/dL; Normal = Within 10.0 - 11.0 g/dL; High = Above 11.0 g/dL.
Epo=Epoetin alfa/beta; BAY=BAY 85-3934
Source: 5.3.5.1.4 PH-39318/Figure 14.2.1/13

付図 2.7.6.29.a.1-1 Hb 値（治験実施医療機関測定）が目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下）を達成した被験者の分布（mITT）



Low = Below 9.5 g/dL; Normal = Within 9.5 - 11.5 g/dL; High = Above 11.5 g/dL.
Epo=Epoetin alfa/beta; BAY=BAY 85-3934
Source: 5.3.5.1.4 PH-39318/Figure 14.2.1/14

付図 2.7.6.29.a.1-2 Hb 値（治験実施医療機関測定）が目標 Hb 値（9.5g/dL 以上 11.5g/dL 以下）を達成した被験者の分布（mITT）

付表 2.7.6.29.a.1-3 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		52 (91.2%)	28 (93.3%)	80 (92.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	4 (7.0%)	1 (3.3%)	5 (5.7%)
Anaemia	貧血	3 (5.3%)	0	3 (3.4%)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Cardiac disorders	心臓障害	12 (21.1%)	8 (26.7%)	20 (23.0%)
Angina pectoris	狭心症	1 (1.8%)	3 (10.0%)	4 (4.6%)
Cardiac arrest	心停止	3 (5.3%)	1 (3.3%)	4 (4.6%)
Arrhythmia	不整脈	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Atrial fibrillation	心房細動	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Atrial flutter	心房粗動	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Cardiac disorders (cont'd)	心臓障害			
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Bradycardia	徐脈	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Bundle branch block left	左脚ブロック	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Congenital, familial and genetic disorders (cont'd)	先天性、家族性および遺伝性障害			
Congenital renal cyst	先天性腎嚢胞	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Vertigo	回転性めまい	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Endocrine disorders	内分泌障害	4 (7.0%)	1 (3.3%)	5 (5.7%)
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	3 (5.3%)	1 (3.3%)	4 (4.6%)
Primary adrenal insufficiency	原発性副腎機能不全	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Eye disorders	眼障害	5 (8.8%)	2 (6.7%)	7 (8.0%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	2 (3.5%)	1 (3.3%)	3 (3.4%)
Cataract	白内障	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Macular oedema	黄斑浮腫	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Ocular hyperaemia	眼充血	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Eye disorders (cont'd)	眼障害			
Open angle glaucoma	開放隅角緑内障	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Vision blurred	霧視	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	28 (49.1%)	17 (56.7%)	45 (51.7%)
Diarrhoea	下痢	10 (17.5%)	4 (13.3%)	14 (16.1%)
Nausea	悪心	7 (12.3%)	5 (16.7%)	12 (13.8%)
Constipation	便秘	5 (8.8%)	5 (16.7%)	10 (11.5%)
Vomiting	嘔吐	6 (10.5%)	4 (13.3%)	10 (11.5%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	4 (7.0%)	2 (6.7%)	6 (6.9%)
Abdominal pain	腹痛	1 (1.8%)	2 (6.7%)	3 (3.4%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Dyspepsia	消化不良	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Dysphagia	嚥下障害	1 (1.8%)	1 (3.3%)	2 (2.3%)
Gastritis	胃炎	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Haematochezia	血便排泄	1 (1.8%)	1 (3.3%)	2 (2.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Gastrointestinal disorders (cont'd)	胃腸障害			
Haemorrhoids	痔核	1 (1.8%)	1 (3.3%)	2 (2.3%)
Intestinal ischaemia	腸管虚血	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Abdominal tenderness	腹部圧痛	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Acquired oesophageal web	後天性食道ウエッブ	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Dental caries	齲歯	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Enterocolitis	腸炎	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Oesophageal food impaction	食道食物嵌入	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Gastrointestinal disorders (cont'd)	胃腸障害			
Oral mucosa erosion	口腔粘膜びらん	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Presbyoesophagus	老人性食道	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Proctitis	直腸炎	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	12 (21.1%)	12 (40.0%)	24 (27.6%)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	2 (3.5%)	2 (6.7%)	4 (4.6%)
Chills	悪寒	2 (3.5%)	1 (3.3%)	3 (3.4%)
Pyrexia	発熱	1 (1.8%)	2 (6.7%)	3 (3.4%)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (1.8%)	1 (3.3%)	2 (2.3%)
Malaise	倦怠感	0	2 (6.7%)	2 (2.3%)
Oedema	浮腫	0	2 (6.7%)	2 (2.3%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (1.8%)	1 (3.3%)	2 (2.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
General disorders and administration site conditions (cont'd)	一般・全身障害および投与部位の状態			
Catheter site haemorrhage	カテーテル留置部位出血	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Chest pain	胸痛	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Early satiety	早期満腹	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Fatigue	疲労	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Feeling hot	熱感	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Pain	疼痛	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (3.5%)	2 (6.7%)	4 (4.6%)
Cholelithiasis	胆石症	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Biliary colic	胆道仙痛	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Immune system disorders	免疫系障害	0	2 (6.7%)	2 (2.3%)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Immune system disorders (cont'd)	免疫系障害			
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	25 (43.9%)	15 (50.0%)	40 (46.0%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (7.0%)	3 (10.0%)	7 (8.0%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5 (8.8%)	2 (6.7%)	7 (8.0%)
Urinary tract infection	尿路感染	4 (7.0%)	2 (6.7%)	6 (6.9%)
Localised infection	限局性感染	2 (3.5%)	3 (10.0%)	5 (5.7%)
Pneumonia	肺炎	4 (7.0%)	1 (3.3%)	5 (5.7%)
Cellulitis	蜂巣炎	3 (5.3%)	1 (3.3%)	4 (4.6%)
Influenza	インフルエンザ	4 (7.0%)	0	4 (4.6%)
Sepsis	敗血症	2 (3.5%)	2 (6.7%)	4 (4.6%)
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	2 (3.5%)	1 (3.3%)	3 (3.4%)
Arteriovenous fistula site infection	動静脈瘻部位感染	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Gangrene	壊疽	0	2 (6.7%)	2 (2.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Infections and infestations (cont'd)	感染症および寄生虫症			
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Skin infection	皮膚感染	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Appendicitis	虫垂炎	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Arteriovenous graft site infection	動静脈グラフト部位感染	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Bacterial sepsis	細菌性敗血症	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Bronchitis	気管支炎	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Cystitis	膀胱炎	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Ear infection	耳感染	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Endocarditis	心内膜炎	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Folliculitis	毛包炎	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Furuncle	せつ	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Gastric infection	胃感染	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Infections and infestations (cont'd)	感染症および寄生虫症			
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Incision site abscess	切開部位膿瘍	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Infective tenosynovitis	感染性腱鞘炎	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Kidney infection	腎感染	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Laryngitis	喉頭炎	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Orchitis	精巣炎	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Osteomyelitis	骨髄炎	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Staphylococcal bacteraemia	ブドウ球菌性菌血症	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Tinea versicolour	癜風	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Tonsillitis	扁桃炎	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Infections and infestations (cont'd)	感染症および寄生虫症			
Urosepsis	尿路性敗血症	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	23 (40.4%)	18 (60.0%)	41 (47.1%)
Arteriovenous fistula site complication	動静脈瘻部位合併症	6 (10.5%)	4 (13.3%)	10 (11.5%)
Fall	転倒	4 (7.0%)	1 (3.3%)	5 (5.7%)
Arteriovenous fistula thrombosis	動静脈瘻血栓症	2 (3.5%)	2 (6.7%)	4 (4.6%)
Shunt stenosis	シャント狭窄	3 (5.3%)	1 (3.3%)	4 (4.6%)
Incision site pain	切開部位痛	1 (1.8%)	2 (6.7%)	3 (3.4%)
Procedural hypotension	処置による低血圧	2 (3.5%)	1 (3.3%)	3 (3.4%)
Vascular graft complication	移植血管合併症	2 (3.5%)	1 (3.3%)	3 (3.4%)
Arteriovenous fistula aneurysm	動静脈瘻瘤	1 (1.8%)	1 (3.3%)	2 (2.3%)
Arteriovenous graft thrombosis	動静脈グラフト血栓症	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications (cont'd)	傷害、中毒および処置合併症			
Contusion	挫傷	1 (1.8%)	1 (3.3%)	2 (2.3%)
Thermal burn	熱傷	1 (1.8%)	1 (3.3%)	2 (2.3%)
Accident	事故	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Arteriovenous graft site haemorrhage	動静脈グラフト部位出血	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Arteriovenous graft site stenosis	動静脈グラフト部位狭窄	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Foot fracture	足骨折	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Graft haemorrhage	移植部位出血	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Limb injury	四肢損傷	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Patella fracture	膝蓋骨骨折	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Post procedural haemorrhage	処置後出血	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Procedural nausea	処置による悪心	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications (cont'd)	傷害、中毒および処置合併症			
Procedural pain	処置による疼痛	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Procedural vomiting	処置による嘔吐	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Shunt thrombosis	シャント血栓症	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Tendon rupture	腱断裂	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Vascular access complication	血管確保合併症	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Vascular access site bruising	血管確保部位挫傷	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Vascular access site pain	血管確保部位疼痛	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Vascular access site thrombosis	血管確保部位血栓	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Investigations	臨床検査	18 (31.6%)	13 (43.3%)	31 (35.6%)
Weight decreased	体重減少	8 (14.0%)	2 (6.7%)	10 (11.5%)
Weight increased	体重増加	4 (7.0%)	2 (6.7%)	6 (6.9%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Investigations (cont'd)	臨床検査			
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	3 (5.3%)	1 (3.3%)	4 (4.6%)
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (1.8%)	1 (3.3%)	2 (2.3%)
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (1.8%)	1 (3.3%)	2 (2.3%)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (1.8%)	1 (3.3%)	2 (2.3%)
Vitamin D decreased	ビタミンＤ減少	0	2 (6.7%)	2 (2.3%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Blood calcium decreased	血中カルシウム減少	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Blood glucose decreased	血中ブドウ糖減少	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Breath sounds abnormal	呼吸音異常	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Clostridium test positive	クロストリジウム検査陽性	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Investigations (cont'd)	臨床検査			
Electrocardiogram ST segment abnormal	心電図ＳＴ部分異常	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Peripheral pulse decreased	末梢脈拍数減少	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Staphylococcus test positive	ブドウ球菌検査陽性	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	23 (40.4%)	7 (23.3%)	30 (34.5%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	9 (15.8%)	1 (3.3%)	10 (11.5%)
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	3 (5.3%)	3 (10.0%)	6 (6.9%)
Fluid overload	水分過負荷	4 (7.0%)	0	4 (4.6%)
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	3 (5.3%)	0	3 (3.4%)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (1.8%)	1 (3.3%)	2 (2.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Metabolism and nutrition disorders (cont'd)	代謝および栄養障害			
Hypoglycaemia	低血糖	1 (1.8%)	1 (3.3%)	2 (2.3%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	2 (6.7%)	2 (2.3%)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Dehydration	脱水	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	13 (22.8%)	12 (40.0%)	25 (28.7%)
Pain in extremity	四肢痛	4 (7.0%)	4 (13.3%)	8 (9.2%)
Arthralgia	関節痛	4 (7.0%)	3 (10.0%)	7 (8.0%)
Back pain	背部痛	6 (10.5%)	1 (3.3%)	7 (8.0%)
Muscle spasms	筋痙縮	2 (3.5%)	3 (10.0%)	5 (5.7%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (1.8%)	4 (13.3%)	5 (5.7%)
Neck pain	頚部痛	0	2 (6.7%)	2 (2.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (cont'd)	筋骨格系および結合組織障害			
Bone deformity	骨変形	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Metatarsalgia	中足骨痛	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Peripheral arthritis	末梢関節炎	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Spondylolisthesis	脊椎すべり症	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (7.0%)	1 (3.3%)	5 (5.7%)
Acrochordon	アクロコルドン	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Invasive ductal breast carcinoma	浸潤性乳管癌	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (cont'd)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
Renal cell carcinoma	腎細胞癌	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	16 (28.1%)	7 (23.3%)	23 (26.4%)
Headache	頭痛	5 (8.8%)	0	5 (5.7%)
Dizziness	浮動性めまい	3 (5.3%)	1 (3.3%)	4 (4.6%)
Cerebral infarction	脳梗塞	0	2 (6.7%)	2 (2.3%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (1.8%)	1 (3.3%)	2 (2.3%)
Metabolic encephalopathy	代謝性脳症	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Balance disorder	平衡障害	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Cerebral artery embolism	大脳動脈塞栓症	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Cerebral haemorrhage	脳出血	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Cognitive disorder	認知障害	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Depressed level of consciousness	意識レベルの低下	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Nervous system disorders (cont'd)	神経系障害			
Dizziness exertional	労作性めまい	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Encephalopathy	脳症	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Lethargy	嗜眠	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Somnolence	傾眠	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Syncope	失神	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Tension headache	緊張性頭痛	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Product issues	製品の問題	3 (5.3%)	1 (3.3%)	4 (4.6%)
Device malfunction	医療機器機能不良	2 (3.5%)	1 (3.3%)	3 (3.4%)
Thrombosis in device	医療機器内血栓	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Device dislocation	医療機器位置異常	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Psychiatric disorders	精神障害	9 (15.8%)	2 (6.7%)	11 (12.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Psychiatric disorders (cont'd)	精神障害			
Insomnia	不眠症	4 (7.0%)	0	4 (4.6%)
Mental status changes	精神状態変化	2 (3.5%)	1 (3.3%)	3 (3.4%)
Anxiety	不安	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Depression	うつ病	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Flat affect	感情の平板化	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Hallucination	幻覚	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	4 (7.0%)	1 (3.3%)	5 (5.7%)
Dysuria	排尿困難	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Renal pain	腎臓痛	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Haematuria	血尿	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Erectile dysfunction	勃起不全	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (40.4%)	9 (30.0%)	32 (36.8%)
Cough	咳嗽	8 (14.0%)	3 (10.0%)	11 (12.6%)
Dyspnoea	呼吸困難	6 (10.5%)	1 (3.3%)	7 (8.0%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (3.5%)	1 (3.3%)	3 (3.4%)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Productive cough	湿性咳嗽	0	2 (6.7%)	2 (2.3%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Nasal congestion	鼻閉	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Nasal cyst	鼻嚢胞	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Orthopnoea	起坐呼吸	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Respiratory arrest	呼吸停止	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Sneezing	くしゃみ	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (cont'd)	呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Wheezing	喘鳴	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	15 (26.3%)	7 (23.3%)	22 (25.3%)
Pruritus	そう痒症	6 (10.5%)	1 (3.3%)	7 (8.0%)
Erythema	紅斑	1 (1.8%)	2 (6.7%)	3 (3.4%)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (1.8%)	2 (6.7%)	3 (3.4%)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (1.8%)	1 (3.3%)	2 (2.3%)
Skin lesion	皮膚病変	1 (1.8%)	1 (3.3%)	2 (2.3%)
Acne	ざ瘡	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Asteatosis	皮脂欠乏症	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (1.8%)	1 (3.3%)	2 (2.3%)
Peripheral artery angioplasty	末梢動脈形成	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Sebaceous cyst excision	皮脂腺嚢胞切除	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Toe amputation	足指切断	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Vascular disorders	血管障害	11 (19.3%)	6 (20.0%)	17 (19.5%)
Hypertension	高血圧	7 (12.3%)	4 (13.3%)	11 (12.6%)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	1 (1.8%)	2 (6.7%)	3 (3.4%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Hypotension	低血圧	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Steal syndrome	スチール症候群	1 (1.8%)	1 (3.3%)	2 (2.3%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Venous stenosis	静脈狭窄	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)

MedDRA Version 19.1 has been used for coding adverse events. A subject with multiple adverse events within a system organ class or preferred term is counted a single time for that system organ class or preferred term.
Source: 5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.3.1/3

付表 2.7.6.29.a.1-4 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		11 (19.3%)	4 (13.3%)	15 (17.2%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Anaemia	貧血	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Bundle branch block left	左脚ブロック	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (3.5%)	1 (3.3%)	3 (3.4%)
Diarrhoea	下痢	1 (1.8%)	1 (3.3%)	2 (2.3%)
Abdominal tenderness	腹部圧痛	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Arteriovenous graft thrombosis	動静脈グラフト血栓症	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Vascular access site thrombosis	血管確保部位血栓	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Investigations	臨床検査	5 (8.8%)	2 (6.7%)	7 (8.0%)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	3 (5.3%)	1 (3.3%)	4 (4.6%)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Weight decreased	体重減少	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (5.3%)	0	3 (3.4%)
Balance disorder	平衡障害	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Nervous system disorders (cont'd)	神経系障害			
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Vascular disorders	血管障害	1 (1.8%)	1 (3.3%)	2 (2.3%)
Hypertension	高血圧	1 (1.8%)	1 (3.3%)	2 (2.3%)

MedDRA Version 19.1 has been used for coding adverse events. A subject with multiple adverse events within a system organ class or preferred term is counted a single time for that system organ class or preferred term.
Source: 5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.3.1/6

付表 2.7.6.29.a.1-5 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		29 (50.9%)	11 (36.7%)	40 (46.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Anaemia	貧血	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Cardiac disorders	心臓障害	6 (10.5%)	4 (13.3%)	10 (11.5%)
Cardiac arrest	心停止	3 (5.3%)	1 (3.3%)	4 (4.6%)
Angina pectoris	狭心症	1 (1.8%)	2 (6.7%)	3 (3.4%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Bundle branch block left	左脚ブロック	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7 (12.3%)	2 (6.7%)	9 (10.3%)
Intestinal ischaemia	腸管虚血	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Diarrhoea	下痢	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Dysphagia	嚥下障害	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Nausea	悪心	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Vomiting	嘔吐	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Chest pain	胸痛	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	10 (17.5%)	7 (23.3%)	17 (19.5%)
Cellulitis	蜂巣炎	3 (5.3%)	1 (3.3%)	4 (4.6%)
Pneumonia	肺炎	3 (5.3%)	1 (3.3%)	4 (4.6%)
Sepsis	敗血症	1 (1.8%)	2 (6.7%)	3 (3.4%)
Gangrene	壊疽	0	2 (6.7%)	2 (2.3%)
Appendicitis	虫垂炎	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Arteriovenous fistula site infection	動静脈瘻部位感染	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Arteriovenous graft site infection	動静脈グラフト部位感染	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Infections and infestations (cont'd)	感染症および寄生虫症			
Bacterial sepsis	細菌性敗血症	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Bronchitis	気管支炎	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Infective tenosynovitis	感染性腱鞘炎	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Influenza	インフルエンザ	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Localised infection	限局性感染	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Orchitis	精巣炎	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Osteomyelitis	骨髄炎	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Staphylococcal bacteraemia	ブドウ球菌性菌血症	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Urosepsis	尿路性敗血症	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (5.3%)	2 (6.7%)	5 (5.7%)
Arteriovenous graft site haemorrhage	動静脈グラフト部位出血	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications (cont'd)	傷害、中毒および処置合併症			
Patella fracture	膝蓋骨骨折	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Post procedural haemorrhage	処置後出血	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Shunt stenosis	シャント狭窄	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Shunt thrombosis	シャント血栓症	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Tendon rupture	腱断裂	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Vascular graft complication	移植血管合併症	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Investigations	臨床検査	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	4 (7.0%)	0	4 (4.6%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Fluid overload	水分過負荷	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Metabolism and nutrition disorders (cont'd)	代謝および栄養障害			
Hypoglycaemia	低血糖	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (5.3%)	1 (3.3%)	4 (4.6%)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Invasive ductal breast carcinoma	浸潤性乳管癌	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Renal cell carcinoma	腎細胞癌	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	5 (8.8%)	3 (10.0%)	8 (9.2%)
Cerebral infarction	脳梗塞	0	2 (6.7%)	2 (2.3%)
Metabolic encephalopathy	代謝性脳症	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Cerebral artery embolism	大脳動脈塞栓症	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Cerebral haemorrhage	脳出血	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Nervous system disorders (cont'd)	神経系障害			
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Mental status changes	精神状態変化	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (7.0%)	0	4 (4.6%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	2 (3.5%)	0	2 (2.3%)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Vascular disorders	血管障害	3 (5.3%)	1 (3.3%)	4 (4.6%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=57 (100%)	Epoetin alfa/beta N=30 (100%)	Total N=87 (100%)
Vascular disorders (cont'd)	血管障害			
Hypertension	高血圧	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (3.3%)	1 (1.1%)
Steal syndrome	スチール症候群	1 (1.8%)	0	1 (1.1%)

MedDRA Version 19.1 has been used for coding adverse events. A subject with multiple adverse events within a system organ class or preferred term is counted a single time for that system organ class or preferred term.
Source: 5.3.5.1.4 PH-39318/Table 14.3.1/8

付表 2.7.6.29.a.1-6 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、日本人集団）

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=9 (100%)	Epoetin alfa/beta N=5 (100%)	Total N=14 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		9 (100.0%)	5 (100.0%)	14 (100.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (33.3%)	2 (40.0%)	5 (35.7%)
Angina pectoris	狭心症	1 (11.1%)	2 (40.0%)	3 (21.4%)
Arrhythmia	不整脈	2 (22.2%)	0	2 (14.3%)
Atrial flutter	心房粗動	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Vertigo	回転性めまい	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Endocrine disorders	内分泌障害	2 (22.2%)	1 (20.0%)	3 (21.4%)
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	1 (11.1%)	1 (20.0%)	2 (14.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=9 (100%)	Epoetin alfa/beta N=5 (100%)	Total N=14 (100%)
Endocrine disorders (cont'd)	内分泌障害			
Primary adrenal insufficiency	原発性副腎機能不全	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Eye disorders	眼障害	2 (22.2%)	0	2 (14.3%)
Cataract	白内障	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (55.6%)	2 (40.0%)	7 (50.0%)
Diarrhoea	下痢	2 (22.2%)	0	2 (14.3%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (20.0%)	1 (7.1%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Constipation	便秘	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Dental caries	齲歯	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Enterocolitis	腸炎	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Gastritis	胃炎	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (20.0%)	1 (7.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=9 (100%)	Epoetin alfa/beta N=5 (100%)	Total N=14 (100%)
Gastrointestinal disorders (cont'd)	胃腸障害			
Haematochezia	血便排泄	0	1 (20.0%)	1 (7.1%)
Oral mucosa erosion	口腔粘膜びらん	0	1 (20.0%)	1 (7.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (22.2%)	1 (20.0%)	3 (21.4%)
Pyrexia	発熱	1 (11.1%)	1 (20.0%)	2 (14.3%)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Cholelithiasis	胆石症	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	6 (66.7%)	3 (60.0%)	9 (64.3%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	4 (44.4%)	0	4 (28.6%)
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	2 (22.2%)	1 (20.0%)	3 (21.4%)
Influenza	インフルエンザ	3 (33.3%)	0	3 (21.4%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=9 (100%)	Epoetin alfa/beta N=5 (100%)	Total N=14 (100%)
Infections and infestations (cont'd)	感染症および寄生虫症			
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (22.2%)	0	2 (14.3%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (11.1%)	1 (20.0%)	2 (14.3%)
Pneumonia	肺炎	1 (11.1%)	1 (20.0%)	2 (14.3%)
Bronchitis	気管支炎	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Laryngitis	喉頭炎	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (20.0%)	1 (7.1%)
Tonsillitis	扁桃炎	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	5 (55.6%)	3 (60.0%)	8 (57.1%)
Shunt stenosis	シャント狭窄	3 (33.3%)	1 (20.0%)	4 (28.6%)
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	1 (20.0%)	1 (7.1%)
Contusion	挫傷	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=9 (100%)	Epoetin alfa/beta N=5 (100%)	Total N=14 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications (cont'd)	傷害、中毒および処置合併症			
Procedural hypotension	処置による低血圧	0	1 (20.0%)	1 (7.1%)
Investigations	臨床検査	2 (22.2%)	2 (40.0%)	4 (28.6%)
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (11.1%)	1 (20.0%)	2 (14.3%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	1 (20.0%)	1 (7.1%)
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (22.2%)	0	2 (14.3%)
Dehydration	脱水	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (44.4%)	1 (20.0%)	5 (35.7%)
Arthralgia	関節痛	2 (22.2%)	0	2 (14.3%)
Back pain	背部痛	2 (22.2%)	0	2 (14.3%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (11.1%)	1 (20.0%)	2 (14.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=9 (100%)	Epoetin alfa/beta N=5 (100%)	Total N=14 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (cont'd)	筋骨格系および結合組織障害			
Pain in extremity	四肢痛	0	1 (20.0%)	1 (7.1%)
Peripheral arthritis	末梢関節炎	0	1 (20.0%)	1 (7.1%)
Spondylolisthesis	脊椎すべり症	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (11.1%)	1 (20.0%)	2 (14.3%)
Cerebral artery embolism	大脳動脈塞栓症	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Tension headache	緊張性頭痛	0	1 (20.0%)	1 (7.1%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (20.0%)	1 (7.1%)
Haematuria	血尿	0	1 (20.0%)	1 (7.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (33.3%)	0	3 (21.4%)
Cough	咳嗽	2 (22.2%)	0	2 (14.3%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=9 (100%)	Epoetin alfa/beta N=5 (100%)	Total N=14 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (44.4%)	0	4 (28.6%)
Pruritus	そう痒症	2 (22.2%)	0	2 (14.3%)
Asteatosis	皮脂欠乏症	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Vascular disorders	血管障害	1 (11.1%)	1 (20.0%)	2 (14.3%)
Hypertension	高血圧	1 (11.1%)	1 (20.0%)	2 (14.3%)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (20.0%)	1 (7.1%)

MedDRA Version 19.1 has been used for coding adverse events. A subject with multiple adverse events within a system organ class or preferred term is counted a single time for that system organ class or preferred term.
Source: 5.3.5.1.4 PH-39318/Table J14.3.1/3

付表 2.7.6.29.a.1-7 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、日本人集団）

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=9 (100%)	Epoetin alfa/beta N=5 (100%)	Total N=14 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		6 (66.7%)	3 (60.0%)	9 (64.3%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (11.1%)	2 (40.0%)	3 (21.4%)
Angina pectoris	狭心症	1 (11.1%)	2 (40.0%)	3 (21.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (33.3%)	1 (20.0%)	4 (28.6%)
Pneumonia	肺炎	1 (11.1%)	1 (20.0%)	2 (14.3%)
Bronchitis	気管支炎	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Influenza	インフルエンザ	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 N=9 (100%)	Epoetin alfa/beta N=5 (100%)	Total N=14 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications (cont'd)	傷害、中毒および処置合併症			
Shunt stenosis	シャント狭窄	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Cerebral artery embolism	大脳動脈塞栓症	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Vascular disorders	血管障害	1 (11.1%)	1 (20.0%)	2 (14.3%)
Hypertension	高血圧	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (20.0%)	1 (7.1%)

MedDRA Version 19.1 has been used for coding adverse events. A subject with multiple adverse events within a system organ class or preferred term is counted a single time for that system organ class or preferred term.
Source: 5.3.5.1.4 PH-39318/Table J14.3.1/8