2.7.6.30 【国際共同試験】保存期慢性腎臓病患者を対象とした長期継続第Ⅱ相試験：試験 15653（報告書番号 PH-39317）

参照項目：5.3.5.1.5 PH-39317

2.7.6.30.1 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、保存期慢性腎臓病患者を対象に、貧血の長期治療としての経口モリデュスタットの有効性と安全性を実薬対照薬（ダルベポエチン アルファ）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：50 施設（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 6 月 24 日

最後の被験者の完了日： 2016 年 12 月 12 日[i]

開発のフェーズ：第Ⅱ相

目的：

透析導入前の保存期慢性腎臓病（CKD）に伴う貧血を有する被験者を対象とし、本試験の Main Phase において最長 36 ヵ月間評価する。

主要目的

- モリデュスタットの有効性をダルベポエチンと比較し評価する。ヘモグロビン（Hb）値のベースラインからの変化量を評価する。
- モリデュスタット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。特に注目すべき有害事象、中央判定委員会が判定した重篤な有害事象、及び重篤な有害事象の発現割合を評価する。

副次目的

- モリデュスタットのその他の有効性をダルベポエチンと比較する。
- モリデュスタットのその他の安全性をダルベポエチンと比較する。

探索的目的

腎機能及び慢性腎臓病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、保存期慢性腎臓病患者を対象とした長期継続試験であり、多施設共同、非盲検、実薬対照、並行群間、第Ⅱ相試験である。

本試験は、主試験（試験 15141 又は 15261）を完了した被験者、及び試験 15141 で Hb 値に関する中止基準に該当した被験者を組入れた。試験 15141 は二重盲検試験であったが、治験実施計画書に従って本試験の登録前に開鍵した。

主試験において、安全性上の理由又は緊急治療のために試験を中止した被験者は本試験に参加できないこととした。主試験の概要については 2.7.6.26 及び 2.7.6.28 を参照。

本試験は、Hb 値安定化（Hb Stabilization、HbS）Phase（最長 16 週間）及び Main Phase（最長 36 ヵ月間）から構成された（図 2.7.6.30-1）。

---

[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。

HbS Phase

試験 15141 で Hb 値に関する中止基準に該当した被験者、主試験を完了したが目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）から外れた被験者、又は試験 15141 でプラセボ群に割付けられ投与完了した被験者は Main Phase の前に HbS phase に組入れられた。被験者は主試験と同じ投与群に組入れられた。なお、試験 15141 でプラセボの投与を受けた被験者は、本試験ではダルベポエチンの投与を受けた。

HbS Phase の第 1 日は、HbS Phase の初回の治験薬投与日（用量調節によりモリデュスタット 0mg となった場合を含む）と定義した。

HbS Phase の目的は目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）を達成するために用量調節を行うことであり、用量調節の手順は試験 15261 の第 1 日から第 113 日（第 16 週）までと原則同じとしたが、本試験では以下の点を変更した。

- HbS Phase では第 8 日の規定来院はない。
- HbS Phase の来院 2（第 15 日）以降、少なくとも 2 回の連続する来院での平均 Hb 値が 10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下の範囲であれば、HbS Phase の 16 週間投与を完了する必要はなく、Main Phase に移行することができた。来院 9（第 16 週）までに目標 Hb 値を達成しなければ、試験を中止した。
- 初回の用量調節来院以降は、2 週間ごとに Hb 値を測定した。

HbS Phase での開始用量は、試験 15141 で中止基準に該当した時点の Hb 値、主試験での評価期間の平均 Hb 値（目標 Hb 値を達成しなかった場合）又は 1 日用量に基づいて決定した。

Main Phase

主試験で投与終了時来院（第 16 週）を完了し、評価期間中に目標 Hb 値を達成した被験者及び本試験の HbS Phase を完了した被験者が、Main Phase に組入れられた。被験者は主試験又は本試験の HbS Phase と同じ投与群に組入れられた。

Main Phase の第 1 日は、Main Phase に直接組入れられた被験者については、Main Phase の初回の治験薬投与日（用量調節によりモリデュスタット 0mg となった場合を含む）と定義した。HbS Phase から Main Phase に移行した被験者については、HbS Phase の終了日と定義した。

用量調節は 4（±1）週間ごとに行った。規定来院では、IxRS を介して用量調節を行った。用量は Hb 値（治験実施医療機関測定）を考慮して、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を設定した。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。

Hb 値（治験実施医療機関測定）の測定に加えて、中央検査機関測定の臨床検査を 12 週ごとに実施した。患者報告アウトカム〔the Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF) English version 1.3 and the EuroQoL Five Dimensions (EQ-5D)〕、12 誘導心電図（ECG）を 24 週ごと及び投与終了時来院に実施した。安全性の確認のため、臨床検査値、心拍数、血圧、有害事象及び併用薬は試験を通して確認した。

緊急治療による入院を要する被験者は、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。試験中に血液透析を要する被験者は中止しなかった。

試験スケジュールは、HbS Phase について 5.3.5.1.5 PH-39317/Table 7-6 及び Table 7-7、 Main Phase について Table 7-8 及び Table 7-9 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

HbS Phase

モリデュスタットの開始用量を 1 日 1 回経口投与した。開始用量は、以下の通り主試験での用量及び Hb 値を考慮して決定した。

- 試験 15141 でモリデュスタットの投与を受けており、中止基準（Hb 値が 13.0g/dL 以上又は 2 週間で 1g/dL 超の増加）に該当した被験者での本試験の開始用量は、直前の投与量から減量した用量又は投与中断（0mg に減量）とした。
- 試験 15141 でモリデュスタットの投与を受けており、中止基準（Hb 値が 8.0g/dL 未満）に該当した被験者での本試験の開始用量は、直前の投与量から増量した用量とした。
- 主試験での投与を完了し、評価期間における平均 Hb 値が目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）を達成しなかった被験者での本試験の開始用量は、主試験完了時の Hb 値により直前の用量から減量又は増量した用量とした。

用量調節来院で IxRS を介して用量調節を行った。開始用量及び用量調節後の用量は Hb 反応性及び直前の用量に対する忍容性を考慮して決定した。予定された用量は、15、25、50、75、100 又は 150mg を 1 日 1 回であった。試験 15141 で 25 又は 50mg を 1 日 2 回の投与を受けていた被験者は、HbS Phase では 1 日投与量と同量（50 又は 100mg）で 1 日 1 回の開始用量の投与を受けた。

Main Phase

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。

用量調節後の用量での投与は、用量調節来院の日から開始した。被験者が初めて 75mg 以上に増量した場合、被験者の安全性の確認のため、投与後 3～4 時間に治験実施医療機関で心拍数及び血圧測定を行った。

増量後に症候性の血圧低下が認められた場合は、直前の用量に戻すこととした。

投与期間

6 ヵ月から 36 ヵ月

対照薬：

ダルベポエチン　アルファ

用法・用量

HbS Phase

本試験の開始用量は、試験 15141 での投与量及び Hb 値を考慮して決定した。試験 15141 でプラセボの投与を受けた被験者のうち、中止基準に該当した被験者は、中止の判断に用いた平均 Hb 値を考慮して決定した。16 週間投与を完了した被験者は、本試験のベースライン来院前 3 日以内の Hb 値を考慮して決定した。

用量調節来院で IxRS を介して用量調節を行った。ダルベポエチンは各国の添付文書に従って用量調節を行い、静脈内投与（IV）又は皮下投与（SC）した。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。

Main Phase

用量調節来院で IxRS を介して用量調節を行った。ダルベポエチンは各国の添付文書に従って用量調節を行い、静脈内投与（IV）又は皮下投与（SC）した。用量は、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設定した。

投与期間

6 ヵ月から 36 ヵ月

選択・除外基準：

主な選択基準

- 組入れ時点で透析中でないもの

HbS Phase の選択基準

- 試験 15141 でモリデュスタット又はプラセボの投与を受け、中止基準に該当したもの、又は
- 試験 15141 又は試験 15261 でモリデュスタットの 16 週間の投与期間を完了したが、評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）に含まれなかったもの、又は
- 試験 15141 でプラセボの投与を受け、16 週間の投与期間を完了し、投与終了時来院後 4 週間までに適格と評価されたもの

Main Phase の選択基準

- 主試験の評価期間〔来院 9 から 12（第 13 週から第 16 週）〕中における平均 Hb 値が 10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下であり、かつ
  - 試験 15141 でモリデュスタットの 16 週間の投与期間を完了したもの、又は
  - 試験 15261 でモリデュスタット又はダルベポエチンの 16 週間の投与期間を完了し、連続する 6 週間以上の治験薬の投与中断を行っていないもの

又は

- 本試験の HbS Phase に組入れられ、かつ以下に該当するもの
  - HbS Phase の来院 2（HbS Phase の第 15 日）以降の少なくとも連続する 2 回の来院で平均 Hb 値が目標 Hb 値内（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）に含まれるもの
  - HbS Phase で連続する 6 週間を超える治験薬の投与中断を行っていないもの

主な除外基準

- 主試験の除外基準に抵触する病歴又は手術歴の更新がないもの
- 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（UGT1A1）阻害剤の投与を受けたもの
- ベースライン来院前 8 週間以内に赤血球を含む輸血を受けたもの
- 主試験の除外基準に抵触する新たな心血管イベントの発現がないもの
- 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
- 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持続しているもの

有効性の評価項目：

主要評価項目

- Main Phase の各来院時における 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

副次評価項目

Main Phase における、

- レスポンダーの割合〔Hb 値（治験実施医療機関測定）の以下の 3 つの基準をすべて満たす被験者の割合〕
  - 平均 Hb 値が目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）である
  - 50%以上の Hb 値が目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）にある
  - 治験薬投与期間中に赤血球を含む輸血を行っていないこと
- 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）
- 治験薬の投与状況（治験薬の初回投与日から最終投与日までの投与期間）

- 治験薬の減量又は増量を要した被験者数及び割合
- 用量調節を行わなかった被験者数及び割合
- 各時点における測定値及び本試験での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）
- 治験薬投与期間中の Hb 値のカテゴリー

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）

安全性の評価項目：

主要安全性評価項目

- 中央判定委員会が判定した重篤な有害事象（死亡及び以下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

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判定を受けた。

- 特に注目すべき事象：肝機能関連有害事象（肝機能検査異常及びすべての入院を含む）
- 重篤な有害事象

副次安全性評価項目

非重篤な有害事象、心拍数及び血圧、臨床検査

探索的評価項目：

患者報告アウトカム（EQ-5D、KDQOL SF）、鉄代謝パラメータ、腎臓病バイオマーカー

被験者数：

目標被験者数

240 例

- モリデュスタット群：190 例
- ダルベポエチン群：50 例

設定根拠

被験者数は実施可能性に基づいている。主試験又は本試験の HbS Phase を完了した被験者数に依存するものであり、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）：Main Phase で少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、Main Phase でベースライン後の Hb 値が得られた被験者
- 安全性解析対象集団（SAF）：Main Phase で少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた被験者
- HbS 安全性解析対象集団（HbSS）：HbS Phase で少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた被験者。Main Phase に直接組入れられた被験者は除外した。

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。

有効性の解析

Main Phase の有効性の解析には mITT を用いた。有効性主要評価項目〔Main Phase の各来院時における 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〕について、投与群ごとに要約統計

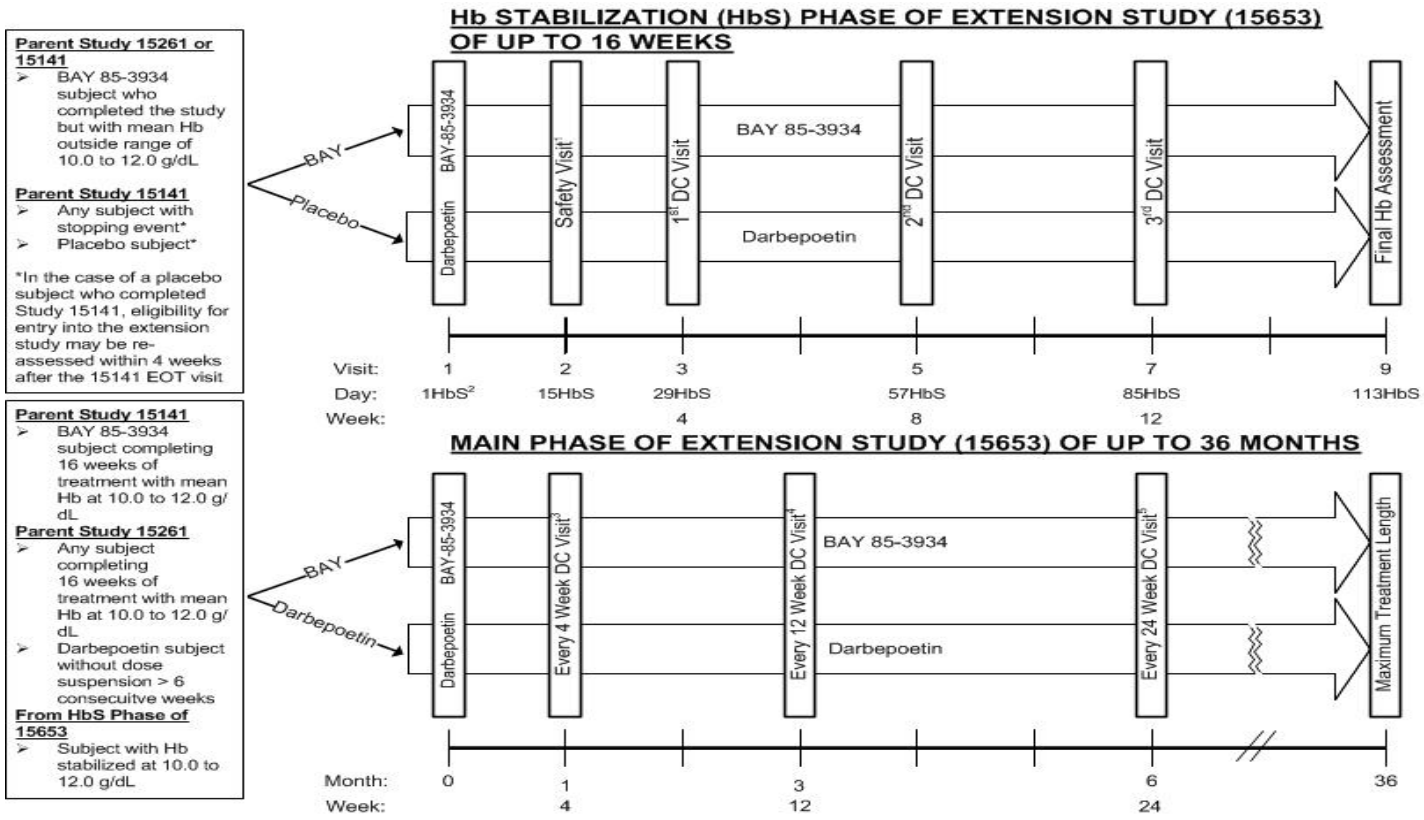
量及び平均値の両側95%信頼区間（CI、1標本t統計量を用いる）を算出した。ベースラインのHb値は、Main Phaseに直接組入れられた被験者については、主試験の評価期間〔来院9から12（第13週から第16週）〕中におけるHb値の平均値とし、HbS PhaseからMain Phaseに移行した被験者については、Main Phaseの組入れ基準に用いたHbS PhaseにおけるHb値（IxRSに登録された最後の2回の来院時の測定値）の平均値とした。更に、モリデュスタット群及びダルベポエチン群の差の平均値及び両側95%CIを示した。各来院時のHb値の要約統計量も示した。Hb値の要約には、治験実施医療機関測定の値を主要評価として使用した。中央検査機関測定のHb値を補足的に要約した。

安全性の解析

Main PhaseのSAFを用いた。HbS Phaseの安全性の解析にはHbSSを用いた。全試験期間（HbS Phase及びMain Phase）を通した安全性の解析には、HbSS及びSAFの併合集団を用いた。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 19.1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、Main Phaseでは、治験薬投与開始（Main Phaseに直接組入れられた被験者）又はHbS Phaseの最終日（HbS PhaseからMain Phaseに移行した被験者）から投与終了時来院後3日までに発現した有害事象とし、全試験期間（HbS Phase及びMain Phase）では、治験薬投与開始（Phaseを問わない）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。

探索的評価項目の解析

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



Abbreviations: DC = dose control; EoT = end of treatment; Hb = hemoglobin; HbS = Hb stabilization; PROs = patient-reported outcomes

1 Safety visit is only required for subjects in the darbepoetin arm and for subjects in the BAY 85-3934 arm who did not complete Day 15 or who had an Hb stopping event after Day 15 in Study 15141

2 The numbering for days in the HbS Phase is followed by the designation “HbS”

3 Every 4 week (± 1 week): Hb, dose decision

4 Every 12 week (± 2 weeks): Hb, dose decision, and central laboratories

5 Every 24 week (± 2 weeks): Hb, dose decision, PROs, central laboratories, and electrocardiograms

Source: 5.3.5.1.5 PH-39317/Section 16.1.1

図 2.7.6.30-1 試験デザイン

2.7.6.30.2 成績

2.7.6.30.2.1 試験対象集団

2.7.6.30.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.30-1 に示す。

主試験（試験 15141 及び 15261）に組入れられた被験者のうち計 166 例が本試験に組入れられた。このうち 2 例（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。

164 例のうち 67 例（40.9%）が HbS Phase に組入れられ、97 例（59.1%）が Main Phase に直接組入れられた。HbS Phase から Main Phase に移行した被験者は 67 例中 47 例（70.1%）であった。合計 144 例（87.8%）が Main Phase に組入れられた。

HbS Phase に組入れられた 67 例のうち、49 例がモリデュスタット群、18 例がダルベポエチン群であった。治験薬の投与を受けた被験者数は 63 例（94.0%）であり、モリデュスタット群は 46 例、ダルベポエチン群は 17 例であった。HbS Phase で試験を中止した被験者は、モリデュスタット群は 18 例（36.7%）、ダルベポエチン群は 2 例（11.1%）であった。主な中止理由は、有害事象が 6 例（30.0%、モリデュスタット群 6 例）、治験実施計画書で規定した中止イベント（6 週間以上の治験薬の投与中断）が 5 例（25.0%、モリデュスタット群 4 例、ダルベポエチン群 1 例）であった。

Main Phase に組入れられ、治験薬の投与を受けた 144 例のうち、103 例がモリデュスタット群、41 例がダルベポエチン群であった。すべての被験者が試験を中止した。主な中止理由は、治験依頼者の決定が 87 例（60.4%、モリデュスタット群 62 例、ダルベポエチン群 25 例）、有害事象が 21 例（14.6%、モリデュスタット群 18 例、ダルベポエチン群 3 例）、治験実施計画書で規定した中止イベント（6 週間以上の治験薬の投与中断）が 19 例（13.2%、モリデュスタット群 12 例、ダルベポエチン群 7 例）であった。

全試験期間（HbS Phase 及び Main Phase）において治験薬の投与を受けた 160 例（モリデュスタット群 118 例、ダルベポエチン群 42 例）のうち、追跡調査期間を完了した被験者は、モリデュスタット群 97 例（82.2%）、ダルベポエチン群 31 例（73.8%）であった。

表 2.7.6.30-1 被験者の内訳（組入れられた全被験者）

Analysis set	Molidustat combined			Darbepoetin			Total		
	15141	15261	Overall	15141	15261	Overall	15141	15261	Overall
Number (%) of subjects									
All enrolled subjects	-	-	-	-	-	-	87	77	164
Entered HbS Phase or Main Phase	69	52	121	18	25	43	87	77	164
Enter HbS Phase[c]	46 (66.7)	3 (5.8)	49 (40.5)	17 (94.4)	1 (4.0)	18 (41.9)	63 (72.4)	4 (5.2)	67 (40.9)
Enter Main Phase directly[c]	23 (33.3)	49 (94.2)	72 (59.5)	1 (5.6)	24 (96.0)	25 (58.1)	24 (27.6)	73 (94.8)	97 (59.1)
Enter Main Phase from HbS Phase[a]	29 (63.0)	2 (66.7)	31 (63.3)	15 (88.2)	1 (100.0)	16 (88.9)	44 (69.8)	3 (75.0)	47 (70.1)
Enrolled in HbS Phase	**46 (66.7)**	**3 (5.8)**	**49 (40.5)**	**17 (94.4)**	**1 (4.0)**	**18 (41.9)**	**63 (72.4)**	**4 (5.2)**	**67 (40.9)**
Non-treated[a]	3 (6.5)	0	3 (6.1)	1 (5.9)	0	1 (5.6)	4 (6.3)	0	4 (6.0)
Treated[a]	43 (93.5)	3 (100.0)	46 (93.9)	16 (94.1)	1 (100.0)	17 (94.4)	59 (93.7)	4 (100.0)	63 (94.0)
Rolled over to Main Phase[a]	29 (63.0)	2 (66.7)	31 (63.3)	15 (88.2)	1 (100.0)	16 (88.9)	44 (69.8)	3 (75.0)	47 (70.1)
Discontinue from HbS Phase[a]	17 (37.0)	1 (33.3)	18 (36.7)	2 (11.8)	0	2 (11.1)	19 (30.2)	1 (25.0)	20 (29.9)
Reasons for discontinuation[e]									
Adverse event	5 (29.4)	1 (100.0)	6 (33.3)	0	0	0	5 (26.3)	1 (100.0)	6 (30.0)
Lack of efficacy	2 (11.8)	0	2 (11.1)	0	0	0	2 (10.5)	0	2 (10.0)
Physician decision	2 (11.8)	0	2 (11.1)	0	0	0	2 (10.5)	0	2 (10.0)
Protocol driven decision point	4 (23.5)	0	4 (22.2)	1 (50.0)	0	1 (50.0)	5 (26.3)	0	5 (25.0)
Protocol violation	2 (11.8)	0	2 (11.1)	0	0	0	2 (10.5)	0	2 (10.0)
Withdrawal by subject	1 (5.9)	0	1 (5.6)	1 (50.0)	0	1 (50.0)	2 (10.5)	0	2 (10.0)
Other	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.3)	0	1 (5.0)
Enrolled in Main Phase	**52 (75.4)**	**51 (98.1)**	**103 (85.1)**	**16 (88.9)**	**25 (100.0)**	**41 (95.3)**	**68 (78.2)**	**76 (98.7)**	**144 (87.8)**
Non-treated[b]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Treated[b]	52 (100.0)	51 (100.0)	103 (100.0)	16 (100.0)	25 (100.0)	41 (100.0)	68 (100.0)	76 (100.0)	144 (100.0)
Discontinued Main Phase[b]	52 (100.0)	51 (100.0)	103 (100.0)	16 (100.0)	25 (100.0)	41 (100.0)	68 (100.0)	76 (100.0)	144 (100.0)
Reasons for discontinuation[e]									
Adverse event	9 (17.3)	9 (17.6)	18 (17.5)	1 (6.3)	2 (8.0)	3 (7.3)	10 (14.7)	11 (14.5)	21 (14.6)
Death	1 (1.9)	3 (5.9)	4 (3.9)	0	0	0	1 (1.5)	3 (3.9)	4 (2.8)
Logistical difficulties	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.7)

表 2.7.6.30-1 被験者の内訳（組入れられた全被験者）（続き）

Analysis set	Molidustat combined			Darbepoetin			Total		
	15141	15261	Overall	15141	15261	Overall	15141	15261	Overall
Lost to follow-up	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Physician decision	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Protocol driven decision point	7 (13.5)	5 (9.8)	12 (11.7)	1 (6.3)	6 (24.0)	7 (17.1)	8 (11.8)	11 (14.5)	19 (13.2)
Protocol violation	0	1 (2.0)	1 (1.0)	1 (6.3)	0	1 (2.4)	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Study terminated by the sponsor	31 (59.6)	31 (60.8)	62 (60.2)	12 (75.0)	13 (52.0)	25 (61.0)	43 (63.2)	44 (57.9)	87 (60.4)
Withdrawal by subject	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (1.9)	1 (6.3)	4 (16.0)	5 (12.2)	2 (2.9)	5 (6.6)	7 (4.9)
Other	0	1 (2.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Overall follow-up (all treated either in HbS Phase or Main Phase)	**66 (95.7)**	**52 (100.0)**	**118 (97.5)**	**17 (94.4)**	**25(100.0)**	**42 (97.7)**	**83 (95.4)**	**77 (100.0)**	**160 (97.6)**
Completed follow-up period[d]	54 (81.8)	43 (82.7)	97 (82.2)	13 (76.5)	18 (72.0)	31 (73.8)	67 (80.7)	61 (79.2)	128 (80.0)
Discontinued from the follow-up period[d]	9 (13.6)	5 (9.6)	14 (11.9)	4 (23.5)	6 (24.0)	10 (23.8)	13 (15.7)	11 (14.3)	24 (15.0)
Primary reasons for discontinuation[e]									
Adverse event	3 (33.3)	1 (20.0)	4 (28.6)	0	1 (16.7)	1 (10.0)	3 (23.1)	2 (18.2)	5 (20.8)
Death[f]	0	1 (20.0)	1 (7.1)	1 (25.0)	0	1 (10.0)	1 (7.7)	1 (9.1)	2 (8.3)
Logistical difficulties	0	1 (20.0)	1 (7.1)	0	1 (16.7)	1 (10.0)	0	2 (18.2)	2 (8.3)
Lost to follow-up	2 (22.2)	1 (20.0)	3 (21.4)	2 (50.0)	1 (16.7)	3 (30.0)	4 (30.8)	2 (18.2)	6 (25.0)
No follow-up	2 (22.2)	0	2 (14.3)	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (8.3)
Physician decision	1 (11.1)	0	1 (7.1)	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
Protocol driven decision point	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (10.0)	0	1 (9.1)	1 (4.2)
Withdrawal by subject	1 (11.1)	1 (20.0)	2 (14.3)	1 (25.0)	2 (33.3)	3 (30.0)	2 (15.4)	3 (27.3)	5 (20.8)

Abbreviations: Hb=hemoglobin, HbS=hemoglobin Stabilization (Phase), N=number
All enrolled subjects=subjects who signed the informed consent
Study 15141 and 15261 are the parent studies of this extension study
a: The percentage is based on the number of subjects who entered HbS Phase. In 5.3.5.1.5 PH-39317/Listing 16.2.1/2, the four non-treated subjects were presented under epoch "Screening"; however, there was no screening period for this extension study as subjects were coming from the parent studies (15141 and 15261).
b: The percentage is based on the number of subjects who entered Main Phase.
c: The percentage is based on the number of subjects who entered HbS or Main Phase.
d: The percentage is based on the number of all subjects who were treated.
e: The percentage is based on the number of subjects discontinued
f: For death shown up in the follow-up period was based on 1) if subjects entered the follow-up phase, 2) if subjects died in the follow-up phase, and 3) AE start date for that death did NOT matter. Subject [redacted] died in the follow-up phase, thus captured in this disposition table. However, this subject AE start date was Aug 8, 20[redacted], last dose was Sep 14, 20[redacted], so event was considered TEAE although death date was Sep 28, 20[redacted].
Source: 5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.1/1

2.7.6.30.2.1.2 解析対象集団

144 例（モリデュスタット群 103 例、ダルベポエチン群 41 例）が mITT 及び SAF に採用された。63 例（モリデュスタット群 46 例、ダルベポエチン群 17 例）が HbSS に採用された（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.1/2）。160 例（モリデュスタット群 118 例、ダルベポエチン群 42 例）が mITT 及び HbSS の併合集団並びに HbSS 及び SAF の併合集団に採用された。

2.7.6.30.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

Main Phase 及び全試験期間（HbS Phase 及び Main Phase）における人口統計学的特性を付表 2.7.6.30.a.1-1 及び付表 2.7.6.30.a.1-2 に、ベースラインの特性をぞれぞれ付表 2.7.6.30.a.1-3 及び付表 2.7.6.30.a.1-4 に示す。

全試験期間（HbS Phase 及び Main Phase）における人口統計学的及びベースラインの特性の解析には、mITT 及び HbSS の併合集団を用いた。mITT 及び HbSS の併合集団における人口統計学的特性の大部分は投与群間で同様であった。年齢の平均値は、モリデュスタット群 69.6 歳、ダルベポエチン群 68.5 歳であった。男性はモリデュスタット群 57 例（48.3%）、ダルベポエチン群 22 例（52.4%）であった。白人の割合は 65.6%で両群とも半数以上（モリデュスタット群 61.9%、ダルベポエチン群 76.2%）であり、黒人はダルベポエチン群の 1 例のみであった。アジア人及び日本人の割合はモリデュスタット群（アジア人 38.1%、日本人 27.1%）でダルベポエチン群（21.4%、11.9%）より高かった。ヒスパニック／ラテン系は 4 例（2.5%）〔モリデュスタット群 2 例（1.7%）、ダルベポエチン群 2 例（4.8%）〕、不明が 3 例（1.9%）〔モリデュスタット群 3 例（2.5%）〕であった（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.1/5）。

mITT 及び HbSS の併合集団において、本試験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、モリデュスタット群 11.18g/dL、ダルベポエチン群 10.48g/dL であった。Hb 値が 10.0g/dL 未満であった被験者は 25 例（15.6%）〔モリデュスタット群 11 例（9.3%）、ダルベポエチン群 14 例（33.3%）〕、Hb 値が 12.0g/dL 超であった被験者は 24 例（15.0%）〔モリデュスタット群 22 例（18.6%）、ダルベポエチン群 2 例（4.8%）〕であった（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.1/12）。モリデュスタット群には試験 15141 で固定用量を投与された被験者が含まれており、これらの被験者の多くは Hb 高値又は Hb 値の急激な上昇により中止となったため、ベースラインにおける Hb 値に違いがみられたと考えられる。

mITT 及び HbSS の併合集団において、CKD の主な病因は高血圧〔モリデュスタット群 48 例（40.7%）、ダルベポエチン群 15 例（35.7%）〕及び糖尿病〔43 例（36.4%）、16 例（38.1%）〕であった（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.1/8）。

mITT 及び HbSS の併合集団のすべての被験者が病歴を有していた。主な病歴（基本語）は慢性腎臓病〔モリデュスタット群 116 例（98.3%）、ダルベポエチン群 41 例（97.6%）〕及び高血圧〔112 例（94.9%）、38 例（90.5%）〕であった（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.1/18）。

CKD 及び心血管リスクに関連する病歴は 156 例（97.5%）に認められた。主な病歴は、高血圧 154 例（96.3%）、糖尿病 85 例（53.1%）及び心臓血管疾患 85 例（53.1%）であった。心臓血管疾患のうち、心筋虚血 39 例（24.4%）が最も多かった（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.1/21）。

mITT 及び HbSS の併合集団において、160 例全例が前治療薬を使用していた。主な前治療薬〔Anatomical Therapeutic Chemical（ATC）分類〕は、レニンーアンジオテンシン系作用薬〔97 例（82.2%）、33 例（78.6%）〕、泌尿器官用剤〔75 例（63.6%）、28 例（66.7%）〕及び利尿剤〔74 例（62.7%）、26 例（61.9%）〕であった（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.1/24）。

主試験での人口統計学的及びベースラインの特性は、2.7.6.26 及び 2.7.6.28 を参照。

2.7.6.30.2.1.4 緊急治療を受けた被験者

mITT 及び HbSS の併合集団において、全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 11／118 例（9.3%）、ダルベポエチン群 6／42 例（14.3%）であった。瀉血療法を受けた被験者は認められなかった。赤血球を含む輸血を受けた被験者は、モリデュスタット群 7／118 例（5.9%）、ダルベポエチン群 5／42 例（4.8%）であった。ESA 投与を受けた被験者は、モリデュスタット群 5／118 例（4.2%）、ダルベポエチン群 2／42 例（4.8%）であった（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.1/39）。

2.7.6.30.2.2 有効性の結果

2.7.6.30.2.2.1 治験薬の投与状況

SAF 及び HbSS の併合集団における、全試験期間（HbS Phase 及び Main Phase）でのモリデュスタット群の服薬遵守率の平均値は 97.20%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（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.3/2）。

2.7.6.30.2.2.2 主要評価項目

mITT における、Main Phase の治験実施医療機関測定の Hb 値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.30-2 に示す。Main Phase の各来院時における Hb 値の推移を図 2.7.6.30-2 に、Hb 値のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.30-3 に示す。

CKD に伴う腎性貧血を有する透析導入前の被験者において、モリデュスタットはベースライン以降の来院において Hb 値を維持した。モリデュスタットの Hb 値を維持する効果はダルベポエチンと類似していた。Hb 値のベースラインからの平均変化量は、両群とも大部分の来院において±0.5g/dL 未満であった。Hb 値の平均値は、両群とも第 108 週を除くすべての来院で目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）を維持していた。治験薬投与期間中の Hb 値（の平均値は、モリデュスタット群で 11.10g/dL、ダルベポエチン群 10.98g/dL であった（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.2.1/1）。

Hb 値のベースラインからの変化について、last observation carried forward（LOCF）解析の結果は observed case（OC）解析の結果と同様であった。

表 2.7.6.30-2 試験期間中の Hb 値及びベースラインからの変化量（Main Phase、OC、mITT）

				Within group change from baseline			Between group comparison	
Visit	Treatment group	n[b]	Mean at Visit	Mean Change (SD)	LS Mean Change (SE)[c]	95% CI for LS Mean Change[c]	Difference in LS Mean Change (SE)[c]	95% CI for Difference[c]
Baseline [a]	BAY Com (N=103)	103	11.28	-	-	-	-	-
	Darbe (N=41)	41	11.08	-	-	-	-	-
Week 12	BAY Com (N=103)	100	11.28	-0.01 (0.962)	0.04 (0.100)	(-0.16, 0.23)	0.13 (0.161)	(-0.18, 0.45)
	Darbe (N=41)	40	11.09	-0.02 (0.868)	-0.10 (0.145)	(-0.38, 0.19)	-	-
Week 24	BAY Com (N=103)	93	11.11	-0.18 (0.875)	-0.12 (0.103)	(-0.32, 0.08)	0.11 (0.166)	(-0.22, 0.43)
	Darbe (N=41)	37	10.93	-0.15 (0.961)	-0.23 (0.150)	(-0.52, 0.06)	-	-
Week 36	BAY Com (N=103)	84	10.95	-0.34 (0.965)	-0.31 (0.106)	(-0.52, -0.10)	-0.06 (0.177)	(-0.40, 0.29)
	Darbe (N=41)	31	10.99	-0.11 (0.931)	-0.25 (0.160)	(-0.57, 0.06)	-	-
Week 48	BAY Com (N=103)	77	11.12	-0.21 (0.923)	-0.16 (0.109)	(-0.37, 0.06)	0.06 (0.185)	(-0.30, 0.43)
	Darbe (N=41)	28	11.04	-0.06 (0.941)	-0.22 (0.167)	(-0.55, 0.11)	-	-
Week 60	BAY Com (N=103)	59	10.93	-0.39 (1.321)	-0.31 (0.120)	(-0.54, -0.07)	-0.21, (0.209)	(-0.62, 0.20)
	Darbe (N=41)	21	11.20	0.05 (0.915)	-0.10 (0.187)	(-0.46, 0.27)	-	-
Week 72	BAY Com (N=103)	32	11.19	-0.13 (0.842)	-0.12 (0.151)	(-0.42, 0.18)	0.24 (0.252)	(-0.25, 0.74)
	Darbe (N=41)	15	10.94	-0.25 (1.039)	-0.36 (0.215)	(-0.78, 0.06)	-	-
Week 96	BAY Com (N=103)	12	11.01	-0.57 (1.168)	-0.38 (0.231)	(-0.84, 0.07)	0.07 (0.415)	(-0.74, 0.89)
	Darbe (N=41)	5	10.62	-0.27 (0.337)	-0.46 (0.353)	(-1.15, 0.23)	-	-
Week 108	BAY Com (N=103)	1	12.30	0.83 (NA)	1.70 (0.767)	(0.20, 3.21)	2.11 (0.939)	(0.26, 3.95)
	Darbe (N=41)	2	11.00	-0.41 (0.018)	-0.40 (0.547)	(-1.48, 0.67)	-	-
End of treatment	BAY Com (N=103)	93	10.96	-0.33 (1.214)	-0.30 (0.103)	(-0.51, -0.10)	-0.07 (0.163)	(-0.39, 0.25)
	Darbe (N=41)	39	10.96	-0.14 (1.215)	-0.23 (0.147)	(-0.52, 0.05)	-	-

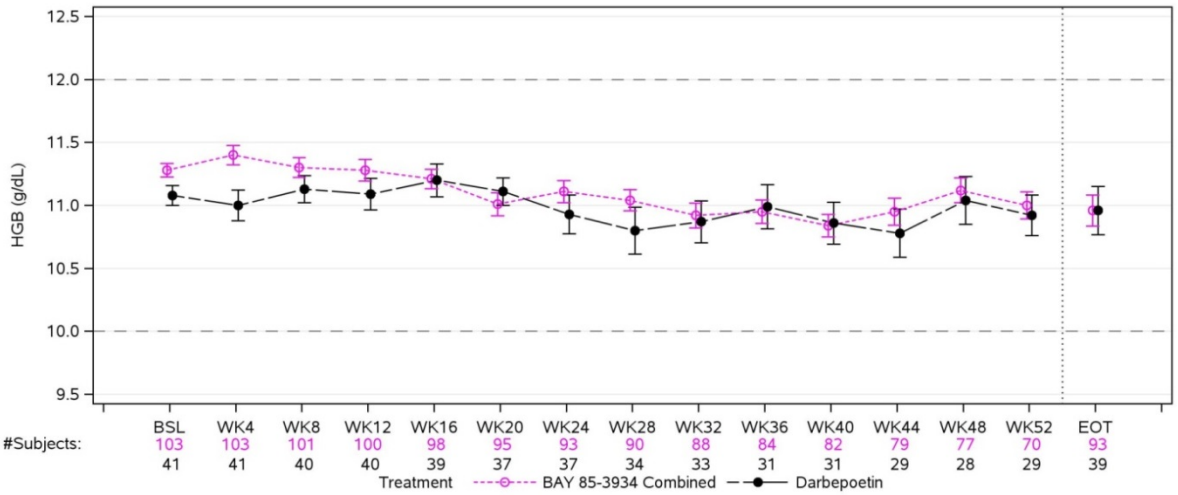
Abbreviations: BAY Com=BAY 85-3934 Combined=molidustat Combined, CI=confidence interval, Darbe=darbepoetin, HbS=hemoglobin Stabilization (Phase), IXRS= interactive voice / web response system, mITT=modified intent-to-treat, N=number, NA=not available, OC=observed case, SD=standard deviation, SE=standard error

a: For subjects entering Main Phase directly, the average of values used for inclusion into Main Phase of extension study (evaluation period of parent study) was used as baseline; for subjects entering Main Phase from HbS Phase, the average of values in HbS Phase used for inclusion into Main Phase (i.e., the last 2 clinical visits reported in the IXRS system) was used as baseline.

b: n = Number of subjects with non-missing values at baseline visit or non-missing change from baseline at the corresponding post-baseline visit

c: LS Mean and difference in LS Mean are based on constrained longitudinal data analysis (cLDA) model including the response vector consisting of baseline and values at each post-baseline time point, and the repeated measures model including treatment, time (visit), and the interaction of time by treatment. If the unstructured covariance model failed to converge with the default Newton-Raphson algorithm, compound symmetry covariance model was used.

Source: 5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.2.1/1 and Table 14.2.1/5

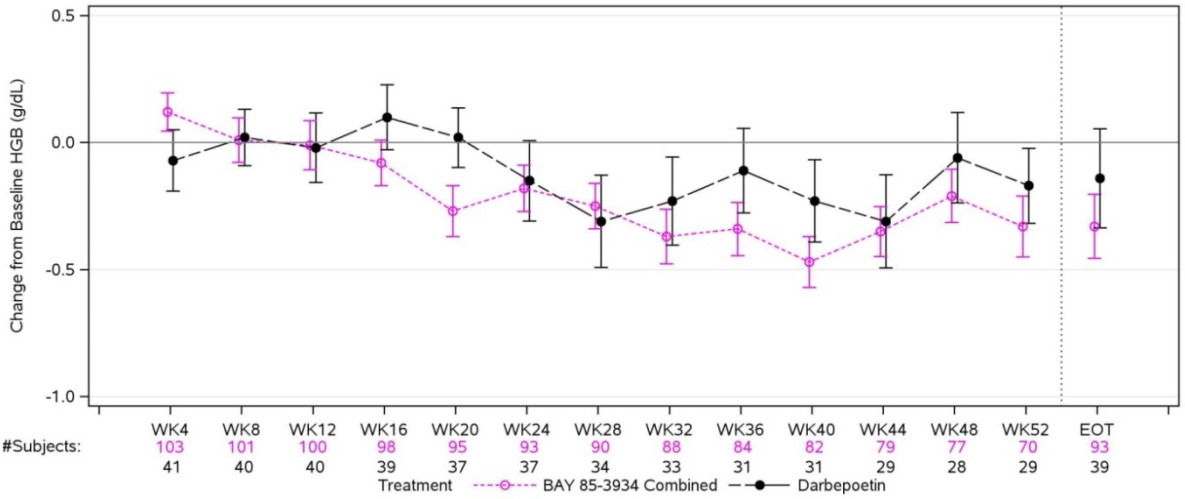


Abbreviations: BAY 85-3934=molidustat, BSL=baseline, EoT=end of treatment, HGB=hemoglobin, OC=observed case, mITT=modified intent-to-treat, SE=standard error, WK=week

Note: Baseline Hb value in Main Phase: For subjects entering Main Phase directly, baseline is based on average of scheduled Hb values from parent study Visit 9-12 (evaluation period); for subjects entering Main Phase from HbS Phase, the average of values in HbS Phase used for inclusion into Main Phase (i.e., the last 2 clinical visits reported in the IXRS system) will be used as baseline.

Source: 5.3.5.1.5 PH-39317/Figure 14.2.1/1

図 2.7.6.30-2 Hb 値（平均値±SE）の推移（Main Phase、OC、mITT）



Abbreviations: BAY 85-3934=molidustat, BSL=baseline, EoT=end of treatment, HGB=hemoglobin, OC=observed case, mITT=modified intent-to-treat, SE=standard error, WK=week

Note: Baseline Hb value in Main Phase: For subjects entering Main Phase directly, baseline is based on average of scheduled Hb values from parent study visit 9-12 (evaluation period); for subjects entering Main Phase from HbS Phase, the average of values in HbS Phase used for inclusion into Main Phase (i.e., the last 2 clinical visits reported in the IXRS system) will be used as baseline.

Source: 5.3.5.1.5 PH-39317/Figure 14.2.1/3

図 2.7.6.30-3 ベースラインからの Hb 値の変化量（平均値±SE）の推移（Main Phase、OC、mITT）

2.7.6.30.2.2.3 副次評価項目

2.7.6.30.2.2.3.1 レスポンダーの割合

mITT において、Main Phase のレスポンダーの割合は、モリデュスタット群では 89.3%、ダルベポエチン群では 73.2%であった（表 2.7.6.30-3）。

表 2.7.6.30-3 レスポンダーの割合（Main Phase、mITT）

Response Criterion[a]	Molidustat Combined (N=103)	Darbepoetin (N=41)	Total (N=144)	Molidustat Combined – Darbepoetin Difference (%) (95% CI)[b]
Responder, n(%)	92 (89.3)	30 (73.2)	122 (84.7)	16.1 (2.8, 32.2)
Criterion 1, n(%)	98 (95.1)	36 (87.8)	134 (93.1)	
Criterion 2, n(%)	95 (92.2)	36 (87.8)	131 (91.0)	
Criterion 3, n(%)	96 (93.2)	36 (87.8)	132 (91.7)	

Abbreviations: CI=confidence interval, mITT=modified intent-to-treat, N=number of subjects
a: Response 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, during the Main Phase; 2) ≥ 50% of the Hb levels in the target range of 10.0 to 12.0 g/dL, inclusive, during the Main Phase; 3) No red blood cell-containing transfusion during active treatment. All of the observed data at each post-baseline visit during the Main Phase were used to determine whether subjects met 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: 5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.2.1/9

2.7.6.30.2.2.3.2 治験薬投与期間に目標 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、Main Phase で目標 Hb 値を達成した期間の平均値は、モリデュスタット群では 325.18 日、ダルベポエチン群では 331.74 日であった。Hb 値が目標範囲に含まれていた期間の割合は、モリデュスタット群では 80.68%、ダルベポエチン群では 78.11%であった（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.2.1/12）。

2.7.6.30.2.2.3.3 本試験でのベースラインからの網状赤血球数、赤血球数、ヘマトクリットの変化量

mITT において、Main Phase での網状赤血球数、赤血球数、ヘマトクリットは両群とも臨床的に意味のある大きな変動は認められなかった（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.2.3/1、Table 14.2.3/3、Table 14.2.3/4）。

2.7.6.30.2.2.3.4 Hb 値のベースラインからの変化のカテゴリー

mITT における、Main Phase の Hb 値のカテゴリー別の被験者の割合を表 2.7.6.30-4 及び付図 2.7.6.30.a.1-1 に示す。

目標 Hb 値を達成した被験者の割合は、Main Phase を通してモリデュスタット群とダルベポエチン群で同様であった（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.2.1/13）。

表 2.7.6.30-4 Hb 値のカテゴリー別の被験者の割合（Main Phase、mITT）

Visit	Molidustat combined N=103	Darbepoetin N=41	Total N=144
Number of subjects, n (%)	103 (100.0)	41 (100.0)	144 (100.0)
Baseline			
< 10.0 g/dL	1 (1.0)	1 (2.4)	2 (1.4)
10.0 to 12.0 g/dL	96 (93.2)	40 (97.6)	136 (94.4)
> 12.0 g/dL	6 (5.8)	0	6 (4.2)
Number of subjects, n (%)	93 (100.0)	39 (100.0)	132 (100.0)
End of treatment			
< 10.0 g/dL	20 (21.5)	6 (15.4)	26 (19.7)
10.0 to 12.0 g/dL	59 (63.4)	26 (66.7)	85 (64.4)
> 12.0 g/dL	14 (15.1)	7 (17.9)	21 (15.9)

Abbreviations: mITT=modified intent-to-treat, N=number of subjects
Source: 5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.2.1/13

2.7.6.30.2.2.3.5 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、Main Phase で Hb 値が特定の基準に該当した被験者数及び割合を表 2.7.6.30-5 に示す。

Hb 値が特定の基準に該当した被験者の割合は、いずれの基準でもモリデュスタット群でダルベポエチン群より低かった。

表 2.7.6.30-5 Hb 値が特定の基準に該当した被験者数及び割合（Main Phase、mITT）

Specific Hemoglobin Criteria	Treatment Group	N	Subject Met n (%)[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 combined	103	2 (1.9)	-2.9 (-20.8, 15.1)
	Darbepoetin	41	2 (4.9)	
	Total	144	4 (2.8)	
2. Mean of the Hb levels below the lower limit of 10.0 g/dL	BAY 85-3934 combined	103	3 (2.9)	-4.4 (-22.2,13.6)
	Darbepoetin	41	3 (7.3)	
	Total	144	6 (4.2)	
3. > 50% of the Hb levels above the upper limit of 12.0 g/dL	BAY 85-3934 combined	103	3 (2.9)	-2.0 (-19.8,16.0)
	Darbepoetin	41	2 (4.9)	
	Total	144	5 (3.5)	
4. Mean of the Hb levels above the upper limit of 12.0 g/dL	BAY 85-3934 combined	103	2 (1.9)	-2.9 (-20.8,15.1)
	Darbepoetin	41	2 (4.9)	
	Total	144	4 (2.8)	

Abbreviations: CI=confidence interval, Hb=hemoglobin, N=number
a: The percentages are based on the number of patients who are assigned in the corresponding treatment group. All of the observed data at each post-baseline visit during the Main Phase are used to determine whether subjects meet the criteria. Subject Met was termed as a responder in the stats output.
b: Based on Miettinen and Nurminen method (an unconditional, asymptotic method). If the observed number of subjects are less than 5 subjects met specific criterion in any one of compared groups (or less than 5 subjects non-met specific criterion in any one of compared groups), exact unconditional confidence limits for the proportion difference are presented in 95% CI of difference.
Source: 5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.2.1/14

2.7.6.30.2.2.3.6 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、Main Phase で試験期間中に Hb 値が 13.0g/dL 超となった被験者数及び割合は、モリデュスタット群 10 例（9.7%）、ダルベポエチン群 5 例（12.2%）であった。一方で、Hb 値の急激な上昇（4 週間で 2g/dL 超の上昇）はモリデュスタット群（5 例、4.9%）にのみ認められた（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.2.1/15）。

2.7.6.30.2.2.3.7 治験薬の投与状況及び用量調節

SAF における治験薬の投与状況を 5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.3/1 に示す。SAF 及び HbSS の併合集団における治験薬の曝露状況及び投与期間については 2.7.6.30.2.3.1 に示す。

Main Phase の投与期間（Main Phase の最後の治験薬投与日－Main Phase の第 1 日＋1）は、モリデュスタット群 399.8 日、ダルベポエチン群 414.6 日であった。

増量を要した被験者は、モリデュスタット群 63／103 例（61.2%）、ダルベポエチン群 24／41 例（58.5%）であった。減量を要した被験者は、モリデュスタット群 61 例（59.2%）、ダルベポエチン群 20 例（48.8%）であった。用量調節を行わなかった被験者は、モリデュスタット群 28 例（27.2%）、ダルベポエチン群 13 例（31.7%）であった。

2.7.6.30.2.3 安全性の結果

2.7.6.30.2.3.1 治験薬の曝露状況

SAF 及び HbSS の併合集団における、全試験期間（HbS Phase 及び Main Phase）を通した治験薬の投与期間〔最後の 0（mg、μg）でない用量での治験薬投与日－本試験の最初の治験薬投与日＋1〕の平均値及び中央値（範囲）は、モリデュスタット群では 375.0 日及び 401.0 日（6～760 日）、ダルベポエチン群では 430.5 日及び 421.5 日（29～840 日）であった。最長の投与期間は、モリデュスタット群は 760 日、ダルベポエチン群は 840 日であった（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.3/2）。

2.7.6.30.2.3.2 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.30-6 に示す。

SAF 及び HbSS の併合集団において、全試験期間（HbS Phase 及び Main Phase）を通した TEAE は、モリデュスタット群 101／118 例（85.6%）、ダルベポエチン群 36／42 例（85.7%）に認められた。治験薬と関連のある TEAE は、モリデュスタット群では 8 例（6.8%）、ダルベポエチン群では 2 例（4.8%）に認められた。中等度の TEAE の発現割合は、モリデュスタット群 37.3%、ダルベポエチン群 50.0%、高度の TEAE の発現割合はモリデュスタット群 25.4%、ダルベポエチン群 16.7%であり、軽度の TEAE の発現割合は両群で同様であった。

重篤な TEAE は、モリデュスタット群では 56 例（47.5%）、ダルベポエチン群では 22 例（52.4%）に認められた。死亡例はモリデュスタット群 5 例（4.2%）、ダルベポエチン群 1 例（2.4%）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。治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット群の 5 例（4.2%）にのみ認められた。

表 2.7.6.30-6 TEAE の要約（SAF 及び HbSS の併合集団）

	Molidustat combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Number of subjects (%) with TEAEs			
Any TEAE	101 (85.6)	36 (85.7)	137 (85.6)
Any study drug-related TEAE	8 (6.8)	2 (4.8)	10 (6.3)
Any TEAE related to procedures required by the protocol	2 (1.7)	1 (2.4)	3 (1.9)
Maximum intensity for any TEAE			
Mild	27 (22.9)	8 (19.0)	35 (21.9)
Moderate	44 (37.3)	21 (50.0)	65 (40.6)
Severe	30 (25.4)	7 (16.7)	37 (23.1)
Maximum intensity for study drug-related TEAE			
Mild	4 (3.4)	0	4 (2.5)
Moderate	3 (2.5)	2 (4.8)	5 (3.1)
Severe	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Any serious TEAE	56 (47.5)	22 (52.4)	78 (48.8)
Any study drug-related serious TEAE	2 (1.7)	1 (2.4)	3 (1.9)
Any study procedure-related serious TEAE	1 (0.8)	1 (2.4)	2 (1.3)
Any TEAE resulting in death	5 (4.2)	1 (2.4)	6 (3.8)
Any study drug-related TEAE resulting in death	0	0	0
Any TEAE leading to drug withdrawn	25 (21.2)	4 (9.5)	29 (18.1)
Any TEAE leading to dose reduction	0	0	0
Any TEAE leading to dose interruption	10 (8.5)	0	10 (6.3)
Any study drug-related TEAE leading to drug withdrawn	5 (4.2)	0	5 (3.1)
Any study drug-related TEAE leading to dose reduction	0	0	0
Any study drug-related TEAE leading to dose interruption	0	0	0

Abbreviations: AE: adverse event, HbSS=hemoglobin stabilization safety analysis set, N=number of subjects, SAE=serious adverse event, SAF=safety analysis set, TEAE=treatment-emergent adverse event
TEAE is defined as an event that occurs between first dose date (regardless of phases) and the EoT date plus 3 days in the extension study.
Follow-up AE is defined as an adverse event occurred after 3 days after end of study treatment visit till the end of study visit
Source: 5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.3.1/3

2.7.6.30.2.3.3 有害事象

SAF 及び HbSS の併合集団において、全試験期間（HbS Phase 及び Main Phase）を通していずれかの群で 10%超に発現した TEAE を表 2.7.6.30-7 に、すべての TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE を付表 2.7.6.30.a.1-5、付表 2.7.6.30.a.1-6 に示す。

器官別大分類では、両群の発現割合の差が大きかったものは「臨床検査」〔モリデュスタット群 15 例（12.7%）、ダルベポエチン群 0 例（0%）〕及び「血管障害」〔34 例（28.8%）、17 例（40.5%）〕であり、その他の器官別大分類では発現割合は両群とも同様であった。高血圧が認められた被験者は、モリデュスタット群は 24 例（20.3%）、ダルベポエチン群は 14 例（33.3%）であった。慢性腎臓病は両群とも同様であった〔21 例（17.8%）、8 例（19.0%）〕。

治験薬と関連のある TEAE はモリデュスタット群 8／118 例（6.8%）、ダルベポエチン群 2／42 例（4.8%）に認められた。治験薬と関連のある TEAE のうち、モリデュスタット群 2 例（1.7%）、ダルベポエチン群 1 例（2.4%）は重篤であった（2.7.6.30.2.3.5）。

表 2.7.6.30-7 TEAE（いずれかの投与群で 10%超、SAF 及び HbSS の併合集団）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Molidustat combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such AE		101 (85.6)	36 (85.7)	137 (85.6)
Cardiac disorders	心臓障害	**24 (20.3)**	**7 (16.7)**	**31 (19.4)**
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	**42 (35.6)**	**18 (42.9)**	**60 (37.5)**
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	**22 (18.6)**	**10 (23.8)**	**32 (20.0)**
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	**53 (44.9)**	**17 (40.5)**	**70 (43.8)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	15 (12.7)	7 (16.7)	22 (13.8)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	**17 (14.4)**	**7 (16.7)**	**24 (15.0)**
Investigations	臨床検査	**15 (12.7)**	**0**	**15 (9.4)**
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	**27 (22.9)**	**9 (21.4)**	**36 (22.5)**
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	**20 (16.9)**	**11 (26.2)**	**31 (19.4)**
Nervous system disorders	神経系障害	**17 (14.4)**	**8 (19.0)**	**25 (15.6)**
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	**36 (30.5)**	**15 (35.7)**	**51 (31.9)**
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	21 (17.8)	8 (19.0)	29 (18.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	**22 (18.6)**	**9 (21.4)**	**31 (19.4)**
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	**17 (14.4)**	**3 (7.1)**	**20 (12.5)**
Vascular disorders	血管障害	**34 (28.8)**	**17 (40.5)**	**51 (31.9)**
Hypertension	高血圧	24 (20.3)	14 (33.3)	38 (23.8)

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

2.7.6.30.2.3.4 死亡

SAF 及び HbSS の併合集団において、治験薬投与開始日から投与終了時来院後 3 日までに、モリデュスタット群 5 例（4.2%）、ダルベポエチン群 1 例（2.4%）が死亡した（表 2.7.6.30-6）。死因は、モリデュスタット群は心不全（2 例、うち 1 例は心不全の悪化）、急性呼吸不全、肺炎及び壊疽（各 1 例）であった。ダルベポエチン群の死因は遠隔転移を伴う胃癌であった。治験薬と関連のある死亡は認められなかった（5.3.5.1.5 PH-39317/Listing 16.2.7/3）。

2.7.6.30.2.3.5 重篤な有害事象

すべての重篤な TEAE を付表 2.7.6.30.a.1-7 に示す。

SAF 及び HbSS の併合集団において、全試験期間（HbS Phase 及び Main Phase）を通して、重篤な TEAE の発現割合は、モリデュスタット群 47.5%、ダルベポエチン群 52.4%と同様であった。全体の 5 例超に認められた重篤な TEAE は、慢性腎臓病〔モリデュスタット群 16 例（13.6%）、ダルベポエチン群 6 例（14.3%）〕、肺炎〔6 例（5.1%）、1 例（2.4%）〕及び末期腎疾患〔4 例（3.4%）、3 例（7.1%）〕であった。治験薬との関連がある重篤な TEAE は 3 例に認められ、その内訳は、モリデュスタット群ではメレナ及び腸管腺癌、ダルベポエチン群では高血圧（各 1 例）であった（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.3.1/20）。

2.7.6.30.2.3.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.30.2.3.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

SAF において、Main Phase で治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット群 18 例（17.5%）、ダルベポエチン群 4 例（9.8%）に認められた（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.3.1/23）。なお、本試験は非盲検試験であり、モリデュスタット群で投与中止した被験者はダルベポエチンによる標準治療への切り替えを選択することができた。一方でダルベポエチン群は既に標準治療を受けていたため、投与中止した被験者の割合に群間差を生じた可能性があったと考えられた。

2.7.6.30.2.3.6.2 治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象

SAF において、Main Phase で治験薬の中断に至った TEAE はモリデュスタット群の 10 例（9.7%）にのみ認められ、いずれの事象も治験薬との関連はないと判断された（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.3.1/26）。

Main Phase において治験薬の減量に至った TEAE は認められなかった（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.3.1/25）。

2.7.6.30.2.3.6.3 中央判定委員会が判定した重篤な有害事象

SAF 及び HbSS の併合集団において、全試験期間で、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 17／118 例（14.4%）及びダルベポエチン群 5／42 例（11.9%）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 6 例（5.1%）、死亡 5 例（4.2%）、心不全 5 例（4.2%）、高度の不整脈 3 例（2.5%）、症候性低血圧 1 例（0.8%）であった。ダルベポエチン群では、血栓塞栓事象及び心不全各 2 例（4.8%）、死亡 1 例（2.4%）であった。主要心血管イベント（MACE）はモリデュスタット群 8 例（6.8%）、ダルベポエチン群 2 例（4.8%）であった（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.3.1/39）。

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 14 例（11.9%）、ダルベポエチン群 5 例（11.9%）に認められた。その内訳は、モリデュスタット群では、死亡及び心不全各 5 例（4.2%）、血栓塞栓事象 4 例（3.4%）、高度の不整脈 2 例（1.7%）、症候性低血圧 1 例（0.8%）であり、ダルベポエチン群では、血栓塞栓事象及び心不全各 2 例（4.8%）、死亡 1 例（2.4%）であった。MACE はモリデュスタット群 7 例（5.9%）、ダルベポエチン群 2 例（4.8%）であった（5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.3.1/47）。

2.7.6.30.2.3.7 臨床検査

SAF 及び HbSS の併合集団において、全試験期間（HbS Phase 及び Main Phase）で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化は認められなかった。

2.7.6.30.2.3.8 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

SAF 及び HbSS の併合集団において、全試験期間（HbS Phase 及び Main Phase）でバイタルサインの臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

2.7.6.30.2.4 日本人集団における結果

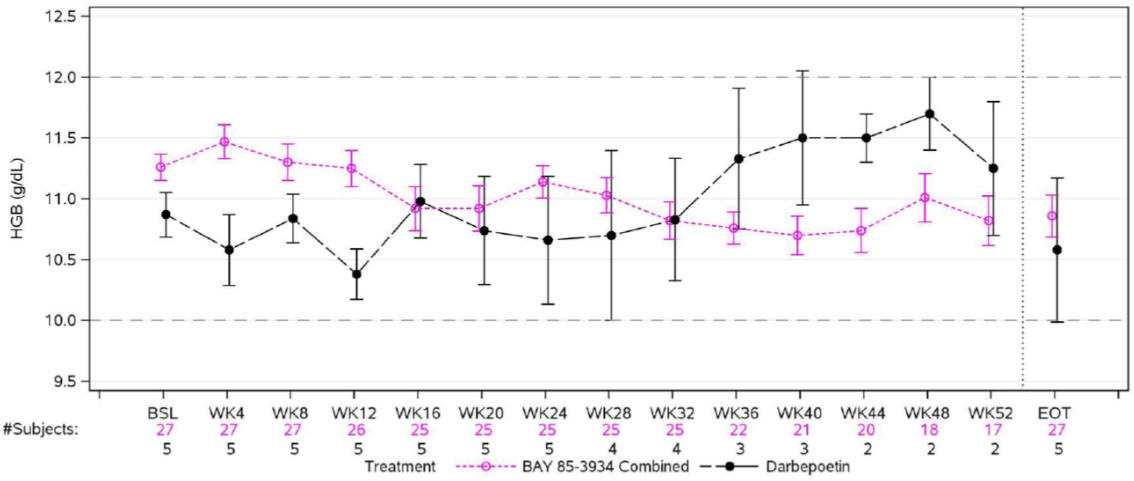
本試験に組入れられた 164 例のうち、日本人 18 例が HbS Phase に組入れられ、19 例が Main Phase に直接組入れられた。HbS Phase から Main Phase に移行した被験者は 18 例中 13 例であっ

た。HbS Phase に組入れられた 18 例のうち 17 例がモリデュスタット群、1 例がダルベポエチン群であり、全例が治験薬の投与を受けた。Main Phase に組入れられた 32 例のうち 27 例がモリデュスタット群、5 例がダルベポエチン群であり、全例が治験薬の投与を受けた（5.3.5.1.5 PH-39317/Table J14.1/1）。

日本人全例が mITT 及び SAF に採用された。HbS Phase に組入れられた 18 例全例が HbSS に採用された（5.3.5.1.5 PH-39317/Table J14.1/2）。

mITT において、日本人集団の年齢の平均値は、モリデュスタット群 69.3 歳、ダルベポエチン群 71.2 歳であった。男性はモリデュスタット群 16 例（59.3%）、ダルベポエチン群 3 例（60.0%）であった（5.3.5.1.5 PH-39317/Table J14.1/3）。

mITT の日本人集団において、Main Phase 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、モリデュスタット群 11.26g/dL、ダルベポエチン群 10.87g/dL であった（5.3.5.1.5 PH-39317/Table J14.1/1）。Hb 値（治験実施医療機関測定）の平均値は両群とも長期間にわたって目標 Hb 値の範囲を維持していた（図 2.7.6.30-4）。モリデュスタット群 2 例（7.4%）及びダルベポエチン群 1 例（20.0%）が全試験期間中に緊急治療（ESA 投与）を受けた（5.3.5.1.5 PH-39317/Table J14.1/39）。

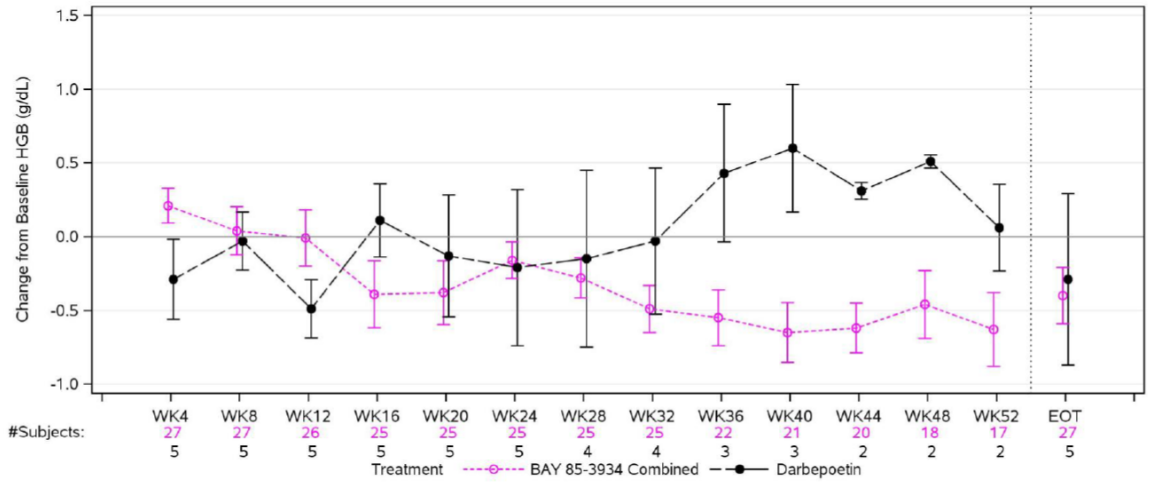


Abbreviations: BAY 85-3934=molidustat; OC=Observed case; BSL=Baseline; EOT=End Of Treatment; WK=week

Baseline Hb value in Main Phase: For subjects entering Main Phase directly, baseline is based on average of scheduled Hb values from parent study visit 9-12 (evaluation period); for subjects entering Main Phase Phase from HbS Phase, the average of values in HbS Phase used for inclusion into Main Phase (i.e., the last two clinical visits reported in the IXRS system) will be used as baseline.

Source: 5.3.5.1.5 PH-39317/Figure J14.2.1/1

図 2.7.6.30-4 Hb 値（平均値±SE）の推移（Main Phase、OC、mITT、日本人集団）



Abbreviations: BAY 85-3934=molidustat; OC=Observed case; EOT=End Of Treatment; WK=week

Baseline Hb value in Main Phase: For subjects entering Main Phase directly, baseline is based on average of scheduled Hb values from parent study visit 9-12 (evaluation period); for subjects entering Main Phase Phase from HbS Phase, the average of values in HbS Phase used for inclusion into Main Phase (i.e., the last two clinical visits reported in the IXRS system) will be used as baseline.

Source: 5.3.5.1.5 PH-39317/Figure J14.2.1/3

図 2.7.6.30-5 ベースラインからの Hb 値の変化量（平均値±SE）の推移（Main Phase、OC、mITT、日本人集団）

SAF 及び HbSS の併合集団において、日本人集団の TEAE は 29／37 例（78.4%）に認められ、モリデュスタット群 24／32 例（75.0%）、ダルベポエチン群 5／5 例（100.0%）であった（付表 2.7.6.30.a.1-8）。重症度が高度の TEAE はモリデュスタット群 2 例（6.3%）、ダルベポエチン群 1 例（20.0%）に認められた（5.3.5.1.3 PH-38998/Table J14.3.1/3）。治験薬と関連のある TEAE は、モリデュスタット群 2 例（6.3%）にのみ認められた（付表 2.7.6.30.a.1-9）。死亡例はモリデュスタット群 1 例（3.1%）のみで、死因は心不全であった（5.3.5.1.5 PH-39317/Table J14.3.1/21）。重篤な TEAE は、モリデュスタット群 12 例（37.5%）、ダルベポエチン群 4 例（80.0%）に認められ（付表 2.7.6.30.a.1-10）、このうちモリデュスタット群の 1 例（3.1%）に認められたメレナは治験薬と関連があると判断された（5.3.5.1.5 PH-39317/Table J14.3.1/20）。治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット群 9 例（28.1%）に認められ、治験薬の投与中断に至った TEAE は、モリデュスタット群 1 例（3.1%）にのみ認められた。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（3.1%）に認められた心血管死で、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（5.3.5.1.5 PH-39317/Table J14.3.1/39、J14.3.1/47）。

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。

2.7.6.30.3 結論

保存期慢性腎臓病患者を対象とした長期継続投与試験において、モリデュスタット群の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目標 Hb 値を維持していた。Hb 値に対するモリデュスタットの効果及びモリデュスタットの安全性プロファイルは、標準治療であるダルベポエチンと同様であり、有害事象の発現に特定の傾向は認められなかった。

2.7.6.30.a 付録

2.7.6.30.a.1 付表及び付図..... 2

付表 2.7.6.30.a.1-1 人口統計学的特性（Main Phase、mITT）..... 2

付表 2.7.6.30.a.1-2 人口統計学的特性（mITT 及び HbSS の併合集団）..... 7

付表 2.7.6.30.a.1-3 ベースラインにおける疾患特性（Main Phase、mITT）..... 12

付表 2.7.6.30.a.1-4 ベースラインにおける疾患特性（mITT 及び HbSS の併合集団）..... 14

付図 2.7.6.30.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 12.0g/dL 以下）を達成した被験者の分布（Main Phase、mITT）..... 16

付表 2.7.6.30.a.1-5 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF 及び HbSS の併合集団）..... 17

付表 2.7.6.30.a.1-6 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF 及び HbSS の併合集団）..... 43

付表 2.7.6.30.a.1-7 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF 及び HbSS の併合集団）..... 46

付表 2.7.6.30.a.1-8 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF 及び HbSS の併合集団、日本人集団）..... 54

付表 2.7.6.30.a.1-9 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF 及び HbSS の併合集団、日本人集団）..... 66

付表 2.7.6.30.a.1-10 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF 及び HbSS の併合集団、日本人集団）..... 67

2.7.6.30.a.1 付表及び付図

付表 2.7.6.30.a.1-1 人口統計学的特性（Main Phase、mITT）

	BAY 85-3934 Combined N=103 (100%)	Darbepoetin N=41 (100%)	Total N=144 (100%)
Age (year)[a]			
n	103	41	144
mean	69.9	67.9	69.4
SD	10.36	11.72	10.76
min	35	34	34
median	71.0	71.0	71.0
max	89	84	89
Age group[a]			
18 - 64 years	27 (26.2%)	11 (26.8%)	38 (26.4%)
>= 65 years	76 (73.8%)	30 (73.2%)	106 (73.6%)
Age group by quartiles over all subjects of the study[a]			
< 25th (64.0 years)	23 (22.3%)	10 (24.4%)	33 (22.9%)
25th -< 50th (64.0 -< 70.5 years)	28 (27.2%)	10 (24.4%)	38 (26.4%)
50th -< 75th (70.5 -< 76.0 years)	20 (19.4%)	12 (29.3%)	32 (22.2%)
≥ 75th (76.0 years)	32 (31.1%)	9 (22.0%)	41 (28.5%)

2.7.6.30.a 付録

	BAY 85-3934 Combined N=103 (100%)	Darbepoetin N=41 (100%)	Total N=144 (100%)
Gender			
Male	48 (46.6%)	21 (51.2%)	69 (47.9%)
Female	55 (53.4%)	20 (48.8%)	75 (52.1%)
Race			
White	66 (64.1%)	32 (78.0%)	98 (68.1%)
Black	0	1 (2.4%)	1 (0.7%)
Asian	37 (35.9%)	8 (19.5%)	45 (31.3%)
Other	0	0	0
Japan	27 (26.2%)	5 (12.2%)	32 (22.2%)
Non-Japan	76 (73.8%)	36 (87.8%)	112 (77.8%)
Area			
Europe	67 (65.0%)	33 (80.5%)	100 (69.4%)
Asia Pacific	36 (35.0%)	8 (19.5%)	44 (30.6%)

	BAY 85-3934 Combined N=103 (100%)	Darbepoetin N=41 (100%)	Total N=144 (100%)
Ethnicity			
Not Hispanic or Latino	99 (96.1%)	39 (95.1%)	138 (95.8%)
Hispanic or Latino	2 (1.9%)	2 (4.9%)	4 (2.8%)
Not Reported	2 (1.9%)	0	2 (1.4%)
Height (cm)[a]			
n	103	41	144
mean	161.83	164.16	162.49
SD	9.537	9.518	9.557
min	141.0	149.2	141.0
median	162.00	165.00	163.00
max	190.0	190.0	190.0
Weight (kg) at baseline			
n	101	41	142
mean	71.25	73.71	71.96
SD	16.124	14.325	15.616
min	45.5	46.5	45.5
median	68.30	72.70	68.85
max	126.3	108.2	126.3

	BAY 85-3934 Combined N=103 (100%)	Darbepoetin N=41 (100%)	Total N=144 (100%)
Weight category at baseline			
< 50 kg	1 (1.0%)	1 (2.4%)	2 (1.4%)
50 -< 70 kg	55 (53.4%)	18 (43.9%)	73 (50.7%)
70 -< 90 kg	31 (30.1%)	16 (39.0%)	47 (32.6%)
≥ 90 kg	14 (13.6%)	6 (14.6%)	20 (13.9%)
Missing	2 (1.9%)	0	2 (1.4%)
Weight category by quartiles over all subjects of the study			
< 25th (61.0 kg)	26 (25.2%)	9 (22.0%)	35 (24.3%)
25th -< 50th (61.0 -< 68.9 kg)	27 (26.2%)	9 (22.0%)	36 (25.0%)
50th -< 75th (68.9 -< 80.1 kg)	22 (21.4%)	13 (31.7%)	35 (24.3%)
≥ 75th (80.1 kg)	26 (25.2%)	10 (24.4%)	36 (25.0%)
Missing	2 (1.9%)	0	2 (1.4%)
Body mass index (kg/m^2) at baseline			
n	101	41	142
mean	27.26	27.27	27.26
SD	5.583	4.239	5.215
min	19.7	19.8	19.7
median	25.50	27.10	26.00
max	42.1	36.7	42.1

	BAY 85-3934 Combined N=103 (100%)	Darbepoetin N=41 (100%)	Total N=144 (100%)
Body mass index category at baseline			
< 20 kg/m^2	2 (1.9%)	1 (2.4%)	3 (2.1%)
20 -< 25 kg/m^2	44 (42.7%)	10 (24.4%)	54 (37.5%)
25 -< 30 kg/m^2	27 (26.2%)	21 (51.2%)	48 (33.3%)
≥ 30 kg/m^2	28 (27.2%)	9 (22.0%)	37 (25.7%)
Missing	2 (1.9%)	0	2 (1.4%)
Parent Study			
Study 15141	52 (50.5%)	16 (39.0%)	68 (47.2%)
Study 15261	51 (49.5%)	25 (61.0%)	76 (52.8%)

[a] Age and height are from baseline of parent studies.
Note: Baseline is defined as the Main Phase Day 1.
Note: For summary statistics of continuous variables, n is based on the non-missing observations.
Source: 5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.1/3

付表 2.7.6.30.a.1-2 人口統計学的特性（mITT 及び HbSS の併合集団）

	BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Age (year)[a]			
n	118	42	160
mean	69.6	68.5	69.3
SD	10.11	12.26	10.69
min	35	34	34
median	70.0	71.0	70.5
max	89	94	94
Age group[a]			
18 - 64 years	33 (28.0%)	11 (26.2%)	44 (27.5%)
>= 65 years	85 (72.0%)	31 (73.8%)	116 (72.5%)
Age group by quartiles over all subjects of the study[a]			
< 25th (64.0 years)	28 (23.7%)	10 (23.8%)	38 (23.8%)
25th -< 50th (64.0 -< 70.5 years)	32 (27.1%)	10 (23.8%)	42 (26.3%)
50th -< 75th (70.5 -< 76.0 years)	22 (18.6%)	12 (28.6%)	34 (21.3%)
≥ 75th (76.0 years)	36 (30.5%)	10 (23.8%)	46 (28.8%)

	BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Gender			
Male	57 (48.3%)	22 (52.4%)	79 (49.4%)
Female	61 (51.7%)	20 (47.6%)	81 (50.6%)
Race			
White	73 (61.9%)	32 (76.2%)	105 (65.6%)
Black	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Asian	45 (38.1%)	9 (21.4%)	54 (33.8%)
Other	0	0	0
Japan	32 (27.1%)	5 (11.9%)	37 (23.1%)
Non-Japan	86 (72.9%)	37 (88.1%)	123 (76.9%)
Area			
Europe	74 (62.7%)	33 (78.6%)	107 (66.9%)
Asia Pacific	44 (37.3%)	9 (21.4%)	53 (33.1%)

	BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Ethnicity			
Not Hispanic or Latino	113 (95.8%)	40 (95.2%)	153 (95.6%)
Hispanic or Latino	2 (1.7%)	2 (4.8%)	4 (2.5%)
Not Reported	3 (2.5%)	0	3 (1.9%)
Height (cm)[a]			
n	118	42	160
mean	162.04	164.07	162.57
SD	9.455	9.419	9.458
min	141.0	149.2	141.0
median	162.10	164.50	163.15
max	190.0	190.0	190.0
Weight (kg) at baseline			
n	116	41	157
mean	70.99	73.67	71.69
SD	15.126	14.562	14.981
min	45.5	46.5	45.5
median	68.60	71.00	68.90
max	124.5	108.2	124.5

	BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Weight category at baseline			
< 50 kg	1 (0.8%)	1 (2.4%)	2 (1.3%)
50 -< 70 kg	64 (54.2%)	19 (45.2%)	83 (51.9%)
70 -< 90 kg	36 (30.5%)	15 (35.7%)	51 (31.9%)
≥ 90 kg	15 (12.7%)	6 (14.3%)	21 (13.1%)
Missing	2 (1.7%)	1 (2.4%)	3 (1.9%)
Weight category by quartiles over all subjects of the study			
< 25^{th} (61.0 kg)	29 (24.6%)	10 (23.8%)	39 (24.4%)
25^{th} -< 50^{th} (61.0 -< 68.9 kg)	30 (25.4%)	9 (21.4%)	39 (24.4%)
50^{th} -< 75^{th} (68.9 -< 80.1 kg)	28 (23.7%)	11 (26.2%)	39 (24.4%)
≥ 75^{th} (80.1 kg)	29 (24.6%)	11 (26.2%)	40 (25.0%)
Missing	2 (1.7%)	1 (2.4%)	3 (1.9%)
Body mass index (kg/m^2) at baseline			
n	116	41	157
mean	27.07	27.36	27.14
SD	5.153	4.289	4.931
min	19.7	19.8	19.7
median	25.80	27.20	26.00
max	42.1	36.7	42.1

	BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Body mass index category at baseline			
< 20 kg/m^2	1 (0.8%)	1 (2.4%)	2 (1.3%)
20 -< 25 kg/m^2	51 (43.2%)	10 (23.8%)	61 (38.1%)
25 -< 30 kg/m^2	36 (30.5%)	19 (45.2%)	55 (34.4%)
≥ 30 kg/m^2	28 (23.7%)	11 (26.2%)	39 (24.4%)
Missing	2 (1.7%)	1 (2.4%)	3 (1.9%)
Parent Study			
Study 15141	66 (55.9%)	17 (40.5%)	83 (51.9%)
Study 15261	52 (44.1%)	25 (59.5%)	77 (48.1%)

[a] Age and height are from baseline of parent studies.
Note: Overall Period = HbS + Main Phase. Baseline measurement of Overall Period is defined as the measurement taken prior to first study drug dose in the entire extension study.
Note: For summary statistics of continuous variables, n is based on the non-missing observations.
Source: 5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.1/5

付表 2.7.6.30.a.1-3 ベースラインにおける疾患特性（Main Phase、mITT）

Pre-treatment Disease Characteristics	BAY 85-3934 Combined N=103 (100%)	Darbepoetin N=41 (100%)	Total N=144 (100%)
Etiology of CKD			
Autoimmune disease	9 (8.7%)	5 (12.2%)	14 (9.7%)
Cardiac diseases	5 (4.9%)	1 (2.4%)	6 (4.2%)
Diabetes mellitus	34 (33.0%)	16 (39.0%)	50 (34.7%)
Glomerulonephritis	4 (3.9%)	1 (2.4%)	5 (3.5%)
Hypertension	45 (43.7%)	14 (34.1%)	59 (41.0%)
Infection	6 (5.8%)	3 (7.3%)	9 (6.3%)
Ischemic kidney disease	2 (1.9%)	0	2 (1.4%)
Polycystic kidney disease	4 (3.9%)	3 (7.3%)	7 (4.9%)
Metabolic disorder	4 (3.9%)	2 (4.9%)	6 (4.2%)
Others	2 (1.9%)	1 (2.4%)	3 (2.1%)
Unknown	1 (1.0%)	1 (2.4%)	2 (1.4%)

Pre-treatment Disease Characteristics	BAY 85-3934 Combined N=103 (100%)	Darbepoetin N=41 (100%)	Total N=144 (100%)
eGFR (mL/min/1.73m^2/L)[a] at baseline			
n	99	41	140
mean	23.32	22.45	23.07
SD	13.280	13.527	13.310
min	4.7	5.4	4.7
median	19.20	17.50	18.95
max	67.2	54.2	67.2
eGFR category[a] at baseline			
< 15 (mL/min/1.73m^2) - Stage 5	36 (35.0%)	15 (36.6%)	51 (35.4%)
15 -< 30 (mL/min/1.73m^2) - Stage 4	34 (33.0%)	17 (41.5%)	51 (35.4%)
30 -< 60 (mL/min/1.73m^2) - Stage 3	27 (26.2%)	9 (22.0%)	36 (25.0%)
Missing	6 (5.8%)	0	6 (4.2%)

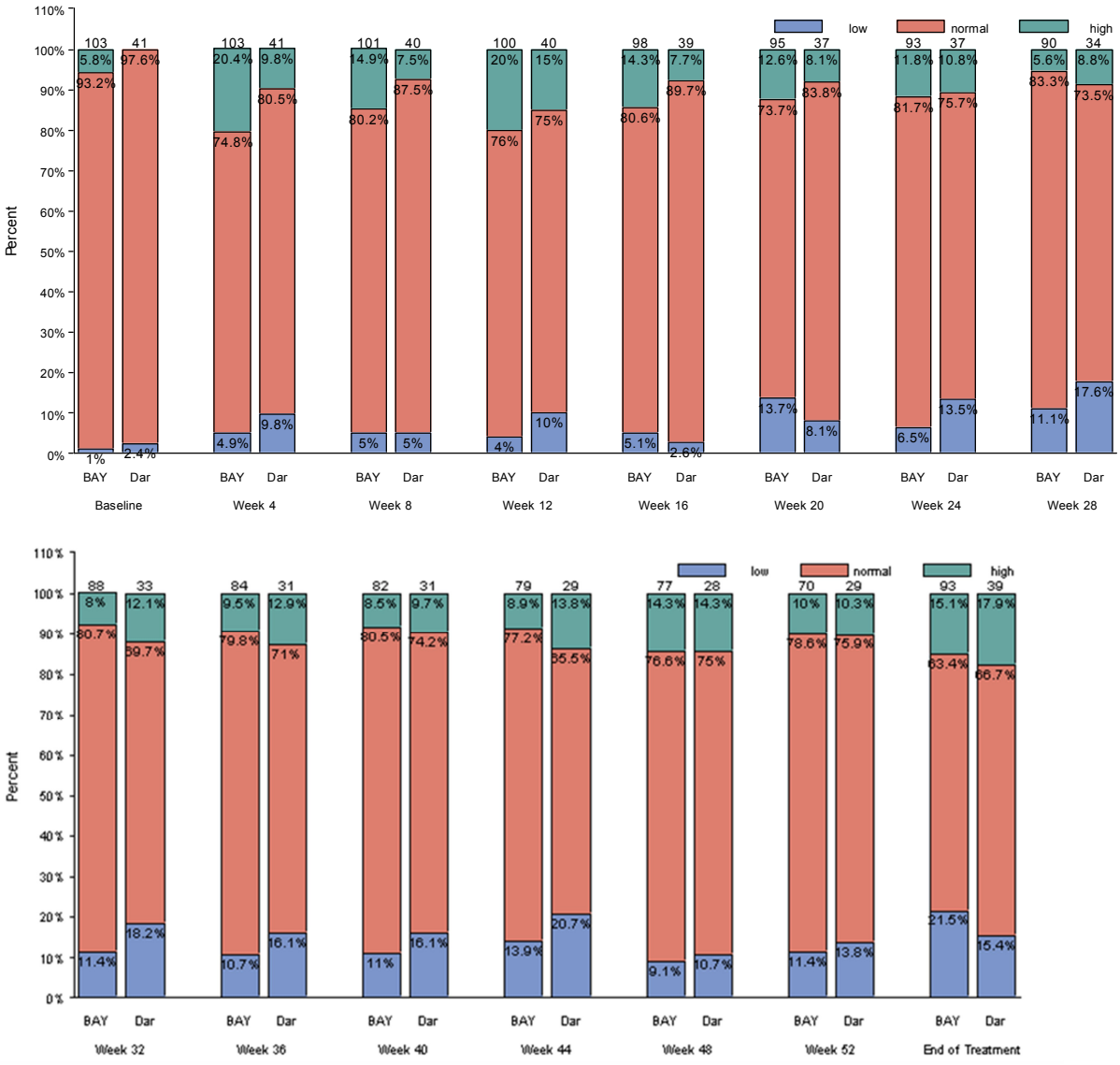
[a] eGFR is calculated using MDRD formula.
Note: Baseline is defined as the Main Phase Day 1.
Note: For summary statistics of continuous variables, n is based on the non-missing observations.
Source: 5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.1/6

付表 2.7.6.30.a.1-4 ベースラインにおける疾患特性（mITT 及び HbSS の併合集団）

Pre-treatment Disease Characteristics	BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Etiology of CKD			
Autoimmune disease	9 (7.6%)	5 (11.9%)	14 (8.8%)
Cardiac diseases	5 (4.2%)	1 (2.4%)	6 (3.8%)
Diabetes mellitus	43 (36.4%)	16 (38.1%)	59 (36.9%)
Glomerulonephritis	4 (3.4%)	1 (2.4%)	5 (3.1%)
Hypertension	48 (40.7%)	15 (35.7%)	63 (39.4%)
Infection	9 (7.6%)	3 (7.1%)	12 (7.5%)
Ischemic kidney disease	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Polycystic kidney disease	5 (4.2%)	3 (7.1%)	8 (5.0%)
Metabolic disorder	5 (4.2%)	2 (4.8%)	7 (4.4%)
Others	2 (1.7%)	1 (2.4%)	3 (1.9%)
Unknown	1 (0.8%)	1 (2.4%)	2 (1.3%)

Pre-treatment Disease Characteristics	BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
eGFR (mL/min/1.73m^2/L)[a] at baseline			
n	111	42	153
mean	23.41	22.04	23.03
SD	13.710	13.147	13.528
min	4.7	6.8	4.7
median	19.20	17.50	18.90
max	67.2	54.2	67.2
eGFR category[a] at baseline			
< 15 (mL/min/1.73m^2) - Stage 5	42 (35.6%)	16 (38.1%)	58 (36.3%)
15 -< 30 (mL/min/1.73m^2) - Stage 4	37 (31.4%)	17 (40.5%)	54 (33.8%)
30 -< 60 (mL/min/1.73m^2) - Stage 3	30 (25.4%)	9 (21.4%)	39 (24.4%)
Missing	9 (7.6%)	0	9 (5.6%)

[a] eGFR is calculated using MDRD formula.
Note: Overall Period = HbS + Main Phase. Baseline measurement of Overall Period is defined as the measurement taken prior to first study drug dose in the entire extension study.
Note: For summary statistics of continuous variables, n is based on the non-missing observations.
Source: 5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.1/8



Abbreviation: BAY=BAY 85-3934=molidustat, Dar=Darbepoetin;

Note: Low = Below 10.0 g/dL; Normal = Within 10.0 - 12.0 g/dL; High = Above 12.0 g/dL.

Source: 5.3.5.1.5 PH-39317/Figure 14.2.1/14

付図 2.7.6.30.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 12.0g/dL 以下）を達成した被験者の分布（Main Phase、mITT）

付表 2.7.6.30.a.1-5 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF 及び HbSS の併合集団）

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		101 (85.6%)	36 (85.7%)	137 (85.6%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	5 (4.2%)	2 (4.8%)	7 (4.4%)
Anaemia	貧血	2 (1.7%)	1 (2.4%)	3 (1.9%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (0.8%)	1 (2.4%)	2 (1.3%)
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Cardiac disorders	心臓障害	24 (20.3%)	7 (16.7%)	31 (19.4%)
Atrial fibrillation	心房細動	7 (5.9%)	1 (2.4%)	8 (5.0%)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	5 (4.2%)	1 (2.4%)	6 (3.8%)
Cardiac failure	心不全	6 (5.1%)	0	6 (3.8%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	4 (3.4%)	0	4 (2.5%)
Angina pectoris	狭心症	3 (2.5%)	0	3 (1.9%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Cardiac disorders (cont'd)	心臓障害			
Cardiac failure acute	急性心不全	0	2 (4.8%)	2 (1.3%)
Tachycardia	頻脈	1 (0.8%)	1 (2.4%)	2 (1.3%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Angina unstable	不安定狭心症	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Atrial tachycardia	心房頻脈	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Atrioventricular block second degree	第二度房室ブロック	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Bradyarrhythmia	徐脈性不整脈	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Palpitations	動悸	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Sinus arrhythmia	洞性不整脈	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Cardiac disorders (cont'd)	心臓障害			
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Tricuspid valve incompetence	三尖弁閉鎖不全症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Congenital cystic kidney disease	先天性嚢胞性腎疾患	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (1.7%)	1 (2.4%)	3 (1.9%)
Hypoacusis	聴力低下	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Sudden hearing loss	突発性難聴	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Vertigo	回転性めまい	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Endocrine disorders	内分泌障害	6 (5.1%)	1 (2.4%)	7 (4.4%)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	3 (2.5%)	0	3 (1.9%)
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	1 (0.8%)	1 (2.4%)	2 (1.3%)
Eye disorders	眼障害	7 (5.9%)	1 (2.4%)	8 (5.0%)
Cataract	白内障	4 (3.4%)	1 (2.4%)	5 (3.1%)
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Macular degeneration	黄斑変性	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	42 (35.6%)	18 (42.9%)	60 (37.5%)
Diarrhoea	下痢	11 (9.3%)	4 (9.5%)	15 (9.4%)
Constipation	便秘	10 (8.5%)	1 (2.4%)	11 (6.9%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Gastrointestinal disorders (cont'd)	胃腸障害			
Vomiting	嘔吐	4 (3.4%)	2 (4.8%)	6 (3.8%)
Nausea	悪心	3 (2.5%)	2 (4.8%)	5 (3.1%)
Abdominal pain	腹痛	2 (1.7%)	1 (2.4%)	3 (1.9%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (0.8%)	1 (2.4%)	2 (1.3%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (0.8%)	1 (2.4%)	2 (1.3%)
Dental caries	齲歯	1 (0.8%)	1 (2.4%)	2 (1.3%)
Diverticulum intestinal	腸憩室	1 (0.8%)	1 (2.4%)	2 (1.3%)
Food poisoning	食中毒	1 (0.8%)	1 (2.4%)	2 (1.3%)
Gastritis	胃炎	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Toothache	歯痛	0	2 (4.8%)	2 (1.3%)
Anal incontinence	肛門失禁	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Anal pruritus	肛門そう痒症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Diverticulum	憩室	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Dry mouth	口内乾燥	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Gastrointestinal disorders (cont'd)	胃腸障害			
Enteritis	小腸炎	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Enterocolitis	腸炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Flatulence	鼓腸	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Frequent bowel movements	排便回数増加	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Haemorrhoids	痔核	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Melaena	メレナ	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Rectal polyp	直腸ポリープ	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	22 (18.6%)	10 (23.8%)	32 (20.0%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	7 (5.9%)	4 (9.5%)	11 (6.9%)
Oedema	浮腫	7 (5.9%)	2 (4.8%)	9 (5.6%)
Asthenia	無力症	3 (2.5%)	1 (2.4%)	4 (2.5%)
Chest discomfort	胸部不快感	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Chest pain	胸痛	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Pyrexia	発熱	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Catheter site haemorrhage	カテーテル留置部位出血	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Drug intolerance	薬物不耐性	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Inflammation	炎症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3 (2.5%)	1 (2.4%)	4 (2.5%)
Bile duct stone	胆管結石	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Hepatobiliary disorders (cont'd)	肝胆道系障害			
Biliary colic	胆道仙痛	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Cholelithiasis	胆石症	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Jaundice cholestatic	胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Liver injury	肝損傷	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Immune system disorders	免疫系障害	0	2 (4.8%)	2 (1.3%)
Anaphylactic shock	アナフィラキシーショック	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	53 (44.9%)	17 (40.5%)	70 (43.8%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	15 (12.7%)	7 (16.7%)	22 (13.8%)
Pneumonia	肺炎	9 (7.6%)	1 (2.4%)	10 (6.3%)
Bronchitis	気管支炎	7 (5.9%)	2 (4.8%)	9 (5.6%)
Urinary tract infection	尿路感染	5 (4.2%)	3 (7.1%)	8 (5.0%)
Cystitis	膀胱炎	4 (3.4%)	2 (4.8%)	6 (3.8%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Infections and infestations (cont'd)	感染症および寄生虫症			
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5 (4.2%)	1 (2.4%)	6 (3.8%)
Herpes zoster	帯状疱疹	3 (2.5%)	1 (2.4%)	4 (2.5%)
Influenza	インフルエンザ	4 (3.4%)	0	4 (2.5%)
Conjunctivitis	結膜炎	3 (2.5%)	0	3 (1.9%)
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	3 (2.5%)	0	3 (1.9%)
Diverticulitis	憩室炎	1 (0.8%)	1 (2.4%)	2 (1.3%)
Furuncle	せつ	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Laryngitis	喉頭炎	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Tooth abscess	歯膿瘍	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Bacterial disease carrier	細菌性疾患キャリアー	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Device related sepsis	医療機器関連敗血症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Diabetic gangrene	糖尿病性壊疽	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Infections and infestations (cont'd)	感染症および寄生虫症			
Ear infection	耳感染	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Gangrene	壊疽	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Gingivitis	歯肉炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Infection	感染	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Oropharyngeal candidiasis	中咽頭カンジダ症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Periodontitis	歯周炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Pyelonephritis chronic	慢性腎盂腎炎	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Rhinitis	鼻炎	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Infections and infestations (cont'd)	感染症および寄生虫症			
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	17 (14.4%)	7 (16.7%)	24 (15.0%)
Laceration	裂傷	0	3 (7.1%)	3 (1.9%)
Arteriovenous fistula site complication	動静脈瘻部位合併症	1 (0.8%)	1 (2.4%)	2 (1.3%)
Arthropod bite	節足動物咬傷	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Incision site pain	切開部位痛	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Joint injury	関節損傷	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (0.8%)	1 (2.4%)	2 (1.3%)
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Brain contusion	脳挫傷	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Face injury	顔面損傷	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications (cont'd)	傷害、中毒および処置合併症			
Fall	転倒	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Hand fracture	手骨折	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Head injury	頭部損傷	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Humerus fracture	上腕骨骨折	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Pneumocephalus	気脳体	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Post procedural haematoma	処置後血腫	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Post procedural inflammation	処置後炎症	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Procedural hypertension	処置による高血圧	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Procedural hypotension	処置による低血圧	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Procedural pain	処置による疼痛	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Radius fracture	橈骨骨折	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Skull fractured base	頭蓋底骨折	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Spinal column injury	脊柱損傷	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Subdural haemorrhage	硬膜下出血	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Thermal burn	熱傷	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications (cont'd)	傷害、中毒および処置合併症			
Wrist fracture	手首関節骨折	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Investigations	臨床検査	15 (12.7%)	0	15 (9.4%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Blood pressure increased	血圧上昇	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Arteriogram coronary	冠血管造影	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Blood iron decreased	血中鉄減少	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Blood parathyroid hormone increased	血中副甲状腺ホルモン増加	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Investigations (cont'd)	臨床検査			
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Electrocardiogram PR prolongation	心電図ＰＲ延長	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Transferrin saturation decreased	トランスフェリン飽和度低下	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	27 (22.9%)	9 (21.4%)	36 (22.5%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Metabolism and nutrition disorders (cont'd)	代謝および栄養障害			
Decreased appetite	食欲減退	6 (5.1%)	2 (4.8%)	8 (5.0%)
Hyperglycaemia	高血糖	5 (4.2%)	1 (2.4%)	6 (3.8%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	3 (2.5%)	2 (4.8%)	5 (3.1%)
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	3 (2.5%)	1 (2.4%)	4 (2.5%)
Hypoglycaemia	低血糖	1 (0.8%)	3 (7.1%)	4 (2.5%)
Iron deficiency	鉄欠乏	2 (1.7%)	2 (4.8%)	4 (2.5%)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	3 (2.5%)	1 (2.4%)	4 (2.5%)
Dehydration	脱水	3 (2.5%)	0	3 (1.9%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	2 (1.7%)	1 (2.4%)	3 (1.9%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (0.8%)	1 (2.4%)	2 (1.3%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (0.8%)	1 (2.4%)	2 (1.3%)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Electrolyte imbalance	電解質失調	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Fluid overload	水分過負荷	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Metabolism and nutrition disorders (cont'd)	代謝および栄養障害			
Fluid retention	体液貯留	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Gout	痛風	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Hyperlipidaemia	高脂血症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Metabolic disorder	代謝障害	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	20 (16.9%)	11 (26.2%)	31 (19.4%)
Arthralgia	関節痛	7 (5.9%)	1 (2.4%)	8 (5.0%)
Back pain	背部痛	3 (2.5%)	2 (4.8%)	5 (3.1%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	3 (2.5%)	2 (4.8%)	5 (3.1%)
Muscle spasms	筋痙縮	4 (3.4%)	0	4 (2.5%)
Osteoarthritis	変形性関節症	2 (1.7%)	1 (2.4%)	3 (1.9%)
Pain in extremity	四肢痛	2 (1.7%)	1 (2.4%)	3 (1.9%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (cont'd)	筋骨格系および結合組織障害			
Gouty arthritis	痛風性関節炎	1 (0.8%)	1 (2.4%)	2 (1.3%)
Myalgia	筋肉痛	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Neck pain	頚部痛	1 (0.8%)	1 (2.4%)	2 (1.3%)
Bursitis	滑液包炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Flank pain	側腹部痛	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Joint effusion	関節滲出液	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Myosclerosis	筋硬化症	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Synovitis	滑膜炎	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (5.1%)	2 (4.8%)	8 (5.0%)
Adrenal adenoma	副腎腺腫	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Colorectal cancer	結腸直腸癌	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Intestinal adenocarcinoma	腸管腺癌	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Metastatic gastric cancer	遠隔転移を伴う胃癌	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Tumour haemorrhage	腫瘍出血	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	17 (14.4%)	8 (19.0%)	25 (15.6%)
Dizziness	浮動性めまい	5 (4.2%)	4 (9.5%)	9 (5.6%)
Headache	頭痛	4 (3.4%)	1 (2.4%)	5 (3.1%)
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	1 (0.8%)	1 (2.4%)	2 (1.3%)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Nervous system disorders (cont'd)	神経系障害			
Aphasia	失語症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Balance disorder	平衡障害	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Carotid artery occlusion	頚動脈閉塞	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Hypoglycaemic unconsciousness	低血糖性意識消失	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Parkinson's disease	パーキンソン病	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Parkinsonism	パーキンソニズム	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Radiculopathy	神経根障害	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Sciatica	坐骨神経痛	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Syncope	失神	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Tremor	振戦	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Psychiatric disorders	精神障害	7 (5.9%)	4 (9.5%)	11 (6.9%)
Insomnia	不眠症	3 (2.5%)	2 (4.8%)	5 (3.1%)
Depression	うつ病	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Neurosis	神経症	1 (0.8%)	1 (2.4%)	2 (1.3%)
Anxiety	不安	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Confusional state	錯乱状態	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Drug abuse	薬物乱用	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Sleep disorder	睡眠障害	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	36 (30.5%)	15 (35.7%)	51 (31.9%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	21 (17.8%)	8 (19.0%)	29 (18.1%)
Renal impairment	腎機能障害	4 (3.4%)	4 (9.5%)	8 (5.0%)
End stage renal disease	末期腎疾患	4 (3.4%)	3 (7.1%)	7 (4.4%)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (0.8%)	1 (2.4%)	2 (1.3%)
Azotaemia	高窒素血症	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Dysuria	排尿困難	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Renal and urinary disorders (cont'd)	腎および尿路障害			
Renal cyst	腎嚢胞	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Renal failure	腎不全	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Anuria	無尿	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Hydronephrosis	水腎症	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Nephropathy	腎症	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Pollakiuria	頻尿	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	3 (2.5%)	2 (4.8%)	5 (3.1%)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	1 (0.8%)	1 (2.4%)	2 (1.3%)
Breast hyperplasia	乳房過形成	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Breast tenderness	乳房圧痛	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Nipple pain	乳頭痛	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (18.6%)	9 (21.4%)	31 (19.4%)
Cough	咳嗽	5 (4.2%)	1 (2.4%)	6 (3.8%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.8%)	3 (7.1%)	4 (2.5%)
Epistaxis	鼻出血	2 (1.7%)	1 (2.4%)	3 (1.9%)
Asthma	喘息	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	1 (0.8%)	1 (2.4%)	2 (1.3%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (0.8%)	1 (2.4%)	2 (1.3%)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Dysphonia	発声障害	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Dyspnoea at rest	安静時呼吸困難	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Haemoptysis	喀血	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Hydrothorax	胸水症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Pleural effusion	胸水	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (cont'd)	呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Pleurisy	胸膜炎	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	17 (14.4%)	3 (7.1%)	20 (12.5%)
Pruritus	そう痒症	5 (4.2%)	1 (2.4%)	6 (3.8%)
Prurigo	痒疹	2 (1.7%)	1 (2.4%)	3 (1.9%)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (0.8%)	1 (2.4%)	2 (1.3%)
Eczema	湿疹	1 (0.8%)	1 (2.4%)	2 (1.3%)
Psoriasis	乾癬	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Alopecia	脱毛症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Alopecia areata	円形脱毛症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders (cont'd)	皮膚および皮下組織障害			
Asteatosis	皮脂欠乏症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Blister	水疱	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Dermatitis	皮膚炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Erythema	紅斑	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Rash	発疹	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Skin disorder	皮膚障害	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	11 (9.3%)	3 (7.1%)	14 (8.8%)
Dialysis device insertion	透析機器挿入	5 (4.2%)	1 (2.4%)	6 (3.8%)
Arteriovenous shunt operation	動静脈シャント手術	1 (0.8%)	2 (4.8%)	3 (1.9%)
Cataract operation	白内障手術	2 (1.7%)	1 (2.4%)	3 (1.9%)
Peritoneal dialysis	腹膜透析	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Surgical and medical procedures (cont'd)	外科および内科処置			
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Dry skin prophylaxis	皮膚乾燥予防	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Skin neoplasm excision	皮膚新生物切除	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Stent placement	ステント装着	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Tendon sheath incision	腱鞘切開	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Vascular disorders	血管障害	34 (28.8%)	17 (40.5%)	51 (31.9%)
Hypertension	高血圧	24 (20.3%)	14 (33.3%)	38 (23.8%)
Hypotension	低血圧	8 (6.8%)	1 (2.4%)	9 (5.6%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	4 (3.4%)	0	4 (2.5%)
Aortic aneurysm	大動脈瘤	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Blood pressure inadequately controlled	コントロール不良の血圧	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Hot flush	ほてり	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Vascular disorders (cont'd)	血管障害			
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Thrombosed varicose vein	血栓性静脈瘤	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)

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: 5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.3.1/7

付表 2.7.6.30.a.1-6 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF 及び HbSS の併合集団）

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		8 (6.8%)	2 (4.8%)	10 (6.3%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Atrial tachycardia	心房頻脈	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Melaena	メレナ	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Investigations	臨床検査	4 (3.4%)	0	4 (2.5%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Investigations (cont'd)	臨床検査			
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Metabolic disorder	代謝障害	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Intestinal adenocarcinoma	腸管腺癌	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Vascular disorders (cont'd)	血管障害			
Hypertension	高血圧	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)

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: 5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.3.1/12

付表 2.7.6.30.a.1-7 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF 及び HbSS の併合集団）

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		56 (47.5%)	22 (52.4%)	78 (48.8%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (2.5%)	0	3 (1.9%)
Anaemia	貧血	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Cardiac disorders	心臓障害	10 (8.5%)	4 (9.5%)	14 (8.8%)
Cardiac failure	心不全	4 (3.4%)	0	4 (2.5%)
Angina pectoris	狭心症	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Atrial fibrillation	心房細動	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Cardiac failure acute	急性心不全	0	2 (4.8%)	2 (1.3%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Angina unstable	不安定狭心症	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Bradyarrhythmia	徐脈性不整脈	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Cardiac disorders (cont'd)	心臓障害			
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Eye disorders	眼障害	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Cataract	白内障	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (2.5%)	2 (4.8%)	5 (3.1%)
Diarrhoea	下痢	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Enteritis	小腸炎	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Melaena	メレナ	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Gastrointestinal disorders (cont'd)	胃腸障害			
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Asthenia	無力症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Oedema	浮腫	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Bile duct stone	胆管結石	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Immune system disorders	免疫系障害	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Anaphylactic shock	アナフィラキシーショック	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	14 (11.9%)	4 (9.5%)	18 (11.3%)
Pneumonia	肺炎	6 (5.1%)	1 (2.4%)	7 (4.4%)
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Infections and infestations (cont'd)	感染症および寄生虫症			
Bronchitis	気管支炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Device related sepsis	医療機器関連敗血症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Diabetic gangrene	糖尿病性壊疽	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Diverticulitis	憩室炎	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Gangrene	壊疽	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Pyelonephritis chronic	慢性腎盂腎炎	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (1.7%)	2 (4.8%)	4 (2.5%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications (cont'd)	傷害、中毒および処置合併症			
Arteriovenous fistula site complication	動静脈瘻部位合併症	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Brain contusion	脳挫傷	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Joint injury	関節損傷	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Spinal column injury	脊柱損傷	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Subdural haemorrhage	硬膜下出血	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Investigations	臨床検査	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	5 (4.2%)	1 (2.4%)	6 (3.8%)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Fluid overload	水分過負荷	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Hyperglycaemia	高血糖	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Metabolism and nutrition disorders (cont'd)	代謝および栄養障害			
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Hypoglycaemia	低血糖	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (2.5%)	2 (4.8%)	5 (3.1%)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Colorectal cancer	結腸直腸癌	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Intestinal adenocarcinoma	腸管腺癌	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (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 gastric cancer	遠隔転移を伴う胃癌	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (2.5%)	1 (2.4%)	4 (2.5%)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Carotid artery occlusion	頚動脈閉塞	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Parkinson's disease	パーキンソン病	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	25 (21.2%)	12 (28.6%)	37 (23.1%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	16 (13.6%)	6 (14.3%)	22 (13.8%)
End stage renal disease	末期腎疾患	4 (3.4%)	3 (7.1%)	7 (4.4%)
Renal impairment	腎機能障害	2 (1.7%)	2 (4.8%)	4 (2.5%)
Renal failure	腎不全	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Hydronephrosis	水腎症	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Nephropathy	腎症	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=118 (100%)	Darbepoetin N=42 (100%)	Total N=160 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3.4%)	1 (2.4%)	5 (3.1%)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Pleural effusion	胸水	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Pleurisy	胸膜炎	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Pruritus	そう痒症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
Vascular disorders	血管障害	3 (2.5%)	1 (2.4%)	4 (2.5%)
Hypertension	高血圧	2 (1.7%)	1 (2.4%)	3 (1.9%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)

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: 5.3.5.1.5 PH-39317/Table 14.3.1/16

付表 2.7.6.30.a.1-8 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF 及び HbSS の併合集団、日本人集団）

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=32 (100%)	Darbepoetin N=5 (100%)	Total N=37 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		24 (75.0%)	5 (100.0%)	29 (78.4%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (3.1%)	1 (20.0%)	2 (5.4%)
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	1 (20.0%)	1 (2.7%)
Cardiac failure	心不全	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Sudden hearing loss	突発性難聴	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=32 (100%)	Darbepoetin N=5 (100%)	Total N=37 (100%)
Endocrine disorders	内分泌障害	2 (6.3%)	0	2 (5.4%)
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Eye disorders	眼障害	1 (3.1%)	1 (20.0%)	2 (5.4%)
Cataract	白内障	1 (3.1%)	1 (20.0%)	2 (5.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	15 (46.9%)	5 (100.0%)	20 (54.1%)
Constipation	便秘	6 (18.8%)	1 (20.0%)	7 (18.9%)
Diarrhoea	下痢	4 (12.5%)	1 (20.0%)	5 (13.5%)
Dental caries	齲歯	1 (3.1%)	1 (20.0%)	2 (5.4%)
Food poisoning	食中毒	1 (3.1%)	1 (20.0%)	2 (5.4%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (20.0%)	1 (2.7%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Enterocolitis	腸炎	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=32 (100%)	Darbepoetin N=5 (100%)	Total N=37 (100%)
Gastrointestinal disorders (cont'd)	胃腸障害			
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	1 (20.0%)	1 (2.7%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Haemorrhoids	痔核	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Melaena	メレナ	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Nausea	悪心	0	1 (20.0%)	1 (2.7%)
Vomiting	嘔吐	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (9.4%)	1 (20.0%)	4 (10.8%)
Oedema	浮腫	1 (3.1%)	1 (20.0%)	2 (5.4%)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Pyrexia	発熱	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=32 (100%)	Darbepoetin N=5 (100%)	Total N=37 (100%)
Hepatobiliary disorders (cont'd)	肝胆道系障害			
Liver injury	肝損傷	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	18 (56.3%)	2 (40.0%)	20 (54.1%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	8 (25.0%)	1 (20.0%)	9 (24.3%)
Conjunctivitis	結膜炎	3 (9.4%)	0	3 (8.1%)
Influenza	インフルエンザ	3 (9.4%)	0	3 (8.1%)
Bronchitis	気管支炎	2 (6.3%)	0	2 (5.4%)
Cystitis	膀胱炎	2 (6.3%)	0	2 (5.4%)
Pneumonia	肺炎	2 (6.3%)	0	2 (5.4%)
Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Gingivitis	歯肉炎	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (20.0%)	1 (2.7%)
Periodontitis	歯周炎	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=32 (100%)	Darbepoetin N=5 (100%)	Total N=37 (100%)
Infections and infestations (cont'd)	感染症および寄生虫症			
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	8 (25.0%)	3 (60.0%)	11 (29.7%)
Incision site pain	切開部位痛	2 (6.3%)	0	2 (5.4%)
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	2 (6.3%)	0	2 (5.4%)
Arthropod bite	節足動物咬傷	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Brain contusion	脳挫傷	0	1 (20.0%)	1 (2.7%)
Face injury	顔面損傷	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Joint injury	関節損傷	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Pneumocephalus	気脳体	0	1 (20.0%)	1 (2.7%)
Post procedural inflammation	処置後炎症	0	1 (20.0%)	1 (2.7%)
Procedural hypertension	処置による高血圧	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=32 (100%)	Darbepoetin N=5 (100%)	Total N=37 (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	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Procedural pain	処置による疼痛	0	1 (20.0%)	1 (2.7%)
Radius fracture	橈骨骨折	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Skull fractured base	頭蓋底骨折	0	1 (20.0%)	1 (2.7%)
Thermal burn	熱傷	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Investigations	臨床検査	2 (6.3%)	0	2 (5.4%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=32 (100%)	Darbepoetin N=5 (100%)	Total N=37 (100%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	8 (25.0%)	1 (20.0%)	9 (24.3%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (3.1%)	1 (20.0%)	2 (5.4%)
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	2 (6.3%)	0	2 (5.4%)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	1 (3.1%)	1 (20.0%)	2 (5.4%)
Decreased appetite	食欲減退	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Dehydration	脱水	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Fluid retention	体液貯留	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Hyperglycaemia	高血糖	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Hyperlipidaemia	高脂血症	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	7 (21.9%)	3 (60.0%)	10 (27.0%)
Arthralgia	関節痛	3 (9.4%)	0	3 (8.1%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=32 (100%)	Darbepoetin N=5 (100%)	Total N=37 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (cont'd)	筋骨格系および結合組織障害			
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2 (6.3%)	1 (20.0%)	3 (8.1%)
Muscle spasms	筋痙縮	2 (6.3%)	0	2 (5.4%)
Back pain	背部痛	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Bursitis	滑液包炎	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	1 (20.0%)	1 (2.7%)
Myosclerosis	筋硬化症	0	1 (20.0%)	1 (2.7%)
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	0	1 (20.0%)	1 (2.7%)
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 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	5 (15.6%)	3 (60.0%)	8 (21.6%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=32 (100%)	Darbepoetin N=5 (100%)	Total N=37 (100%)
Nervous system disorders (cont'd)	神経系障害			
Dizziness	浮動性めまい	2 (6.3%)	1 (20.0%)	3 (8.1%)
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	1 (3.1%)	1 (20.0%)	2 (5.4%)
Headache	頭痛	1 (3.1%)	1 (20.0%)	2 (5.4%)
Balance disorder	平衡障害	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Hypoglycaemic unconsciousness	低血糖性意識消失	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (3.1%)	1 (20.0%)	2 (5.4%)
Neurosis	神経症	1 (3.1%)	1 (20.0%)	2 (5.4%)
Depression	うつ病	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	13 (40.6%)	2 (40.0%)	15 (40.5%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	10 (31.3%)	2 (40.0%)	12 (32.4%)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Pollakiuria	頻尿	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=32 (100%)	Darbepoetin N=5 (100%)	Total N=37 (100%)
Renal and urinary disorders (cont'd)	腎および尿路障害			
Renal failure	腎不全	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (9.4%)	2 (40.0%)	5 (13.5%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (3.1%)	1 (20.0%)	2 (5.4%)
Asthma	喘息	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Dysphonia	発声障害	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Pleural effusion	胸水	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	1 (20.0%)	1 (2.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	7 (21.9%)	2 (40.0%)	9 (24.3%)
Pruritus	そう痒症	2 (6.3%)	1 (20.0%)	3 (8.1%)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (3.1%)	1 (20.0%)	2 (5.4%)
Eczema	湿疹	1 (3.1%)	1 (20.0%)	2 (5.4%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=32 (100%)	Darbepoetin N=5 (100%)	Total N=37 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders (cont'd)	皮膚および皮下組織障害			
Asteatosis	皮脂欠乏症	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Blister	水疱	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Dermatitis	皮膚炎	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Psoriasis	乾癬	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	6 (18.8%)	2 (40.0%)	8 (21.6%)
Dialysis device insertion	透析機器挿入	4 (12.5%)	1 (20.0%)	5 (13.5%)
Arteriovenous shunt operation	動静脈シャント手術	1 (3.1%)	1 (20.0%)	2 (5.4%)
Cataract operation	白内障手術	1 (3.1%)	1 (20.0%)	2 (5.4%)
Peritoneal dialysis	腹膜透析	2 (6.3%)	0	2 (5.4%)
Dry skin prophylaxis	皮膚乾燥予防	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=32 (100%)	Darbepoetin N=5 (100%)	Total N=37 (100%)
Surgical and medical procedures (cont'd)	外科および内科処置			
Tendon sheath incision	腱鞘切開	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Vascular disorders	血管障害	3 (9.4%)	2 (40.0%)	5 (13.5%)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Blood pressure inadequately controlled	コントロール不良の血圧	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Hot flush	ほてり	0	1 (20.0%)	1 (2.7%)
Hypertension	高血圧	0	1 (20.0%)	1 (2.7%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)

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: 5.3.5.1.5 PH-39317/Table J14.3.1/7

付表 2.7.6.30.a.1-9 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF 及び HbSS の併合集団、日本人集団）

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=32 (100%)	Darbepoetin N=5 (100%)	Total N=37 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		2 (6.3%)	0	2 (5.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Melaena	メレナ	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Investigations	臨床検査	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)

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: 5.3.5.1.5 PH-39317/Table J14.3.1/12

付表 2.7.6.30.a.1-10 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF 及び HbSS の併合集団、日本人集団）

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=32 (100%)	Darbepoetin N=5 (100%)	Total N=37 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		12 (37.5%)	4 (80.0%)	16 (43.2%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Cardiac failure	心不全	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Eye disorders	眼障害	0	1 (20.0%)	1 (2.7%)
Cataract	白内障	0	1 (20.0%)	1 (2.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Melaena	メレナ	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (6.3%)	0	2 (5.4%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=32 (100%)	Darbepoetin N=5 (100%)	Total N=37 (100%)
Infections and infestations (cont'd)	感染症および寄生虫症			
Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Pneumonia	肺炎	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (20.0%)	1 (2.7%)
Brain contusion	脳挫傷	0	1 (20.0%)	1 (2.7%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (20.0%)	1 (2.7%)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	0	1 (20.0%)	1 (2.7%)

System Organ Class Preferred Term		BAY 85-3934 Combined N=32 (100%)	Darbepoetin N=5 (100%)	Total N=37 (100%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	10 (31.3%)	2 (40.0%)	12 (32.4%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	8 (25.0%)	2 (40.0%)	10 (27.0%)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Renal failure	腎不全	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)
Pleural effusion	胸水	1 (3.1%)	0	1 (2.7%)

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: 5.3.5.1.5 PH-39317/Table J14.3.1/16

2.7.6.31 【国内試験】赤血球造血刺激因子製剤治療を受けていない腎性貧血を合併した保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 19349（報告書番号 PH-40448、PH-41089）

参照項目：5.3.5.1.6 PH-40448、5.3.5.1.9 PH-41089

2.7.6.31.1 試験計画の概要

試験の標題：

赤血球造血刺激因子製剤治療を受けていない腎性貧血を合併した保存期慢性腎臓病患者を対象とした、経口モリデュスタットの有効性及び安全性をダルベポエチン アルファと比較検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較、非劣性検証、第Ⅲ相試験

実施医療機関：61 施設（日本）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日： 2017 年 12 月 12 日

最後の被験者の 36 週完了日： 2019 年 5 月 17 日

（36 週解析のデータカットオフ日）

最後の被験者の完了日： 2019 年 10 月 11 日

開発のフェーズ：第Ⅲ相

目的：

主要目的

腎性貧血を合併した赤血球造血刺激因子製剤（ESA）治療を受けていない保存期慢性腎臓病（CKD）患者に対してモリデュスタットを 36 週間投与した際の、評価期間における平均ヘモグロビン（Hb）値が目標 Hb 値（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）に含まれていること、及び評価期間の平均 Hb 値のベースラインからの変化量におけるダルベポエチン アルファに対する非劣性を検証し、モリデュスタットの有効性を示す。

副次目的

- モリデュスタットの 52 週間投与における安全性及び忍容性をダルベポエチン アルファと比較し評価する。
- モリデュスタットの 52 週間投与における薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を評価する。

試験方法：

本試験は、腎性貧血を合併した保存期 CKD 患者を対象とし、モリデュスタットの有効性（貧血改善・改善維持効果）及び安全性をダルベポエチン アルファと比較検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較、非劣性検証、第Ⅲ相試験である。

腎性貧血と診断され現在 ESA 治療を受けていない保存期 CKD 患者（Hb 値 8.0g/dL 以上 11.0g/dL 未満）にモリデュスタット又はダルベポエチン アルファを投与し、Hb 値を目標範囲内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）に改善し維持するようモリデュスタット又はダルベポエチン アルファの用量を調節した。

最長 12 週間のスクリーニング期間に、被験者の適格性を評価した。適格と判断された被験者を 1:1 の比で 2 つの投与群（モリデュスタット又はダルベポエチン アルファ）のいずれかに無作為割付けした。無作為割付けの層別因子は、スクリーニング期間中の最後の 2 回の Hb 値の平均値（9g/dL 未満、9g/dL 以上）及び血栓塞栓症（心筋梗塞、肺血栓塞栓症、出血性脳卒中を除く脳卒中、及び急性下肢虚血）の既往の有無とした。

治験薬初回投与日（第 1 日）をベースライン来院（第 0 週、来院 1）とし、治験薬投与終了（EOT）来院の前日を最終投与日とする 52 週間を治験薬投与期間とした。モリデュスタット群の用量調節来院は 4 週ごととした。ダルベポエチン群の用量調節来院は 2 週又は 4 週ごととしたが、初回投与（第 0 週）から第 2 週（来院 2）までは開始用量を維持した。両群とも、第 4 週（来院 3）では、治験薬投与開始後の急激な Hb 値の変動を抑えるための用量調節を行った。モリデュスタット群の第 8 週（来

院 4）から 4 週ごとの用量調節来院、及びダルベポエチン群の第 6 週以降の 2 週又は 4 週ごとの用量調節来院では、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、各被験者の Hb 値に基づいてモリデュスタット又はダルベポエチン アルファの用量が決定され、音声／Web 応答システム（IxRS）を介して治験責任（分担）医師に指示された。調節した用量はモリデュスタットは来院日の翌日から開始、ダルベポエチン アルファは来院日当日に投与することとした。試験期間を通して（規定及び規定外来院）、すべての被験者に対して中央検査機関及び治験実施医療機関での Hb 測定を実施した。治験実施医療機関で測定した Hb 値を、用量調節の決定及び安全性の確認のために用い、中央検査機関で測定した規定来院時の Hb 値を有効性評価のために用いた。

投与 30 週目開始日〔第 30 週（来院 10）までの 1 週間の開始日〕から投与 36 週目最終日〔第 36 週（来院 13）〕までを有効性の評価期間とした。評価期間中の規定来院日を、第 30、32、34 及び 36 週（来院 10、11、12 及び 13）とした。

評価期間の後、治験薬の投与は EOT 来院（第 52 週）の前日まで続き、EOT 来院〔治験薬の投与を中止した場合は、治験薬投与中止時来院（PDV）〕後から追跡調査終了（EOF）来院までの 4 週間を追跡調査期間とした。追跡調査期間中（EOT 来院で予定されたすべての評価の後）、治験薬を一定期間休薬した後（モリデュスタットの場合は最終投与から 48 時間以降、ダルベポエチン アルファの場合は添付文書の記載に従い最終投与から 2 週間又は 4 週間以降）に、治験責任（分担）医師の裁量によって市販の ESA による治療を開始できることとした。

試験デザインを図 2.7.6.31-1 に示す。試験スケジュールは 5.3.5.1.6 PH-40448/Table 7-6 を参照。

被験薬：

モリデュスタット 5mg 錠、12.5mg 錠、25mg 錠及び 50mg 錠

用法・用量：

モリデュスタットを 1 日 1 回経口投与（モリデュスタット群）

開始用量は、1 日 1 回 25mg とした。

用量調節来院（原則として 4 週ごと）で IxRS を介して用量調節を行った。用量調節は、各被験者の Hb 値（治験実施医療機関測定）に基づいて行った。調節後の用量は、1 日 1 回 5、12.5、25、50、75、100、150 又は 200mg とした。

段階	用量	5mg 錠	12.5mg 錠	25mg 錠	50mg 錠
1	5mg	×1	-	-	-
2	12.5mg	-	×1	-	-
3	25mg	-	-	×1	-
4	50mg	-	-	×2	-
5	75mg	-	-	×3	-
6	100mg	-	-	-	×2
7	150mg	-	-	-	×3
8	200mg	-	-	-	×4

第 4 週（来院 3）の用量調節基準を表 2.7.6.31-1 に、第 8 週（来院 4）から 4 週ごとの用量調節来院における用量調節基準を表 2.7.6.31-2 に、治験薬投与期間中の Hb 値の過剰上昇に関する特別な注意事項を表 2.7.6.31-3 に示す。なお、有害事象のために治験薬の投与を中断した場合には、中断前に投与していた用量でモリデュスタットの投与を再開することとした。

投与期間：

52 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 アルファを 2 週又は 4 週に 1 回皮下投与（ダルベポエチン群）

開始用量は、2 週に 1 回 30μg とした。初回投与から第 2 週までは開始用量を維持した。

用量調節来院（2 週又は 4 週ごと）で IxRS を介して用量調節を行った。用量調節は、各被験者の Hb 値（治験実施医療機関測定）に基づいて行った。調節後の用量は、2 週又は 4 週ごとに 1 回 15、30、60、90、120 又は 180μg とした。

段階	用量	15μg プラシリンジ	30μg プラシリンジ	60μg プラシリンジ	120μg プラシリンジ	180μg プラシリンジ
1	15μg	×1	-	-	-	-
2	30μg	-	×1	-	-	-
3	60μg	-	-	×1	-	-
4	90μg	-	×1	×1	-	-
5	120μg	-	-	-	×1	-
6	180μg	-	-	-	-	×1

ダルベポエチン アルファの投与間隔は、要件を満たした場合、規定された用量調節来院で変更可能とした。

第 4 週（来院 3）の用量調節基準を表 2.7.6.31-1 に、第 6 週以降の 2 週又は 4 週ごとの用量調節来院における用量調節基準を表 2.7.6.31-2 に、治験薬投与期間中の Hb 値の過剰上昇に関する特別な注意事項を表 2.7.6.31-3 に、ダルベポエチン アルファの投与間隔の変更要件を表 2.7.6.31-4 に示す。なお、有害事象のために治験薬の投与を中断した場合には、中断前に投与していた用量でダルベポエチン アルファの投与を再開することとした。

投与期間：

52 週間

選択・除外基準：

主な選択基準

- 推算糸球体ろ過量（eGFR）が 60mL/min/1.73m^2 未満（CKD ステージ 3 から 5）のもの
- スクリーニング時の体重が 40kg 超、160kg 以下のもの
- スクリーニング時に 20 歳以上の男女
- 保存期のもの、及び本治験期間中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、又は低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（HIF-PH）阻害薬の投与を受けていないもの
- スクリーニング時の最後の 2 回に測定された Hb 値（中央検査機関測定）の平均が 8.0g/dL 以上 11.0g/dL 未満（2 日以上の間隔をあけて 2 回の測定を行い、かつ差が 1.2g/dL 未満であること）で、スクリーニング時の最後の Hb 測定が無作為割付け前 14 日以内のもの
- スクリーニング時のフェリチン値が 50ng/mL 以上のもの
- スクリーニング時の血清葉酸値及び血清ビタミン B12 が基準値下限を超えるもの

主な除外基準

- 重大な活動性出血に至る疾患を有するもの
- 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又は現病歴があるもの
- ヘモジデローシス、又はヘモクロマトーシスの既往又は現病歴があるもの
- 遺伝性異常ヘモグロビン症（鎌状赤血球症、β-サラセミア、重症型サラセミアなど）の既往又は現病歴があるもの
- スクリーニング時に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、侵襲性の治療（眼内注射又はレーザー光凝固術）を必要とする増殖性の脈絡膜、又は網膜疾患を有するもの

- 関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患などの慢性炎症性疾患が貧血の主な原因と判断されるもの
- 癌の既往又は現病歴があるもの。ただし子宮頸部上皮内癌、治療後の基底細胞癌、表在性膀胱腫瘍（Ta、Tis 及び T1）、及び無作為割付け前 3 年超経過した治癒的癌を除く
- 臓器移植を受けたもの、又は臓器移植を予定しているもの（待機リストに載っているが、具体的な予定がない場合は除外の対象とはならない）
- 無作為割付け前 8 週間以内に貧血に対する赤血球輸血を受けたもの
- 無作為割付け前 7 日以内に強力な 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 週間以内に免疫抑制療法又は骨髄抑制療法を受けたもの
- 無作為割付け前 8 週間以内にタンパク同化ホルモン、テストステロンエナント酸エステル又はメピチオスタンの投与を受けたもの
- 無作為割付け前 6 ヵ月以内に心（脳）血管イベント（例：不安定狭心症、心筋梗塞、脳卒中、肺血栓塞栓症、急性下肢虚血）の既往歴があるもの
- 無作為割付け時に持続性でコントロール不良の高血圧（収縮期血圧 180mmHg 以上又は拡張期血圧 110mmHg 以上）、又は低血圧（収縮期血圧 90mmHg 未満）のもの
- ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類クラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全を有するもの
- スクリーニング時に重度の肝障害〔アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限の 3 倍超、総ビリルビン値が 2mg/dL 超、又は Child-Pugh 分類 B 又は C〕のもの
- 過去にモリデュスタットの投与を受けたことがあるもの

有効性の評価項目：

主要評価項目

- 評価期間中〔第 30、32、34 及び 36 週（来院 10、11、12 及び 13）〕の平均 Hb 値
- 評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量

副次評価項目

- レスポンダー割合

  レスポンダー割合は解析対象集団中のレスポンダーの割合とする。以下の 3 つの基準をすべて満たす被験者をレスポンダーと定義する。

  1. 評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内である（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）
  2. 評価期間中の 50%以上の Hb 値が目標 Hb 値内にある（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）
  3. 評価期間の終了までに緊急治療を受けていない

     本試験における緊急治療の定義は以下のとおり。
     - 腎疾患による貧血に対する赤血球輸血（その他の輸血、例えば処置による輸血や急性出血に対する輸血などは緊急治療とはみなさない）
     - 治験薬の薬効不足と治験責任（分担）医師が判断し開始する ESA の投与は緊急治療として取り扱う。
- レスポンダーの各基準を満たす被験者の割合
- 第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度（g/dL/週）
- 第 4 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度（g/dL/週）
- 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値の下限以上を少なくとも 1 回達成した被験者の累積割合

- Hb 値及びベースラインからの変化量（各来院時の測定値及び評価期間中の平均値）
- 評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（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）
- 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合
- 各来院間隔の Hb 値の上昇速度が、少なくとも 1 つの来院間隔で 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合〔2 つの測定間の変化量（g/dL）／2 つの来院間隔（週）により算出〕

その他の評価項目

- 各来院間隔の Hb 値の上昇速度（g/dL/週）
- ベースラインから第 8 週の Hb 値の上昇速度（g/dL/週）
- 評価期間及び治験薬投与期間の各期間中に Hb 値が目標 Hb 値内であった日数の割合〔目標 Hb 値内であった日数／期間の日数×100（%）により算出〕
- 評価期間及び治験薬投与期間の各期間中に目標 Hb 値内であった Hb 値のデータ数の割合〔目標 Hb 値内であったデータ数／期間中のデータ総数×100（%）により算出〕
- 赤血球輸血、ESA 投与、又は HIF-PH 阻害薬投与（主たる処方理由を問わない）を少なくとも 1 回受けた被験者の割合
- 各来院時の Hb 値が 13.0g/dL 以上又は 8.0g/dL 未満に該当する被験者の割合

薬物動態及び薬力学的作用の評価項目：

薬物動態

モリデュスタットの血漿中濃度

薬力学的作用

エリスロポエチン（EPO）の血清中濃度

安全性の評価項目：

重篤な有害事象を含む有害事象、中央判定委員が判定した有害事象〔転帰が死亡となった有害事象、心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中（虚血性、出血性及び分類不能）及び一過性脳虚血発作、肺血栓塞栓症、並びに急性下肢虚血〕、バイタルサイン（脈拍数及び血圧）、12 誘導心電図、眼科検査（眼科医による眼底検査、前眼部検査及び眼圧測定）、臨床検査値〔血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学検査、電解質検査、HbA1c、副甲状腺ホルモン（PTH）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）〕

探索的評価項目：

末期腎不全への移行（eGFR＜15mL/min/1.73m^2、維持透析への移行）、腎機能に関するパラメータ〔シスタチン C、血清クレアチニン、eGFR 及び尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）〕、鉄代謝に関するパラメータ〔総鉄結合能（TIBC）、不飽和鉄結合能（UIBC）、トランスフェリン飽和度、ヘプシジン、鉄、フェリチン〕、EuroQol Five Dimension five-level（EQ-5D-5L）、Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication（TSQM）、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）

被験者数：

目標被験者数：

無作為割付け例として 150 例（1 群当たり 75 例）

設定根拠：

被験者数の計算において、モリデュスタット群とダルベポエチン群の割付け比は 1:1 とした。モリデュスタットの長期安全性の評価に十分なデータを得ることができるよう被験者数を設定すると、中止・脱落率を約 25%として、割付け例 150 例（1 群当たり 75 例）が必要となる。

モリデュスタット群に 75 例が割付けられた場合、評価期間中の平均 Hb 値の点推定値及び両側 95%信頼区間（1 標本 t 統計量を用いる）が目標 Hb 値に含まれることを示す検出力は 90%以上である（標準偏差を 1.0～1.3g/dL と仮定）。評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量については、モリデュスタットとダルベポエチン アルファの群間差を 0g/dL、共通の標準偏差を 1.0～1.3g/dL と

仮定した場合のモリデュスタットのダルベポエチン アルファに対する非劣性を、非劣性マージン 1.0g/dL、t 検定を用いた有意水準片側 2.5%で検証するために必要な解析対象例数は 46～74 例（1 群当たり 23～37 例）と算出された。有効性評価項目の解析は逐次的に実施されるため、検定の多重性による第 1 種の過誤の調整は不要である。

解析方法：

解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：無作為割付けされ、少なくとも 1 つのベースラインの Hb 値がある（すなわち、治験薬の初回投与前の Hb 値が少なくとも 1 つある）すべての被験者
- 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：FAS のうち、第 30、32、34 及び 36 週（来院 10、11、12 又は 13）において少なくとも 2 つの Hb 値（中央検査機関測定値）があり、かつ有効性に影響を与える可能性のある重要な逸脱のないすべての被験者〔なお、有効性の評価期間の規定来院日は第 30～36 週（来院 10～13）であり、第 36 週（来院 13）より後の逸脱は PPS の採否に考慮しなかった〕
- 安全性解析対象集団（SAF）：無作為割付けされた被験者のうち、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けたすべての被験者
- PK 解析対象集団（PKS）：無作為割付けされた被験者のうち、少なくとも 1 回のモリデュスタットの投与を受けた被験者で、モリデュスタット投与開始後に少なくとも 1 つの評価可能な PK の測定値があり、かつ PK に影響を与える可能性のある重要な逸脱のないすべての被験者
- PD 解析対象集団（PDS）：無作為割付けされた被験者のうち、少なくとも 1 つの評価可能な EPO 濃度の測定値があり、かつ EPO 濃度に影響を与える可能性のある重要な逸脱のないすべての被験者

FAS は割付けられた投与群に基づいて解析し、PPS 及び SAF は実際に投与された投与群に基づいて解析した。

すべての変数について、適切な方法により記述的に要約した。すなわち、カテゴリカル変数については頻度表、連続変数については要約統計量〔平均、標準偏差（SD）、最小値、中央値、最大値〕を用いて示した。なお、原則として、有効性の解析に使用する Hb 値は中央検査機関測定値とし、治験実施医療機関測定値は安全性解析に使用した。有効性解析において中央検査機関測定値が欠測のため治験実施医療機関測定値で補完する場合については事前に規定した。主要評価項目「評価期間中の平均 Hb 値」及び副次評価項目「レスポンダー割合」に関する補完規定を以下に示す。有効性データの取扱いの詳細は 5.3.5.1.6 PH-40448/Section 7.6.4.1 を参照。

- 「評価期間中の平均 Hb 値」に関する補完規定：

  評価期間中の規定来院日の評価可能な中央検査機関測定値が 2 つ未満の場合、データがない各規定来院日についてデータが得られるまで、次の順に治験薬投与開始後の Hb 値を用いて補完する。（1）当該来院日の治験実施医療機関測定値、（2）当該来院日以前 1 週間以内に測定された規定外の中央検査機関測定値のうち直近の測定値、（3）当該来院日以前 1 週間以内に測定された規定外の治験実施医療機関測定値のうち直近の測定値。

  ただし、第 36 週までに緊急治療が実施された場合は緊急治療直前の測定値（検査機関を問わない）のみを用いる。

  なお、PDV を直前の来院の次の規定来院として取り扱うため、評価期間中の規定来院の 1 つとして PDV のデータが使用されることがある。

  上記の適用後も利用可能なデータがない場合は、治験薬投与開始後に測定された最後の Hb 値を使用する。この場合でも利用可能なデータがない被験者については、最悪値補完の考え方により、起こり得る最悪値である 8.0g/dL を使用する。
- 「レスポンダー割合」に関する補完規定：

  レスポンダーの基準 1 及び 2 について、評価期間中の 4 回の規定来院日で得られた評価可能な中央検査機関測定値が 2 つ未満の場合、「評価期間中の平均 Hb 値」に関する補完規定に記載した方法で補完する。

なお、補完後も利用可能な評価期間中の Hb 値が 1 つのみであった場合には、定義に従い、レスポンダーの基準 1 及び 2 のいずれも満たさず、非レスポンダーとして取り扱う。

ベースラインの Hb 値は、スクリーニング期間の最後の 2 回、及びベースライン来院（第 0 週）の Hb 値の平均値とし（すべて中央検査機関測定）、中央検査機関測定値がない場合は治験薬初回投与前の治験実施医療機関測定値を用いることとした。ほかの変数のベースライン値は、治験薬の投与開始前の最後の値とした。有効性の解析では、赤血球輸血、ESA 投与、又は HIF-PH 阻害薬投与（主たる処方理由を問わない）を受けた後に測定された Hb 値を使用しないこととした（感度解析として、これらの後に測定された Hb 値を評価に含んだ解析も実施した）。

有効性の解析

有効性の主たる解析対象集団は FAS とした。PPS は感度解析に用いた。

有効性の主要解析として、以下の 2 つの仮説の検証を逐次的に行った。いずれも検証された場合に本試験の主要目的が達成されたものとすることとした。

（1）モリデュスタット群の評価期間における平均 Hb 値は目標 Hb 値内に含まれている

モリデュスタット群の評価期間の平均 Hb 値について、平均値及びその両側 95%信頼区間を、1 標本 t 統計量を用いて算出した。両側 95%信頼区間の下限が目標 Hb 値の下限以上（11.0g/dL 以上）かつ信頼区間の上限が目標 Hb 値の上限未満（13.0g/dL 未満）のとき、モリデュスタットが投与された被験者の評価期間中の Hb 値は目標 Hb 値内にあると判断することとした。

この（1）が検証された場合に、次に示す（2）の解析を実施することとした。

（2）モリデュスタットはダルベポエチン アルファに対して非劣性である

評価期間の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）及びその両側 95%信頼区間を、投与群及び血栓塞栓症（心筋梗塞、肺血栓塞栓症、出血性脳卒中を除く脳卒中、及び急性下肢虚血）の既往の有無を固定効果、ベースライン Hb 値を共変量とした共分散分析モデル（ANCOVA）を用いて推定した。非劣性マージンを 1.0g/dL とし、群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の両側 95%信頼区間の下限が－1.0g/dL を超える場合、モリデュスタットのダルベポエチン アルファに対する非劣性が検証されたと判断することとした。

副次評価項目及びその他の評価項目のすべての変数について、要約統計量を用いて要約した。

レスポンダー割合については、点推定値及びその両側 95%信頼区間を Clopper-Pearson の方法により算出した。また、群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の点推定値及びその両側 95%信頼区間を記述的目的で算出した。群間差の両側 95%信頼区間は、血栓塞栓症（心筋梗塞、肺血栓塞栓症、出血性脳卒中を除く脳卒中、及び急性下肢虚血）の既往の有無、及びベースライン Hb 値分類（9g/dL 未満、9g/dL 以上）で層別化した Mantel-Haenszel 型の重みを用いて推定した。

なお、第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度（g/dL/週）及び第 4 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度に関しては平均値及びその両側 95%信頼区間を、1 変量 t 統計量を用いて推定した。

安全性の解析

安全性の解析には SAF を用いた。各被験者の同意書への署名時点から追跡調査期間の終了までに発現したすべての有害事象を収集し、このうち、治験薬投与開始後に発現した有害事象を「治験薬投与後の有害事象」、治験薬投与開始から EOT 来院の 3 日後までに発現した有害事象を「治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）」と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 22.0 を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語別に集計した。有害事象の重症度は軽度、中等度及び高度の 3 段階で評価した。有害事象と治験薬との因果関係は、治験責任（分担）医師の判断により「関連あり」又は「関連なし」で評価した。

治験実施計画書に「特に注目すべき有害事象」として、転帰が死亡となった有害事象、心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中（虚血性、出血性及び分類不能）及び一過性脳虚血発作、肺血栓塞栓症、並びに急性下肢虚血を規定した。治験責任（分担）医師から報告された「特に注目すべき有害事象」は、独立した医学専門家である中央判定委員により、中央判定マニュアルに従ってそれぞれの臨床イベントの診断基準に合致するか判定し、該当する事象を「中央判定委員が判定した有害事象」と定義した。中央判定委員が判定した有害事象のうち、心血管死、原因不明の死亡、心筋梗塞、不安定狭心症、虚

血性脳卒中（虚血性脳卒中、又は梗塞後の出血性変化を伴う虚血性脳卒中）、肺血栓塞栓症、及び急性下肢虚血を「主要心血管イベント（MACE）」と定義した。

臨床検査値の連続変数について測定値及びベースラインからの変化量の来院ごとの要約統計量を算出した。また、治験薬投与下で認められた基準範囲外の臨床検査値の発現割合を算出した。バイタルサイン及びベースラインからの変化量について、来院ごとに要約統計量を用いて要約した。心電図の異常について発現割合を算出した。また、心電図の計量パラメータについては測定値及びベースラインからの変化量を来院ごとに要約した。眼科検査については、各項目（眼科医による眼底検査、前眼部検査及び眼圧測定）を来院ごとに要約した。

<u>薬物動態及び薬力学的作用の解析</u>

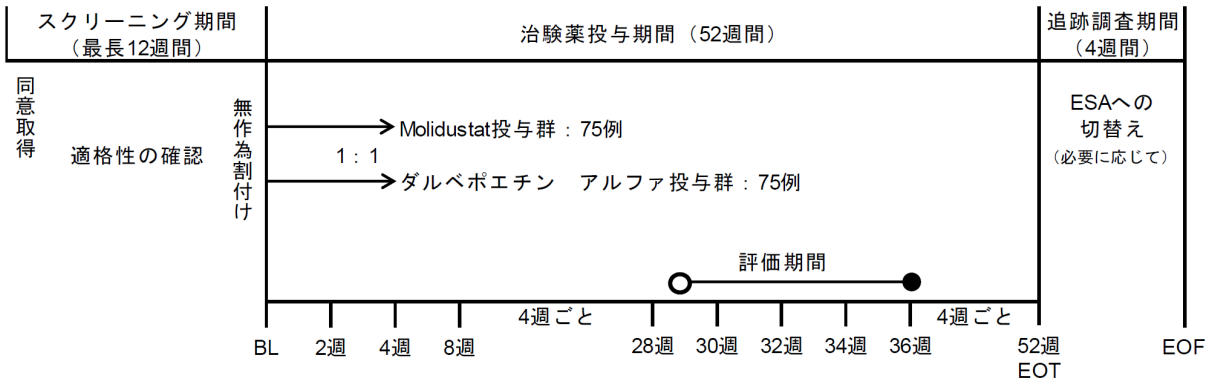
薬物動態及び薬力学的作用の評価項目の解析にはそれぞれ PKS 及び PDS を用いた。血漿中モリデュスタット濃度及び血清中 EPO 濃度の測定時点ごとの要約統計量を算出した。

母集団 PK 及び PK／PD 解析の結果は，治験総括報告書とは別に報告することとした。

<u>探索的評価項目の解析</u>

探索的評価項目の解析には SAF を用いた。結果は記述的に要約した。

2.7.6.31 には、本試験の 36 週解析及び最終解析（52 週投与終了後）における結果を示す。



BL：ベースライン、EOT：治験薬投与終了、EOF：追跡調査終了、ESA：赤血球造血刺激因子製剤

図 2.7.6.31-1　試験デザイン

表 2.7.6.31-1　第 4 週（来院 3）の用量調節基準

投与開始から 4 週間あたりの Hb 値の上昇	Hb 値	
0.5g/dL 未満	10.5g/dL 未満	1 段階増量する
	10.5g/dL 以上	同じ用量を維持する
0.5g/dL 以上 1.0g/dL 未満	すべての値	
1.0g/dL 以上 2.0g/dL 以下	11.0g/dL 以下	
	11.0g/dL 超	1 段階減量する
2.0g/dL 超	すべての値	

ベースライン来院（第 0 週、来院 1）から第 4 週（来院 3）までの間に、Hb 値の過剰上昇によって治験薬（モリデュスタット又はダルベポエチン アルファ）の用量が変更されていた場合は、第 4 週（来院 3）では、本表に従った用量調節は行わず、用量は維持する。ただし、第 4 週（来院 3）で Hb 値の過剰上昇が新たに認められた場合は、用量を 1 段階減量する。

表 2.7.6.31-2 用量調節来院におけるモリデュスタット〔第 8 週（来院 4）から 4 週ごと〕及びダルベポエチン アルファ（第 6 週以降の 2 週又は 4 週ごと）の用量調節基準

Hb 値	
11.0g/dL 未満	1 段階増量する
11.0g/dL 以上 12.5g/dL 未満	同じ用量を維持する*
12.5g/dL 以上 13.0g/dL 未満	1 段階減量する
13.0g/dL 以上	次回規定来院日まで投与を中断する

* 治験責任（分担）医師は、血栓塞栓症（心筋梗塞、肺血栓塞栓症、出血性脳卒中を除く脳卒中、及び急性下肢虚血）の既往のある被験者に対しては、Hb 値が 12g/dL を超えた場合、モリデュスタット又はダルベポエチン アルファを 1 段階減量することができる。

モリデュスタットの用量が 1 日 1 回 5mg で、更なる減量が必要となった場合、モリデュスタットの投与を中断する。また、ダルベポエチン アルファの用量が 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回 15μg 皮下投与で、更なる減量が必要となった場合、ダルベポエチン アルファの投与を中断する。この中断をした場合、次回以降の用量調節来院日で Hb を測定し、治験実施医療機関で測定した Hb 値が 11.0g/dL 未満に低下すれば、中断前に投与していた用量でモリデュスタット又はダルベポエチン アルファの投与を再開する。

治験実施医療機関で測定した Hb 値が 13.0g/dL 以上となり、投与を中断した場合、次回以降の規定来院日で Hb を測定し、治験実施医療機関で測定した Hb 値が 12.5g/dL 未満に低下すれば、中断前に投与していた用量より 1 段階減量した用量から、モリデュスタット又はダルベポエチン アルファの投与を再開する。ただし、中断時のモリデュスタットの用量が 1 日 1 回 5mg であった場合、及び中断時のダルベポエチン アルファの用量が 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回 15μg 皮下投与であった場合は、中断前に投与していた用量でモリデュスタット又はダルベポエチン アルファの投与を再開する。

表 2.7.6.31-3 治験薬投与期間中の Hb 値の過剰上昇に関する特別な注意事項

治験薬投与期間中の Hb 値の過剰上昇	
2 週間で 1.0g/dL 超の上昇速度 又は 4 週間で 2.0g/dL 超の上昇速度	1 段階減量する

治験実施医療機関で測定した Hb 値の過剰上昇が認められた場合、IxRS の指示に基づきモリデュスタット又はダルベポエチン アルファの用量を 1 段階減量する。モリデュスタットの用量が 1 日 1 回 5mg であった場合、モリデュスタットの投与を中断する。また、ダルベポエチン アルファの用量が 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回 15μg であった場合、ダルベポエチン アルファの投与を中断する。この中断をした場合、次回以降の規定来院日で Hb を測定し、治験実施医療機関で測定した Hb 値が低下し始めれば、治験責任（分担）医師の判断に従って、中断前に投与していた用量でモリデュスタット又はダルベポエチン アルファの投与を再開する。

表 2.7.6.31-4 ダルベポエチン アルファの投与間隔の変更要件

[2 週に 1 回投与から 4 週に 1 回投与への変更要件]

以下の要件をすべて満たす

- 最新の治験実施医療機関で測定した Hb 値が 11.5g/dL 以上、12.5g/dL 未満である
- 直近の連続した 2 回（すなわち 4 週間）以上の用量が同じである
- ダルベポエチン アルファの 2 週間ごとの投与量が 90μg 以下である

変更前 2 週間の総投与量		変更後の開始用量
30μg	⇒	4 週に 1 回 60μg
60μg	⇒	4 週に 1 回 120μg
90μg	⇒	4 週に 1 回 180μg
120μg	⇒	投与間隔の変更はできない
180μg	⇒	投与間隔の変更はできない

[4 週に 1 回投与から 2 週に 1 回投与への変更要件]

以下の要件を満たす

- 4 週に 1 回 180μg 投与していても直近の Hb 値が 11.0g/dL 未満である

変更前の用量		変更後の開始用量
4 週に 1 回 180μg	⇒	2 週に 1 回 120μg

ダルベポエチン アルファの投与間隔は、要件を満たした場合、規定された用量調節来院〔第 8 週（来院 4）から 4 週ごとのモリデュスタットの用量調節来院と同じタイミング〕で変更できる。

2.7.6.31.2 成績

2.7.6.31.2.1 試験対象集団

2.7.6.31.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.31-5 に示す。

日本人被験者 213 例が本試験に組入れられた。このうち 162 例がモリデュスタット群（82 例）又はダルベポエチン群（80 例）に無作為割付けされ、ダルベポエチン群の 1 例（1.3%）を除く 161 例（モリデュスタット群 82 例及びダルベポエチン群 79 例）が治験薬の投与を受けた。無作為割付けされた被験者のうち、第 36 週までの治験薬投与を完了した被験者は、モリデュスタット群 63 例（76.8%）及びダルベポエチン群 72 例（90.0%）であり、治験薬を投与されたが第 36 週までの治験薬投与を完了しなかった被験者は、モリデュスタット群 19 例（23.2%）及びダルベポエチン群 7 例（8.8%）であった。

スクリーニング脱落した 51 例の脱落理由は、選択基準に合致せず又は除外基準に抵触が 47 例、被験者の同意撤回が 4 例であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.1.1/6）。

第 36 週までに治験薬投与を中止した 26 例の主な中止理由は、モリデュスタット群では有害事象 9 例（11.0%）、疾患進行（維持透析）5 例（6.1%）であり、ダルベポエチン群では疾患進行（維持透析）3 例（3.8%）であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.1.1/7）。

36 週解析のデータカットオフ時点で、追跡調査を中止したモリデュスタット群の 1 例（1.2%）の中止理由は死亡であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.1.1/8）。

表 2.7.6.31-5 被験者の内訳（36 週、組入れられた全被験者）

Disposition	Molidustat	Darbepoetin alfa	Total
Number of subjects			
Enrolled			213
Screening failures			51
Randomized	82 (100.0%)	80 (100.0%)	162 (100.0%)
Study drug never administered	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Treated	82 (100.0%)	79 (98.8%)	161 (99.4%)
Treated but did not complete treatment up to Week 36	19 (23.2%)	7 (8.8%)	26 (16.0%)
Completed treatment up to Week 36	63 (76.8%)	72 (90.0%)	135 (83.3%)
Did not complete Follow-up	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)

Source: 5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.1.1/5

2.7.6.31.2.1.2 解析対象集団

本試験に組入れられ、治験薬を無作為割付けされた 162 例（モリデュスタット群 82 例、ダルベポエチン群 80 例）の全例が FAS に採用され、161 例（82 例、79 例）が SAF に採用された。PKS には、モリデュスタット群に無作為割付けされ、モリデュスタットを投与された 82 例全例が採用された。PDS には治験薬を無作為割付けされた 162 例のうち、少なくとも 1 つの評価可能な EPO 濃度の測定値がある 82 例が採用された。PPS には 135 例〔83.3%； 62 例（75.6%）、73 例（91.3%）〕が採用された。PPS から除外された被験者（20 例、7 例）のほとんどが、治験薬の投与中止又はその他の理由により評価期間中に 2 つ以上の Hb 値が得られなかった被験者（18 例、6 例）であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.1.1/4）。

2.7.6.31.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

FAS における人口統計学的特性を付表 2.7.6.31.a.1-1 に、ベースラインの特性を付表 2.7.6.31.a.1-2 に示した。

FAS において、男性はモリデュスタット群 50／82 例（61.0%）及びダルベポエチン群 50／80 例（62.5%）であった。162 例全例がアジア人（日本人）であった。年齢の平均値はモリデュスタット群 72.1 歳及びダルベポエチン群 71.2 歳であり、65 歳以上は 80.5%（66 例）及び 77.5%（62 例）、75 歳以上は 45.1%（37 例）及び 41.3%（33 例）であった。体重の平均値はそれぞれ 61.10kg 及び 60.48kg、BMI の平均値は 24.00kg/m^2 及び 23.99kg/m^2 であった。

ベースラインにおける Hb 値（中央検査機関測定）の平均値は、モリデュスタット群 9.84g/dL 及びダルベポエチン群 10.00g/dL であり、ベースラインの Hb 値が 9g/dL 以上の被験者がそれぞれ 90.2%（74 例）及び 93.8%（75 例）を占めた。ベースラインの eGFR の平均値はモリデュスタット群 19.0mL/min/1.73m^2 及びダルベポエチン群 22.1mL/min/1.73m^2 であった。

血栓塞栓症（心筋梗塞、肺血栓塞栓症、出血性脳卒中を除く脳卒中、急性下肢虚血）の既往なしと報告された被験者の割合は 90.1%〔146 例；モリデュスタット群 74 例（90.2%）及びダルベポエチン群 72 例（90.0%）〕であった。

慢性腎臓病（CKD）の主な病因としては、糖尿病性腎症〔モリデュスタット群 34 例（41.5%）及びダルベポエチン群 22 例（27.5%）〕が最も多く、次いで腎硬化症〔モリデュスタット群 17 例（20.7%）及びダルベポエチン群 28 例（35.0%）〕であった。無作為割付けまでの CKD 罹患期間は FAS の被験者全体で 0.18～54.22 年であり、CKD 罹患期間の平均値（中央値）はモリデュスタット群 7.369 年（5.240 年）、ダルベポエチン群 8.564 年（4.851 年）であった。

SAF において、CKD 及び腎性貧血以外の主な病歴（基本語）としては、高血圧〔モリデュスタット群 78 例（95.1%）、ダルベポエチン群 72 例（91.1%）〕が最も多く、次いで高尿酸血症〔63 例（76.8%）、62 例（78.5%）〕、脂質異常症〔40 例（48.8%）、42 例（53.2%）〕、白内障〔42 例（51.2%）、36 例（45.6%）〕、及び腎硬化症〔26 例（31.7%）、37 例（46.8%）〕であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.1.3/1）。

SAF において、モリデュスタット群の 1 例を除く 160 例（99.4%）が前治療薬を使用していた。最もよく用いられた前治療薬〔Anatomical Therapeutic Chemical（ATC）分類〕は眼科用薬（160 例、99.4%）であり、次いで血管保護薬（32 例、19.9%）、口腔科用製剤（31 例、19.3%）、抗貧血製剤（30 例、18.6%）であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.1.4/1）。

2.7.6.31.2.2 有効性の結果

2.7.6.31.2.2.1 治験薬の投与状況

SAF における治験薬の服薬遵守率は高く、平均値はモリデュスタット群 95.92%及びダルベポエチン群 99.66%であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.1.5/4）。

2.7.6.31.2.2.2 主要評価項目

2.7.6.31.2.2.2.1 評価期間中の平均 Hb 値

FAS を対象に中央検査機関測定の Hb 値に基づき算出した評価期間中の平均 Hb 値を表 2.7.6.31-6 に示す。

モリデュスタット群の評価期間中の平均 Hb 値の平均値及びその両側 95%信頼区間（CI）は 11.28g/dL（両側 95%CI：11.07～11.50）であり、目標 Hb 値内であった。したがって、本試験の主要解析における 1 つ目の仮説「モリデュスタット群の評価期間における平均 Hb 値は目標 Hb 値内に含まれている」が検証された。

ダルベポエチン群の評価期間中の平均 Hb 値の平均値は 11.70g/dL（両側 95%CI：11.50～11.90）であった。

表 2.7.6.31-6 評価期間中の平均 Hb 値（g/dL）及びベースラインからの変化量（FAS）

Planned Treatment		Period	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI
Molidustat (N=82)	Value during period	Baseline	82	9.84	0.64	8.1	9.83	10.9	
		Evaluation period	82	11.28	0.98	8.2	11.40	14.1	11.07, 11.50
	Change from Baseline	Evaluation period	82	1.45	1.08	-2.0	1.51	4.5	1.21, 1.68
Darbepoetin alfa (N=80)	Value during period	Baseline	80	10.00	0.61	8.4	9.97	10.9	
		Evaluation period	80	11.70	0.90	8.0	11.83	13.5	11.50, 11.90
	Change from Baseline	Evaluation period	80	1.70	1.03	-2.3	1.75	3.5	1.47, 1.92

The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
95% CI: The two-sided 95% confidence intervals estimated using one-sample t-statistics.
Detail of 95% CI of value during evaluation period
Molidustat: 11.06911 – 11.5009
Darbepoetin alfa: 11.4959 – 11.8972
Source: 5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.1/1

感度解析として、PPS を対象に中央検査機関測定の Hb 値に基づき算出した評価期間中の平均 Hb 値の平均値は、モリデュスタット群で 11.56g/dL（両側 95%CI：11.35～11.76）であった。ダルベポエチン群では 11.87g/dL（11.74、12.00）であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.1/3）。

FAS を対象に治験実施医療機関測定の Hb 値に基づき算出した評価期間中の平均 Hb 値の平均値は、モリデュスタット群で 11.20g/dL（10.99～11.41）であった。ダルベポエチン群では 11.57g/dL（11.38～11.77）であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.1/5）。

2.7.6.31.2.2.2.2 評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量

FAS を対象に評価期間中の平均 Hb 値（中央検査機関測定）のベースラインからの変化量の群間差を表 2.7.6.31-7 に示す。

評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の点推定値は－0.38g/dL（両側 95%CI：－0.67～－0.08）であり、両側 95%CI の下限は非劣性マージンの－1.0g/dL を超えた（投与群及び血栓塞栓症の既往の有無を固定効果、ベースライン Hb 値を共変量とした ANCOVA）。したがって、本試験の主要解析における 2 つ目の仮説「モリデュスタットのダルベポエチン アルファに対する非劣性」が検証された。

以上、本試験の 2 つの仮説について、事前に計画したとおり逐次的に解析を実施し、いずれの仮説も検証されたことから、本試験の主要目的が達成された。

表 2.7.6.31-7 評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量（g/dL）の群間差（ANCOVA、FAS）

Planned Treatment	n	Least Square Mean of change	Contrast	Least Square Mean difference(95% CI)
Molidustat	82	1.32		
Darbepoetin alfa	80	1.69		
			Molidustat - Darbepoetin alfa	-0.38 (-0.67, -0.08)

ANCOVA was applied with treatment group, prior thromboembolic events recorded in IxRS as fixed effect and baseline central Hb level in IxRS as a covariate.
Detail of 95% CI is ：-0.6584 - -0.0685
Source: 5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.1/2

感度解析として、PPS における評価期間中の平均 Hb 値（中央検査機関測定）のベースラインからの変化量の群間差の点推定値は－0.31g/dL（両側 95%CI：－0.54～－0.07）であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.1/4）。

また、FAS における評価期間中の平均 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の群間差の点推定値は－0.35g/dL（両側 95%CI：－0.64～－0.06）であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.1/6）。

2.7.6.31.2.2.3 副次評価項目

2.7.6.31.2.2.3.1 レスポンダー割合

Hb 値に基づくレスポンダー割合を表 2.7.6.31-8 に示す。

レスポンダー割合は、モリデュスタット群 59.8%、ダルベポエチン群 82.5%であった。その群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の点推定値は－21.3%（両側 95%CI：

－34.9～－7.7）であった（両側 95%CI は、血栓塞栓症の既往の有無、及びベースライン Hb 値分類で層別化した Mantel-Haenszel 型の重みを用いて推定）。

表 2.7.6.31-8 Hb 値に基づくレスポンダー割合（FAS）

Response Criterion a	Planned Treatment	Responder n/N (%)b	(95% CI)c	Molidustat - Darbepoetin Difference (95% CI)d
Responder	Molidustat	49/ 82 (59.8)	(48.3, 70.4)	-21.3 (-34.9, -7.7)
	Darbepoetin alfa	66/ 80 (82.5)	(72.4, 90.1)	
Response criterion 1	Molidustat	50/ 82 (61.0)	(49.6, 71.6)	-21.3 (-34.9, -7.7)
	Darbepoetin alfa	66/ 80 (82.5)	(72.4, 90.1)	
Response criterion 2	Molidustat	51/ 82 (62.2)	(50.8, 72.7)	-25.0 (-37.6, -12.3)
	Darbepoetin alfa	71/ 80 (88.8)	(79.7, 94.7)	
Response criterion 3	Molidustat	81/ 82 (98.8)	(93.4, 100.0)	0.2 (-3.6, 4.0)
	Darbepoetin alfa	79/ 80 (98.8)	(93.2, 100.0)	

a Response criterion 1: Mean of the Hb levels during the evaluation period is in the target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL (the subject must have at least 2 of the 4 Hb levels during the evaluation period)
a Response criterion 2: >= 50% of the Hb levels during the evaluation period are in the target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL (the subject must have at least 2 of the 4 Hb levels during the evaluation period)
a Response criterion 3: No rescue treatment up to the end of the evaluation period
a Responder: Defined as a subject who meets all of the criteria
b n/N = Number of responders / number of subjects in the analyses set
c 95% CI: The two-sided 95% confidence intervals estimated by Clopper-Pearson exact method
d 95% CI: The two-sided 95% confidence intervals estimated by Mantel-Haenszel weights stratified by prior thromboembolic events recorded in IxRS and baseline Hb level group
N.C. : Not Calculated
Source: 5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.2/1

感度解析として、FAS における評価期間中のレスポンダー割合（治験実施医療機関測定の Hb 値に基づき算出）は、モリデュスタット群 58.5%（両側 95%CI：47.1～69.3）、ダルベポエチン群 83.8%（73.8～91.1）であった。その群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の点推定値は－23.6%（－36.9～－10.2）であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.2/3）。

2.7.6.31.2.2.3.2 レスポンダーの各基準を満たす被験者の割合

Hb 値に基づきレスポンダーの各基準を満たした被験者の割合は以下のとおりであった（表 2.7.6.31-8）。

- 基準 1「評価期間中（第 30、32、34 及び 36 週）の平均 Hb 値が目標 Hb 値内である」を満たした被験者の割合はモリデュスタット群 61.0%、ダルベポエチン群 82.5%であった。その群間差の点推定値は－21.3%（両側 95%CI：－34.9～－7.7）であった。

- 基準 2「評価期間中の 50%以上の Hb 値が目標 Hb 値内にある」を満たした被験者の割合はモリデュスタット群 62.2%、ダルベポエチン群 88.8%であった。その群間差の点推定値は－25.0%（両側 95%CI：－37.6～－12.3）であった。

- 基準 3「評価期間の終了までに緊急治療を受けていない」を満たした被験者の割合はモリデュスタット群 98.8%、ダルベポエチン群 98.8%であった。その群間差の点推定値は 0.2%（両側 95%CI：－3.6～4.0）であった。

2.7.6.31.2.2.3.3 第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度

第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値のベースラインからの上昇速度の平均値は、モリデュスタット群 0.086g/dL/週（両側 95%CI：0.0471～0.1255、t 分布）、ダルベポエチン群

0.235g/dL/週（両側 95％CI：0.1956～0.2746）であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.2/5）。

2.7.6.31.2.2.3.4 第4週までの最初の用量変更時におけるHb値の上昇速度

第4週までの最初の用量変更時におけるHb値のベースラインからの上昇速度の平均値は、モリデュスタット群 0.094g/dL/週（両側 95％CI：0.0541～0.1334）、ダルベポエチン群 0.231g/dL/週（0.1908～0.2719）であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.2/9）。

2.7.6.31.2.2.3.5 各来院時のHb値が目標Hb値の下限以上を少なくとも1回達成した被験者の累積割合

各来院時の Hb 値が目標 Hb 値の下限以上を少なくとも 1 回達成した被験者の累積割合を表 2.7.6.31-9 に示す。

目標 Hb 値の下限（11.0g/dL）以上を少なくとも 1 回達成した被験者の累積割合は、モリデュスタット群では、第 12 週に 50%を上回って 68.3%となり、第 24 週以降は 89.0%であった。ダルベポエチン群では、第 8 週に 50%を上回って 76.3%となり、第 20 週以降は 97.5%であった。

表 2.7.6.31-9 各来院時のHb値が目標Hb値の下限以上を少なくとも1回達成した被験者の累積割合（36週、FAS）

Visit	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=80 (100%)
Baseline	0	0
Week 2	9 (11.0%)	21 (26.3%)
Week 4	21 (25.6%)	39 (48.8%)
Week 8	36 (43.9%)	61 (76.3%)
Week 12	56 (68.3%)	76 (95.0%)
Week 16	64 (78.0%)	77 (96.3%)
Week 20	70 (85.4%)	78 (97.5%)
Week 24	73 (89.0%)	78 (97.5%)
Week 28	73 (89.0%)	78 (97.5%)
Week 30	73 (89.0%)	78 (97.5%)
Week 32	73 (89.0%)	78 (97.5%)
Week 34	73 (89.0%)	78 (97.5%)
Week 36	73 (89.0%)	78 (97.5%)

The target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL
The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
Source: 5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.2/11

2.7.6.31.2.2.3.6 Hb値及びベースラインからの変化量（各来院時の測定値及び評価期間中の平均値）

Hb 値のベースラインの平均値（SD）は、モリデュスタット群 9.84（0.64）g/dL、ダルベポエチン群 10.00（0.61）g/dL であった。評価期間中の平均 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 1.45g/dL（両側 95％CI：1.21～1.68）、ダルベポエチン群 1.70g/dL（1.47～1.92）であった（表 2.7.6.31-6）。

各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.31-10 に示す。各来院時の Hb 値の推移を図 2.7.6.31-2 に、Hb 値のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.31-3 に示す。

Hb 値の平均値は、いずれの投与群でも第 2 週から経時的に上昇した後、モリデュスタット群では第 12 週以降第 36 週まで、ダルベポエチン群では第 8 週以降第 36 週まで、目標 Hb 値（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）に維持された。

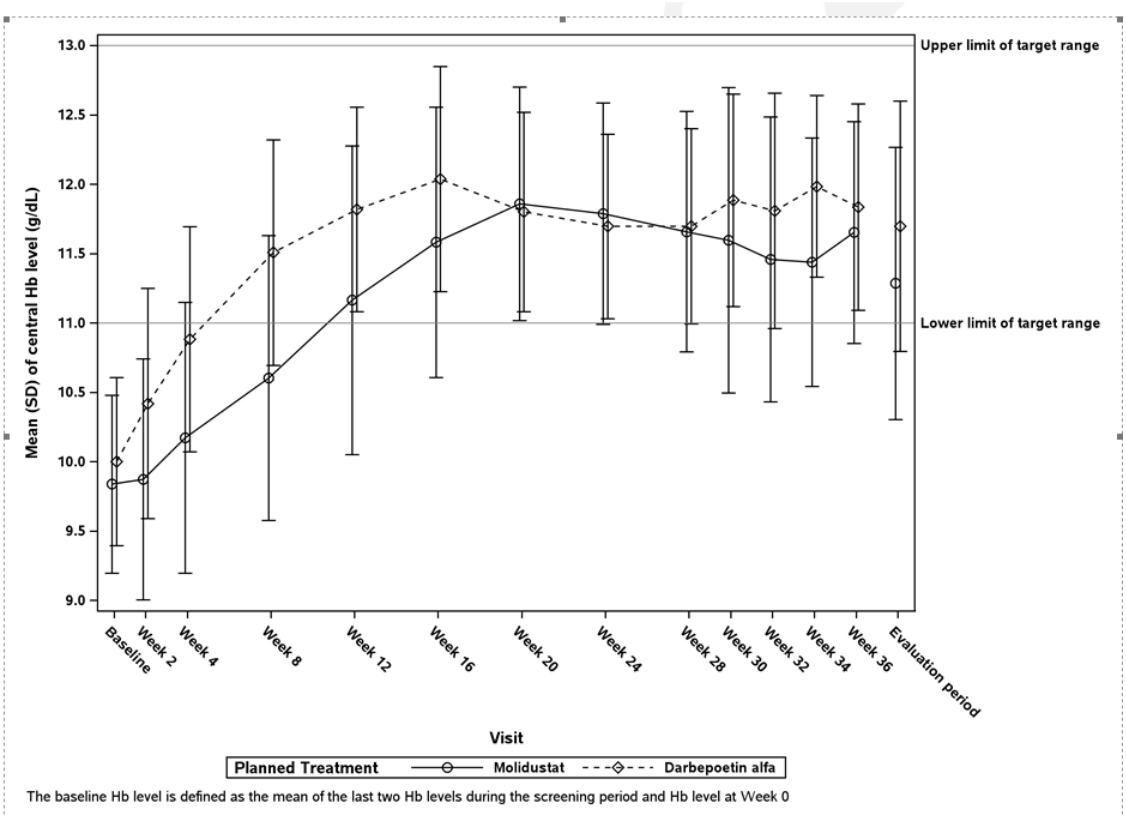
表 2.7.6.31-10 各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量（g/dL）（36 週、FAS）

		Value at visit						Change from Baseline					
Planned Treatment	**Visit**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**
Molidustat (N=82)	Screening -2	82	9.99	0.64	8.4	10.05	11.3						
	Screening -1	82	9.79	0.71	7.9	9.80	11.1						
	Week 0	81	9.72	0.70	7.8	9.80	11.2						
	Baseline	82	9.84	0.64	8.1	9.83	10.9						
	Week 2	82	9.87	0.87	8.1	9.80	11.9	82	0.03	0.45	-1.0	0.02	1.5
	Week 4	81	10.17	0.98	7.7	10.20	12.6	81	0.34	0.61	-1.2	0.33	1.9
	Week 8	80	10.60	1.03	8.3	10.50	12.8	80	0.77	0.72	-1.1	0.82	2.2
	Week 12	78	11.16	1.11	8.6	11.30	14.1	78	1.35	0.87	-1.0	1.48	3.4
	Week 16	75	11.58	0.97	8.9	11.70	13.7	75	1.75	0.90	-0.8	1.77	4.1
	Week 20	74	11.86	0.84	9.6	11.90	13.3	74	2.02	0.90	0.2	2.08	4.0
	Week 24	71	11.79	0.80	9.7	11.90	13.4	71	1.94	0.94	-0.1	1.80	4.3
	Week 28	66	11.66	0.87	9.1	11.50	13.5	66	1.73	1.13	-1.1	1.63	4.6
	Week 30	64	11.60	1.10	7.9	11.65	14.6	64	1.65	1.28	-2.3	1.77	5.0
	Week 32	64	11.46	1.03	8.0	11.50	14.5	64	1.51	1.20	-2.2	1.60	4.9
	Week 34	63	11.44	0.90	8.8	11.50	14.0	63	1.50	1.06	-1.4	1.47	4.4
	Week 36	63	11.65	0.80	9.6	11.60	13.3	63	1.71	0.98	-0.4	1.77	4.3
	End of Follow-Up	1	10.80	.	10.8	10.80	10.8	1	1.33	.	1.3	1.33	1.3
Darbepoetin alfa (N=80)	Screening -2	80	10.06	0.63	8.0	10.00	11.3						
	Screening -1	80	9.97	0.65	8.3	9.95	11.4						
	Week 0	80	9.98	0.73	7.8	10.00	11.2						
	Baseline	80	10.00	0.61	8.4	9.97	10.9						
	Week 2	78	10.42	0.83	8.1	10.50	12.0	78	0.41	0.51	-1.7	0.43	1.3
	Week 4	77	10.88	0.81	8.5	10.90	12.7	77	0.88	0.60	-1.3	0.93	2.3
	Week 8	78	11.51	0.81	9.8	11.50	13.4	78	1.50	0.69	-0.1	1.52	3.1
	Week 12	78	11.82	0.74	8.5	11.90	13.6	78	1.81	0.79	-1.4	1.70	3.9
	Week 16	78	12.04	0.81	10.2	12.10	14.2	78	2.03	1.03	0.0	1.95	5.0
	Week 20	76	11.80	0.72	9.4	11.80	13.3	76	1.80	1.06	-1.1	1.72	4.7
	Week 24	75	11.70	0.66	9.8	11.70	13.4	75	1.69	0.92	0.1	1.60	4.3
	Week 28	74	11.70	0.70	9.2	11.70	13.3	74	1.69	0.82	-1.2	1.63	3.6
	Week 30	74	11.89	0.77	9.2	11.90	13.2	74	1.88	0.92	-1.2	1.90	3.7
	Week 32	74	11.81	0.85	9.8	11.75	15.3	74	1.80	0.99	-0.7	1.83	4.8
	Week 34	72	11.98	0.65	10.7	12.00	13.6	72	1.97	0.87	0.2	1.95	3.9
	Week 36	72	11.83	0.74	9.7	11.90	13.4	72	1.82	0.87	-0.1	1.75	3.9
	End of Follow-Up	1	10.50	.	10.5	10.50	10.5	1	0.53	.	0.5	0.53	0.5

The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0

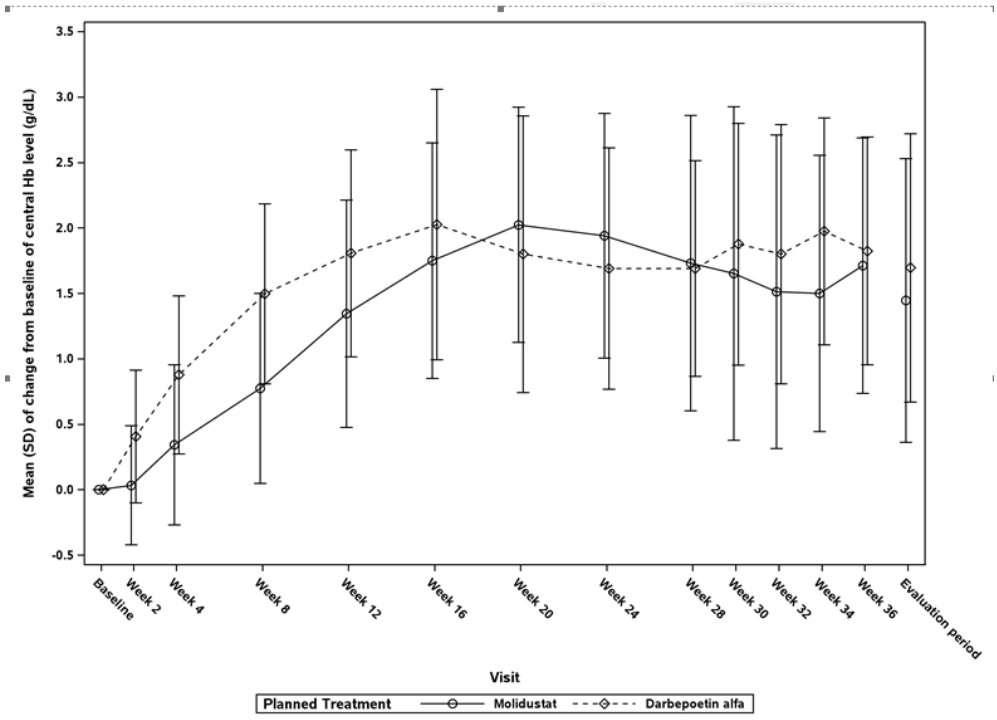
Screening - X: the Xth last Hb level of scheduled visit during screening period

Source: 5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.2/12



Source: 5.3.5.1.6 PH-40448/Figure 14.2.2/2

図 2.7.6.31-2 Hb 値（平均値±SD）の推移（36 週、FAS）



Source: 5.3.5.1.6 PH-40448/Figure 14.2.2/3

図 2.7.6.31-3 Hb 値のベースラインからの変化量（平均値±SD）の推移（36 週、FAS）

2.7.6.31.2.2.3.7 評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合

評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合を表 2.7.6.31-11 に示す。

モリデュスタット群では、評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）の被験者の割合は 68.3%であり、目標 Hb 値の上限（13.0g/dL）以上は 2.4%、下限（11.0g/dL）未満は 29.3%であった。

ダルベポエチン群では、評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内の被験者の割合は 85.0%であり、目標 Hb 値の上限以上は 3.8%、下限未満は 11.3%であった。

表 2.7.6.31-11 評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（FAS）

Visit	Hb Level	Molidustat (N=82)	Darbepoetin alfa (N=80)
Baseline	n	82	80
	Below	82 (100.0%)	80 (100.0%)
	In	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Above	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Evaluation period	n	82	80
	Below	24 (29.3%)	9 (11.3%)
	In	56 (68.3%)	68 (85.0%)
	Above	2 (2.4%)	3 (3.8%)

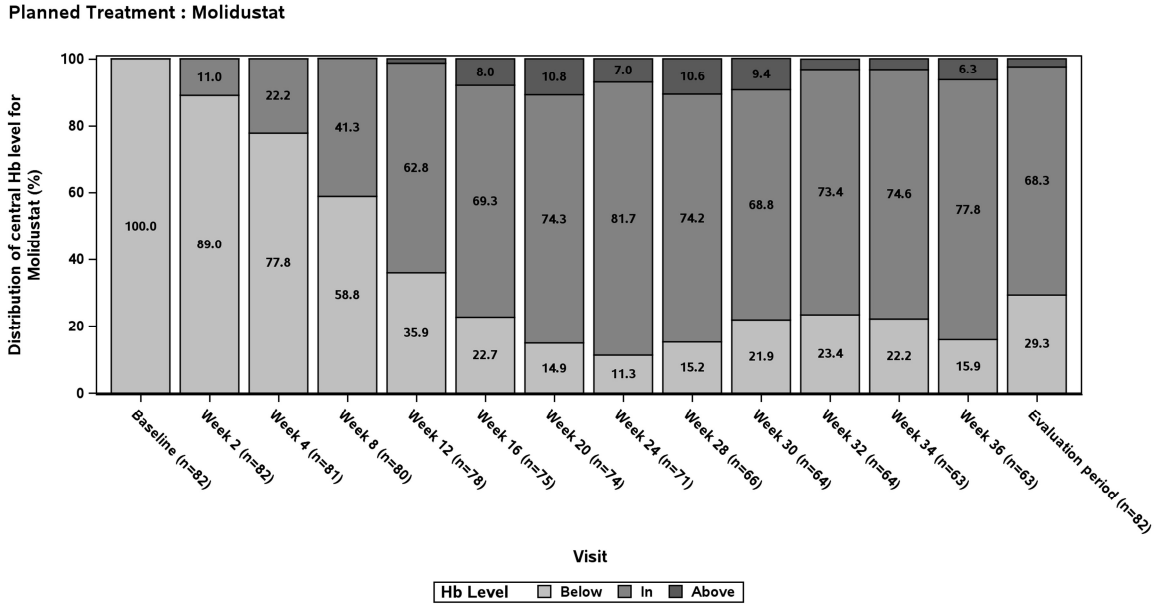
The target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL
n: The number of subjects who had a valid Hb level
The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
Source: 5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.2/17

2.7.6.31.2.2.3.8 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合

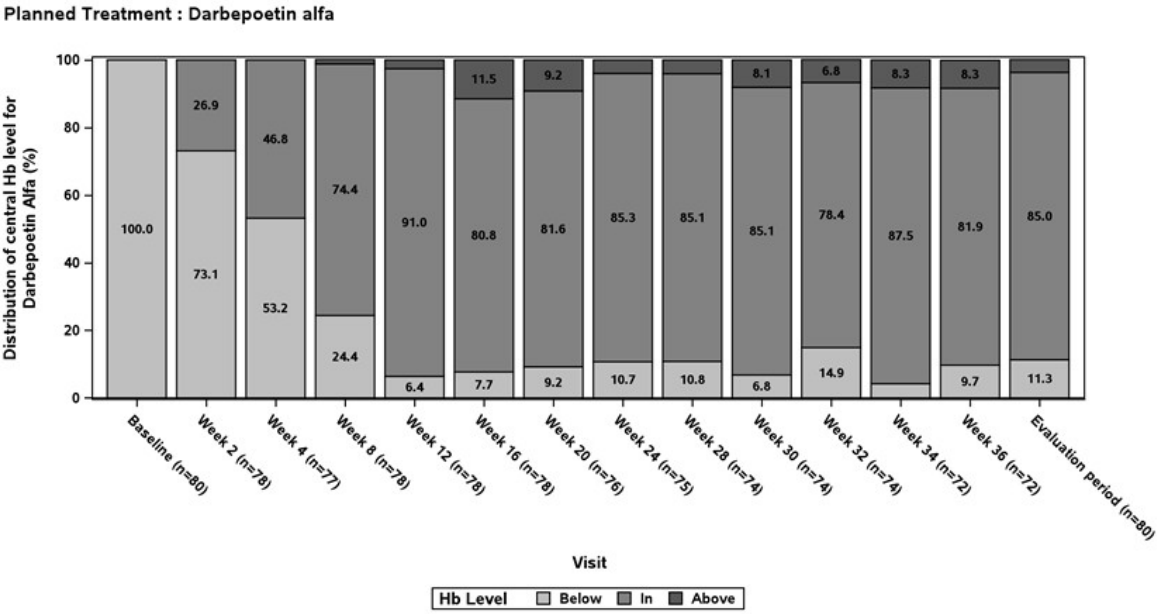
各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合を図 2.7.6.31-4 に示す。

モリデュスタット群では、Hb 値が目標 Hb 値内の被験者数の増加が第 2 週から第 24 週にかけてみられ、Hb 値が目標 Hb 値内の被験者の割合は、第 24 週に 81.7%（58／71 例）となった後、第 28 週から第 36 週までの各来院時に 68.8%～77.8%と比較的安定していた。

ダルベポエチン群では、Hb 値が目標 Hb 値内の被験者数の増加が第 2 週から第 12 週にかけてみられ、Hb 値が目標 Hb 値内の被験者の割合は、第 12 週から第 36 週までの各来院時に 78.4%～91.0%と比較的安定していた。



The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
The target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL
n: The number of subjects who had a valid Hb level



The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
The target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL
n: The number of subjects who had a valid Hb level

Source: 5.3.5.1.6 PH-40448/Figure 14.2.2/7

図 2.7.6.31-4 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（36 週、FAS）

2.7.6.31.2.2.3.9 各来院間隔の Hb 値の上昇速度が、少なくとも 1 つの来院間隔で 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合

各来院間隔の Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合を表 2.7.6.31-12 に示す。

第 36 週までの治験薬投与期間中に少なくとも 1 つの来院間隔で Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、モリデュスタット群 24.4%、ダルベポエチン群 51.3%であった。前回来院からの Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合が最も高かった来院は、いずれの投与群でも第 4 週であり、モリデュスタット群 8.6%、ダルベポエチン群 14.3%であった。

表 2.7.6.31-12 各来院間隔の Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合（36 週、FAS）

Visit	Molidustat N=82 n / m (%)	Darbepoetin alfa N=80 n / m (%)
At least once during treatment period*	20 / 82(24.4)	40 / 78(51.3)
Week 2	3 / 82(3.7)	11 / 78(14.1)
Week 4	7 / 81(8.6)	11 / 77(14.3)
Week 8	1 / 80(1.3)	1 / 77(1.3)
Week 12	0 / 78(0.0)	2 / 78(2.6)
Week 16	1 / 75(1.3)	1 / 78(1.3)
Week 20	2 / 74(2.7)	0 / 76(0.0)
Week 24	1 / 71(1.4)	0 / 74(0.0)
Week 28	1 / 66(1.5)	1 / 74(1.4)
Week 30	4 / 64(6.3)	6 / 74(8.1)
Week 32	1 / 64(1.6)	5 / 74(6.8)
Week 34	1 / 63(1.6)	9 / 72(12.5)
Week 36	5 / 62(8.1)	4 / 72(5.6)

n: The number of subjects whose Hb rise is above 0.5 g/dL/week
m: The number of subjects who had a valid rate of rise
* Values measured at unscheduled visit are excluded
For first displayed visit, rise in central Hb level (g/dL) from the baseline Hb level (the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0) is used as analysis value
Source: 5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.2/19

各来院間隔の Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の累積割合を表 2.7.6.31-13 に示す。

各来院間隔の Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の累積割合は、モリデュスタット群では、第 4 週には 12.2%、第 36 週に 24.4%であった。ダルベポエチン群では、第 4 週には 20%を超え（26.3%）、第 36 週に 50.0%であった。

表 2.7.6.31-13 各来院間隔の Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の累積割合（36 週、FAS）

Visit	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=80 (100%)
Week 2	3 (3.7%)	11 (13.8%)
Week 4	10 (12.2%)	21 (26.3%)
Week 8	11 (13.4%)	22 (27.5%)
Week 12	11 (13.4%)	24 (30.0%)
Week 16	12 (14.6%)	25 (31.3%)
Week 20	14 (17.1%)	25 (31.3%)
Week 24	15 (18.3%)	25 (31.3%)
Week 28	15 (18.3%)	25 (31.3%)
Week 30	16 (19.5%)	30 (37.5%)
Week 32	16 (19.5%)	33 (41.3%)
Week 34	17 (20.7%)	39 (48.8%)
Week 36	20 (24.4%)	40 (50.0%)

Source: 5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.3/7

2.7.6.31.2.2.4 その他の評価項目

2.7.6.31.2.2.4.1 各来院間隔の Hb 値の上昇速度

第 36 週までの治験薬投与期間における各来院間隔の Hb 値の上昇速度の平均値の範囲は、モリデュスタット群では－0.071g/dL/週（第 30 週から第 32 週）～0.156g/dL/週（第 2 週から第 4 週）であった。また、ダルベポエチン群では－0.075g/dL/週（第 34 週から第 36 週）～0.239g/dL/週（第 2 週から第 4 週）であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.3/1）。

2.7.6.31.2.2.4.2 第 8 週の Hb 値のベースラインからの上昇速度

第 8 週の Hb 値のベースラインからの上昇速度の平均値は、モリデュスタット群 0.097g/dL/週（両側 95%CI：0.0770～0.1169）、ダルベポエチン群 0.187g/dL/週（0.1679～0.2065）であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.3/2）。

2.7.6.31.2.2.4.3 評価期間及び治験薬投与期間の各期間中に Hb 値が目標 Hb 値内であった日数の割合

Hb 値が目標 Hb 値内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）であった日数の割合の平均値（SD）は、モリデュスタット群では、評価期間では 57.81（44.62）%、第 36 週までの治験薬投与期間では 54.03（28.97）%であった。ダルベポエチン群では、評価期間では 79.22（32.53）%、第 36 週までの治験薬投与期間では 74.75（20.08）%であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.3/3）。

2.7.6.31.2.2.4.4 評価期間及び治験薬投与期間の各期間中に目標 Hb 値内であった Hb 値のデータ数の割合

目標 Hb 値内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）であった Hb 値のデータ数の割合の平均値（SD）は、モリデュスタット群では、評価期間では 57.01（43.44）%、第 36 週までの治験薬投与期間では 49.52（26.79）%であった。ダルベポエチン群では、評価期間では 76.56（31.66）%、第 36 週までの治験薬投与期間では 67.19（19.31）%であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.3/4）。

2.7.6.31.2.2.4.5 赤血球輸血、ESA 投与、又は HIF-PH 阻害薬投与（主たる処方理由を問わない）を少なくとも 1 回受けた被験者の割合

無作為割付け後から評価期間の終了時（第 36 週又は PDV）までに赤血球輸血、ESA 投与、又は HIF-PH 阻害薬投与（主たる処方理由を問わない）を少なくとも 1 回受けた被験者の割合は、モリデュスタット群 2.4%（2／82 例）、ダルベポエチン群 3.8%（3／80 例）であった。

ESA 投与を少なくとも 1 回受けた被験者の割合は、モリデュスタット群 1.2%（1 例）、ダルベポエチン群 2.5%（2 例）であり、その主たる処方理由はいずれの被験者も既往症治療であった。赤血球輸血を少なくとも 1 回受けた被験者の割合は、モリデュスタット群 1.2%（1 例）、ダルベポエチン群 2.5%（2 例）であり、その主たる処方理由は、モリデュスタット群では緊急治療が 1 例、ダルベポエチン群では緊急治療及び有害事象が各 1 例であった。いずれの投与群でも、HIF-PH 阻害薬の投与を受けた被験者はいなかった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.3/5）。

2.7.6.31.2.2.4.6 各来院時の Hb 値が 13.0g/dL 以上又は 8.0g/dL 未満に該当する被験者の割合

各来院時の Hb 値が 13.0g/dL 以上又は 8.0g/dL 未満に該当する被験者の割合を表 2.7.6.31-14 に示す。

第 36 週までの治験薬投与期間中に少なくとも 1 回の来院時の Hb 値が 13.0g/dL 以上であった被験者の割合は、モリデュスタット群 30.5%、ダルベポエチン群 37.5%であった。来院別で Hb 値が 13.0g/dL 以上であった被験者の割合が最も高かったのは、モリデュスタット群では第 20 週（10.8%）であり、ダルベポエチン群では第 16 週（11.5%）であった。

ベースラインにおける Hb 値が 8.0g/dL 未満であった被験者は、いずれの投与群でも認められなかった。第 36 週までの治験薬投与期間中に少なくとも 1 回の来院時の Hb 値が 8.0g/dL 未満であった被験者の割合は、モリデュスタット群では 2.4%（2／82 例）であり、第 4 週及び第 30 週に各 1 例認められ、ダルベポエチン群では認められなかった。

表 2.7.6.31-14 各来院時の Hb 値が 13.0g/dL 以上又は 8.0g/dL 未満に該当する被験者の割合（36 週、FAS）

		Molidustat (N=82)		Darbepoetin alfa (N=80)	
Visit	Hb level	≥ 13.0 g/dL	< 8.0 g/dL	≥ 13.0 g/dL	< 8.0 g/dL
At least once during treatment period*		25 / 82 (30.5%)	2 / 82 (2.4%)	30 / 80 (37.5%)	0 / 80 (0.0%)
Baseline		0 / 82 (0.0%)	0 / 82 (0.0%)	0 / 80 (0.0%)	0 / 80 (0.0%)
Week 2		0 / 82 (0.0%)	0 / 82 (0.0%)	0 / 78 (0.0%)	0 / 78 (0.0%)
Week 4		0 / 81 (0.0%)	1 / 81 (1.2%)	0 / 77 (0.0%)	0 / 77 (0.0%)
Week 8		0 / 80 (0.0%)	0 / 80 (0.0%)	1 / 78 (1.3%)	0 / 78 (0.0%)
Week 12		1 / 78 (1.3%)	0 / 78 (0.0%)	2 / 78 (2.6%)	0 / 78 (0.0%)
Week 16		6 / 75 (8.0%)	0 / 75 (0.0%)	9 / 78 (11.5%)	0 / 78 (0.0%)
Week 20		8 / 74 (10.8%)	0 / 74 (0.0%)	7 / 76 (9.2%)	0 / 76 (0.0%)
Week 24		5 / 71 (7.0%)	0 / 71 (0.0%)	3 / 75 (4.0%)	0 / 75 (0.0%)
Week 28		7 / 66 (10.6%)	0 / 66 (0.0%)	3 / 74 (4.1%)	0 / 74 (0.0%)
Week 30		6 / 64 (9.4%)	1 / 64 (1.6%)	6 / 74 (8.1%)	0 / 74 (0.0%)
Week 32		2 / 64 (3.1%)	0 / 64 (0.0%)	5 / 74 (6.8%)	0 / 74 (0.0%)
Week 34		2 / 63 (3.2%)	0 / 63 (0.0%)	6 / 72 (8.3%)	0 / 72 (0.0%)
Week 36		4 / 63 (6.3%)	0 / 63 (0.0%)	6 / 72 (8.3%)	0 / 72 (0.0%)

*If subjects had Hb levels in range of >= 13.0 g/dL as well as <8.0 g/dL during treatment period, they are counted in both category of Hb level.
Values measured at unscheduled visit are included
n: The number of subjects who had a valid Hb level
The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
Source: 5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.2.3/6

2.7.6.31.2.3 薬物動態及び薬力学的作用の結果

2.7.6.31.2.3.1 薬物動態

PKS において、血漿中モリデュスタット濃度の幾何平均（幾何 SD）は、第 24 週の投与前の測定時点（トラフ時、58 例）で 9.999（4.05）μg/L であった。PDV（13 例）では 3.737（18.16）μg/L であった。また、第 0 週の投与後 30～90 分（82 例）及び第 24 週の投与後 1.5～3 時間（55 例）の測定時点では、それぞれ 177.465（4.09）μg/L 及び 202.218（3.51）μg/L であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.4.1/1）。第 24 週の投与前と比較して投与後 1.5～3 時間では、血漿中モリデュスタット濃度の幾何平均は約 20 倍上昇した。

採血直前のモリデュスタットの用量別に算出した、第 24 週の血漿中モリデュスタット濃度の幾何平均から、モリデュスタットの曝露量は概ね用量の増加に伴い増加がみられた（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.4.1/2）。

2.7.6.31.2.3.2 薬力学的作用

PDS において、ベースライン（82 例）の血清中 EPO 濃度の幾何平均（幾何 SD）は、9.805（1.65）IU/L であった。ベースライン値に対する血清中 EPO 濃度の比の幾何平均（幾何 SD）は、第 12 週（5 例）では 3.064（1.43）、第 24 週（57 例）では 1.062（1.49）であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.4.2/2）。

モリデュスタット群における第 24 週（トラフ濃度）での採血直前のモリデュスタットの用量別に算出した血清中 EPO 濃度の幾何平均には、明らかな用量依存性は認められなかった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.4.2/3）。

2.7.6.31.2.4 安全性の結果

2.7.6.31.2.4.1 治験薬の曝露状況

投与期間

第 36 週までの治験薬投与期間の平均値（SD）及び中央値は、モリデュスタット群でそれぞれ 218.5（65.7）日及び 254.0 日、ダルベポエチン群でそれぞれ 252.3（49.9）日及び 266.0 日であった。最初及び最後の治験薬投与日の投与量が 0（mg、μg）であった場合を含めた投与期間の平均値（SD）及び中央値は、モリデュスタット群でそれぞれ 224.4（61.6）日及び 254.0 日、ダルベポエチン群でそれぞれ 259.8（40.0）日及び 266.0 日であった。いずれの投与群でも、治験薬の投与期間が 252 日間以上〔最初及び最後の治験薬投与日の投与量が 0（mg、μg）であった場合を含む〕であった被験者が大半を占めた〔モリデュスタット群 59／82 例（72.0%）、ダルベポエチン群 69／79 例（87.3%）〕。

有効性の評価期間に達する前に治験薬の投与を中止した被験者〔最初及び最後の治験薬投与日の投与量が 0（mg、μg）であった場合を含む〕は、モリデュスタット群 18 例（22.0%）、ダルベポエチン群 5 例（6.3%）であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.1.5/1）。

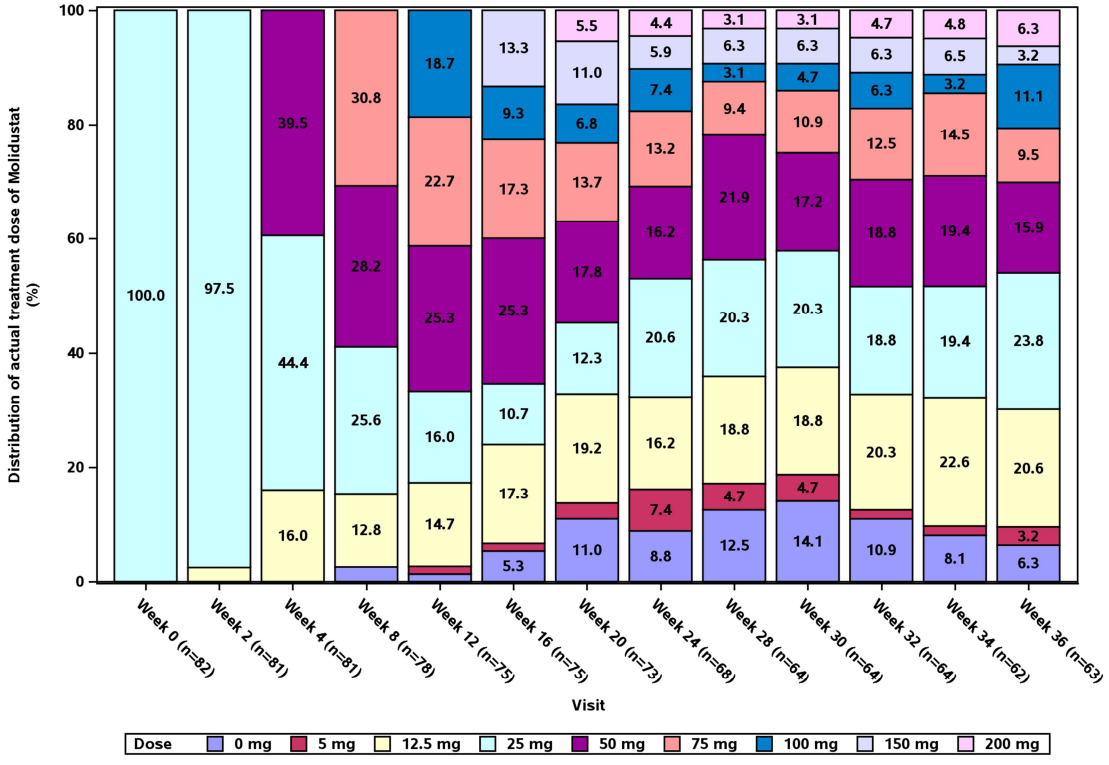
総投与量

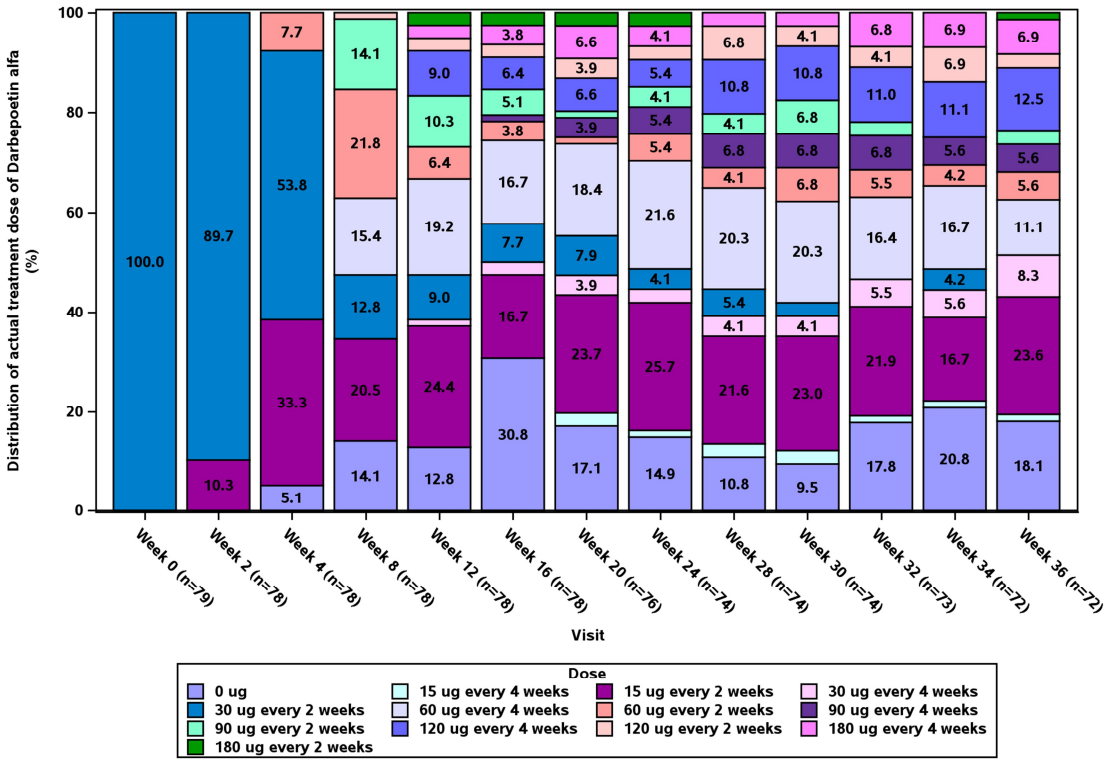
第 36 週までのモリデュスタットの総投与量の平均値（SD）は 10228.3（7252.8）mg であり、1 日あたりの平均投与量の平均値（SD）（最初及び最後の治験薬投与日の投与量が 0mg であった場合を含む）は 45.33（28.88）mg/日であった。

第 36 週までのダルベポエチン アルファの総投与量の平均値（SD）は 668.9（487.6）μg であり、1 週あたりの平均投与量の平均値（SD）（最初及び最後の治験薬投与日の投与量が 0μg であった場合を含む）は 17.87（12.49）μg/週であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.1.5/2、14.1.5/3）。

用量分布

各来院時におけるモリデュスタット及びダルベポエチン アルファの用量分布を図 2.7.6.31-5 に示す。





Source: 5.3.5.1.6 PH-40448/ Figure 14.1.5/1

図 2.7.6.31-5 各来院時におけるモリデュスタット（上段）及びダルベポエチン アルファ（下段）の用量分布（36 週、SAF）

開始用量

モリデュスタットの開始用量 25mg が維持された期間の平均値（SD）は 55.1（50.2）日、中央値は 29.0 日で、範囲は 4～254 日であった。モリデュスタットの最初の用量変更（休薬、緊急治療の開始、及び投薬過誤による用量の変更を含める）の時期が、第 4 週より前の被験者は 4 例（4.9%）、第 4 週以降第 8 週より前の被験者は 45 例（54.9%）であり、第 8 週まで用量変更しなかった被験者は 33 例（40.2%）であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.1.5/5）。第 8 週までの用量変更及びその理由として最もよくみられたのは、第 4 週における用量調節基準に準じた増量であり、32／81 例（39.5%）で実施された（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.1.5/10）。

ダルベポエチン アルファの開始用量とした 2 週に 1 回 30μg が維持された期間の平均値（SD）は 38.9（18.2）日、中央値は 42.0 日で、範囲は 10～113 日であった。ダルベポエチン アルファの最初の用量変更（休薬、緊急治療の開始、及び投薬過誤による用量の変更、並びに投与間隔の変更を含める）の時期が、第 4 週より前の被験者は 9 例（11.4%）、第 4 週以降第 8 週より前の被験者は 50 例（63.3%）であり、第 8 週まで用量変更しなかった被験者は 20 例（25.3%）であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.1.5/5）。第 8 週までの用量変更及びその理由として最もよくみられたのは、第 6 週における用量調節基準に準じた増量であり、30／78 例（38.5%）で実施された（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.1.5/10）。

Hb 値の過剰上昇による用量調節

第 36 週までに、治験薬投与期間中の「Hb 値の過剰上昇」と治験責任（分担）医師が判断し、治験薬を少なくとも 1 回用量調節された被験者は、モリデュスタット群 17 例（20.7%）、ダルベポエチン群 44 例（55.7%）であった。「Hb 値の過剰上昇」による用量調節が最も多く実施された時期及び該当例数は、モリデュスタット群では投与開始から 2 週超 4 週間以内に 6／81 例（7.4%）であり、ダルベポエチン群では投与開始から 2 週超 4 週間以内に 10／78 例（12.8%）であった。また、ダルベポエチン群では、「Hb 値の過剰上昇」に加えて安全性上の懸念（有害事象以外）が認められたためにダルベポエチン アルファの用量調節を必要とした被験者が 1 例（1.3%）認められた（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.1.5/14）。

治験薬投与期間中に投与された最高用量

第 36 週までの治験薬投与期間中に投与されたモリデュスタットの最高用量が 25mg であった被験者は 26 例（31.7%）と最も多かった。最高用量が 50mg であった被験者は 14 例（17.1%）、75mg は 16 例（19.5%）、100mg 及び 150mg は各 9 例（11.0%）、200mg は 8 例（9.8%）であった。最高用量の平均値（SD）は 78.0（56.0）mg であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.1.5/8）。

第 36 週までの治験薬投与期間中に投与されたダルベポエチン アルファの最高用量が 15μg/週であった被験者は 37 例（46.8%）と最も多かった。最高用量が 22.5μg/週であった被験者は 3 例（3.8%）、30μg/週は 16 例（20.3%）、45μg/週は 12 例（15.2%）、60μg/週は 7 例（8.9%）、90μg/週は 4 例（5.1%）であった。最高用量の平均値（SD）は 30.66（20.21）μg/週であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.1.5/8）。

評価期間中に最も長く投与された用量

評価期間中に最も長く投与されたモリデュスタットの用量（評価期間中に投与された期間が等しい用量があった場合は、より高い用量を「評価期間中に最も長く投与された用量」と定義）の平均値（SD）は 50.66（51.32）mg であった。このうち、最も多かった用量は 12.5mg（13 例、15.9%）で、その他の用量では、25 及び 50mg であった被験者は各 12 例（14.6%）、75mg が 9

例（11.0%）、0mg が 7 例（8.5%）、150mg が 4 例（4.9%）、100 及び 200mg が 3 例（3.7%）、5mg が 1 例（1.2%）であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.1.5/9）。

評価期間中に最も長く投与されたダルベポエチン アルファの用量の平均値（SD）は 18.091（16.131）μg/週であった。このうち、最も多かった用量は 7.5μg/週（19 例、24.1%）で、その他の用量では、0、15 及び 30μg/週が 13 例（16.5%）、45μg/週が 7 例（8.9%）、22.5μg/週が 5 例（6.3%）、60μg/週が 3 例（3.8%）、3.75μg/週が 1 例（1.3%）であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.1.5/9）。

2.7.6.31.2.4.2 有害事象の要約

第 36 週までの TEAE の要約を表 2.7.6.31-15 に示す。

TEAE は、モリデュスタット群 69／82 例（84.1%）及びダルベポエチン群 72／79 例（91.1%）に発現した。治験薬と関連のある TEAE は、それぞれ 14.6%及び 2.5%に認められた。ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、高度の TEAE は、それぞれ 11.0%及び 2.5%で認められた。死亡に至った TEAE は、モリデュスタット群 2 例（2.4%）で、ダルベポエチン群では認められなかった。重篤な TEAE は、それぞれ 26.8%及び 16.5%に発現した。治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット群 11.0%に認められ、ダルベポエチン群では認められなかった。

表 2.7.6.31-15 TEAE の要約（36 週、SAF）

	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=79 (100%)	Total N=161 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events			
Any AE	69 (84.1%)	72 (91.1%)	141 (87.6%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	46 (56.1%)	58 (73.4%)	104 (64.6%)
MODERATE	14 (17.1%)	12 (15.2%)	26 (16.1%)
SEVERE	9 (11.0%)	2 (2.5%)	11 (6.8%)
Any study drug-related AE	12 (14.6%)	2 (2.5%)	14 (8.7%)
Maximum intensity for study drug related AE			
MILD	10 (12.2%)	2 (2.5%)	12 (7.5%)
MODERATE	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
SEVERE	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Any AE related to procedures required by the protocol	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Any AE leading to discontinuation of study drug	9 (11.0%)	0	9 (5.6%)
Any AE leading to dose interruption	8 (9.8%)	0	8 (5.0%)
Any SAE	22 (26.8%)	13 (16.5%)	35 (21.7%)
Any study drug-related SAE	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Any SAE leading to discontinuation of study drug	4 (4.9%)	0	4 (2.5%)
AE with outcome death	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)

Source: 5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.3.1.1/2

2.7.6.31.2.4.3 有害事象

第 36 週までの、いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の TEAE を表 2.7.6.31-16 に、治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.6.31-17 に示す。第 36 週までのすべての TEAE を付表 2.7.6.31.a.1-3 に示す。

モリデュスタット群で最もよくみられた TEAE は上咽頭炎 17 例（20.7%）であり、次いで慢性腎臓病が 11 例（13.4%）、下痢、及び高カリウム血症が各 8 例（9.8%）に認められた。ダルベポエチン群で最もよくみられた TEAE は上咽頭炎 20 例（25.3%）であり、次いで高カリウム血症が 6 例（7.6%）、便秘、及び慢性腎臓病が各 5 例（6.3%）に認められた（表 2.7.6.31-16）。

モリデュスタット群で最もよくみられた治験薬と関連のある TEAE は鉄欠乏 2 例（2.4%）であり、その他の事象は各 1 例に認められた。ダルベポエチン群では 2 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE は認められなかった（表 2.7.6.31-17）。

モリデュスタット群で認められた高度の TEAE は、慢性腎臓病 3 例（3.7%）、急性心筋梗塞、うっ血性心不全、心筋梗塞、胃潰瘍、大腸穿孔、細菌性肺炎、自殺既遂、及び間質性肺疾患が各 1 例（1.2%）であった。ダルベポエチン群で認められた高度の TEAE は、急性心不全、及び出血性十二指腸潰瘍が各 1 例（1.3%）であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.3.1.1/24）。

表 2.7.6.31-16 いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の TEAE の発現例数及び発現割合（36 週、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	MedDRA-J	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=79 (100%)	Total N=161 (100%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Constipation	便秘	7 (8.5%)	5 (6.3%)	12 (7.5%)
Diarrhoea	下痢	8 (9.8%)	3 (3.8%)	11 (6.8%)
Nausea	悪心	5 (6.1%)	3 (3.8%)	8 (5.0%)
Stomatitis	口内炎	1 (1.2%)	4 (5.1%)	5 (3.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症			
Nasopharyngitis	上咽頭炎	17 (20.7%)	20 (25.3%)	37 (23.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症			
Contusion	挫傷	6 (7.3%)	2 (2.5%)	8 (5.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害			
Hyperkalaemia	高カリウム血症	8 (9.8%)	6 (7.6%)	14 (8.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害			
Back pain	背部痛	7 (8.5%)	2 (2.5%)	9 (5.6%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害			
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	11 (13.4%)	5 (6.3%)	16 (9.9%)
Vascular disorders	血管障害			
Hypertension	高血圧	7 (8.5%)	4 (5.1%)	11 (6.8%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.3.1.1/8

表 2.7.6.31-17 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（36 週、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	MedDRA-J	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=79 (100%)	Total N=161 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		12 (14.6%)	2 (2.5%)	14 (8.7%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Eye disorders	眼障害	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Optic disc haemorrhage	視神経乳頭出血	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (3.7%)	0	3 (1.9%)
Constipation	便秘	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Diarrhoea	下痢	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Nausea	悪心	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Vomiting	嘔吐	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Malaise	倦怠感	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Atypical pneumonia	異型肺炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Investigations	臨床検査	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Iron deficiency	鉄欠乏	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Back pain	背部痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Dysgeusia	味覚異常	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Pleural effusion	胸水	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Nail hypertrophy	爪肥厚	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Vascular disorders	血管障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hypertension	高血圧	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.3.1.1/12

2.7.6.31.2.4.4 死亡

死亡例の一覧を表 2.7.6.31-18 に示す。

治験薬投与後の有害事象より死亡した被験者は、モリデュスタット群 3 例（3.7%）及びダルベポエチン群 1 例（1.3%）であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.1/3）。

死亡に至った治験薬投与後の有害事象は、モリデュスタット群では自殺既遂、敗血症性ショック、間質性肺疾患、播種性血管内凝固、及び脳梗塞の各 1 件であり、ダルベポエチン群では溺死（第 36 週までの解析後の剖検の結果、事象名が死亡から溺死に変更された）1 例であった。これらのうち TEAE は、モリデュスタット群に認められた自殺既遂、及び間質性肺疾患（各 1 例）であった。治験薬と関連のある死亡に至った治験薬投与後の有害事象は、モリデュスタット群の 1 例に認められた間質性肺疾患であった。治験薬と関連のある死亡に至った有害事象を発現した被験者の叙述を 2.7.6.31.a.2 に添付した。

表 2.7.6.31-18 死亡例の一覧（SAF）

Actual treatment: Molidustat

Unique Subject Identifier/Age/Sex/ Race	Study drug start date/ stop date	Last dose	Date of death	Relative to start day/ Relative to stop day	AE (MedDRA preferred term) with fatal outcome	AE (MedDRA preferred term) with fatal outcome	Treatment-emergent	Severity/ Intensity	Relationship to study drug	Comments
[redacted]/4 /M/A	17FEB20[redacted]/ 02JUN20[redacted]	100mg	–JUN20[redacted]	./.	Completed suicide	自殺既遂	YES	SEVERE	NO	This event appears to be unrelated to the investigational product taking into account previous safety information. It can not be specified because of some days had passed after death.
[redacted]/6 /F/A	21JUN20[redacted]/ 10DEC20[redacted]	50mg	13DEC20[redacted]	176 / 4	Septic shock	敗血症性ショック	NO	SEVERE	NO	Cardiac massage, Oxygen therapy
[redacted]/7 /M/A	25MAY20[redacted]/ 12DEC20[redacted]	75mg	27DEC20[redacted]	217 / 16	Interstitial lung disease	間質性肺疾患	YES	SEVERE	YES	CHDF20[redacted]/12/3start.CHDF20[redacted]/12/3 20:34-12/10 10:00.HDF20[redacted]/12/13 12:42-unknown,12/14 9:30-12:29.CHDF20[redacted]/12/14 18:31--12/27 6:30. 12/17S-FDP:26ug/ml,Ddimar:8.73 ug/ml,PLT:72000 12/20S-FDP:27ug/ml,Ddimar:16.6 ug/ml,PLT:24000 12/21S-FDP:26ug/ml,Ddimar:14.5 ug/ml,PLT:18000
	25MAY20[redacted]/ 12DEC20[redacted]	75mg	27DEC20[redacted]	217 / 16	Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	NO	SEVERE	NO	
	25MAY20[redacted]/ 12DEC20[redacted]	75mg	27DEC20[redacted]	217 / 16	Cerebral infarction	脳梗塞	NO	SEVERE	NO	

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.31-18 死亡例の一覧（SAF）（続き）

Actual treatment: Darbepoetin alfa

Unique Subject Identifier/Age/Sex/ Race	Study drug start date/ stop date	Last dose	Date of death	Relative to start day/ Relative to stop day	AE (MedDRA preferred term) with fatal outcome	AE (MedDRA preferred term) with fatal outcome	Treatment-emergent	Severity/ Intensity	Relationship to study drug	Comments
[redacted]/8 [redacted]/F/A	04JUN20[redacted]/ 15JAN20[redacted]	22.5ug	20JAN20[redacted]	231 / 6	Drowning	溺死	NO	SEVERE	NO	The subject was found dead by the family the following day after bathing at night. The autopsy results have not been available until July 1, 20[redacted]. Anatomy result was myocarditis and drowning.

Race: A = Asian B = Black W = White AI = American Indian or Alaska Native NH = Native Hawaiian or Other Pacific Islander NR = Not Reported M=Multiple
Sex: F = female, M = male.
Relative to start day = date of death minus date of first study drug administration plus 1 day.
Relative to stop day = date of death minus date of last study drug administration.
for 'Relative to start day' in case that the death took place before start of treatment
for 'Relative to stop day' since death always occurs after end of treatment
Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.2/1

2.7.6.31.2.4.5 重篤な有害事象

第 36 週までの重篤な TEAE を表 2.7.6.31-19 に示す。

重篤な TEAE は、モリデュスタット群 22 例（26.8%）及びダルベポエチン群 13 例（16.5%）に発現した。2 例以上に発現した重篤な TEAE は、モリデュスタット群では慢性腎臓病 9 例（11.0%）であり、ダルベポエチン群では慢性腎臓病及び動静脈瘻手術、各 3 例（3.8%）並びに鼠径ヘルニア及び白内障手術、各 2 例（2.5%）であった。治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE は、モリデュスタット群に認められた急性心筋梗塞、胃癌、うっ血性心不全、及び間質性肺疾患（各 1 例）であり、ダルベポエチン群では認められなかった（5.3.5.1.6 PH-40448/ Table 14.3.2/3）。

治験薬と関連のある重篤な TEAE は、モリデュスタット群の 1 例（1.2%）に認められた間質性肺疾患であり、ダルベポエチン群では認められなかった（5.3.5.1.6 PH-40448/ Table 14.3.1.1/32）。

表 2.7.6.31-19 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（36 週、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	MedDRA-J	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=79 (100%)	Total N=161 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		22 (26.8%)	13 (16.5%)	35 (21.7%)
Cardiac disorders	心臓障害	5 (6.1%)	1 (1.3%)	6 (3.7%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Cardiac failure	心不全	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Cardiac failure acute	急性心不全	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (2.4%)	4 (5.1%)	6 (3.7%)
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	2 (2.5%)	2 (1.2%)
Large intestine perforation	大腸穿孔	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (4.9%)	3 (3.8%)	7 (4.3%)
Abscess limb	四肢膿瘍	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Bacteraemia	菌血症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Cellulitis	蜂巣炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Pneumonia	肺炎	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Shunt occlusion	シャント閉塞	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Gastric cancer	胃癌	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Completed suicide	自殺既遂	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	10 (12.2%)	3 (3.8%)	13 (8.1%)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	9 (11.0%)	3 (3.8%)	12 (7.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Pulmonary oedema	肺水腫	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	3 (3.7%)	5 (6.3%)	8 (5.0%)
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	1 (1.2%)	3 (3.8%)	4 (2.5%)
Bunion operation	バニオン手術	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Cataract operation	白内障手術	0	2 (2.5%)	2 (1.2%)
Surgical vascular shunt	外科的血管シャント	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.3.1.1/30

2.7.6.31.2.4.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.31.2.4.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

第 36 週までの治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット群の 9 例（11.0%）に発現し、ダルベポエチン群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE のうち、モリデュスタット群の 2 例以上に発現した事象はなかった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.3.1.1/20）。

治験薬と関連のある治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット群の 5 例（6.1%）に発現した。該当する事象は、心嚢液貯留、下痢、悪心、嘔吐、倦怠感、間質性肺疾患、胸水、及び蕁麻疹（各 1 例）であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.3.1.1/22）。

2.7.6.31.2.4.6.2 治験薬の投与中断に至った有害事象

第 36 週までに治験薬の投与中断に至った TEAE は、モリデュスタット群の 8 例（9.8%）に発現し、ダルベポエチン群では認められなかった。治験薬の投与中断に至った TEAE のうち、モリデュスタット群の 2 例以上に発現した事象は、食欲減退 2 例（2.4%）であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.3.1.1/19）。

2.7.6.31.2.4.6.3 特に注目すべき有害事象として報告された事象

第 36 週までに特に注目すべき有害事象として報告された治験薬投与後の有害事象は、モリデュスタット群 7 例（8.5%）及びダルベポエチン群 1 例（1.3%）に認められた。特に注目すべき有害事象のカテゴリー別では、モリデュスタット群で「心筋梗塞」（基本語：急性心筋梗塞 1 例、心筋梗塞 1 例）2 例（2.4%）、「脳卒中（虚血性、出血性及び分類不能）及び一過性脳虚血発作」（脳梗塞）3 例（3.7%）、「不安定狭心症」（急性冠動脈症候群）1 例（1.2%）、「その他」（播種性血管内凝固、敗血症性ショック、自殺既遂及び間質性肺疾患各 1 例）3 例（3.7%）が認められ、ダルベポエチン群で「転帰が死亡となった有害事象」などを含む「その他」（死亡）1 例（1.3%）が認められた（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.3.1.1/9）。

特に注目すべき有害事象として報告された治験薬投与後の有害事象のうち、治験薬との関連ありと判断された事象は、モリデュスタット群の 1 例（1.2%）に認められた間質性肺疾患であり、ダルベポエチン群では認められなかった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.3.1.1/14）。

特に注目すべき有害事象として報告された治験薬投与後の有害事象のうち、中央判定委員が治験実施計画書で規定した臨床イベントと判定した事象は、モリデュスタット群 7 例（8.5%）及びダルベポエチン群 1 例（1.3%）に認められた。中央判定委員が判定した治験薬投与後の有害事象は、モリデュスタット群では、心血管系の死亡、原因不明の死亡、非心血管系の死亡　各 1 例（1.2%）、心筋梗塞 2 例（2.4%）、確定診断されていない不安定狭心症 1 例（1.2%）、虚血性脳卒中 2 例（2.4%）、出血性脳卒中 1 例（1.2%）であり、ダルベポエチン群では、原因不明の死亡 1 例（1.3%）であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.3.1.1/35）。

2.7.6.31.2.4.6.4 MACE

第 36 週までに特に注目すべき有害事象の定義に合致して治験責任（分担）医師から報告され、中央判定委員が判定した治験薬投与後の有害事象のうち、「MACE」の定義に該当した事象（原因不明の死亡を含む MACE）は、モリデュスタット群 6 例（7.3%）及びダルベポエチン群 1 例（1.3%）に認められた。MACE は、モリデュスタット群で原因不明の死亡 1 例（1.2%）、心血管死 1 例（1.2%）、心筋梗塞 2 例（2.4%）、虚血性脳卒中 2 例（2.4%）、梗塞後の出血性変化を伴う虚血性脳卒中 1 例（1.2%）が認められ、ダルベポエチン群で原因不明の死亡 1 例（1.3%）が認められた（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 16.4.1.3/10）。

2.7.6.31.2.4.6.5 腎機能低下に関する有害事象

保存期 CKD 患者を対象とした本試験では、腎機能低下に関する有害事象として、「急性腎不全（SMQ）」に含まれる有害事象、又は「慢性腎臓病（SMQ）」に含まれる有害事象〔ただし、腎性貧血に関する基本語（腎性貧血、血中エリスロポエチン異常、及び血中エリスロポエチン減少）を除く〕の発現状況を検討した。

腎機能低下に関する TEAE は、モリデュスタット群 21 例（25.6%）及びダルベポエチン群 14 例（17.7%）に認められた。モリデュスタット群で最もよくみられた腎機能低下に関する TEAE は慢性腎臓病 11 例（13.4%）であり、次いで高カリウム血症が 8 例（9.8%）、急性腎障害が 2 例（2.4%）に認められ、その他の事象は各 1 例に認められた。ダルベポエチン群で最もよくみられた腎機能低下に関する TEAE は高カリウム血症 6 例（7.6%）であり、次いで慢性腎臓病が 5 例（6.3%）に認められ、その他の事象は各 1 例に認められた（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.3.1.2/65）。

治験薬と関連のある腎機能低下に関する TEAE 及び治験薬の投与中止に至った腎機能低下に関する TEAE は、いずれの投与群でも認められなかった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.3.1.2/64）。

腎機能低下に関する重篤な TEAE は、モリデュスタット群 10 例（12.2%）及びダルベポエチン群 3 例（3.8%）に認められた。2 例以上に発現した腎機能低下に関する重篤な TEAE は、いずれの投与群でも慢性腎臓病であり、モリデュスタット群 9 例（11.0%）、ダルベポエチン群 3 例（3.8%）に認められた（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.3.1.2/67）。

2.7.6.31.2.4.7 臨床検査

モリデュスタット群及びダルベポエチン群のいずれでも、安全性に関する臨床検査項目において、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（5.3.5.1.6 PH-40448/Section 10.5.2）。

2.7.6.31.2.4.8 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

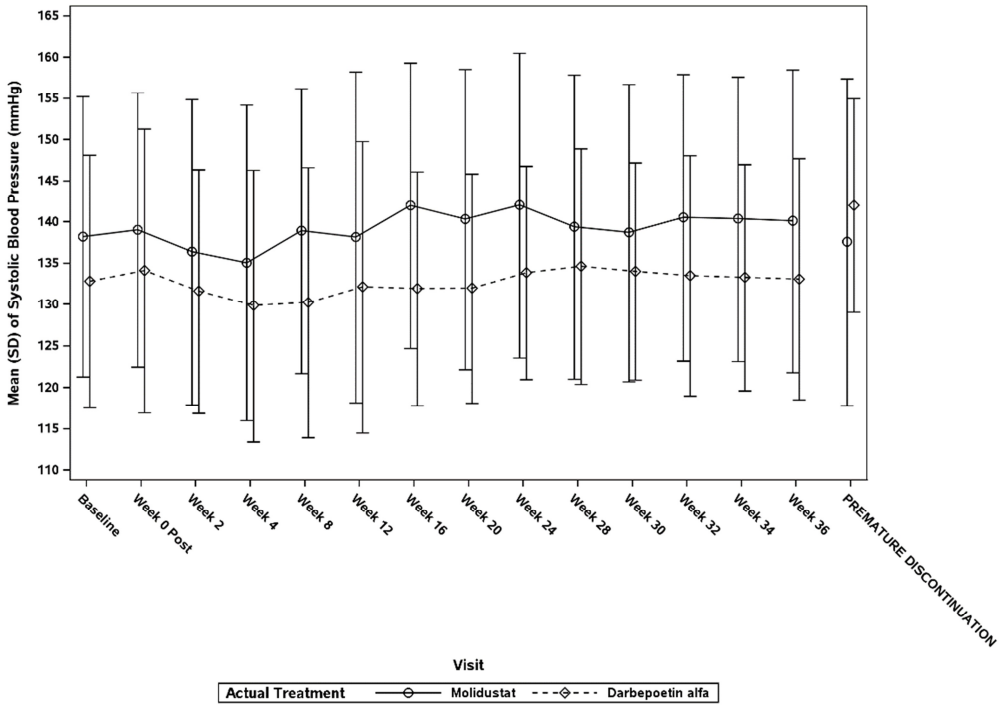
血圧

収縮期血圧の推移を図 2.7.6.31-6 に、拡張期血圧の推移を図 2.7.6.31-7 に示す。

収縮期血圧の平均値は、モリデュスタット群では、ベースライン時（82 例）に 138.2mmHg、第 24 週（68 例）に 142.0mmHg、第 36 週（63 例）に 140.1mmHg であり、ダルベポエチン群では、ベースライン時（79 例）に 132.8mmHg、第 24 週（74 例）に 133.9mmHg、第 36 週（72 例）に 133.1mmHg であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.3.5/1）。また、拡張期血圧の平均値は、モリデュスタット群では、ベースライン時（82 例）に 71.6mmHg、第 24 週（68 例）に 72.8mmHg、第 36 週（63 例）に 72.4mmHg であり、ダルベポエチン群では、ベースライン時（79 例）に 68.9mmHg、第 24 週（74 例）に 70.9mmHg、第 36 週（72 例）に 71.3mmHg であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.3.5/2）。

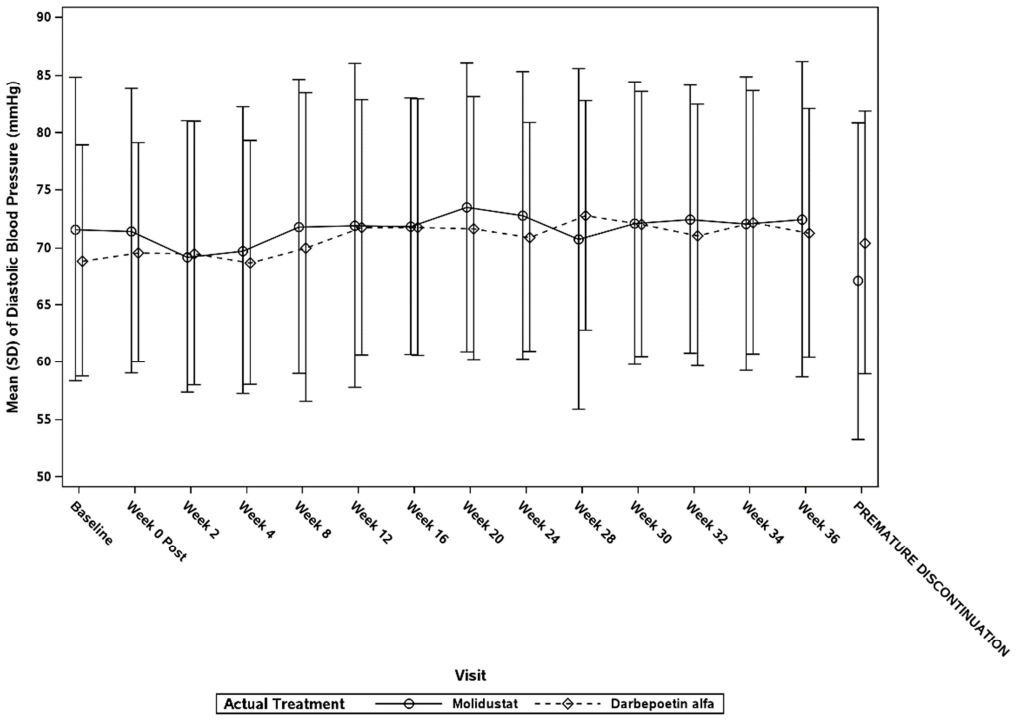
第 36 週までの各来院時におけるベースラインからの変化量の平均値の範囲は、モリデュスタット群では、収縮期血圧は－3.0mmHg（第 4 週）～5.1mmHg（第 16 週）、拡張期血圧は－2.2mmHg（第 2 週）～2.5mmHg（第 20 週）であり、ダルベポエチン群では、収縮期血圧は－2.8mmHg（第 4 週）～2.2mmHg（第 28 週）、拡張期血圧は－0.3mmHg（第 4 週）～3.8mmHg（第 28 週）であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.3.5/1、14.3.5/2）。

以上、いずれの投与群でも、収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値の推移に一定の傾向はみられず、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。



Source: 5.3.5.1.6 PH-40448/Figure 14.3.5/1

図 2.7.6.31-6 収縮期血圧（平均値±SD）の推移（36 週、SAF）



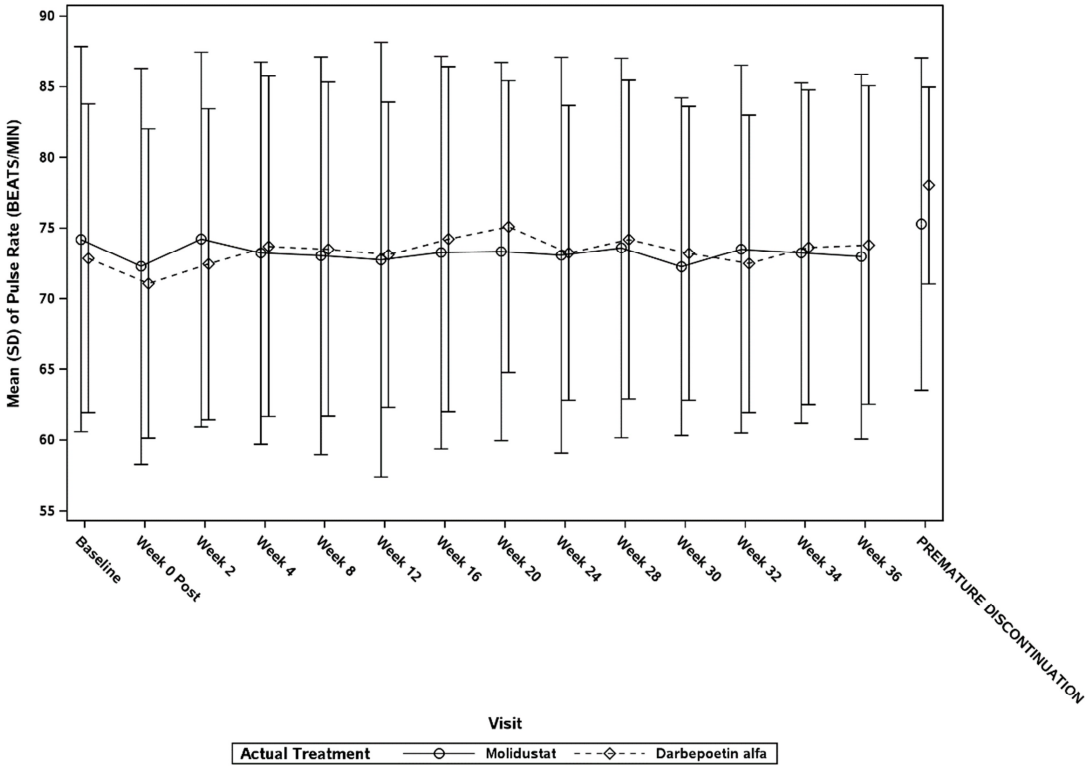
Source: 5.3.5.1.6 PH-40448/Figure 14.3.5/2

図 2.7.6.31-7 拡張期血圧（平均値±SD）の推移（36 週、SAF）

心拍数

心拍数の推移を図 2.7.6.31-8 に示す。

いずれの投与群でも、心拍数の平均値の推移に一定の傾向はみられず、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。



Source: 5.3.5.1.6 PH-40448/Figure 14.3.5/3

図 2.7.6.31-8 心拍数（平均値±SD）の推移（36 週、SAF）

心電図

モリデュスタット群及びダルベポエチン群のいずれでも、心電図パラメータの臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった（5.3.5.1.6 PH-40448/Section 10.6.2）。

眼科検査

モリデュスタット群及びダルベポエチン群のいずれでも、眼科検査の各項目（眼科医による眼底検査、前眼部検査及び眼圧測定）において、ベースラインと第 24 週又は投与中止時の検査結果に、明らかな違いは認められなかった（5.3.5.1.6 PH-40448/Section 10.6.3）。

2.7.6.31.2.5 探索的評価項目の結果

2.7.6.31.2.5.1 末期腎不全への移行

ベースラインより後のいずれかの来院時の eGFR が 15mL/min/1.73m^2 未満であった被験者の割合は、モリデュスタット群 59.8%（49 例）及びダルベポエチン群 48.1%（38 例）であった。ま

た、ベースライン時の eGFR は 15mL/min/1.73m^2 以上であったが、ベースラインより後のいずれかの来院時の eGFR が 15mL/min/1.73m^2 未満であった被験者の割合は、それぞれ 37.7%（20 例）及び 22.6%（12 例）であった。維持透析への移行のため試験を中止した被験者はそれぞれ 6.1%（5 例）及び 3.8%（3 例）であった（5.3.5.1.6 PH-40448/ Table 14.5.1/1）。

2.7.6.31.2.5.2 腎機能に関するパラメータ

UACR のベースライン時の平均値（SD）は、モリデュスタット群 1411.95（1595.99）mg/g、ダルベポエチン群 1196.46（1656.59）mg/g であった。第 36 週におけるベースラインからの変化量の平均値（SD）は、それぞれ 714.61（1400.62）mg/g 及び 550.74（1066.67）mg/g であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.5.2/1）。

血清クレアチニンのベースライン時の平均値（SD）は、モリデュスタット群 2.908（1.187）mg/dL、ダルベポエチン群 2.739（1.379）mg/dL であった。第 36 週におけるベースラインからの変化量の平均値（SD）は、それぞれ 0.724（0.935）mg/dL 及び 0.556（1.076）mg/dL であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.5.2/2）。

シスタチン C のベースライン時の平均値（SD）は、モリデュスタット群 2967.4（876.8）μg/L、ダルベポエチン群 2684.9（933.2）μg/L であった。第 36 週におけるベースラインからの変化量の平均値（SD）は、それぞれ 350.6（474.6）μg/L 及び 284.7（531.3）μg/L であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.5.2/3）。

eGFR のベースライン時の平均値（SD）は、モリデュスタット群 19.037（8.516）mL/min/1.73m^2、ダルベポエチン群 22.241（12.005）mL/min/1.73m^2 であった。第 36 週におけるベースラインからの変化量の平均値（SD）は、それぞれ－2.667（3.694）mL/min/1.73m^2 及び－1.792（4.785）mL/min/1.73m^2 であった（5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.5.2/4）。

2.7.6.31.3 結論（36 週）

評価期間中の Hb 値（中央検査機関測定）のベースラインからの変化量において、モリデュスタットのダルベポエチン アルファに対する非劣性が検証された。有効性評価の結果からモリデュスタットの Hb 値の改善及び維持効果が示された。

TEAE の発現割合はモリデュスタット群とダルベポエチン群で同程度であったが、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、ダルベポエチン群に比べモリデュスタット群で高かった。最もよくみられた重篤な有害事象は慢性腎臓病であり、その発現割合はダルベポエチン群に比べモリデュスタット群で高かった。慢性腎臓病の TEAE の発現割合も同様にダルベポエチン群に比べモリデュスタット群で高かった。治験薬の投与中止に至った TEAE に特定の傾向はみられなかった。投与群間での発現割合の違いは死亡（モリデュスタット群：3/82 例，ダルベポエチン群：1/79 例）及び特に注目すべき有害事象（それぞれ 7 例、1 例）でもみられた。モリデュスタット群では、転帰が死亡となった有害事象を含むすべての特に注目すべき有害事象は，モリデュスタットよりもむしろ患者背景（例えば既往歴）に起因する可能性が高く、間質性肺疾患を除くすべての特に注目すべき有害事象は、治験責任（分担）医師によりモリデュスタットとの関連なしと判断された。ベースラインでの収縮期血圧、eGFR 及び慢性腎臓病の重症度に投与群間で差異がみられ、これらが死亡や特に注目すべき有害事象の発現割合の違いに影響している可能性が考えられる。

2.7.6.31.4 最終解析（52 週投与終了後）

2.7.6.31.4.1 試験対象集団（52 週）

被験者の内訳を表 2.7.6.31-20 に示す。

無作為割付けされた被験者 162 例（モリデュスタット群 82 例、ダルベポエチン群 80 例）のうち、第 52 週までの治験薬投与を完了した被験者は、モリデュスタット群 53 例（64.6%）及びダルベポエチン群 65 例（81.3%）であり、治験薬を投与されたが第 52 週までの治験薬投与を完了しなかった被験者は、モリデュスタット群 29 例（35.4%）及びダルベポエチン群 15 例（18.8%）であった。

第 52 週までに治験薬投与を中止した 44 例の主な中止理由は、モリデュスタット群では有害事象 14 例（17.1%）、疾患進行（維持透析）10 例（12.2%）であり、ダルベポエチン群では疾患進行（維持透析）7 例（8.8%）、有害事象 3 例（3.8%）であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.1.1/7）。

追跡調査を中止した被験者はモリデュスタット群 3 例（3.7%）及びダルベポエチン群 1 例（1.3%）であり、中止理由は、モリデュスタット群では同意撤回 2 例（2.4%）及び死亡 1 例（1.2%）、ダルベポエチン群では治験実施計画書からの逸脱であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.1.1/8）。

表 2.7.6.31-20 被験者の内訳（52 週、組入れられた全被験者）

Disposition	Molidustat	Darbepoetin alfa	Total
Number of subjects			
Enrolled			213
Screening failures			51
Randomized	82 (100.0%)	80 (100.0%)	162 (100.0%)
Study drug never administered	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Treated	82 (100.0%)	79 (98.8%)	161 (99.4%)
Did not complete Treatment	29 (35.4%)	15 (18.8%)	44 (27.2%)
Complete Treatment	53 (64.6%)	65 (81.3%)	118 (72.8%)
Did not complete Follow-up	3 (3.7%)	1 (1.3%)	4 (2.5%)
Completed Follow-up	76 (92.7%)	77 (96.3%)	153 (94.4%)
Did not complete study	29 (35.4%)	15 (18.8%)	44 (27.2%)
Completed study	53 (64.6%)	65 (81.3%)	118 (72.8%)

Completed study: completed both Treatment and Follow-up.
Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.1.1/5

解析対象集団は 2.7.6.31.2.1.2、人口統計学的及びベースラインの特性は 2.7.6.31.2.1.3 参照。

2.7.6.31.4.2 有効性の結果（52 週）

2.7.6.31.4.2.1 治験薬の投与状況

SAF における治験薬の服薬遵守率は高く、平均値はモリデュスタット群 96.05%及びダルベポエチン群 99.67%であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.1.5/4）。

2.7.6.31.4.2.2 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値の下限以上を少なくとも 1 回達成した被験者の累積割合

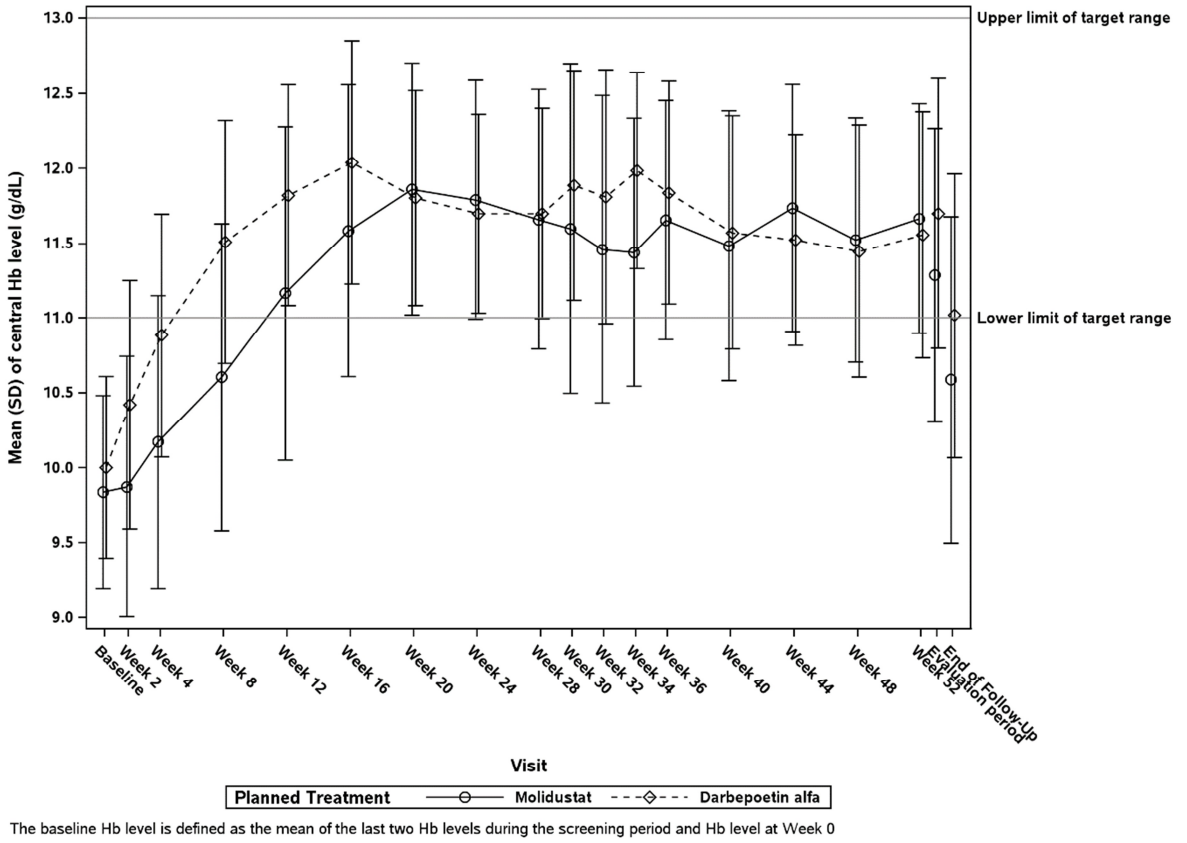
各来院時の Hb 値が目標 Hb 値の下限以上を少なくとも 1 回達成した被験者の累積割合を付表 2.7.6.31.a.1-4 に示した。

目標 Hb 値の下限（11.0g/dL）以上を少なくとも 1 回達成した被験者の累積割合は、モリデュスタット群では、第 36 週までに 89.0%に増加し、第 40 週以降第 52 週まで 89.0%であった。ダルベポエチン群では、第 36 週までに 97.5%に増加し、第 40 週以降第 52 週まで 97.5%であった。

2.7.6.31.4.2.3 Hb 値及びベースラインからの変化量

各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量を付表 2.7.6.31.a.1-5 に示した。各来院時の Hb 値の推移を図 2.7.6.31-9 に、Hb 値のベースラインからの変化量の推移を付図 2.7.6.31.a.1-1 に示した。

Hb 値の平均値は、いずれの投与群でも第 36 週までに安定し、第 40 週以降第 52 週まで、目標 Hb 値（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）に維持された。



Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Figure 14.2.2/1

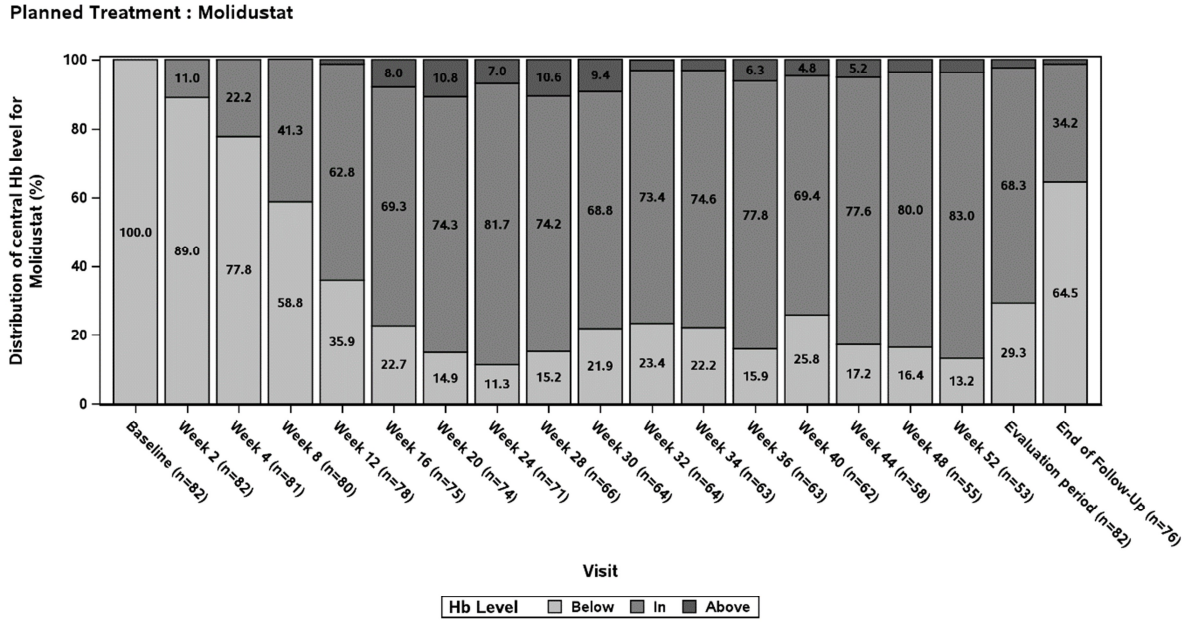
図 2.7.6.31-9 Hb 値（平均値±SD）の推移（52 週、FAS）

2.7.6.31.4.2.4 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合

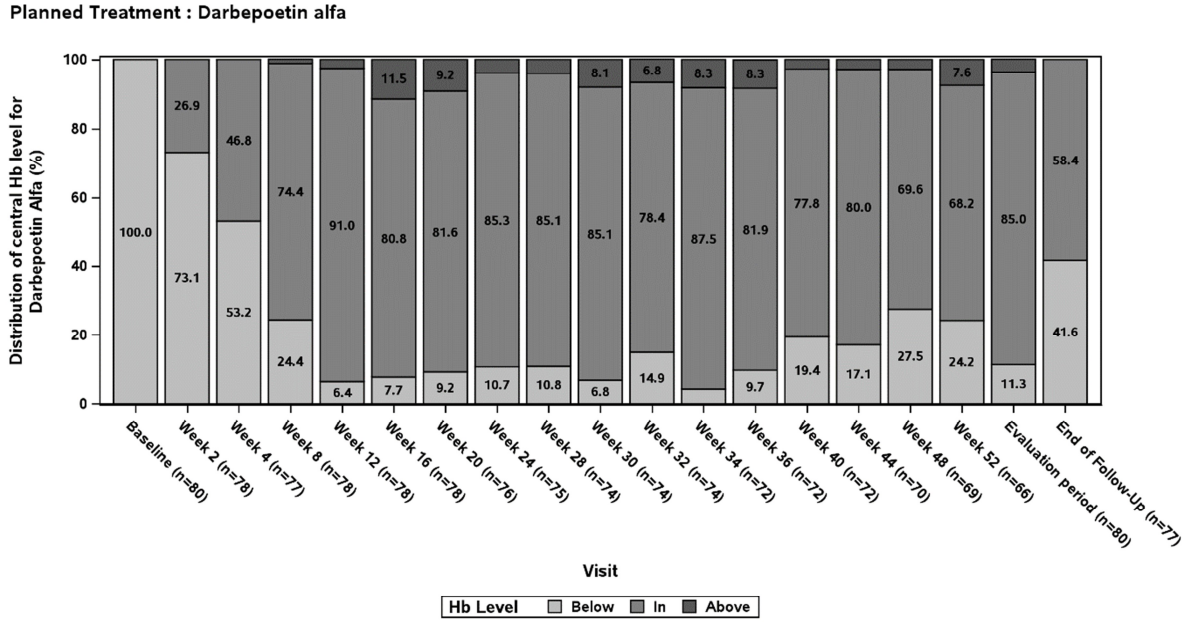
各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合を図 2.7.6.31-10 に示す。

モリデュスタット群では、Hb 値が目標 Hb 値内の被験者の割合は、第 36 週までに安定し、第 40 週以降も第 52 週までの各来院時に 69.4%～83.0%と比較的安定していた。

ダルベポエチン群では、Hb 値が目標 Hb 値内の被験者の割合は、第 36 週までに安定し、第 40 週以降も第 52 週までの各来院時に 68.2%～80.0%と比較的安定していた。



The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
The target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL
n: The number of subjects who had a valid Hb level



The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
The target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL
n: The number of subjects who had a valid Hb level

Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Figure 14.2.2/6

図 2.7.6.31-10 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（52 週、FAS）

2.7.6.31.4.2.5 各来院間隔の Hb 値の上昇速度が、少なくとも 1 つの来院間隔で 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合

各来院間隔の Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合を付表 2.7.6.31.a.1-6 に示した。

第 52 週までの治験薬投与期間中に少なくとも 1 つの来院間隔で Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、モリデュスタット群 28.0%、ダルベポエチン群 52.6%であった。前回来院からの Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合が最も高かった来院は、いずれの投与群でも第 4 週であり、モリデュスタット群 8.6%、ダルベポエチン群 14.3%であった。

各来院間隔の Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の累積割合を付表 2.7.6.31.a.1-7 に示した。

各来院間隔の Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の累積割合は、モリデュスタット群では、第 36 週までに 24.4%に増加し、第 40 週に 26.8%、第 44 週から第 52 週までは 28.0%であった。ダルベポエチン群では、第 36 週までに 50.0%に増加し、第 40 週及び第 44 週に 50.0%、第 48 週及び第 52 週に 51.3%であった。

2.7.6.31.4.2.6 各来院間隔の Hb 値の上昇速度

第 52 週までの治験薬投与期間における各来院間隔の Hb 値の上昇速度の平均値の範囲は、モリデュスタット群では－0.071g/dL/週（第 30 週から第 32 週）～0.156g/dL/週（第 2 週から第 4 週）であった。また、ダルベポエチン群では－0.075g/dL/週（第 34 週から第 36 週）～0.239g/dL/週（第 2 週から第 4 週）であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.2.3/1）。

2.7.6.31.4.2.7 治験薬投与期間に Hb 値が目標 Hb 値内であった日数の割合

第 52 週までの治験薬投与期間に Hb 値が目標 Hb 値内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）であった日数の割合の平均値（SD）は、モリデュスタット群では 56.97（29.96）%、ダルベポエチン群では 74.90（20.08）%であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.2.3/2）。

2.7.6.31.4.2.8 治験薬投与期間に目標 Hb 値内であった Hb 値のデータ数の割合

第 52 週までの治験薬投与期間に Hb 値が目標 Hb 値内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）であったデータ数の割合の平均値（SD）は、モリデュスタット群では 52.00（27.77）%、ダルベポエチン群では 67.95（19.22）%であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.2.3/3）。

2.7.6.31.4.2.9 赤血球輸血、ESA 投与、又は HIF-PH 阻害薬投与（主たる処方理由を問わない）を少なくとも 1 回受けた被験者の割合

評価期間中又は終了後から治験薬投与期間の終了時までに赤血球輸血、ESA 投与、又は HIF-PH 阻害薬投与（主たる処方理由を問わない）を少なくとも 1 回受けた被験者の割合は、モリデュスタット群で 1.2%（1／82 例）であり、ダルベポエチン群ではいなかった。モリデュスタット群の 1 例は ESA 投与を受けた被験者であり、その処方理由は既往症治療であった。いずれの投与群でも、赤血球輸血又は HIF-PH 阻害薬の投与を受けた被験者はいなかった。

治験薬投与期間の終了時（EOT 来院／PDV）に赤血球輸血、ESA 投与、又は HIF-PH 阻害薬投与（主たる処方理由を問わない）を少なくとも 1 回受けた被験者の割合は、モリデュスタット群 8.5%（7／82 例）、ダルベポエチン群 42.5%（34／80 例）であり、いずれも ESA 投与を受けた被験者であった。その処方理由はいずれの被験者も既往歴治療であった。いずれの投与群でも、赤血球輸血又は HIF-PH 阻害薬の投与を受けた被験者はいなかった。

治験薬投与期間の終了後に赤血球輸血、ESA 投与、又は HIF-PH 阻害薬投与（主たる処方理由を問わない）を少なくとも 1 回受けた被験者の割合は、モリデュスタット群 58.5%（48／82 例）、ダルベポエチン群 28.8%（23／80 例）であった。ESA 投与を少なくとも 1 回受けた被験者の割合は、モリデュスタット群 57.3%（47 例）、ダルベポエチン群 28.8%（23 例）であり、その処方理由はいずれの被験者も既往症治療であった。赤血球輸血を少なくとも 1 回受けた被験者の割合は、モリデュスタット群 3.7%（3 例）であり、ダルベポエチン群ではいなかった。その処方理由は、モリデュスタット群で有害事象が 2 例及び緊急治療が 1 例であった。いずれの投与群でも、HIF-PH 阻害薬の投与を受けた被験者はいなかった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.2.3/4）。

2.7.6.31.4.2.10 各来院時の Hb 値が 13.0g/dL 以上又は 8.0g/dL 未満に該当する被験者の割合

各来院時の Hb 値が 13.0g/dL 以上又は 8.0g/dL 未満に該当する被験者の割合を付表 2.7.6.31.a.1-8 に示した。

第 52 週までの治験薬投与期間中に少なくとも 1 回の来院時の Hb 値が 13.0g/dL 以上であった被験者の割合は、モリデュスタット群 36.6%、ダルベポエチン群 45.0%であった。来院別で Hb 値が 13.0g/dL 以上であった被験者の割合が最も高かったのは、モリデュスタット群では第 20 週（10.8%）であり、ダルベポエチン群では第 16 週（11.5%）であった。

第 52 週までの治験薬投与期間中に少なくとも 1 回の来院時の Hb 値が 8.0g/dL 未満であった被験者の割合は、モリデュスタット群では 2.4%であり、第 4 週及び第 30 週に各 1 例認められ、ダルベポエチン群では認められなかった。

2.7.6.31.4.3 薬物動態及び薬力学的作用の結果（52 週）

2.7.6.31.4.3.1 薬物動態

PKS において、血漿中モリデュスタット濃度の幾何平均（幾何 SD）は、第 24 週の投与前の測定時点（トラフ時、58 例）で 9.999（4.05）μg/L であり、第 52 週の投与後 22 時間の測定時点（トラフ時、53 例）で 5.294（4.85）μg/L であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.4.1/1）。

採血直前のモリデュスタットの用量別に算出した、第 52 週の血漿中モリデュスタット濃度の幾何平均（幾何 SD）は、5mg（4 例）で 1.111（1.70）μg/L、12.5mg（9 例）で 2.051（1.71）μg/L、25mg（13 例）で 8.698（2.02）μg/L、50mg（14 例）で 12.357（1.95）μg/L、75mg（5 例）で 18.498（2.01）μg/L、100mg（2 例）で 19.139（2.16）μg/L、150mg（1 例）で 16.500（-）μg/L、200mg（1 例）で 56.600（-）μg/L であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.4.1/2）。

2.7.6.31.4.3.2 薬力学的作用

PDS において、ベースライン（82 例）の血清中 EPO 濃度の幾何平均（幾何 SD）は、9.805（1.65）IU/L であり、ベースライン値に対する血清中 EPO 濃度の比の幾何平均（幾何 SD）は、第 12 週（5 例）では 3.064（1.43）、第 24 週（57 例）では 1.062（1.49）、第 52 週（53 例）では 0.921（1.55）であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.4.2/2）。

モリデュスタット群における第 24 週（トラフ濃度）及び第 52 週（トラフ濃度）での採血直前のモリデュスタットの用量別に算出した血清中 EPO 濃度の幾何平均には、明らかな用量依存性は認められなかった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.4.2/3）。

2.7.6.31.4.4 安全性の結果（52 週）

2.7.6.31.4.4.1 治験薬の曝露状況

投与期間

第 52 週までの治験薬投与期間の平均値（SD）及び中央値は、モリデュスタット群でそれぞれ 291.3（109.0）日及び 363.0 日、ダルベポエチン群でそれぞれ 335.4（66.8）日及び 364.0 日であった。最初及び最後の治験薬投与日の投与量が 0（mg、μg）であった場合を含めた投与期間の平均値（SD）及び中央値は、モリデュスタット群でそれぞれ 300.9（103.5）日及び 364.0 日、ダルベポエチン群でそれぞれ 340.2（63.2）日及び 364.0 日であった。いずれの投与群でも、治験薬の投与期間が 336 日間以上〔最初及び最後の治験薬投与日の投与量が 0（mg、μg）であった場合を含む〕であった被験者が大半を占めた〔モリデュスタット群 54／82 例（65.9%）、ダルベポエチン群 67／79 例（84.8%）〕（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.1.5/1）。

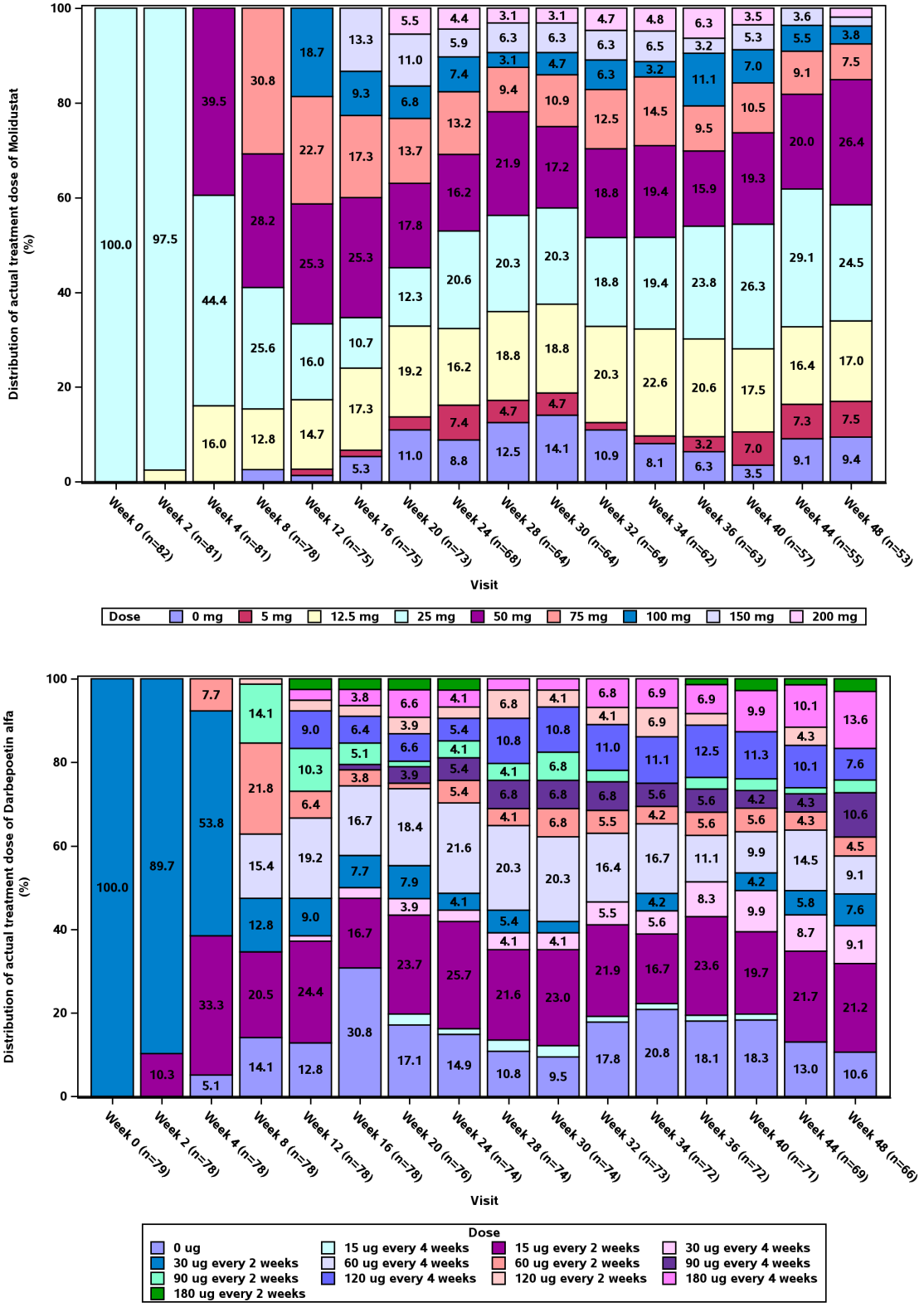
総投与量

第 52 週までのモリデュスタットの総投与量の平均値（SD）は 13626.3（10121.9）mg であり、1 日あたりの平均投与量の平均値（SD）（最初及び最後の治験薬投与日の投与量が 0mg であった場合を含む）は 46.30（30.64）mg/日であった。

第 52 週までのダルベポエチン アルファの総投与量の平均値（SD）は 891.3（667.4）μg であり、1 週あたりの平均投与量の平均値（SD）（最初及び最後の治験薬投与日の投与量が 0μg であった場合を含む）は 18.32（12.87）μg/週であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.1.5/2、14.1.5/3）。

用量分布

各来院時におけるモリデュスタット及びダルベポエチン アルファの用量分布を図 2.7.6.31-11 に示す。



Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/ Figure 14.1.5/1

図 2.7.6.31-11 各来院時におけるモリデュスタット（上段）及びダルベポエチン アルファ（下段）の用量分布（52 週、SAF）

2.7.6.31.4.4.2 有害事象の要約

第 52 週までの TEAE の要約を表 2.7.6.31-21 に示す。

TEAE は、モリデュスタット群 77／82 例（93.9%）及びダルベポエチン群 74／79 例（93.7%）に発現した。治験薬と関連のある TEAE は、それぞれ 19.5%及び 3.8%に認められた。ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、高度の TEAE は、それぞれ 17.1%及び 7.6%で認められた。死亡に至った TEAE は、モリデュスタット群 2 例（2.4%）で、ダルベポエチン群では認められなかった。重篤な TEAE は、それぞれ 35.4%及び 34.2%に発現した。治験薬の投与中止に至った TEAE は、それぞれ 15.9%及び 3.8%で認められた。

表 2.7.6.31-21 TEAE の要約（52 週、SAF）

	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=79 (100%)	Total N=161 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events			
Any AE	77 (93.9%)	74 (93.7%)	151 (93.8%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	45 (54.9%)	50 (63.3%)	95 (59.0%)
MODERATE	18 (22.0%)	18 (22.8%)	36 (22.4%)
SEVERE	14 (17.1%)	6 (7.6%)	20 (12.4%)
Any study drug-related AE	16 (19.5%)	3 (3.8%)	19 (11.8%)
Maximum intensity for study drug related AE			
MILD	12 (14.6%)	3 (3.8%)	15 (9.3%)
MODERATE	3 (3.7%)	0	3 (1.9%)
SEVERE	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Any AE related to procedures required by the protocol	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Any AE leading to discontinuation of study drug	13 (15.9%)	3 (3.8%)	16 (9.9%)
Any AE leading to dose interruption	9 (11.0%)	0	9 (5.6%)
Any SAE	29 (35.4%)	27 (34.2%)	56 (34.8%)
Any study drug-related SAE	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Any SAE leading to discontinuation of study drug	6 (7.3%)	3 (3.8%)	9 (5.6%)
AE with outcome death	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)

Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.1/2

2.7.6.31.4.4.3 有害事象

第 52 週までの、いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の TEAE を表 2.7.6.31-22 に、すべての TEAE を付表 2.7.6.31.a.1-9 に、治験薬と関連のある TEAE を付表 2.7.6.31.a.1-10 に示した。

モリデュスタット群で最もよくみられた TEAE は上咽頭炎 26 例（31.7%）であり、次いで慢性腎臓病が 16 例（19.5%）、便秘、挫傷及び高カリウム血症が各 10 例（12.2%）に認められた。ダルベポエチン群で最もよくみられた TEAE は上咽頭炎 21 例（26.6%）であり、次いで慢性腎臓病及び高カリウム血症が各 9 例（11.4%）、便秘が 8 例（10.1%）に認められた。

モリデュスタット群で最もよくみられた治験薬と関連のある TEAE は、鉄欠乏及び間質性肺疾患が各 2 例（2.4%）であり、その他の事象は各 1 例に認められた。ダルベポエチン群では 2 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE は認められなかった。

モリデュスタット群で 2 例以上にみられた高度の TEAE は、慢性腎臓病 7 例（8.5%）であり、その他の事象は各 1 例に認められた。ダルベポエチン群では 2 例以上に発現した高度の TEAE は認められなかった。（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.1/24）。

表 2.7.6.31-22 いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の TEAE の発現例数及び発現割合（52 週、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	MedDRA-J	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=79 (100%)	Total N=161 (100%)
Eye disorders	眼障害			
Cataract	白内障	1 (1.2%)	6 (7.6%)	7 (4.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Constipation	便秘	10 (12.2%)	8 (10.1%)	18 (11.2%)
Dental caries	齲歯	1 (1.2%)	4 (5.1%)	5 (3.1%)
Diarrhoea	下痢	8 (9.8%)	3 (3.8%)	11 (6.8%)
Nausea	悪心	6 (7.3%)	4 (5.1%)	10 (6.2%)
Stomatitis	口内炎	1 (1.2%)	4 (5.1%)	5 (3.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態			
Pyrexia	発熱	1 (1.2%)	5 (6.3%)	6 (3.7%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症			
Bronchitis	気管支炎	5 (6.1%)	3 (3.8%)	8 (5.0%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	26 (31.7%)	21 (26.6%)	47 (29.2%)
Pneumonia	肺炎	6 (7.3%)	2 (2.5%)	8 (5.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症			
Contusion	挫傷	10 (12.2%)	3 (3.8%)	13 (8.1%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害			
Hyperkalaemia	高カリウム血症	10 (12.2%)	9 (11.4%)	19 (11.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害			
Back pain	背部痛	8 (9.8%)	3 (3.8%)	11 (6.8%)
Muscle spasms	筋痙縮	2 (2.4%)	5 (6.3%)	7 (4.3%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害			
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	16 (19.5%)	9 (11.4%)	25 (15.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Cough	咳嗽	2 (2.4%)	4 (5.1%)	6 (3.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害			
Eczema	湿疹	3 (3.7%)	4 (5.1%)	7 (4.3%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置			
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	3 (3.7%)	5 (6.3%)	8 (5.0%)
Vascular disorders	血管障害			
Hypertension	高血圧	8 (9.8%)	4 (5.1%)	12 (7.5%)

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

2.7.6.31.4.4.4 死亡

死亡については 2.7.6.31.2.4.4 参照。

2.7.6.31.4.4.5 重篤な有害事象

第 52 週までの重篤な TEAE を付表 2.7.6.31.a.1-11 に示した。

重篤な TEAE は、モリデュスタット群 29 例（35.4%）及びダルベポエチン群 27 例（34.2%）に発現した。2 例以上に発現した重篤な TEAE は、モリデュスタット群では慢性腎臓病 13 例（15.9%）、動静脈瘻手術 3 例（3.7%）、肺炎、シャント閉塞及び間質性肺疾患が各 2 例（2.4%）であり、ダルベポエチン群では慢性腎臓病 8 例（10.1%）、動静脈瘻手術 5 例（6.3%）、鼠径ヘルニア、肺炎、白内障手術及び携行式腹膜カテーテル挿入が各 2 例（2.5%）であった。モリデュスタット群で認められた治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE は、間質性肺疾患 2 例、急性心筋梗塞、胃癌、うっ血性心不全、及び慢性腎臓病が各 1 例であり、ダルベポエチン群では急速進行性糸球体腎炎、痛風性関節炎及び慢性腎臓病が各 1 例であった（5.3.5.1.9 PH-41089/ Table 14.3.2/3）。

治験薬と関連のある重篤な TEAE は、モリデュスタット群の 2 例に認められた間質性肺疾患であり、ダルベポエチン群では認められなかった（5.3.5.1.9 PH-41089/ Table 14.3.1.1/32）。

2.7.6.31.4.4.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.31.4.4.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

第 52 週までに、治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット群 13 例（15.9%）及びダルベポエチン群 3 例（3.8%）に発現した。治験薬の投与中止に至った TEAE のうち、2 例以上に発現した事象はモリデュスタット群では間質性肺疾患 2 例（2.4%）であり、ダルベポエチン群では認められなかった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.1/20）。

治験薬と関連のある治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット群の 6 例（7.3%）に発現し、ダルベポエチン群では認められなかった。該当する事象は、間質性肺疾患 2 例、心嚢液貯留、下痢、悪心、嘔吐、倦怠感、胸水、及び蕁麻疹が各 1 例であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.1/22）。

2.7.6.31.4.4.6.2 治験薬の投与中断に至った有害事象

第 52 週までに、治験薬の投与中断に至った TEAE は、モリデュスタット群の 9 例（11.0%）に発現し、ダルベポエチン群では認められなかった。治験薬の投与中断に至った TEAE のうち、モリデュスタット群の 2 例以上に発現した事象は、食欲減退及び慢性腎臓病が各 2 例（2.4%）であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.1/19）。

2.7.6.31.4.4.6.3 特に注目すべき有害事象として報告された事象

特に注目すべき有害事象として報告された治験薬投与後の有害事象は、モリデュスタット群 7 例（8.5%）及びダルベポエチン群 2 例（2.5%）に認められた。特に注目すべき有害事象のカテゴリー別では、モリデュスタット群で「心筋梗塞」（基本語：急性心筋梗塞 1 例、心筋梗塞 1 例）2 例（2.4%）、「脳卒中（虚血性、出血性及び分類不能）及び一過性脳虚血発作」（脳梗塞）3 例（3.7%）、「不安定狭心症」（急性冠動脈症候群）1 例（1.2%）、「その他」（播種性血管内凝固、敗血症性ショック、自殺既遂及び間質性肺疾患各 1 例）3 例（3.7%）が認められ、ダルベポエチン群で「脳卒中（虚血性、出血性及び分類不能）及び一過性脳虚血発作」（基本語：一過性脳虚血発作）1 例（1.3%）、「転帰が死亡となった有害事象」などを含む「その他」

（溺死[i]）1 例（1.3%）が認められた（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.1/9）。このうち、第 36 週以降に発現した事象は、ダルベポエチン群の一過性脳虚血発作 1 例であった。

特に注目すべき有害事象として報告された治験薬投与後の有害事象のうち、治験薬との関連ありと判断された事象は、モリデュスタット群の 1 例（1.2%）に認められた間質性肺疾患であり、ダルベポエチン群では認められなかった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.1/14）。

特に注目すべき有害事象として報告された治験薬投与後の有害事象のうち、中央判定委員が治験実施計画書で規定した臨床イベントと判定した事象は、モリデュスタット群 7 例（8.5%）及びダルベポエチン群 2 例（2.5%）に認められた。中央判定委員が判定した治験薬投与後の有害事象は、モリデュスタット群では、心血管系の死亡、原因不明の死亡及び非心血管系の死亡が各 1 例（1.2%）、心筋梗塞 2 例（2.4%）、確定診断されていない不安定狭心症 1 例（1.2%）、虚血性脳卒中 2 例（2.4%）、出血性脳卒中 1 例（1.2%）であり、ダルベポエチン群では、非心血管系の死亡 [i] 及び一過性脳虚血発作が各 1 例（1.3%）であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.1/35）。このうち、第 36 週以降に発現した事象は、ダルベポエチン群の一過性脳虚血発作 1 例であった。

2.7.6.31.4.4.6.4 MACE

特に注目すべき有害事象の定義に合致して治験責任（分担）医師から報告され、中央判定委員が判定した治験薬投与後の有害事象のうち、「MACE」の定義に該当した事象（原因不明の死亡を含む MACE）は、モリデュスタット群 6 例（7.3%）に認められ、ダルベポエチン群では認められなかった [i]。モリデュスタット群で認められた MACE は、原因不明の死亡 1 例（1.2%）、心血管死 1 例（1.2%）、心筋梗塞 2 例（2.4%）、虚血性脳卒中 2 例（2.4%）、梗塞後の出血性変化を伴う虚血性脳卒中 1 例（1.2%）であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Supplement 1 Table 1.3/10）。第 36 週以降、新たな MACE は認められなかった。

2.7.6.31.4.4.6.5 腎機能低下に関する有害事象

第 52 週までに、腎機能低下に関する TEAE は、モリデュスタット群 30 例（36.6%）及びダルベポエチン群 22 例（27.8%）に認められた。モリデュスタット群で最もよくみられた腎機能低下に関する TEAE は慢性腎臓病 16 例（19.5%）であり、次いで高カリウム血症が 10 例（12.2%）、急性腎障害が 3 例（3.7%）、血中クレアチニン増加が 2 例（2.4%）に認められ、その他の事象は各 1 例に認められた。ダルベポエチン群で最もよくみられた腎機能低下に関する TEAE は慢性腎臓病及び高カリウム血症が各 9 例（11.4%）であり、その他の事象は各 1 例に認められた（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.2/65）。

治験薬と関連のある腎機能低下に関する TEAE は、いずれの投与群でも認められなかった。治験薬の投与中止に至った腎機能低下に関する TEAE は、モリデュスタット群 2 例（2.4%）及びダルベポエチン群 2 例（2.5%）に認められた（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.2/64）。

腎機能低下に関する重篤な TEAE は、モリデュスタット群 14 例（17.1%）及びダルベポエチン群 10 例（12.7%）に認められた。2 例以上に発現した腎機能低下に関する重篤な TEAE は、いずれの投与群でも慢性腎臓病であり、モリデュスタット群 13 例（15.9%）及びダルベポエチン群 8 例（10.1%）に認められた（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.2/67）。

---

[i] 第 36 週までにダルベポエチン群の 1 例に報告された死亡は、剖検の結果、事象名が溺死に変更され、中央判定委員による判定結果が原因不明の死亡から非心血管系の死亡に変更されたため、52 週解析では MACE の定義に該当しなかった。

2.7.6.31.4.4.7 臨床検査

いずれの投与群でも、安全性に関する臨床検査項目において、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（5.3.5.1.9 PH-41089/Section 10.5.2）。

2.7.6.31.4.4.8 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

バイタルサイン

いずれの投与群でも、収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の平均値の推移に一定の傾向はみられず、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（付図 2.7.6.31.a.1-2、付図 2.7.6.31.a.1-3、付図 2.7.6.31.a.1-4）。心電図パラメータについて、いずれの投与群でも、臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった（5.3.5.1.9 PH-41089/Section 10.6.2）。

眼科検査

いずれの投与群でも、眼科検査の各項目（眼科医による眼底検査、前眼部検査及び眼圧測定）において、ベースラインと第 24 週、第 52 週又は投与中止時の検査結果に、明らかな違いは認められなかった（5.3.5.1.9 PH-41089/Section 10.6.3）。

2.7.6.31.4.5 探索的評価項目の結果（52 週）

2.7.6.31.4.5.1 末期腎不全への移行

ベースラインより後のいずれかの来院時の eGFR が 15mL/min/1.73m^2 未満であった被験者の割合は、モリデュスタット群 62.2%（51 例）及びダルベポエチン群 51.9%（41 例）であった。また、ベースライン時の eGFR は 15mL/min/1.73m^2 以上であったが、ベースラインより後のいずれかの来院時の eGFR が 15mL/min/1.73m^2 未満であった被験者の割合は、それぞれ 41.5%（22 例）及び 28.3%（15 例）であった。維持透析への移行のため試験を中止した被験者はそれぞれ 12.2%（10 例）及び 8.9%（7 例）であった（5.3.5.1.9 PH-41089/ Table 14.5.1/1）。

2.7.6.31.4.5.2 腎機能に関するパラメータ

UACR のベースライン時の平均値（SD）は、モリデュスタット群 1411.95（1595.99）mg/g、ダルベポエチン群 1196.46（1656.59）mg/g であった。ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、第 36 週ではそれぞれ 714.61（1400.62）mg/g 及び 550.74（1066.67）mg/g であり、第 52 週ではそれぞれ 109.16（1212.39）mg/g 及び 294.65（882.84）mg/g であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.5.2/1）。

血清クレアチニンのベースライン時の平均値（SD）は、モリデュスタット群 2.908（1.187）mg/dL、ダルベポエチン群 2.739（1.379）mg/dL であった。ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、第 36 週ではそれぞれ 0.724（0.935）mg/dL 及び 0.556（1.076）mg/dL であり、第 52 週ではそれぞれ 1.070（1.517）mg/dL 及び 0.828（1.361）mg/dL であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.5.2/2）。

シスタチン C のベースライン時の平均値（SD）は、モリデュスタット群 2967.4（876.8）μg/L、ダルベポエチン群 2684.9（933.2）μg/L であった。ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、第 36 週ではそれぞれ 350.6（474.6）μg/L 及び 284.7（531.3）μg/L であり、第 52 週ではそれぞれ 515.3（548.1）μg/L 及び 385.7（596.2）μg/L であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.5.2/3）。

eGFR のベースライン時の平均値（SD）は、モリデュスタット群 19.037（8.516）mL/min/1.73m^2、ダルベポエチン群 22.241（12.005）mL/min/1.73m^2 であった。ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、第 36 週ではそれぞれ－2.667（3.694）mL/min/1.73m^2 及び－1.792（4.785）mL/min/1.73m^2 であり、第 52 週ではそれぞれ－4.057（4.761）mL/min/1.73m^2 及び－2.646（4.699）mL/min/1.73m^2 であった（5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.5.2/4）。

2.7.6.31.5 結論（52 週）

有効性評価の結果から 36 週解析結果と同様に、モリデュスタットの Hb 値の改善維持効果が示された。

TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合は、モリデュスタット群とダルベポエチン群で同程度であった。慢性腎臓病の TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合は、ダルベポエチン群に比べモリデュスタット群で高かった。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、ダルベポエチン群に比べモリデュスタット群で高かったが、特定の傾向はみられなかった。投与群間での発現割合の違いは死亡（モリデュスタット群：3/82 例、ダルベポエチン群：1/79 例）及び特に注目すべき有害事象（それぞれ 7 例、2 例）でもみられた。モリデュスタット群では、転帰が死亡となった有害事象を含むすべての特に注目すべき有害事象は、モリデュスタットよりもむしろ患者背景（例えば既往歴）に起因する可能性が高いと考えられ、間質性肺疾患を除くすべての特に注目すべき有害事象は、治験責任（分担）医師によりモリデュスタットとの関連なしと判断された。ベースラインでの収縮期血圧、eGFR 及び慢性腎臓病の重症度に投与群間で差異がみられ、これらが死亡や特に注目すべき有害事象の発現割合の違いに影響している可能性が考えられる。